

Aus der Klinik für Augenheilkunde

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Walter Sekundo

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Das diabetische Makulaödem - Patientenkollektiv und Behandlungsrealität  
in einem Universitätsklinikum**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Anna Mareike Eder aus Hamburg

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am  
26. Januar 2024:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. med. Stephan Schulze

1.Korreferent: PD Dr. med. Achim Fieß



# Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	
1.1 Abkürzungsverzeichnis	4
1.2 Abbildungsverzeichnis	6
1.3 Tabellenverzeichnis	8
2. Einleitung	9
2.1 Epidemiologie	9
2.2 Anatomie des Auges	10
2.2.1 Die Netzhaut	10
2.2.2 Die Makula	11
2.3 Pathophysiologie des diabetischen Makulaödems	12
2.4 Das klinisch signifikante Makulaödem	12
2.5 Risikofaktoren	13
2.6 Therapie und Injektionsschemata	13
2.6.1 VEGF-Inhibitoren	15
2.6.2 Steroid-Implantate	17
2.7 Evidenzlage	20
2.8 Fragestellung	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Erhobene Daten	23
3.3 In- und Exklusionskriterien	26
3.4 Statistik	28
3.5 Multiple lineare Regressionsanalyse	29
4. Ergebnisse	31
4.1 Demographische Daten des Patientenguts	31

4.2	Erster Besuch der Augenklinik des UKGMs, Standort Marburg	34
4.3	HbA1c-Werte	35
4.4	Ausgangswerte von Visus und zentraler Netzhautdicke	36
4.4.1	Visus	36
4.4.2	Zentrale Netzhautdicke	37
4.5	Vorbehandlung	38
4.5.1	Vorbehandlung - HbA1c-Gruppen	41
4.5.2	Vorbehandlung - Ausgangsvisus	42
4.5.3	Vorbehandlung - Ausgangswert zentrale Netzhautdicke	43
4.6	Behandlung im Untersuchungszeitraum	44
4.6.1	Intravitreale Injektionen	44
4.6.2	Erste Injektion	49
4.6.3	Weitere Behandlungen	51
4.7	Behandlungsadhärenz	51
4.8	Zeit zwischen Injektionen-Anti-VEGF-Inhibitoren	52
4.9	Anatomischer und funktioneller Outcome	53
4.9.1	Visusänderung	53
4.9.1.1	Ausgangsvisus	56
4.9.1.2	Medikamente	60
4.9.2	Änderung der zentralen Netzhautdicke	63
4.9.2.1	Ausgangs-Netzhautdicke	65
4.9.2.2	Medikamente	67
4.10	Analyse der Regressionsrechnungen	68
5.	Diskussion	72
5.1	Patientenkollektiv	72
5.1.1	Demografische Daten	72
5.1.2	Vorbehandlung	73
5.1.3	HbA1c-Wert	74
5.1.4	Ausgangsvisus	75
5.1.5	Zentrale Netzhautdicke	76

5.2	Behandlung im beobachteten Zeitraum	76
5.2.1	Verabreichte Injektionen	76
5.2.2	Zeit zwischen Injektionen	78
5.3	Ergebnisse	80
5.3.1	Visus	80
5.3.2	Zentrale Netzhautdicke	82
5.4	Bewertung der Ergebnisse	82
5.5	Ergebnisse der Regressionsrechnungen	84
5.5.1	Einfluss auf die Visusänderung	84
5.5.2	Entwicklung der zentralen Netzhautdicke	87
5.5.3	Injektionsanzahl	87
5.6	Bewertung der Arbeit	88
6.	Zusammenfassung	91
7.	Summary	93
8.	Literaturverzeichnis	95
9.	Anhang	102
9.1	Lebenslauf	102
9.2	Verzeichnis der akademischen Lehrer	103
9.3	Danksagung	104

# 1. Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

## 1.1 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
AV	Ausgangsvisus
B	Regressionskoeffizient
BCVA	Best corrected visual acuity (Visus bei bestmöglicher Korrektur)
CRT	Central retinal thickness (zentrale Netzhautdicke)
CSME	Clinically significant macular edema (klinisch signifikantes Makulaödem)
DM	Diabetes mellitus
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DR	Diabetische Retinopathie
EMA	European Medicines Agency
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
ICD-10-GM	International classification of diseases, 10 <sup>th</sup> Revision, German Modification
IVOM	Intravitreale operative Medikamentenapplikation
LogMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungs winkels
NH	Netzhaut
OCT	Optische Kohärenztomographie
p	p-Wert
PID	Persönliche Identifikationsnummer
PpV	Pars-plana-Vitrektomie
PRN	Pro-re-nata
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß

RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RT	Retinal thickness (Netzhautdicke)
RWS	Real-World-Studie
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard error (Standardfehler)
T&E	Treat-and-extend
U	Teststatistik Mann-Whitney-U-Test
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
$\chi^2$	Chi-Quadrat
$\beta$	Standardisierter Koeffizient $\beta$

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverteilung des Patientenguts	31
Abbildung 2: Altersverteilung alle Patienten	32
Abbildung 3: Altersverteilung männliche Patienten	33
Abbildung 4: Altersverteilung weibliche Patienten	34
Abbildung 5: Zeitpunkt des ersten Besuchs der Augenklinik Marburg	35
Abbildung 6: HbA1c-Gruppen	36
Abbildung 7: Verteilung vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Augen	38
Abbildung 8: Art der Vorbehandlung	39
Abbildung 9: Vorbehandlung - IVOM-Kombinationen	40
Abbildung 10: Art der Vorbehandlung nach HbA1c-Gruppen	41
Abbildung 11: Art der Vorbehandlung nach Ausgangsvisus	42
Abbildung 12: Art der Vorbehandlung nach Ausgangs-CRT-Wert	43
Abbildung 13: Verteilung der Injektionen gesamt	45
Abbildung 14: Medikamentenverteilung Injektionen VEGF-Inhibitoren	45
Abbildung 15: Medikamentenverteilung Injektionen Steroide	46
Abbildung 16: Übersicht verabreichte Injektionen alle Augen	47
Abbildung 17: Übersicht verabreichte Injektionen – Anti-VEGF	48
Abbildung 18: Übersicht verabreichte Injektionen – Steroide	49
Abbildung 19: Monatsverteilung erste Injektion im Jahr 2017	50
Abbildung 20: Monatsverteilung erste Injektion im Jahr 2018	50
Abbildung 21: Behandlungsadhärenz der Patienten	52

Abbildung 22: Zeit zwischen den Injektionen bei Behandlung mit VEGF-Inhibitoren	53
Abbildung 23: Durchschnittliche Visusänderung aller Augen zwischen erstem und letztem Visus	54
Abbildung 24: Visusänderung aller Augen zwischen erstem und letztem Visus – einzelne Werte	55
Abbildung 25: Visusänderung gruppiert nach EDTRS-Buchstaben	56
Abbildung 26: Visusänderung gruppiert nach Ausgangsvisus	57
Abbildung 27: Visusänderung gruppiert nach Ausgangsvisus – Verteilung	59
Abbildung 28: Visusänderung gruppiert nach verabreichten Medikamenten	60
Abbildung 29: Visusänderung gruppiert nach verabreichten Medikamenten – Verteilung	61
Abbildung 30: Durchschnittliche Änderung der zentralen NH-Dicke	63
Abbildung 31: Änderung der zentralen NH-Dicke – Übersicht Verteilung einzelner Werte	64
Abbildung 32: Änderung der zentralen NH-Dicke– gruppiert nach Ausgangsdicke	65
Abbildung 33: Änderung der zentralen NH-Dicke – gruppiert nach verabreichten Medikamenten	67

### 1.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der Studien mit unterschiedlichen Therapieschemata	19
Tabelle 2: Verteilung der Visusänderung gruppiert nach Ausgangsvisus	58
Tabelle 3: Verteilung der Visusänderung gruppiert nach verabreichtem Medikament	61
Tabelle 4: Einfluss ausgewählter Variablen auf die CRT-Differenz	68
Tabelle 5: Einfluss ausgewählter Variablen auf die Visusdifferenz	69
Tabelle 6: Einfluss ausgewählter Variablen auf die Injektionsanzahl	70

## **2. Einleitung**

Die diabetische Retinopathie (DR) ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für eine Erblindung im erwerbsfähigen Alter [92].

Dabei ist das diabetische Makulaödem (DMÖ) die Hauptursache für den Visusverlust bei der DR [53].

### **2.1 Epidemiologie**

Diabetes mellitus (DM) ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch eine Hyperglykämie gekennzeichnet ist und mit vielen Folgeerkrankungen einhergehen kann [1]. Die DR ist dabei die häufigste mikrovaskuläre Komplikation des DM [7].

Eine Analyse verschiedener Studien im Zeitraum von 1980-2008 geht von einer Prävalenz der DR von 34,6 % sowie einer Prävalenz des DMÖs von 6,81 % unter allen Diabetikern weltweit aus [92].

Nach Daten des Robert-Koch-Institutes lag die Prävalenz bekannter Diabeteserkrankungen im Jahre 2010 in den Altersgruppen von 18-79 Jahren bei 7,2 %. Weitere 2 % seien außerdem von einem bis dahin unerkannten Diabetes mellitus betroffen [72].

Laut einer Studie basierend auf den Daten 65 Millionen gesetzlich Krankenversicherter in Deutschland kann davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz der Diabeteserkrankungen in Deutschland noch weiter steigen wird [82].

Dieser Trend bildet sich auch weltweit ab. Nach Daten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) waren im Jahr 2000 171 Millionen Menschen weltweit an DM erkrankt. Diese Zahl soll bis 2030 voraussichtlich auf 366 Millionen ansteigen [91].

Mit der steigenden Prävalenz der Diabeteserkrankungen steigt voraussichtlich auch die Prävalenz des DMÖs. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer adäquaten augenärztlichen Behandlung dieser Erkrankung, um einen Visusverlust bei betroffenen Patienten so weit wie möglich zu verhindern.

## **2.2 Anatomie des Auges**

Das menschliche Auge besteht aus dem Augapfel (Bulbus oculi), dem Sehnerv (Nervus opticus) und den Anhangsgebilden bestehend aus Bindehaut (Konjunktiva), Lidern (Palpebrae) und Tränenorganen. Der Augapfel liegt umgeben von Fett- und Fasziengewebe in der knöchernen Orbitahöhle. Den Augapfelinhalt bilden die vordere und die hintere Augenkammer, die Regenbogenhaut (Iris), der Ziliarkörper (Strahlenkörper), die Linse und der Glaskörper. Die Hülle des Augapfels setzt sich aus drei unterschiedlichen Schichten zusammen: der äußeren Tunica fibrosa bulbi, welche aus Hornhaut (Cornea) und Lederhaut (Sklera) besteht und die äußere Hülle des Auges bildet, gefolgt von der mittleren Tunica vasculosa bulbi, der Gefäßschicht, bestehend aus Regenbogenhaut, Ziliarkörper und Aderhaut (Choroidea) und der inneren Tunica interna bulbi, gebildet von der Netzhaut (Retina) [43].

### **2.2.1 Die Netzhaut**

Die Netzhaut (NH) ist beim Menschen für die visuelle Wahrnehmung zuständig. Sie besteht aus einer Pars caeca, dem lichtunempfindlichen Teil, und einer Pars optica, dem lichtempfindlichen Teil. Die Pars caeca ist der vordere Teil der Retina, die Pars optica der hintere. Die Pars caeca besteht lediglich aus Pigmentepithel. Die Pars optica hingegen setzt sich zusammen aus einem Stratum pigmentosum, welches die äußere Schicht zur Aderhaut hin bildet und ebenfalls aus Pigmentepithel besteht und aus einem Stratum nervosum, welches die innere Schicht bildet. Das Stratum nervosum besteht aus drei hintereinandergeschalteten Neuronen, welche die ersten drei Neurone der Sehbahn bilden: die Fotorezeptorzellen, die Bipolarzellen und die Ganglienzellen. Außerdem gibt es

noch Interneurone (Horizontalzellen und amakrine Zellen), die für die horizontale Signalverarbeitung wichtig sind. Den äußersten Teil des Stratum nervosum zur Choroidea hin bilden dabei die Fotorezeptorzellen. Es gibt zwei Arten von Rezeptorzellen: Stäbchen, welche sich vorwiegend in der Netzhautperipherie befinden, eine hohe Lichtempfindlichkeit haben und für das Schwarz-Weiß-Sehen sowie für das Dämmerungssehen zuständig sind, und Zapfen, welche sich vorwiegend in der zentralen Netzhaut befinden, eine geringere Lichtempfindlichkeit aufweisen, dafür aber eine höhere räumliche Auflösung besitzen und für das Farbsehen und das Sehen bei Tageslicht zuständig sind. Bei den Fotorezeptorzellen beginnt die Signalverarbeitung eines Lichtreizes, welcher auf das Auge trifft. Über sie wird der optische Reiz über die verschiedenen Neurone weitergeleitet bis zu den Ganglienzellen. Diese bilden die innere Schicht des Stratum nervosum zum Glaskörper hin. Ihre Axone ziehen zur Papille, von wo aus sie dann den Sehnerv bilden, welcher die Signale an die Sehzentren des Gehirns weiterleitet. Die Papille bildet dabei den sogenannten „blinden Fleck“ im Gesichtsfeld, da sich an dieser Stelle der Netzhaut, am Ort des Sehnervenaustritts, keine Fotorezeptorzellen befinden [43].

### **2.2.2 Die Makula**

Besonders hervorzuheben ist die Macula lutea (gelber Fleck) mit der Fovea centralis. Die Macula lutea ist ein ovales Feld der Pars optica der Netzhaut, welches im Zentrum die Fovea centralis enthält. Diese ist der Punkt des schärfsten Sehens. Es handelt sich um ein gefäßfreies, grubenförmig eingesenktes Areal im Bereich der Makula. Die Grube selbst ist die Foveola. Sie enthält nur Fotorezeptorzellen, und zwar ausschließlich Zapfen. Die nachgeschalteten Neurone sind dabei, anders als in den anderen Netzhautbereichen, ringförmig zur Seite verlagert, sodass keine Streuung des einfallenden Lichts durch sie entsteht. Zusätzlich ist jeder Zapfen der Foveola mit nur einer bipolaren Zelle und einer Ganglienzelle verschaltet. In den übrigen Arealen der Netzhaut konvergieren viele Zapfen auf nur eine Ganglienzelle. Durch diese Gegebenheiten ist das Auflösungsvermögen des Auges an der Fovea besonders hoch. Schädigungen der Netzhaut in diesem Bereich haben deshalb eine große Auswirkung auf die Sehschärfe [43].

### **2.3 Pathophysiologie des diabetischen Makulaödems**

Beim DMÖ kommt es durch erhöhte Blutzuckerspiegel zu Veränderungen der kleinen Blutgefäße der Netzhaut, was bei diesen zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und zu einem Durchbruch der Blut-Retina-Schranke mit einem Austritt von extrazellulärer Flüssigkeit und Proteinen in die Makula und einer dadurch bedingten Makulaschwellung führen kann [21,43]. An diesem Prozess sind unter anderem Wachstumsfaktoren (VEGF), Zytokine und Entzündungsreaktionen beteiligt [65,79].

### **2.4 Das klinisch signifikante Makulaödem**

Von einem klinisch signifikanten Makulaödem (CSMÖ) spricht man, wenn ein DMÖ zu einer Sehverschlechterung geführt hat oder droht, zu einer Sehverschlechterung zu führen. Dabei wird die Diagnose klinisch anhand eines der folgenden Kriterien erfüllt:

1. Eine Netzhautverdickung  $\leq 500 \mu\text{m}$  vom Zentrum der Makula entfernt.
2. Lipidablagerungen (harte Exsudate)  $\leq 500 \mu\text{m}$  vom Zentrum der Makula entfernt, wenn sie mit einer Netzhautverdickung assoziiert sind.
3. Eine Netzhautverdickung von der Größe mindestens eines Papillendurchmessers in einem Abschnitt der Netzhaut, welcher sich innerhalb eines Papillendurchmessers zum Zentrum der Makula befindet [28,43].

## **2.5 Risikofaktoren**

Als wichtigster, aber nicht modifizierbarer Risikofaktor für die Entstehung und die Progression okulärer Komplikationen bei Diabetikern gilt die Erkrankungsdauer. Eine längere Dauer der Diabeteserkrankung ist assoziiert mit einer erhöhten Prävalenz okulärer Komplikationen [65,79].

Der Blutzuckerspiegel gilt als der wichtigste modifizierbare Risikofaktor. Es konnte in mehreren Untersuchungen festgestellt werden, dass die Reduktion des HbA1c-Wertes auf Werte  $\leq 7\%$  das Risiko der Entstehung und der Progression diabetischer Augenerkrankungen signifikant senkt [65,79]. Andere Quellen empfehlen sogar einen HbA1c-Wert  $< 6,5\%$  [43].

Auch hormonelle Veränderungen in der Schwangerschaft können die Entstehung und die Progression diabetischer Augenerkrankungen begünstigen. Zusätzliche Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie und Rauchen [43,65,79].

## **2.6 Therapie und Injektionsschemata**

Nach der Etablierung der Lasertherapie zur Behandlung des DMÖs durch die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), galt diese lange Zeit als Standardtherapie. Diese randomisierte Studie aus dem Jahr 1985 zeigte, dass die fokale Laserkoagulation das Risiko eines Visusverlustes bei DMÖ-Patienten reduziert und die Chance auf eine Visusverbesserung erhöht [28].

Seitdem konnten verschiedene Studien zeigen, dass vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) pathophysiologisch eine große Rolle bei der Erhöhung der Gefäßpermeabilität der Netzhautgefäße spielen. Dies kann zur Entstehung eines DMÖs führen. Weiterhin korreliert die VEGF-Konzentration im diabetischen Auge signifikant mit der Schwere des Ödems. Diese Beobachtungen haben maßgeblich dazu beigetragen, dass die Therapie mit intravitrealen VEGF-Inhibitoren zur Behandlung des DMÖs an Bedeutung gewonnen hat. Hierbei werden VEGF-Inhibitoren unter Lokalanästhesie intravitreal, also in den Glaskörper hinein, injiziert [3,7,37].

Als VEGF-Inhibitoren werden dabei aktuell drei Substanzen im klinischen Alltag eingesetzt: Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Schweiz), Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>, Bayer, Leverkusen, Deutschland) und Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>, Genentech Inc., San Francisco, CA, USA). Ranibizumab ist seit 2011 von der European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung des DMÖs zugelassen, Aflibercept seit 2014. Für Bevacizumab besteht bis heute noch keine Zulassung zur Behandlung des DMÖs, es kann somit nur als off-label Medikament verwendet werden [54].

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit des DMÖs stellt die intravitreale Injektion von Steroiden dar. Diese basiert auf der Erkenntnis, dass inflammatorische Prozesse im Auge zur Entwicklung eines DMÖs beitragen. Die anti-inflammatorische Wirkung von Steroiden kann dem entgegenwirken [11].

Ein Wirkstoff ist dabei Dexamethason, welcher in Form eines Implantats (Ozurdex<sup>®</sup>, Allergan Inc., Irvine, Kalifornien, USA) in den Augapfel injiziert wird und 700 µg Dexamethason über einen Zeitraum von  $\leq$  sechs Monaten nach und nach abgibt [8]. Seit 2014 ist dieses Kortikosteroid-Implantat von der EMA zur Behandlung des DMÖs bei pseudophaken Augen, also Augen, die eine Kunstlinse implantiert bekamen [36], und bei Patienten, welche auf andere Therapien nicht ausreichend reagiert haben oder als nicht passend für diese angesehen werden, zugelassen [30]. Diese Empfehlung basiert unter anderem darauf, dass sich bei 87 % der Patienten, die noch ihre körpereigene Linse hatten und in der Zulassungsstudie mit einem Dexamethason-Implantat behandelt wurden, eine Linsentrübung (Katarakt) entwickelte. Die Inzidenz aller Kataraktarten im Studienverlauf betrug in dieser Gruppe 68 % [8].

Ein weiterer Wirkstoff aus der Gruppe der Steroide, welcher zur intravitrealen Behandlung des DMÖs zugelassen wurde, ist Fluocinolonacetonid. Dieser wird ebenfalls in Form eines Implantates (ILUVIEN<sup>®</sup>, Alimera Sciences Europe Limited, Dublin, Irland) in den Augapfel injiziert und gibt 190 µg des Wirkstoffes Fluocinolonacetonid ab [76].

Das Steroidpräparat Triamcinolon hingegen hat dafür zum jetzigen Zeitpunkt keine Zulassung und kann daher bislang nur als off-label Medikament verwendet werden [76].

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Therapie des DMÖs mit intravitrealen Steroiden vor allem bei Augen, die noch keine Kunstlinse implantiert bekommen haben, eine Zweitlinien-Therapie [30]. Es ist wichtig, die oben erwähnten Nebenwirkung der Linsentrübung zu beachten. Ebenfalls kann es zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks nach Gabe steroidhaltiger Präparate kommen. Die Augeninnendrucksteigerung ist zwar meist reversibel, aber dennoch als Risiko einer glaukomatösen Schädigung des Sehnervens zu beachten [76,94].

### **2.6.1 VEGF-Inhibitoren**

In Bezug auf die Häufigkeit der Injektion von VEGF-Inhibitoren gibt es unterschiedliche Schemata, die in verschiedenen Studien angewendet wurden.

Die intravitrealen Injektionen (IVOMs) können nach einem festen Schema, z.B. monatlich, verabreicht werden, unabhängig davon, wie sich der Visus oder die Netzhautdicke in der Zwischenzeit verändern [55].

Es kann auch nach einem Pro-re-nata (PRN) Schema injiziert werden. Das bedeutet so viel wie „nach Bedarf“ oder „nach Lage der Dinge“. Bei diesem Schema werden Patienten monatlich untersucht und es wird je nach Krankheitsaktivität über eine Behandlung entschieden. Die Behandlung erfolgt nur, wenn sie benötigt wird. Dies wird mittels Wiederbehandlungskriterien entschieden, welche z.B. eine erneute Zunahme der Netzhautdicke und ein verschlechterter Visus sein können [5].

Ein drittes Schema ist das Treat-and-Extend (T&E) Schema, ein individuelles Behandlungsschema mit dem Ziel, die Behandlungsintervalle zu verlängern. Dabei werden zunächst monatlich Injektionen verabreicht, bis es zu einer Krankheitsstabilisierung kommt. Diese wird anhand von Visusbefunden und Befunden der optischen Kohärenztomographie (OCT) festgestellt [38]. Die OCT ist ein Verfahren, welches unter anderem die Darstellung der Netzhaut ermöglicht. Mit Hilfe eines infraroten Laserstrahls wird ein optisches Schnittbild erzeugt, welches die verschiedenen Netzhautschichten darstellt. Dadurch können intraretinale Veränderungen wie das Makulaödem sichtbar gemacht werden [43].

Nachfolgend werden die Behandlungsintervalle verlängert. Das Ziel ist es, das behandlungsfreie Intervall so lange wie möglich auszudehnen und dabei gleichzeitig die Krankheitsstabilität zu erhalten. Anders als bei einem PRN-Schema finden hier auch keine festen monatlichen Untersuchungen statt [38].

Das T&E Schema wurde beispielsweise bei DMÖ-Patienten in der Retain- Studie angewendet. Hier wurden den Patienten der Treat-and-extend-Gruppe mindestens drei monatliche Injektionen verabreicht, bis eine BCVA-Stabilität erreicht wurde. Bei Krankheitsstabilität wurden die Behandlungsintervalle zunächst auf zwei und schließlich auf drei Monate verlängert. Bei Visusverlust wurde zu monatlichen Injektionen zurückgekehrt, bis es zu einer erneuten Stabilisierung kam [70].

Auch die EMA hat für die beiden zur intravitrealen Injektion beim DMÖ zugelassenen Anti-VEGF-Hemmer Behandlungsempfehlungen ausgesprochen: Die empfohlene Dosis für Ranibizumab liegt bei 0,5 mg pro Injektion. Zwischen zwei Injektionen in einem Auge sollten mindestens vier Wochen liegen. Es sollte mit einer monatlichen Behandlung begonnen werden, bis es zu einer maximalen Visusverbesserung kommt oder keine Zeichen einer Krankheitsaktivität mehr erkennbar sind (z.B. bei stabilem Visus). Beim DMÖ könnten dabei zu Beginn drei bis vier monatliche Injektionen notwendig sein, um dies zu erreichen. Danach liegt die Entscheidung über die folgenden Behandlungsintervalle bei dem behandelnden Arzt. Diese sollten sich an der Krankheitsaktivität orientieren, die wiederum vom Visus und/oder anatomischen Gesichtspunkten (Entwicklung der zentralen NH-Dicke) abhängt. Dabei können Behandlungsintervalle um bis zu einem Monat verlängert werden und sollten bei erhöhter Krankheitsaktivität wieder entsprechend verkürzt werden. Sollten Visus und anatomische Befunde darauf hindeuten, dass der Patient nicht von der Behandlung mit Ranibizumab profitiert, sollte diese abgebrochen werden [29].

Bei der Zulassung des Medikaments zur intravitrealen Injektion beim DMÖ im Jahr 2011 wurde von der EMA noch eine monatliche Visuskontrolle der Patienten empfohlen. Außerdem wurde eine monatliche Injektion von Ranibizumab so lange empfohlen, bis der Visus bei drei monatlichen Untersuchungen hintereinander stabil war. Sollte drei Mal hintereinander keine Visusverbesserung fest-

gestellt werden, wurde eine weitere Behandlung nicht empfohlen [31]. Das aktuell empfohlene Schema ermöglicht dem behandelnden Arzt damit eine erhöhte Flexibilität bei der Behandlung mit Ranibizumab.

Für die Behandlung mit Aflibercept empfiehlt die EMA eine Dosis von 2 mg pro Injektion. Die Behandlung sollte mit je einer monatlichen Injektion über fünf Monate beginnen. Danach soll mit einer Injektion alle zwei Monate über ein Jahr weiterbehandelt werden. Dabei ist kein Monitoring zwischen den Injektionen nötig. Nach einem Jahr können die Intervalle, z.B. nach einem T&E-Schema, weiter verlängert werden, je nach Visus und Anatomie des Patienten. Über die Länge dieser Intervalle entscheidet der behandelnde Arzt. Zu Behandlungspausen, die länger als vier Monate andauern, gibt es jedoch keine Daten. Bei einer erneuten Verschlechterung sollen die Intervalle entsprechend wieder verkürzt werden. Die Behandlung mit Eylea® sollte abgebrochen werden, wenn Visus und anatomische Befunde darauf hindeuten, dass der Patient nicht von der Behandlung profitiert [32].

### **2.6.2 Steroid-Implantate**

Die Steroid-Implantate hingegen verbleiben zunächst im Auge [30,95].

Beim Ozurdex®-Implantat kann die Injektion eines neuen Implantates laut EMA nach sechs Monaten erfolgen. Sie empfiehlt eine Weiterbehandlung mit den Ozurdex®-Implantaten nur dann, wenn es nach einer initialen Besserung der Erkrankung durch die Behandlung wieder zu einer Verschlechterung kommt oder der behandelnde Arzt davon ausgeht, dass der Patient von einer weiteren Behandlung profitieren könnte. Bei konstantem Befund nach initialer Besserung und bei initialer Verschlechterung wird von einer Weiterbehandlung abgeraten. Für die Behandlung mit mehr als insgesamt sieben Implantaten gibt es laut der EMA aktuell keine Erfahrungen bezüglich Sicherheit und Effizienz [30].

Nach oben genanntem Schema wurde auch in der Zulassungsstudie für das Implantat behandelt [8].

In einigen Real-World-Studien wurde aber auch nach einem PRN-Schema behandelt. Dabei wurde nach klinischen Kriterien wie einer Visusverschlechterung

und/oder Zunahme der zentralen Netzhautdicke über eine Wiederbehandlung entschieden. Hier wurden Patienten auch nach kürzeren Zeitintervallen als 6 Monate wiederbehandelt [11,59,67,74].

Bei der Behandlung mit einem Fluocinolonacetonid-Implantat war in einer großen, randomisierten kontrollierten Studie eine Wiederbehandlung frühestens nach 12 Monaten bei persistierender Krankheitsaktivität möglich [14]. Das Implantat kann allerdings auch bis zu 36 Monate im Augapfel verbleiben [95].

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die Injektionsschemata, welche in verschiedenen Studien angewendet wurden.

**Tabelle 1 Zusammenfassung Studien mit unterschiedlichen Therapieschemata**

<b>Autor, Jahr</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Präparat</b>	<b>Therapieschema</b>	<b>Dauer</b>
Best et al., 2018 [5]	Retrospektiv	55	Ranibizumab	3 monatliche Injektionen, dann PRN	36 Monate
Campos Polo et al., 2018 [15]	Prospektiv	15	Aflibercept	Fixes Schema, 5 initiale monatliche Injektionen, dann alle 2 Monate	12 Monate
Korobelnik et al., 2014 [55]	Prospektiv	872	Aflibercept (+ Laser)	Fixes Schema, Injektion alle 4 oder alle 8 Wochen nach 5 initialen monatlichen Injektionen	148 Wochen
Mitchell et al., 2011 [63]	Prospektiv	345	Ranibizumab	3 monatliche Injektionen, dann PRN	12 Monate
Nguyen et al., 2012 [66]	Prospektiv	759	Ranibizumab (+ Laser)	Fixes Schema, monatliche Injektion	24 Monate
Plaza-Ramos et al., 2019 [69]	Retrospektiv	213	Aflibercept, Ranibizumab	3 initiale Injektionen monatlich, danach PRN	12 Monate
Prunte et al., 2016 [70]	Prospektiv	372	Ranibizumab (+ Laser)	T&E, monatliche Injektionen, bis BCVA stabil (mind. 3 Injektionen), dann Verlängerung des Behandlungsintervalls auf bis 3 Monate	24 Monate
Wells et al., 2016 [90]	Prospektiv	660	Aflibercept, Bevacizumab, Ranibizumab (+Laser)	T&E	24 Monate
Boyer et al., 2014 [8]	Prospektiv	1048	Dexamethason	Fixes Schema, erneute Injektion frühestens nach 6 Monaten, bei persistierendem Ödem im OCT	36 Monate
Panozzo et al., 2015 [68]	Prospektiv	20	Dexamethason	PRN	12 Monate
Mastropasqua et al., 2015 [59]	Prospektiv	27	Dexamethason	PRN ab 3. Monat	12 Monate
Campochiaro et al., 2012 [14]	Prospektiv	956	Fluocinolonacetonid (+ Laser)	Fixes Schema, Wiederbehandlung bei persistierendem Ödem oder verschlechtertem BCVA, frühestens nach 12 Monaten	36 Monate

## 2.7 Evidenzlage

Die Effektivität der Behandlung mit VEGF-Inhibitoren wurde bereits in zahlreichen großen randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Dabei sind sowohl eine signifikante Visusverbesserung als auch eine signifikante Abnahme der zentralen Netzhautdicke bei der Mehrheit der Patienten festgestellt worden [10,62,63,66,90].

Des Weiteren konnte eine Überlegenheit der IVOM-Behandlung mit VEGF-Inhibitoren gegenüber der alleinigen fokalen Lasertherapie zur Behandlung eines DMÖs nachgewiesen werden [10,62,63].

Auch für die Behandlung mit einem Ozurdex<sup>®</sup>-Implantat konnte in zwei Zulassungsstudien eine signifikante Visusverbesserung und Abnahme der zentralen NH-Dicke in der Gruppe der mit dem Implantat behandelten Patienten gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden [8].

Eine andere Studie konnte bei der Behandlung von Patienten mit DMÖ mit einem Fluocinolonacetonid-Implantat eine signifikante Überlegenheit des Präparates gegenüber einer Placebo-Behandlung in Bezug auf die Verbesserung des BCVAs feststellen [14].

Allerdings lassen sich diese randomisierten kontrollierten Studien aus verschiedenen Gründen nur beschränkt auf den klinischen Alltag übertragen.

Dies liegt zum einen an dem abgebildeten Patientenspektrum. In vielen der randomisierten kontrollierten Studien zur Behandlung des DMÖs gibt es sehr strenge Exklusionskriterien bei den Studienteilnehmern. Diese beinhalten unter anderem einen unkontrollierten Diabetes mellitus, welcher mit einem HbA1c-Wert von  $\geq 12\%$  [10,66],  $> 11\%$  [62] oder sogar  $\geq 10\%$  [8,63] definiert ist. Außerdem zählen verschiedene Komorbiditäten im Studienauge, wie z.B. Entzündungen, Netzhautablösung, Netzhautgefäßverschluss, sowie ein erhöhter intraokulärer Druck dazu. Besonders problematisch für die Übertragung auf den klinischen Alltag sind dabei die Beschränkungen des Visus der Teilnehmer der klinischen Studien. Patienten mit einem Visus, der besser ist als BCVA 20/32 (0,63) wurden in keiner der obengenannten Studien inkludiert und auch Patienten mit einem sehr niedrigen Ausgangsvisus wurden nicht miteingeschlossen [8,10,14,62,63,66,90].

Auf Grund der genannten Einschränkungen bei der Auswahl der Studienteilnehmer bilden diese Studien nur begrenzt den klinischen Alltag ab. Hier haben es Ärzte mit einem sehr viel heterogeneren Patientenspektrum zu tun.

Außerdem handelt es sich bei dieser Art von Studien oft um ein streng kontrolliertes Setting mit intensiver Überwachung und spezialisiertem Personal, welches die Einhaltung der Studienbedingungen sicherstellt und von der Realität eines alltäglichen klinischen Settings abweicht [83].

Um diese Realität des klinischen Alltags besser abzubilden, gibt es Real-World-Studien (RWS), welche in einem der klinischen Praxis nahem Umfeld stattfinden [80]. Es gibt dabei meist weniger strenge Einschlusskriterien für Studienteilnehmer, wodurch ein heterogenerer Patientenpool entsteht [22].

Auch in Real-World-Studien zur Behandlung des DMÖs mit intravitrealen VEGF-Inhibitoren konnten signifikante Visusverbesserungen durch die Behandlung gezeigt werden. Im Vergleich zu den randomisierten kontrollierten Studien sind diese allerdings weniger ausgeprägt. Des Weiteren ließen sich niedrigere Injektionszahlen in Real-World-Settings im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien feststellen [5,6,15,19,50,56,61,64,69,81,84,93].

Die oben genannten Erkenntnisse zeigen, dass die Ergebnisse der IVOM-Behandlung bei Patienten mit DMÖ im klinischen Alltag von denen in Zulassungsstudien abweichen. Dies könnte sich durch den heterogeneren Patientenpool mit Patienten mit okulären Vorerkrankungen, schlechter eingestelltem Diabetes und diverseren Visuswerten erklären lassen. Außerdem könnte man auf Grund der niedrigeren Injektionszahlen davon ausgehen, dass die Einhaltung des Behandlungsplans weniger stringent befolgt wurde. Das könnte durch eine niedrigere Compliance der Patienten im alltäglichen klinischen Setting erklärbar sein.

Allerdings bilden diese RWS die klinische Realität ebenfalls nur begrenzt ab. In diesen Studien wurden zum Teil nur Patienten inkludiert, welche bezüglich ihres DMÖs nicht vorbehandelt waren, [15,19,50,64,69] oder nur solche, die nicht mit einem VEGF-Inhibitor vorbehandelt waren [6,81]. Dies entspricht nicht der Realität des klinischen Alltags, in dem Patienten behandelt werden, die oft schon

viele Vorbehandlungen für ihr DMÖ erhalten haben. Außerdem wurden bei keiner der erwähnten RWS alle VEGF-Inhibitoren zur Behandlung des DMÖs verwendet, sondern die Behandlung war auf nur eine oder zwei der drei im klinischen Alltag verwendeten Substanzen begrenzt [5,6,15,50,56,64,69,81,84,93].

In RWS zur Behandlung des DMÖs mit Ozurdex®-Implantaten konnten ähnlich wie in der Zulassungsstudie eine signifikante Visusverbesserung und Abnahme der zentralen NH-Dicke festgestellt werden [8,11,18,27,54,59,60,67]. Aber auch diese bilden die Realität nicht gänzlich ab. Zwar werden hier in einem Großteil der Studien auch Patienten inkludiert, welche bezüglich ihres DMÖs schon vorbehandelt waren [18,60,67,73], allerdings gibt es auch hier Einschränkungen in Bezug auf das examinierte Patientengut. Beispielsweise wurden Patienten mit einem sehr niedrigen oder sehr hohen Ausgangsvisus exkludiert [27,59,60,67,73,74]. Auch ein unkontrollierter HbA1c-Wert [18,60,73,74] sowie andere Augenerkrankungen [27,67,73,74] waren in einem Großteil der Studien Ausschlusskriterien.

Außerdem besteht auch hier meist die Einschränkung, dass, ähnlich wie bei den RWS zur Behandlung des DMÖs mit Anti-VEGF-Inhibitoren, lediglich die Behandlung mit einem Medikament abgebildet wird [18,27,59,67,73,74].

## **2.8 Fragestellung**

Da es somit unseres Wissens an generalisierbaren Daten fehlt, welche die klinische Praxis bei der Behandlung des DMÖs realitätsgetreu abbilden, wurde in dieser Arbeit retrospektiv das Patientengut mit therapiebedürftigem DMÖ einer Universitätsklinik innerhalb eines Kalenderjahres evaluiert. Es wurden dabei alle Patienten inkludiert, die im Jahr 2018 auf Grund ihres DMÖs eine intravitreale Injektion erhalten haben. Bei der Evaluation wurden besonders die bereits erfolgte Vorbehandlung, die angewendeten Medikamente, sowie die Entwicklung des Visus und der zentralen Netzhautdicke berücksichtigt.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse bereits vorhandener medizinischer Daten von Patienten der Augenklinik des Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM), Standort Marburg, aus dem Jahr 2018. Berücksichtigt wurden dabei alle Augen, welche im Jahr 2018 mindestens eine IVOM zur Behandlung eines DMÖs durch Ärzte der oben erwähnten Augenklinik erhalten haben. Die Daten dieser Patienten dienten als Grundlage der vorliegenden Arbeit.

Sie wurden mit Hilfe der Klinik-Software ORBIS erhoben. Anhand des Prozedurschlüssels 5-156.9 wurde alle Patientenaugen, die mindestens eine intravitreale Injektion im Jahr 2018 erhalten hatten, in ORBIS vorselektiert. Über die persönliche Identifikationsnummer (PID) dieser Patienten konnten anschließend alle relevanten Arztbriefe und Operationsberichte in Orbis aufgerufen werden und anhand der Diagnose, welche in diesen Dokumenten festgehalten wurde, die Patienten selektiert werden, welche die IVOM(s) auf Grund eines DMÖs (ICD-Code H35.0, H35.38 oder H36.0, alle in Kombination mit einer E10.3- oder E11.3-Diagnose) erhalten hatten. Dabei wurde jedes Auge einzeln berücksichtigt, sodass von einigen Patienten beide Augen in die Auswertung miteinbezogen wurden.

Die Daten der Patienten wurden retrospektiv zusammengetragen, anonymisiert und in einer Excel-Tabelle dokumentiert, um sie im weiteren Verlauf in das Statistikprogramm SPSS übertragen zu können.

### **3.2 Erhobene Daten**

Um einen umfassenden Überblick über das untersuchte Patientenkollektiv zu erhalten, wurden alle Daten erfasst, welche für die Erkrankung des DMÖs und die dazugehörige Behandlung mit den IVOMs relevant waren. Dazu gehörten die Stammdaten der Patienten mit Alter zum Zeitpunkt der ersten Injektion in dem beobachteten Zeitraum, Geschlecht, der Diabetestyp, die Diabetesmedikation und ein HbA1c-Wert, welcher in zeitlicher Nähe zum ersten bzw. zum letzten

Besuch der Augenklinik in dem untersuchten Zeitraum erhoben wurde. Beim HbA1c-Wert war es auf Grund geringer Daten in der Klinik-Software ORBIS lediglich möglich, von jedem Patienten maximal einen Wert zu erfassen. Da der HbA1c-Wert die Blutzuckerspiegel der letzten acht bis zwölf Wochen widerspiegelt [85], wurden nur die Werte miteinbezogen, welche frühestens zwölf Wochen vor der ersten Visuserhebung oder spätestens zwölf Wochen nach der letzten Erhebung diagnostiziert wurden.

Insgesamt konnte so von 87 Patienten (134 Augen) ein Wert berücksichtigt werden. Bei 27 Patienten (42 Augen) konnte kein passender Wert gefunden werden. Die erfassten Werte wurden zur besseren Übersicht in drei Klassen mit ähnlicher Größe unterteilt: Werte bis 6,5 %, Werte zwischen 6,5% und 7,5 % und Werte, die höher waren als 7,5 %.

Desweiteren wurden mögliche Vorbehandlungen des DMÖs mit IVOMs, Laser oder Pars-plana-Vitrektomie (PpV) vor dem Jahr 2018 dokumentiert. Dabei wurden die verwendeten Medikamente und die Art des Lasers, mit welchem behandelt wurde, festgehalten. Auch alle anderen vorangegangenen operativen Eingriffe am Auge wurden erfasst.

Zur Darstellung der im UKGM Marburg vollzogenen und für diese Arbeit relevanten Behandlungen wurden alle in dem analysierten Zeitraum bei den Patienten durchgeführten IVOMs mit Injektionsdatum und -präparat, alle fokalen Laserbehandlungen mit Behandlungsdatum sowie jegliche anderen Operationen am Auge mit Operationsdatum und Operationsart in einer Excel-Tabelle dokumentiert.

Da die Injektionen in der Augenklinik Marburg häufig als 3er-Serie verabreicht wurden, also drei Injektionen pro Auge mit einem Abstand von jeweils einigen Wochen, wäre es ungünstig gewesen, den Beobachtungszeitraum diesbezüglich streng am kalendarischen Jahr 2018 zu orientieren. Dadurch wären viele Injektionsserien nicht vollständig abgebildet worden. Somit wurden alle Serien, die Ende 2017 angefangen haben oder in den Beginn des Jahres 2019 hineinreichten, in diese Studie miteingeschlossen.

Insgesamt wurden so 41 Injektionen aus dem Jahr 2017 und 34 aus dem Jahr 2019 einbezogen.

Des Weiteren wurden alle am UKGM Marburg erhobenen Visuswerte der inkludierten Augen aus dem Jahr 2018 und auch alle dort erhobenen OCT-Befunde in die Tabelle aufgenommen. Auch die Visus- und OCT-Befunde, welche zu den oben genannten Injektionen aus den Jahren 2017 und 2019 gehörten, also die Werte, die vor der ersten oder nach der letzten Injektion erhoben wurden, wurden in die Datenbank aufgenommen.

Bei den Visuswerten wurde der „visus cum correctione“, also der korrigierte Visus berücksichtigt. Diesen definiert man als das Auflösungsvermögen des Auges bei optimaler Korrektur möglicher Refraktionsfehler über eine Brille oder Kontaktlinsen [43].

Diese Werte wurden dann für die statistischen Analysen logarithmiert und so in die entsprechenden LogMAR-Werte konvertiert. Hierbei ist für die Interpretation zu beachten, dass niedrigere LogMAR-Werte einen besseren Visus und höhere einen schlechteren Visus bedeuten [49].

Um bei den Analysen zwischen Augen mit einem guten Ausgangsvisus und solchen mit einem schlechteren Ausgangsvisus unterscheiden zu können, wurden sie nach ihrem ersten Visuswert vor Beginn der Injektionen in zwei Gruppen aufgeteilt: Augen mit einem schlechteren Ausgangsvisus und Augen mit einem besseren Ausgangsvisus. Um möglichst gleiche Gruppengrößen zu gewährleisten, wurde sich hierbei am Median des ersten Visuswertes der ausgewerteten Augen orientiert.

Um die erhobenen Visuswerte mit denen anderer Studien in der Diskussion dieser Arbeit vergleichen zu können, wurden sie in approximierete ETDRS-Buchstaben umgewandelt. Hierfür wurde die Formel von Gregori et al. (2010) genutzt [42].

Ergänzend zur Analyse der durchschnittlichen Änderung des Visus wurde die Verteilung der Visusänderung untersucht. Hierbei wurden Abstufungen von jeweils 0,3 LogMAR vorgenommen. Eine Abnahme um 0,3 LogMAR entspricht dabei einer Verbesserung des Visus auf das Doppelte des Ausgangswertes,

eine Zunahme um 0,3 LogMAR einer Verschlechterung des Visus auf die Hälfte des Ausgangswertes [4].

Bei den OCT-Befunden wurden die zentrale Netzhautdicke (CRT) sowie die dickste Stelle der Netzhaut (max. RT) im jeweiligen OCT-Befund in  $\mu\text{m}$  in der Tabelle dokumentiert.

Da es zwei verschiedene OCT-Geräte (Zeiss (Oberkochen, Deutschland) und Optovue (Fremont, Kalifornien (USA))) gab, mit welchen die Aufnahmen gemacht wurden, wurde zusätzlich bei jedem Befund notiert, welches der beiden Geräte für die Aufnahme verwendet wurde.

Auch hier wurden zur weiteren Analyse zwei Gruppen erstellt: eine Gruppe mit einer höheren Ausgangs-NH-Dicke und eine mit einer niedrigeren Ausgangsdicke. Dabei wurde sich bezüglich des Grenzwertes zur Einteilung möglichst gleich großer Gruppen ebenfalls am medianen Wert des ersten CRT-Wertes der ausgewerteten Augen orientiert.

Anhand der Visuswerte und der OCT-Befunde vor Beginn und nach Ende der Behandlung sollte der Krankheitsverlauf der einzelnen Augen über den untersuchten Zeitraum hinweg festgestellt werden. Das Ziel war es außerdem, die Ausgangslage des dargestellten Patientenkollektivs so detailliert wie möglich festzuhalten.

Ergänzend wurde sowohl die Änderung des Visus als auch die Änderung der zentralen Netzhautdicke in Abhängigkeit des jeweils verabreichten Medikaments untersucht.

### **3.3 In- und Exklusionskriterien**

In dieser Arbeit wurden alle Augen miteingeschlossen, bei denen auf Grund eines diagnostizierten DMÖs, die Applikation mindestens einer intravitrealen Injektion in der Augenklinik des UKGMs Standort Marburg im Jahr 2018 erfolgte. Davon abgesehen gab es keine grundsätzlichen In- oder Exklusionskriterien.

Um jedoch inkorrekte Interpretationen bei der Analyse der Visusänderung und Änderung der zentralen NH-Dicke zu vermeiden, wurden für diese Auswertungen die Augen, die in dem beobachteten Zeitraum eine Augenoperation mit einhergehender Visusverbesserung erhielten, exkludiert. Auch beim Vorliegen einer visusrelevanten Blutung oder anderer Operationsfolgen wurde das jeweilige Auge bei diesen Analysen exkludiert. Dies betraf insgesamt fünf Augen. Es handelte sich dabei um zwei Augen, bei denen eine Glaskörperblutung auftrat, zwei Augen, die eine Kataraktoperation erhielten und danach eine starke Visusverbesserung aufzeigten, sowie ein Auge, welches kurz vor Abschluss der IVOM-Behandlung eine PpV inklusive Kataraktoperation erhielt, wodurch es postoperativ zu einem Abfall des Visus kam. Dies hätte den Endvisus dieses Auges und somit die Ergebnisse verfälscht.

Die Zahl der eingeschlossenen Augen belief sich bei diesen Analysen somit auf 171.

Außerdem konnten bei der Analyse der durchschnittlichen Visus- und NH-Dickenänderung nur solche Augen miteinbezogen werden, von denen sowohl ein entsprechender erster als auch letzter Wert vorlag, sodass sich die Fallzahl hier entsprechend auf 147 bzw. 142 verringerte.

Bei der Analyse der Visusänderung sowie der Analyse der Änderung der zentralen NH-Dicke in Abhängigkeit des verabreichten Medikaments wurden bei den VEGF-Inhibitoren lediglich die Augen inkludiert, die mindestens drei aufeinanderfolgende Injektionen des Medikaments erhalten haben und anschließend nicht mehr mit einem anderen Präparat behandelt wurden. Bei der Medikamentengruppe „Ozurdex<sup>®</sup>“ war hingegen eine Injektion ausreichend. Auch hier verkleinerte sich die jeweils untersuchte Fallzahl entsprechend.

Bei allen anderen Auswertungen wurden jedoch alle Augen inkludiert.

### 3.4 Statistik

Das Programm Excel für Microsoft Windows wurde für die initiale Datensammlung in Form einer Tabelle verwendet.

Für die Visualisierung der Daten sowie für die Erstellung von Diagrammen und Tabellen wurde zusätzlich InfoZoom 2019 von human IT genutzt. Hierfür wurde die Excel-Datei in das Programm eingefügt und eine Datenbank in InfoZoom erstellt.

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs erfolgte die Darstellung demographischer Daten. Hierbei wurden der Mittelwert und die Standardabweichung sowie die Minima und Maxima bestimmt. Die Diagramme wurden mit Hilfe von InfoZoom erstellt und anschließend in Excel exportiert. Errechnete Mittelwerte sowie Prozentwerte wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet.

Zur weiteren statistischen Auswertung wurde SPSS Statistics Version 27 verwendet. Zur Berechnung der Signifikanz beim Vergleich zweier Gruppen wurde bei fehlender Normalverteilung sowie unabhängigen Stichproben mithilfe des Programms ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Beim Vergleich mehrerer Gruppen wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Zur Beurteilung der Effektgröße wurde der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) nach Pearson aus der Teststatistik errechnet und nach Cohen (1988) wie folgt eingeteilt [20]:

$r < 0,10$  entspricht einem sehr schwachen Effekt

$r = 0,10 - < 0,30$  entspricht einem schwachen Effekt

$r = 0,30 - < 0,50$  entspricht einem mittleren Effekt

$r > 0,50$  entspricht einem starken Effekt.

Bei allen statistischen Berechnungen wurde ein  $p$ -Wert ( $p$ )  $< 0,05$  als statistisch signifikant eingestuft.

### 3.5 Multiple lineare Regressionsanalyse

Um den Einfluss der verschiedenen Variablen auf die metrischen Variablen Visusänderung [LogMAR], CRT-Wert-Differenz [ $\mu\text{m}$ ] sowie Injektionsanzahl zu untersuchen und gleichzeitig die Wechselwirkungen der Variablen untereinander berücksichtigen zu können, wurden drei multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

Es wurde diese Art der statistischen Auswertung verwendet, da eine multiple lineare Regressionsanalyse Aussagen darüber erlaubt, wie mehrere unabhängige Variablen bei einem vermuteten Zusammenhang eine abhängige Variable beeinflussen. Es wurde dabei von einem komplexen Zusammenhang ausgegangen, bei dem mehrere Variablen die jeweils abhängige Variable beeinflussen [33,77].

Als abhängige Variable wurde dabei jeweils eine der drei oben genannten Variablen definiert. Bei allen drei Analysen wurden als unabhängige Variablen das Geschlecht (weiblich/männlich), das Alter [Jahre], die Vorbehandlung (nicht vorbehandelt/nur mit IVOMs vorbehandelt/anders vorbehandelt) sowie der HbA1c-Wert [%] analysiert. Bei der Regressionsanalyse mit der Visusänderung als abhängige Variable wurden zusätzlich der erste Visuswert [LogMAR] sowie die CRT-Differenz [ $\mu\text{m}$ ] als unabhängige Variablen getestet. Bei der Regressionsanalyse mit der CRT-Differenz als abhängige Variable wurden wiederum die Visusdifferenz [LogMAR] und der erste CRT-Wert [ $\mu\text{m}$ ] als weitere unabhängige Variablen definiert. Bei der Analyse mit der Injektionsanzahl als abhängige Variable wurden der erste Visuswert [LogMAR] und der erste CRT-Wert [ $\mu\text{m}$ ] als zusätzliche unabhängige Variablen definiert.

Vor Durchführung der multiplen linearen Regressionsanalyse wurden mittels SPSS für jede der drei Regressionsrechnungen alle Voraussetzungen geprüft, die erfüllt sein müssen, um eine solche multiple lineare Regressionsanalyse durchführen zu können: Linearität des Zusammenhangs, eine metrisch skalierte abhängige Variable, keine Multikollinearität, normalverteilte Residuen, Homoskedastizität, keine Autokorrelation. Diese wurden alle in einem akzeptablen Maße erfüllt.

Daran anschließend wurde die Regressionsrechnung mit Hilfe von SPSS durchgeführt.

Die Beurteilung der Signifikanz des jeweiligen Modells erfolgte mittels der ANOVA-Tabelle. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  verwendet.

War diese Signifikanz gegeben, konnte davon ausgegangen werden, dass die unabhängigen Variablen die Varianz der abhängigen Variablen erklären können [75].

Bei gegebener Signifikanz wurde mittels korrigiertem  $R^2$  in der Modellzusammenfassung die Güte des Modells bestimmt. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  gibt an, in welchem Ausmaß das Modell die Variation der abhängigen Variable erklären kann. Je höher der Wert, desto besser die Erklärung durch das Modell [75].

Im Anschluss wurden die jeweiligen Regressionskoeffizienten beurteilt. Waren diese signifikant ( $p < 0,05$ ) konnte davon ausgegangen werden, dass ein Effekt der unabhängigen Variable auf die abhängige Variable vorlag. Anhand des standardisierten Koeffizienten ( $\beta$ ) kann der Einfluss der verschiedenen Variablen verglichen werden. [75]

Alle Werte der Regressionsrechnungen wurden auf drei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

Um eine mögliche Heteroskedastizität in den Modellen zu berücksichtigen und weitere Bestätigung der Regressionsergebnisse zu erhalten, wurde im Anschluss für jedes der Modelle noch eine robuste Regressionsanalyse mit robusten Standardfehlern durchgeführt.

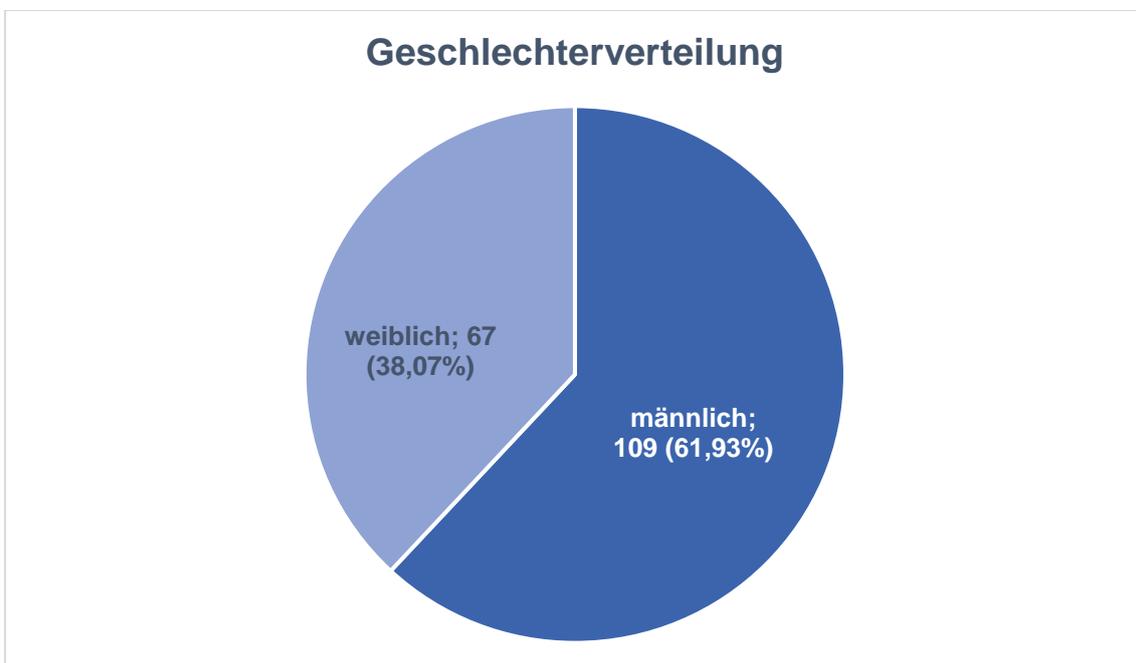
Heteroskedastizität bedeutet, dass die Annahme der Homoskedastizität verletzt wurde. Diese geht davon aus, dass im Rahmen einer multiplen linearen Regression die Varianz der Fehlerterme gleich ist. Das Vorliegen von Heteroskedastizität kann dazu führen, dass inkorrekte Rückschlüsse auf Grund der durchgeführten statistischen Tests gezogen werden [45].

Eine robuste Regressionsanalyse mit robusten Standardfehlern ist weniger empfindlich gegenüber Ausreißern in den Daten - die Ergebnisse werden durch solche nur unwesentlich oder überhaupt nicht beeinflusst [33].

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten des Patientenguts

Insgesamt wurden 176 Augen von 114 Patienten in die Untersuchung miteinbezogen. 71 der insgesamt 114 Patienten waren männlich (109 Augen; 61,93 %), 43 Patienten waren weiblich (67 Augen; 38,07 %). Von 62 der insgesamt 114 Patienten wurden beide Augen inkludiert. Von diesen 62 Patienten waren 38 (61,29 %) männlich und 24 (38,71 %) weiblich.

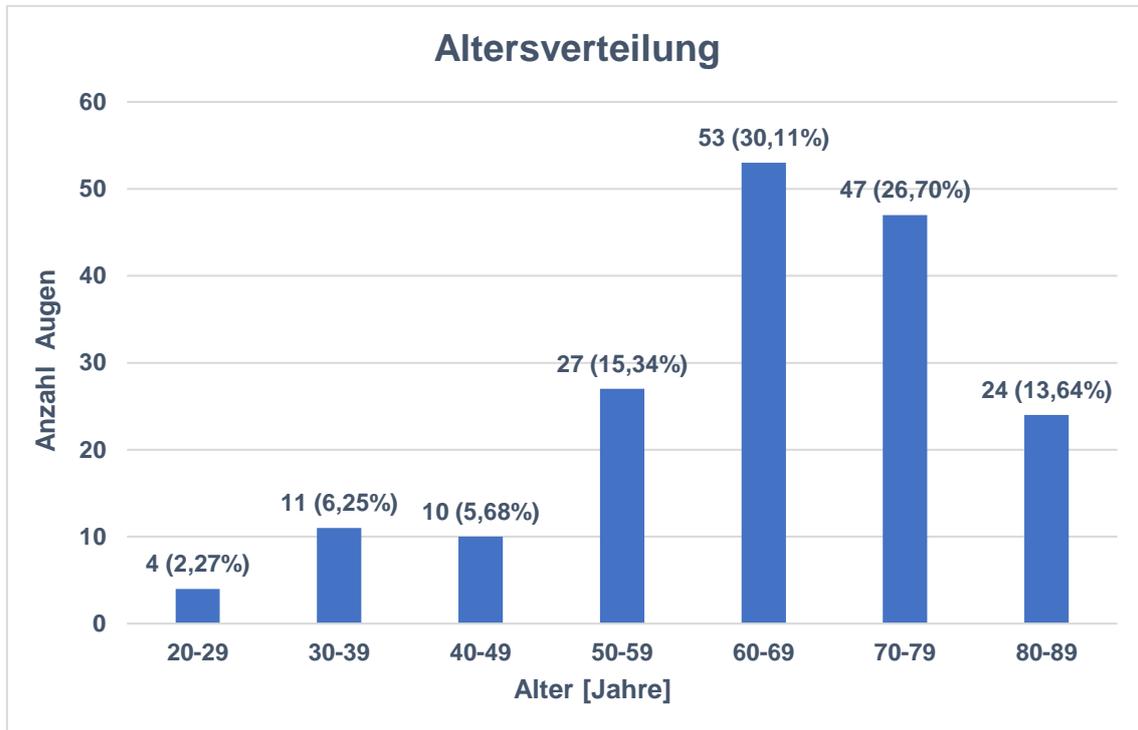


**Abbildung 1** Geschlechterverteilung des Patientenguts ( $n = 176$ ). Diagrammbeschriftung: absolute Anzahl (prozentualer Anteil an allen Augen).

Das durchschnittliche Alter des Patientenguts dieser Studie lag bei 64,45 Jahren (SD = 13,79). Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste 86 Jahre, der Median lag bei 67.

Wurden beide Augen eines Patienten in die Studie miteinbezogen, wurde auch das Alter des Patienten doppelt gewertet.

Die Altersverteilung des Patientenguts in 10 Jahres-Gruppen zeigt Abbildung 2:

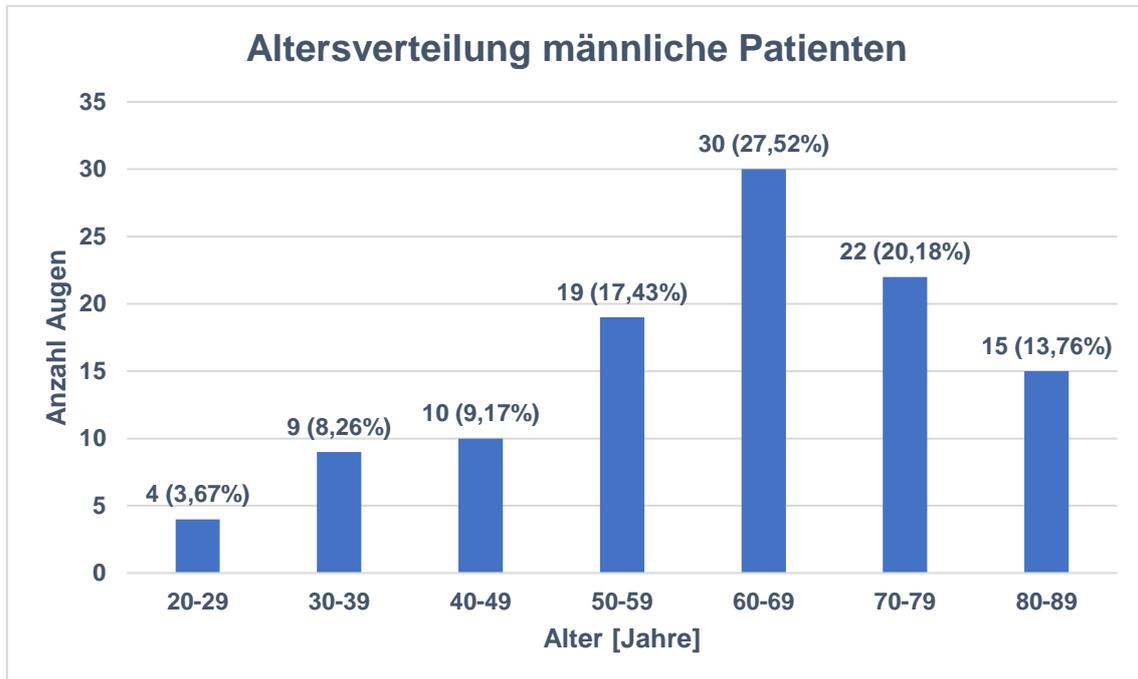


**Abbildung 2** Altersverteilung alle Patienten ( $n = 176$ ). x-Achse: Altersgruppen. y-Achse: Anzahl der Augen. Balkenbeschriftung: absolute Anzahl (prozentualer Anteil an allen Augen).

Mit 53 Augen (30,11 %) stellte die Gruppe der 60-69-Jährigen die größte Altersgruppe dar. Mit 100 Augen verteilten sich über die Hälfte (56,81 %) aller Augen auf Patienten dieser Gruppe sowie die der 70-79-Jährigen. Lediglich vier (2,27 %) Augen gehörten zu Patienten der Gruppe der 20-29-Jährigen. Diese Gruppe war somit am wenigstens vertreten.

Anschließend wurde die Altersverteilung des Patientenguts noch geschlechter-spezifisch untersucht.

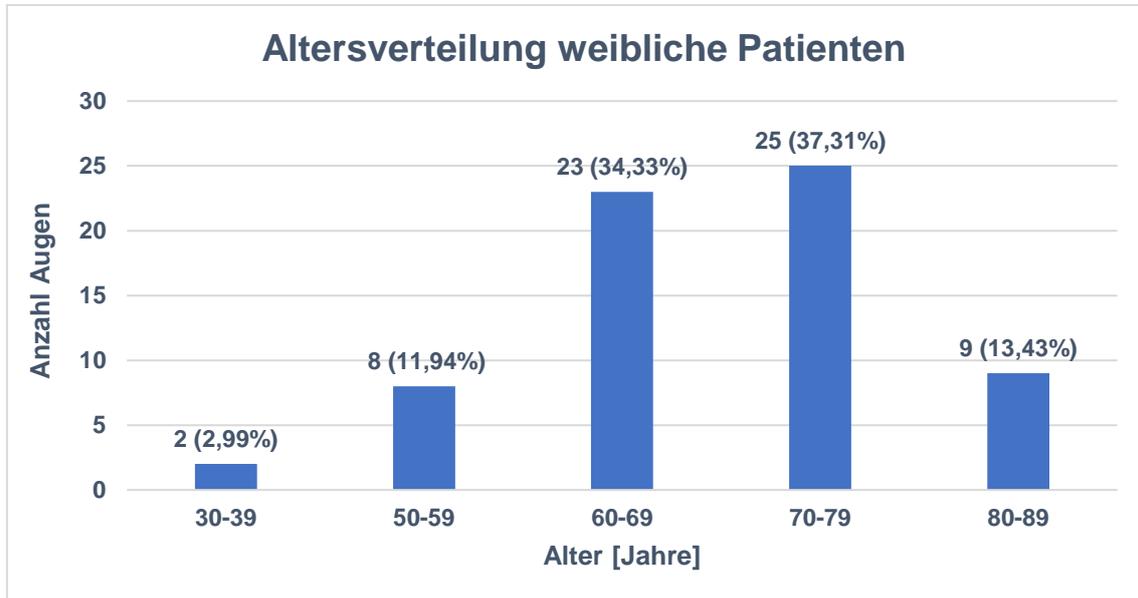
Die Altersverteilung der männlichen Patienten zeigt Abbildung 3:



**Abbildung 3** Altersverteilung männliche Patienten ( $n = 109$ ). x-Achse: Altersgruppen. y-Achse: Anzahl der Augen. Balkenbeschriftung: absolute Anzahl (prozentualer Anteil an allen Augen).

Hier wurden 109 Augen miteinbezogen. Der Altersdurchschnitt lag bei 61,94 Jahren ( $SD = 15,35$ ). Der Median lag bei 67 mit einem Minimum von 24 Jahren und einem Maximum von 86 Jahren. Mit 30 Augen (27,52 %), die zu Patienten der Gruppe der 60-69-Jährigen gehörten, stellte diese auch hier die Gruppe mit den meisten Augen dar. Mit 71 Augen gehörte über die Hälfte aller Augen (65,14 %) zu Patienten der Altersgruppen der 50-59-, 60-69- und 70-79-Jährigen.

Die Altersverteilung der weiblichen Patienten zeigt Abbildung 4:



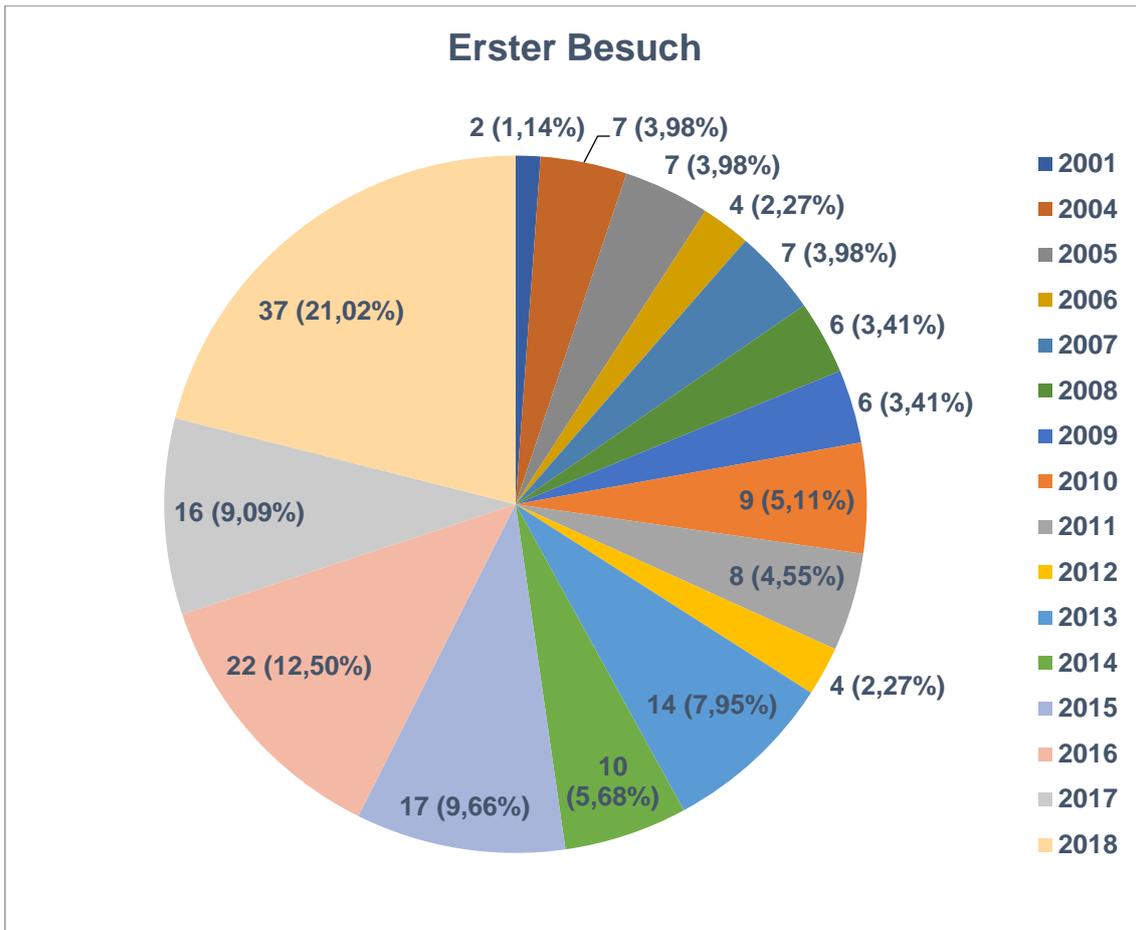
**Abbildung 4** Altersverteilung weibliche Patienten ( $n = 67$ ). x-Achse: Altersgruppen. y-Achse: Anzahl der Augen. Balkenbeschriftung: absolute Anzahl (prozentualer Anteil an allen Augen).

Hier wurden 67 Augen miteinbezogen. Der Altersdurchschnitt lag bei 68,54 Jahren ( $SD = 9,45$ ) mit einem Minimum von 35 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. Der Median lag bei 79.

Hier stellte mit 25 Augen (37,31 %) die Gruppe der 70-79-Jährigen die größte Gruppe dar. Mit 48 Augen gehörte über die Hälfte aller Augen (71,64 %) zu Patienten, die dieser Gruppe oder der der 60-69-Jährigen angehörten. Es gab keine Patienten, die der Altersgruppe der 20-29- oder 40-49-Jährigen angehörten.

#### **4.2 Erster Besuch der Augenklinik des UKGMs, Standort Marburg**

Die folgende Abbildung zeigt, in welchem Jahr die untersuchten Patienten die Augenklinik das erste Mal auf Grund diabetischer Augenveränderungen besuchten:



**Abbildung 5** Zeitpunkt des ersten Besuchs der Augenklinik Marburg des Patientenkollektivs (n = 176). Diagrammbeschriftung: absolute Anzahl an Erstbesuchen pro Jahr, (prozentualer Anteil an allen Augen).

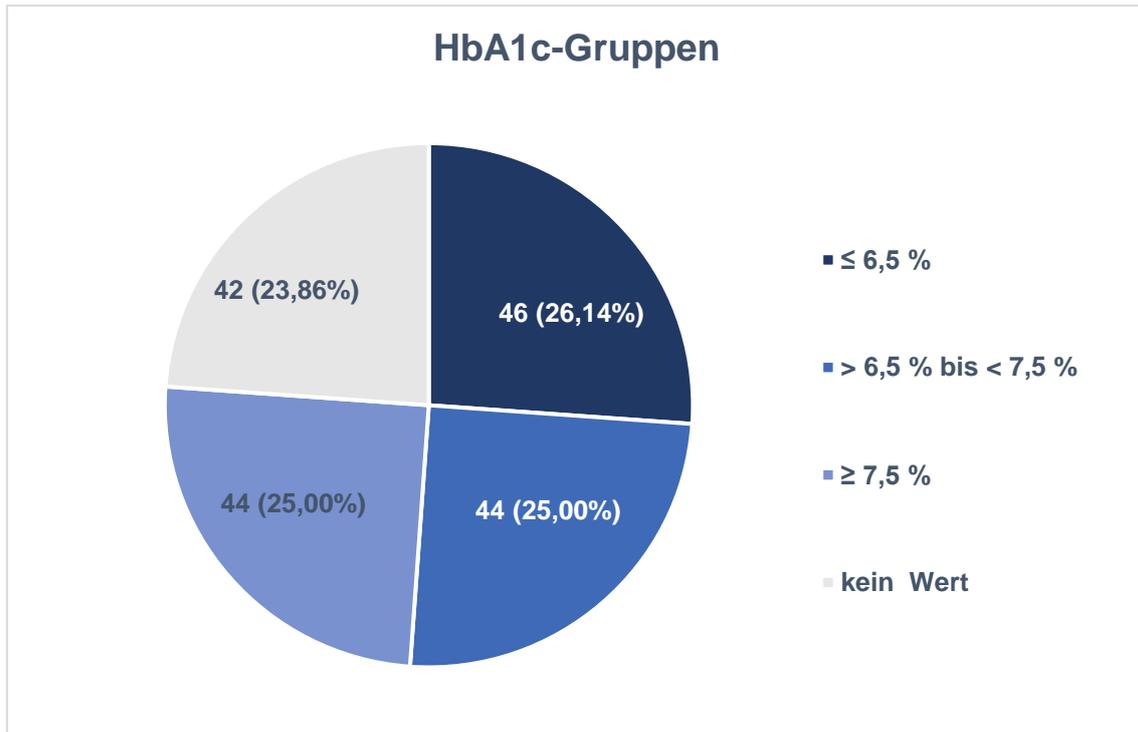
Hier zeigt sich, dass 37 (21,02 %) der 176 Augen zu Patienten gehören, die erst seit dem Jahr 2018, also in dem für diese Arbeit relevanten Jahr, Patienten der Augenklinik Marburg waren. Mit 92 Augen gehörte mehr als die Hälfte aller Augen (52,27 %), zu Patienten, die nach dem Jahr 2014 das erste Mal dort vorstellig wurden.

### 4.3 HbA1c-Werte

Von 87 Patienten (134 Augen; 76,14 %) konnte ein HbA1c-Wert ermittelt werden, bei 27 Patienten (42 Augen; 23,86 %) fehlte er. Sind von einem Patienten beide Augen in die Wertung miteinbezogen worden, wurde auch der dazugehörige HbA1c-Wert doppelt gewertet. Dies war bei 47 Patienten der Fall.

Der durchschnittliche HbA1c-Wert betrug 7,2 % (SD = 1,13), der Median lag bei 7 %. Der niedrigste dokumentierte HbA1c-Wert lag bei 5,5 % der höchste bei 11,3 %.

Die Verteilung der HbA1c-Werte zeigt Abbildung 6:



**Abbildung 6** Aufteilung der Augen nach HbA1c-Werten. Diagrammbeschriftung: absolute Anzahl, (prozentualer Anteil an allen Augen).

#### 4.4 Ausgangswerte von Visus und zentraler Netzhautdicke

Im Folgenden werden die Ausgangswerte von Visus und zentraler NH-Dicke des untersuchten Kollektivs dargestellt und mit Abbildungen veranschaulicht.

##### 4.4.1 Visus

Von allen 176 Augen lag ein Ausgangsvisus zu Beginn der Behandlung in dem untersuchten Zeitraum vor. Der Durchschnitt lag bei 0,44 LogMAR (SD = 0,36).

Dies entspricht umgerechnet einem durchschnittlichen Visus von 63,97 ETDRS-Buchstaben.

Der beste Ausgangsvisus lag bei -0,08 LogMAR, der schlechteste bei 1,54 LogMAR. Der Median betrug 0,40 LogMAR.

#### **4.4.2 Zentrale Netzhautdicke**

Bei sieben der 176 inkludierten Augen lag kein erstes OCT zum Beginn der Behandlung vor, sodass bei diesen keine Ausgangswerte festgehalten werden konnten.

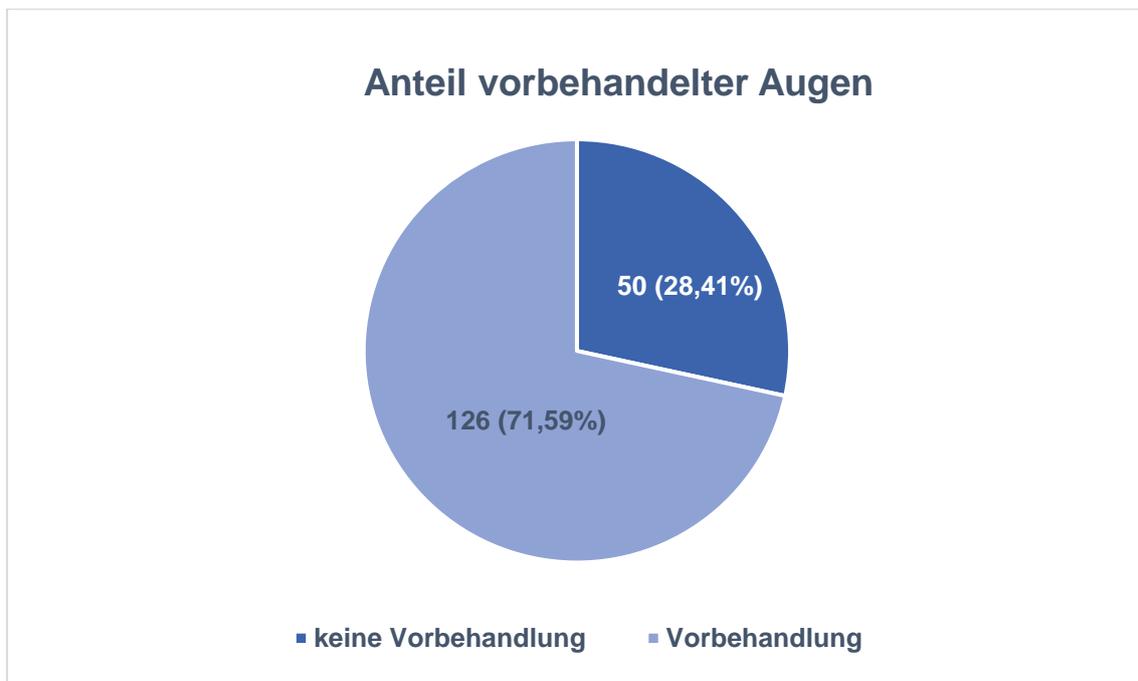
Von den anderen 169 Augen lag der CRT-Durchschnitt bei 362,42  $\mu\text{m}$  (SD = 116,75), der Median bei 331  $\mu\text{m}$  mit einem Minimum von 125  $\mu\text{m}$  und einem Maximum von 790  $\mu\text{m}$ .

Bei der maximalen Netzhautdicke (max. RT) konnte für neun Augen kein Ausgangswert ermittelt werden, da zusätzlich zu den sieben fehlenden ersten OCTs bei zwei OCTs kein Wert für die max. RT ermittelt werden konnte, sodass hier nur bei 167 Augen ein Ausgangswert vorlag.

Dabei lag der Durchschnitt bei 422,50  $\mu\text{m}$  (SD = 96,63). Der Median lag bei 394  $\mu\text{m}$  mit einem Minimum von 284  $\mu\text{m}$  und einem Maximum von 790  $\mu\text{m}$ .

#### 4.5 Vorbehandlung

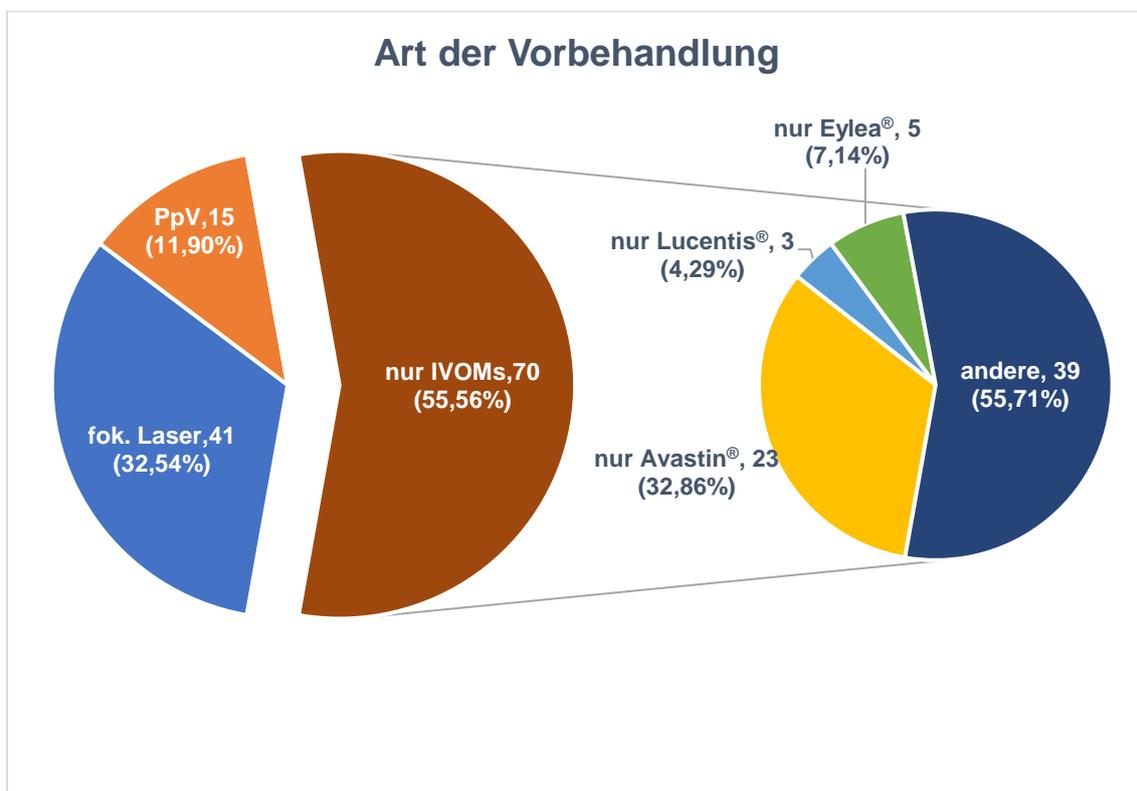
Von den 176 inkludierten Augen wurden 126 (71,59 %) schon in der Vergangenheit bezüglich des diabetischen Makulaödems vorbehandelt. 50 Augen (28,41 %) wurden hingegen vorher noch nicht behandelt (Abbildung 7).



**Abbildung 7** Verteilung vorbehandelter vs. nicht-vorbehandelter Augen bezogen auf alle Augen ( $n = 176$ ). Diagrammbeschriftung: absolute Anzahl (prozentualer Anteil).

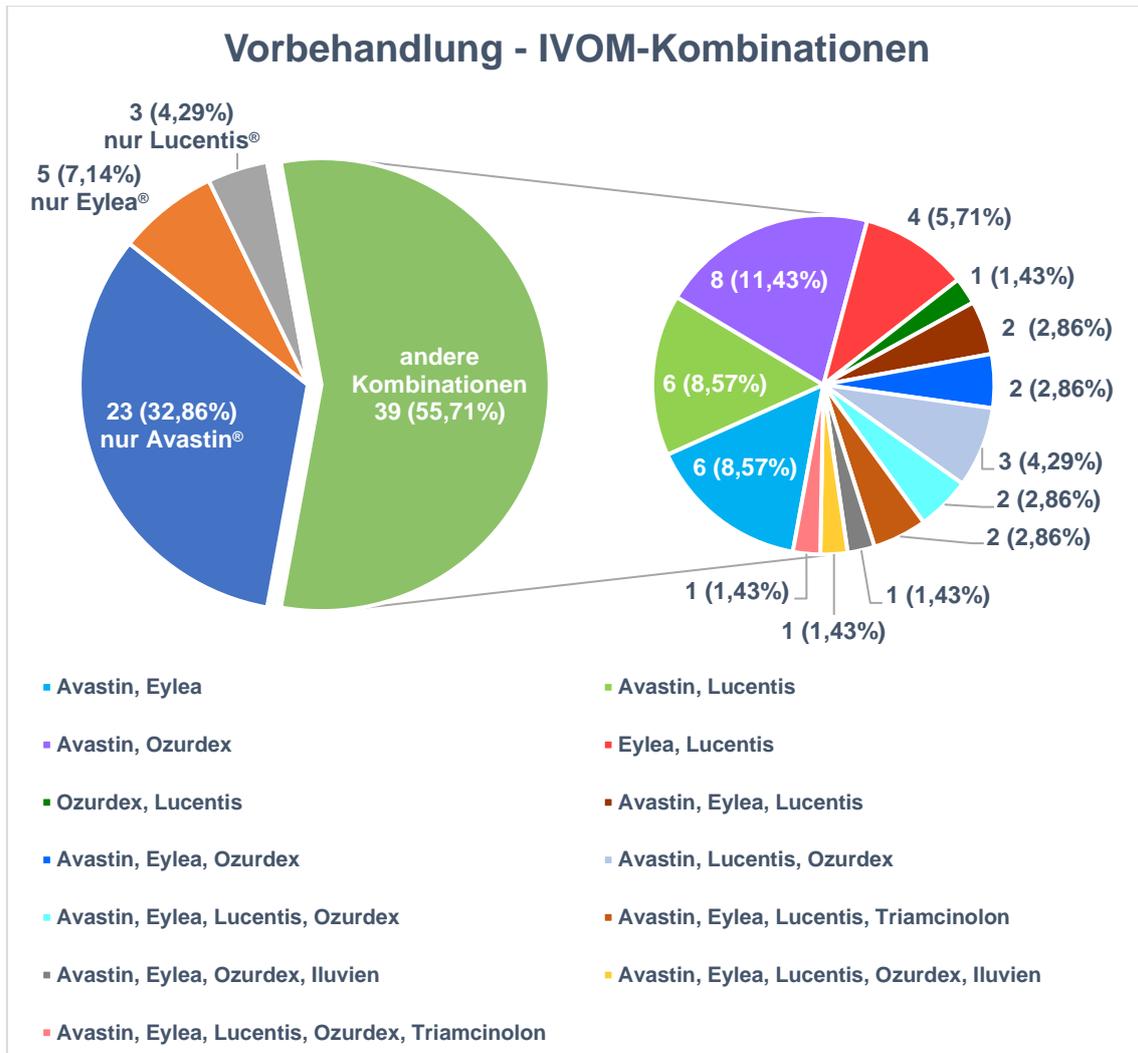
Hinsichtlich der vorbehandelten Augen wurde außerdem noch zwischen drei unterschiedlichen Behandlungsmethoden unterschieden. Dabei wurden die Augen entsprechend in drei verschiedene Gruppen aufgeteilt: Augen, die schon eine fokale Laserbehandlung erhalten haben, Augen, die schon eine Pars-plana-Vitrektomie erhalten haben und Augen, die lediglich intravitreale Injektionen erhalten haben. Bei der letzten Gruppe wurde zusätzlich nach den injizierten Präparaten unterschieden (Abbildung 8).

14 der 15 Augen, bei denen eine PpV durchgeführt wurde, wurden zusätzlich mit IVOMs vorbehandelt, davon wiederum sechs auch mit fokalem Laser.



**Abbildung 8** Darstellung der verschiedenen Arten der Vorbehandlung aller vorbehandelten Augen ( $n = 126$ ). Der rechte Kreis zeigt jeweils die genauen Medikamente, welche die Augen erhalten haben, die nur IVOMs erhalten haben. Diagrammbeschriftung: Art der Vorbehandlung, absolute Anzahl (prozentualer Anteil).

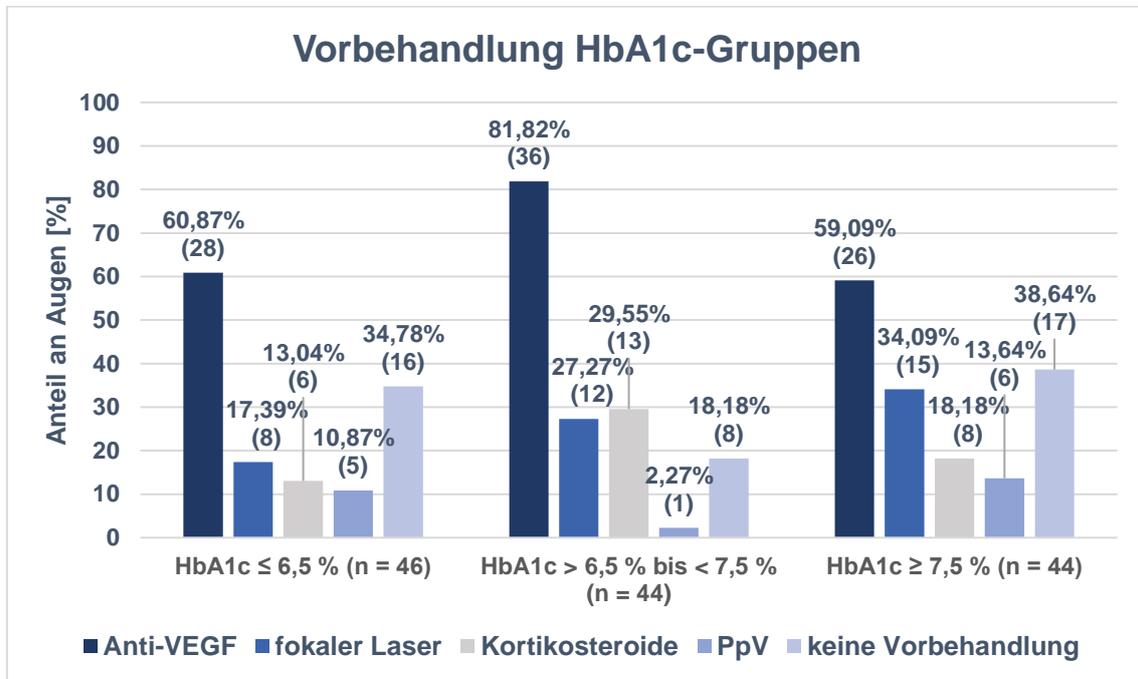
Für die Augen, welche eine andere IVOM-Kombination erhalten haben, als eine der in Abbildung 8 dargestellten Kombinationen, zeigt Abbildung 9 die verschiedenen verabreichten Wirkstoffkombinationen sowie die Anzahl an Augen, welche diese erhalten haben.



**Abbildung 9** Medikamentenkombination der ausschließlich mit IVOMs vorbehandelten Augen ( $n = 70$ ). Diagrammbeschriftung: absolute Anzahl (prozentualer Anteil). Die Legende bezieht sich auf das rechte Tortendiagramm,

#### 4.5.1 Vorbehandlung – HbA1c-Gruppen

Die jeweilige Vorbehandlung der Augen unterteilt anhand der HbA1c-Gruppen zeigt folgende Abbildung 10:



**Abbildung 10** Art der Vorbehandlung nach HbA1c-Gruppen. x-Achse: HbA1c-Gruppe sowie Untergruppen für die Art der Vorbehandlung. y-Achse: Anteil der Augen für die jeweilige Vorbehandlung. Balkenbeschriftung: prozentualer Anteil (absolute Anzahl an Augen). Haben Augen verschiedene Vorbehandlungen erhalten, werden sie mehrmals erwähnt.

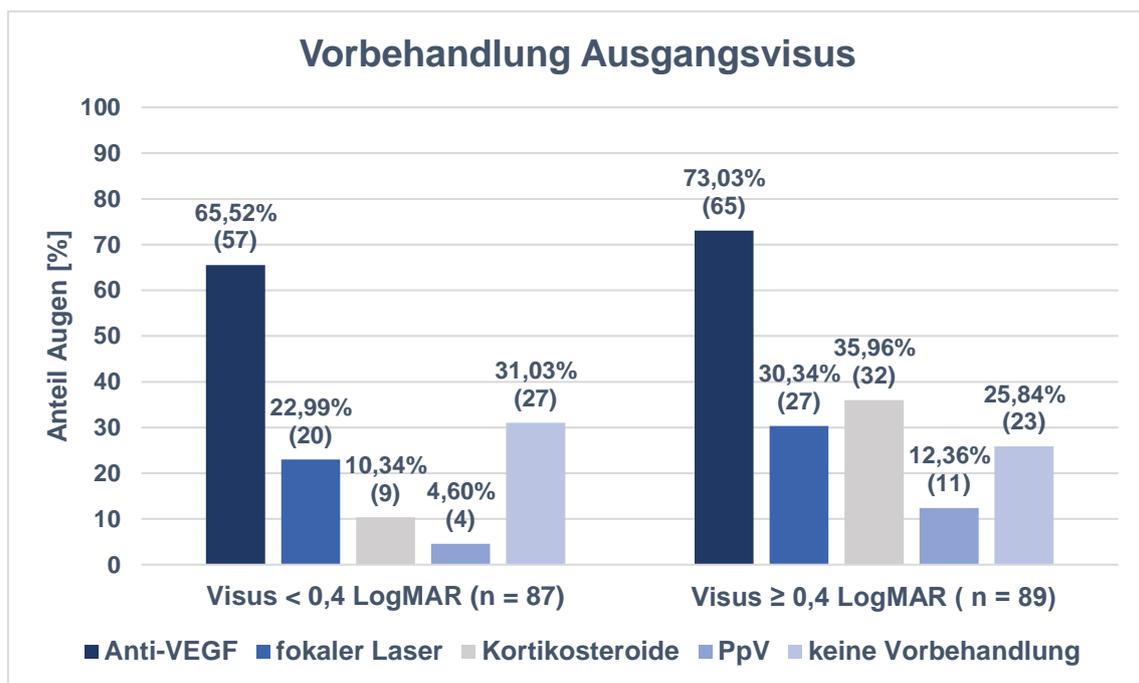
Die Abbildung zeigt, dass bei allen drei Gruppen mehr als die Hälfte der vorbehandelten Augen in der Vergangenheit schon mit einem VEGF-Inhibitor behandelt wurden. Im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen zeigt sich, dass bei Gruppe 1 (HbA1c ≤ 6,5 %) der relative Anteil der mit fokalem Laser vorbehandelten Augen am geringsten ist. Das Gleiche zeigt sich für diese Gruppe auch bei der Vorbehandlung mit Kortikosteroiden. Bei Gruppe 2 (HbA1c >6,5% bis ≤ 7,5 %) ist der relative Anteil der Augen, die mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelt wurden, am größten. Dies gilt auch für den Anteil der Augen, welche mit Kortikosteroiden vorbehandelt wurden. Der relative Anteil der Augen, welche eine PpV erhalten haben, ist in dieser Gruppe hingegen am geringsten. Gruppe 3 (HbA1c ≥ 7,5 %) wiederum zeigt im Vergleich zu den

anderen beiden Gruppen den niedrigsten relativen Anteil an Augen, welche mit einem VEGF-Inhibitor vorbehandelt wurden. Die relativen Anteile der Augen, welche mit fokalem Laser vorbehandelt wurden oder eine PpV erhalten haben, sind hingegen bei dieser Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen am größten.

Der Anteil nicht vorbehandelter Augen ist in den Gruppen 1 und 3 vergleichbar groß, bei Gruppe 2 ist er niedriger.

#### 4.5.2 Vorbehandlung - Ausgangsvisus

Die jeweilige Vorbehandlung der Augen unterteilt anhand des Ausgangsvisus zeigt die folgende Abbildung 11:

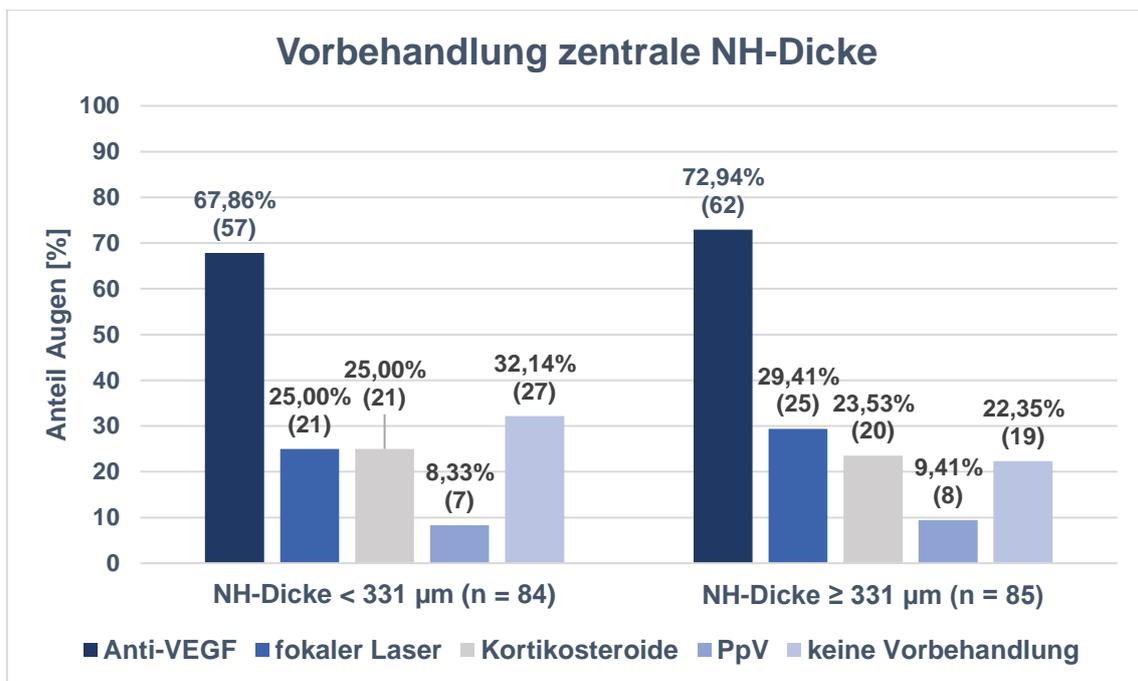


**Abbildung 11** Art der Vorbehandlung nach Ausgangsvisus. x-Achse: Visusgruppe sowie Untergruppen für die Art der Vorbehandlung. y-Achse: Anteil der Augen für die jeweilige Vorbehandlung. Balkenbeschriftung: prozentualer Anteil (absolute Anzahl an Augen). Haben Augen verschiedene Vorbehandlungen erhalten, werden sie mehrmals erwähnt. Werte  $\geq 0,4$  LogMAR entsprechen einem schlechteren Ausgangsvisus, Werte  $< 0,4$  LogMAR entsprechen einem besseren Ausgangsvisus.

In Bezug auf die unterschiedlichen Arten der Vorbehandlung zeigt sich, dass der relative Anteil der Augen, welche die Vorbehandlung erhalten haben, für die vier Behandlungsarten in der Gruppe mit dem schlechteren Ausgangsvisus ( $\geq 0,4$  LogMAR) größer ist als in der Gruppe mit dem besseren Ausgangsvisus ( $< 0,4$  LogMAR). Der Anteil nicht vorbehandelter Augen ist hingegen in der Gruppe mit dem besseren Ausgangsvisus höher.

#### 4.5.3 Vorbehandlung - Ausgangswert zentrale Netzhautdicke

Die jeweilige Vorbehandlung der Augen unterteilt anhand des Ausgangs-CRT-Wert zeigt die folgende Abbildung 12.



**Abbildung 12** Art der Vorbehandlung nach Ausgangs-CRT-Wert. x-Achse: NH-Dicke-Gruppe sowie Untergruppen für die Art der Vorbehandlung. y-Achse: Anteil der Augen für die jeweilige Vorbehandlung. Balkenbeschriftung: prozentualer Anteil (absolute Anzahl an Augen). Haben Augen verschiedene Vorbehandlungen erhalten, werden sie mehrmals erwähnt.

Bei der Betrachtung der jeweiligen Art der Vorbehandlung zeigt sich, dass der relative Anteil der Augen, die schon einen VEGF-Inhibitor erhalten haben, in der Gruppe mit dem höheren Ausgangs-CRT-Wert ( $\geq 331 \mu\text{m}$ ) etwas höher ist als in

der Gruppe mit dem niedrigeren Wert ( $< 331 \mu\text{m}$ ). Dies gilt auch für die Behandlung mit einem fokalen Laser und die PpV. Der relative Anteil der Augen, welche in der Vergangenheit ein Kortikosteroid erhalten haben, ist hingegen in der Gruppe mit dem niedrigeren CRT-Ausgangswert etwas höher.

Der Anteil nicht vorbehandelter Augen ist ebenfalls in der Gruppe mit der niedrigeren Ausgangsdicke höher als in der Gruppe mit der höheren Ausgangsdicke.

#### **4.6 Behandlung im Untersuchungszeitraum**

Im Folgenden werden die in dem untersuchten Zeitraum durchgeführten Behandlungen dargestellt.

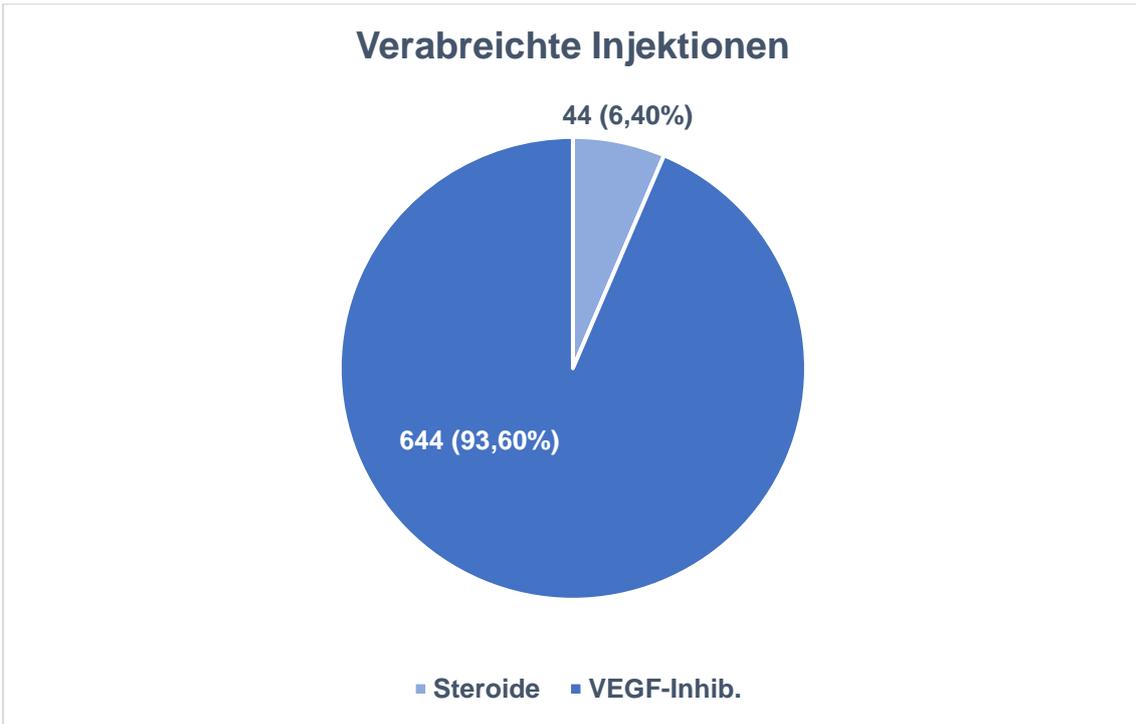
##### **4.6.1 Intravitreale Injektionen**

Insgesamt wurden in dem analysierten Zeitraum 688 intravitreale Injektionen bei der Indikation DMÖ verabreicht.

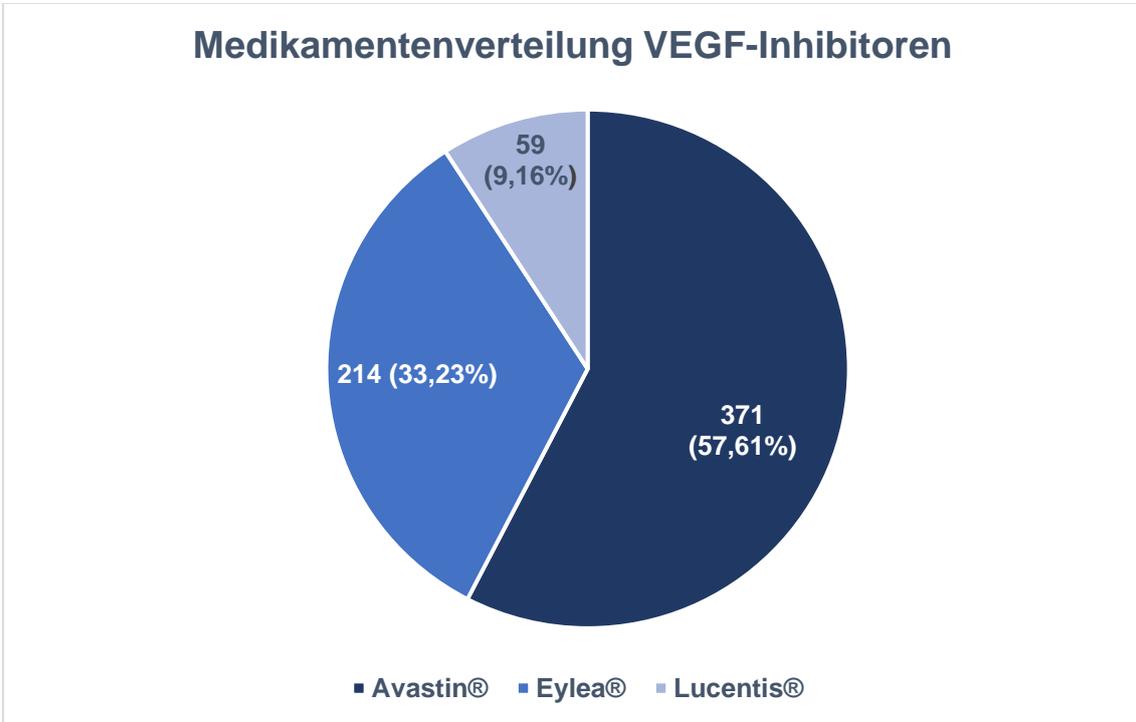
Davon wurde bei 644 Injektionen ein VEGF-Inhibitor injiziert und bei 44 ein Steroidpräparat (Abbildung 13).

Bei den VEGF-Inhibitoren belief sich der Anteil von Avastin<sup>®</sup> auf 371, von Eylea<sup>®</sup> auf 214 und von Lucentis<sup>®</sup> auf 59 Injektionen (Abbildung 14).

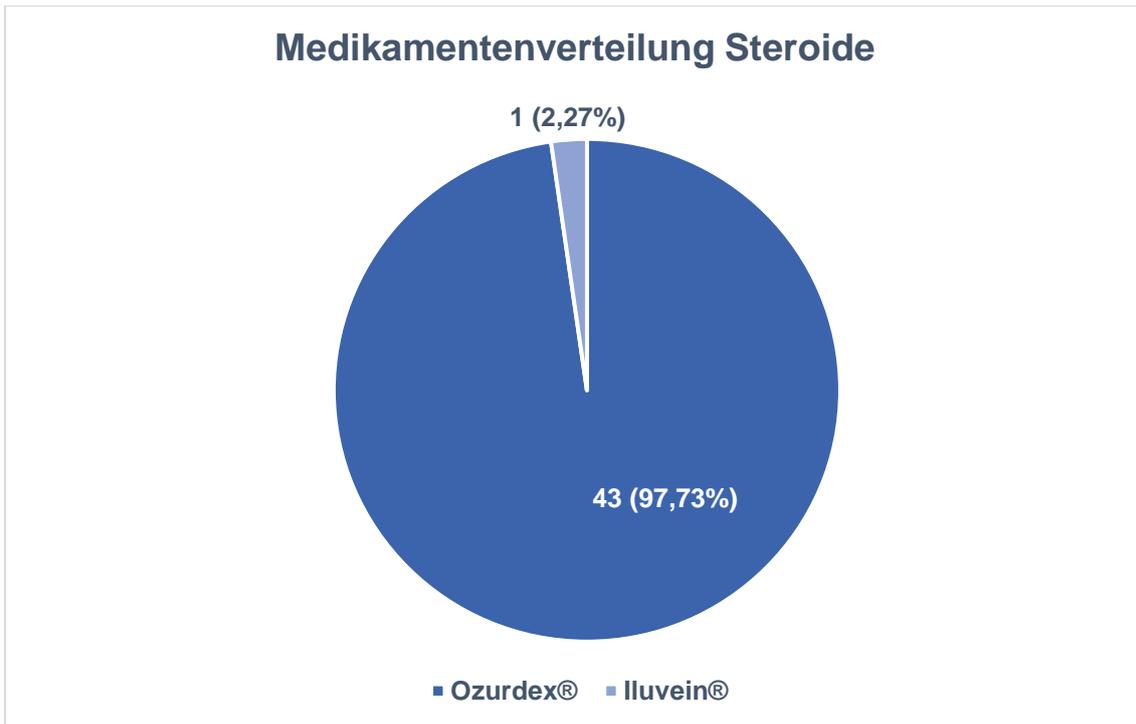
Bei den Steroiden wurde 43-mal Ozurdex<sup>®</sup> und 1-mal Iluvien<sup>®</sup> verabreicht (Abbildung 15).



**Abbildung 13** Verteilung der im untersuchten Zeitraum verabreichten Injektionen ( $n = 688$ ) auf die beiden Wirkstoffklassen (VEGF-Inhibitoren und Steroide). Diagrammbeschriftung: absolute Zahlen (prozentualer Anteil an allen Injektionen).



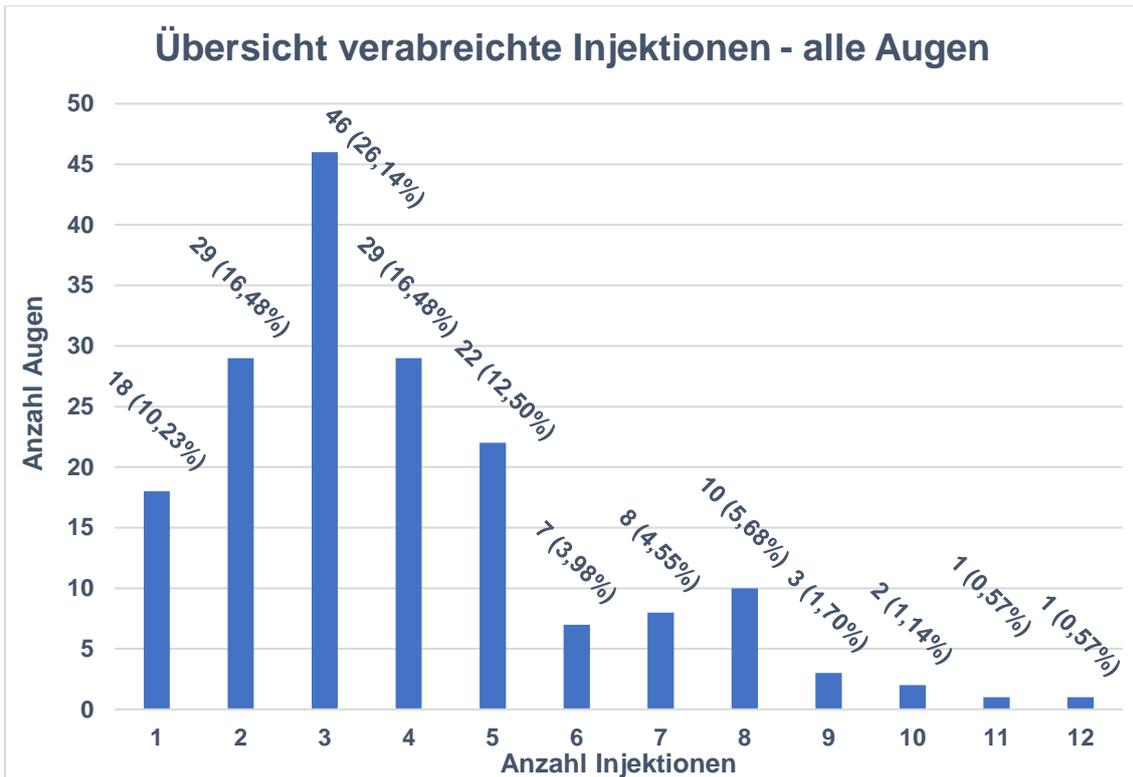
**Abbildung 14** Medikamentenverteilung der verabreichten Injektionen mit VEGF-Inhibitoren ( $n = 644$ ). Diagrammbeschriftung: absolute Zahlen (prozentualer Anteil).



**Abbildung 15** Medikamentenverteilung der verabreichten Injektionen mit Steroiden (n = 44). Diagrammbeschriftung: absolute Zahlen (prozentualer Anteil).

Im Durchschnitt wurden pro Auge 3,91 (SD = 2,22) Injektionen verabreicht, der Median lag bei 3 Injektionen. Es wurden mindestens eine Injektion und maximal zwölf Injektionen verabreicht.

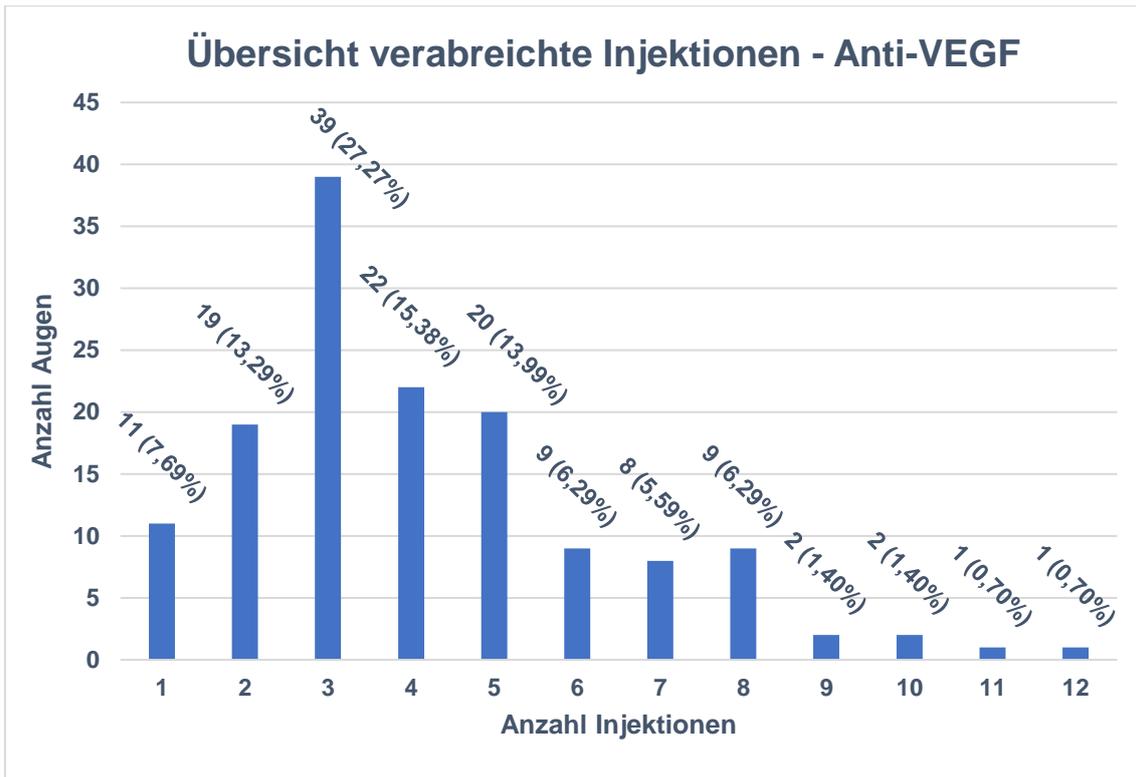
Die gesamte Verteilung der Injektionsanzahl zeigt folgende Abbildung 16.



**Abbildung 16** Übersicht über die Anzahl verabreichter Injektionen für alle Augen ( $n = 176$ ). x-Achse: Injektionsanzahl, welche die Augen insgesamt über den untersuchten Zeitraum erhalten haben. y-Achse: Anzahl der Augen. Balkenbeschriftung: absolute Anzahl der Augen (prozentualer Anteil).

Hier zeigt sich, dass mehr als die Hälfte aller Augen (93; 52,84 %) lediglich bis zu drei Injektionen erhalten haben.

Betrachtet man nur die Augen, die ausschließlich mit einem VEGF-Inhibitor behandelt wurden, zeigt sich eine ähnliche Verteilung (Abbildung 17).

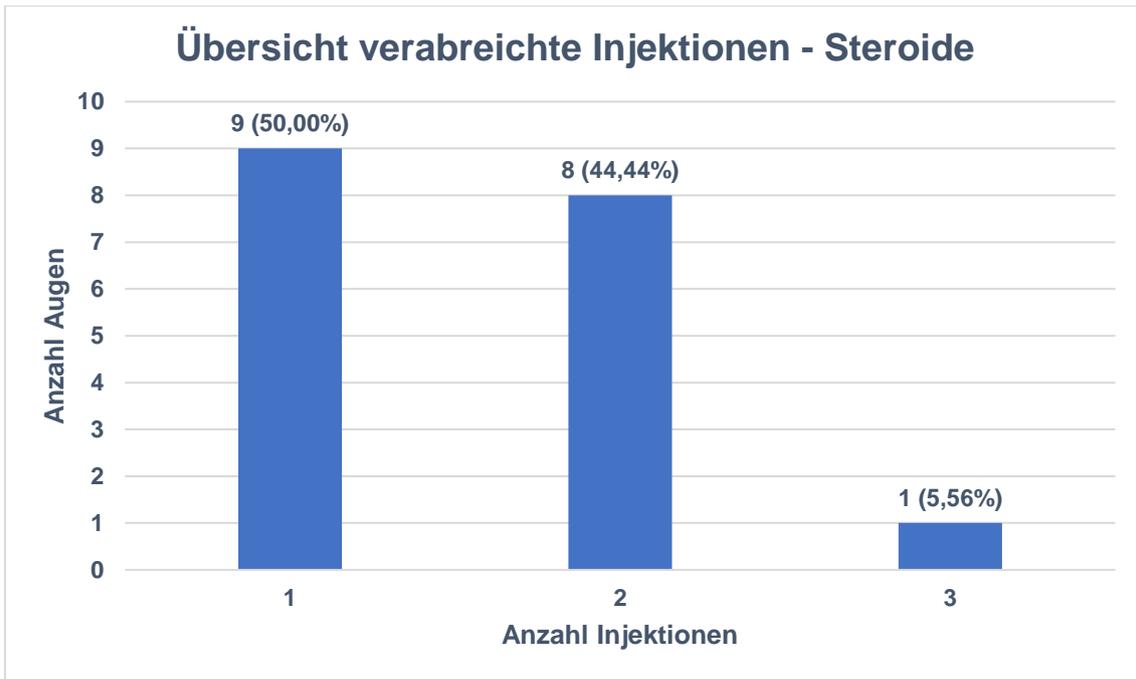


**Abbildung 17** Übersicht über die Anzahl verabreichter Injektionen für Augen, die ausschließlich VEGF-Inhibitoren erhielten ( $n = 143$ ). x-Achse: Injektionsanzahl, welche die Augen insgesamt über den untersuchten Zeitraum erhalten haben. y-Achse: Anzahl der Augen. Balkenbeschriftung: absolute Anzahl der Augen (prozentualer Anteil).

Mit 4,17 Injektionen ( $SD = 2,24$ ) pro Auge liegt die durchschnittliche Anzahl an verabreichten Injektionen jedoch etwas höher, der Median lag bei 4.

Bei den Augen, die ausschließlich mit Steroiden behandelt wurden, lag der Mittelwert bei 1,56 ( $SD = 0,6$ ) Injektionen pro Augen, der Median lag bei 1,5.

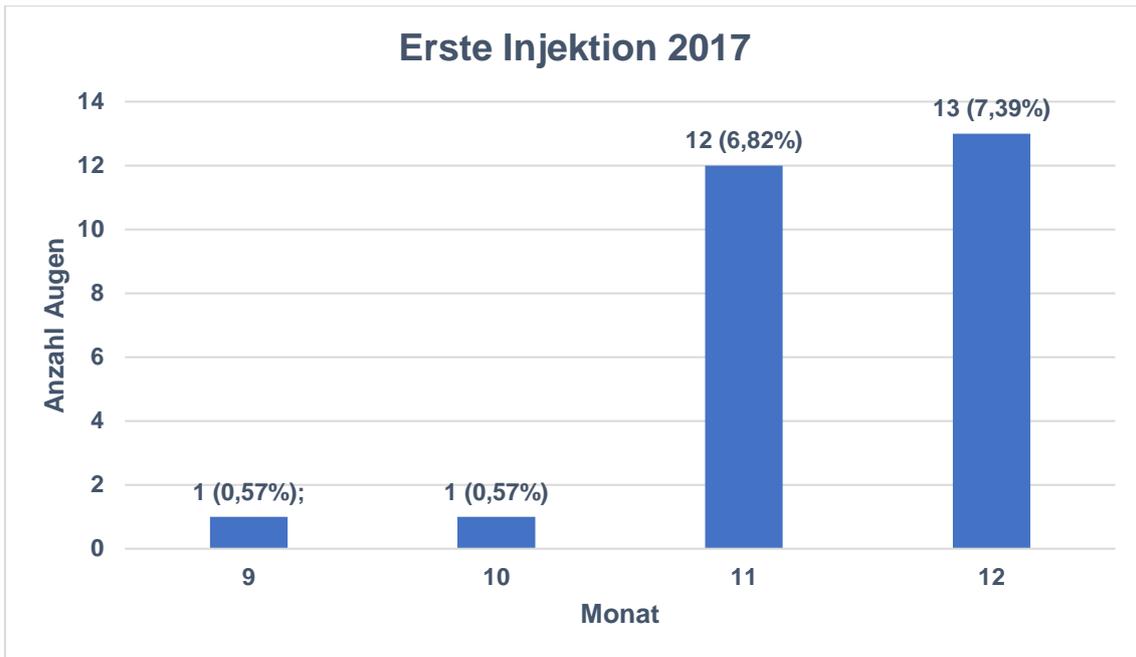
Abbildung 18 zeigt die genaue Verteilung:



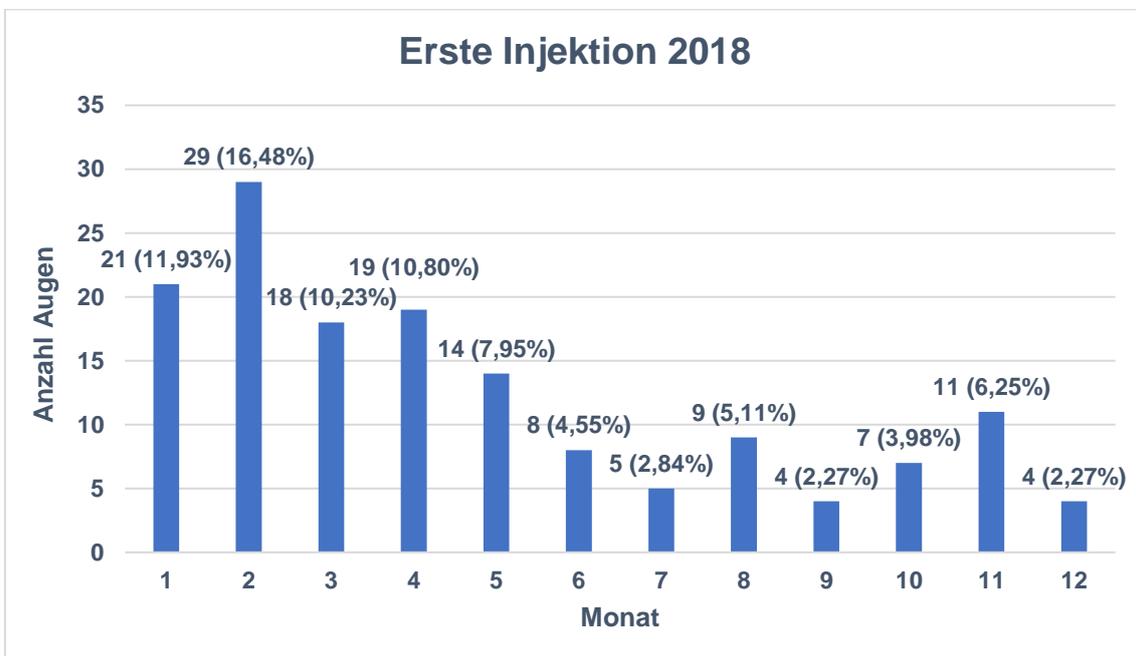
**Abbildung 18** Übersicht über die Anzahl verabreichter Injektionen für Augen, die ausschließlich Steroide erhielten ( $n = 18$ ). x-Achse: Injektionsanzahl, welche die Augen insgesamt über den untersuchten Zeitraum erhalten haben. y-Achse: Anzahl der Augen. Balkenbeschriftung: absolute Anzahl der Augen (prozentualer Anteil).

#### 4.6.2 Erste Injektion

27 (15,34 %) der 176 Augen erhielten ihre erste IVOM im Jahr 2017, 149 (84,66 %) im Jahr 2018. Die Verteilung auf die jeweiligen Monate zeigen die folgenden Abbildungen 19 und 20.



**Abbildung 19** Verteilung der Augen, die ihre erste Injektion im Jahr 2017 erhielten, über die Kalendermonate ( $n = 27$ ). x-Achse: Kalendermonat, beginnend mit September (9) und endend mit Dezember (12). y-Achse: Anzahl der Augen. Balkenbeschriftung: absolute Anzahl der Augen (prozentualer Anteil bezogen auf die Gesamtheit der untersuchten Augen ( $n = 176$ )).



**Abbildung 20** Verteilung der Augen, die ihre erste Injektion im Jahr 2018 erhielten, über die Kalendermonate ( $n = 149$ ). x-Achse: Kalendermonat, beginnend mit Januar (1) und endend mit Dezember (12). y-Achse: Anzahl der Augen. Balkenbeschriftung: absolute Anzahl der Augen (prozentualer Anteil bezogen auf die Gesamtheit der untersuchten Augen ( $n = 176$ )).

Es zeigt sich, dass 40 (22,73 %) der untersuchten Augen ihre erste Injektion in der zweiten Jahreshälfte (Juli – Dezember) des Jahres 2018 erhalten haben. Die anderen 136 Augen (77,27 %) erhielten ihre erste Injektion Ende des Jahres 2017 oder während der ersten Jahreshälfte (Januar – Juni) des Jahres 2018.

#### **4.6.3 Weitere Behandlungen**

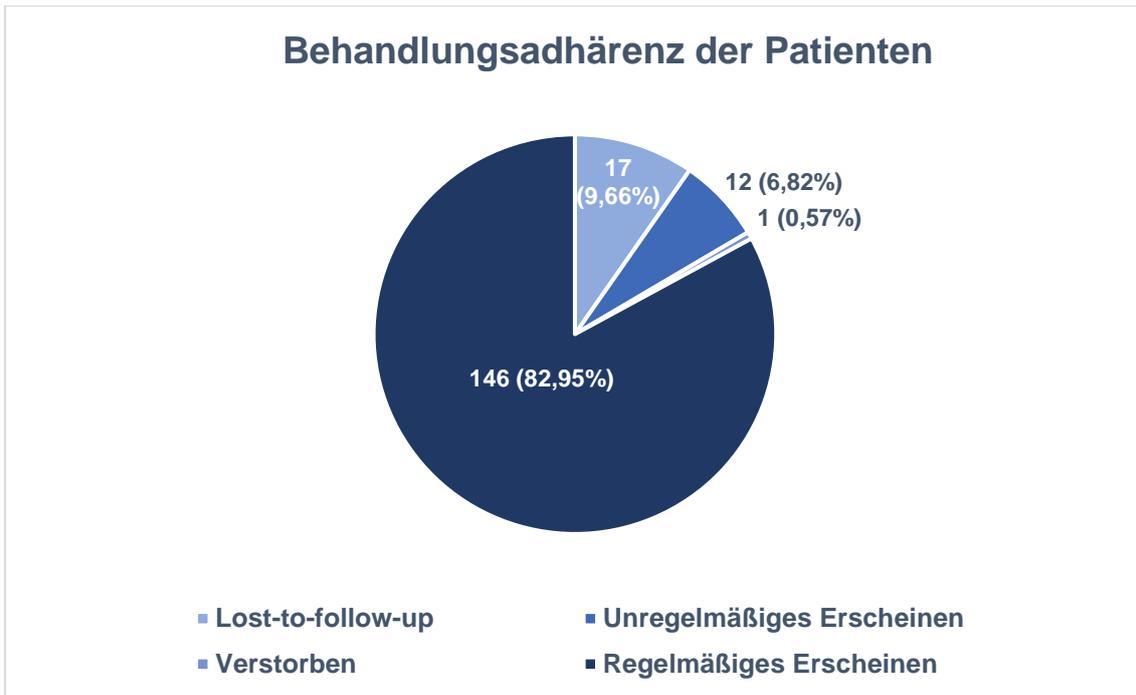
Des Weiteren wurden 14 Augen (7,95 %) in dem analysierten Zeitraum jeweils einmal fokal gelasert. Bei sechs Augen (3,41 %) wurde auf Grund des DMÖs eine PpV durchgeführt.

#### **4.7 Behandlungssadhärenz**

Von 176 Augen waren im Verlauf 18 (10,23 %) Lost to follow-up. Das heißt, dass die Patienten trotz geplanter Weiterbehandlung nicht mehr erschienen sind. Ein Auge gehörte dabei zu einem Patienten, der während der Behandlungszeit verstarb.

Bei zwölf weiteren Augen (6,82 %) konnte außerdem unregelmäßiges Erscheinen festgestellt werden: Termine wurden nicht immer eingehalten, was zu Behandlungsverzögerungen führte.

Abbildung 21 veranschaulicht dies grafisch.

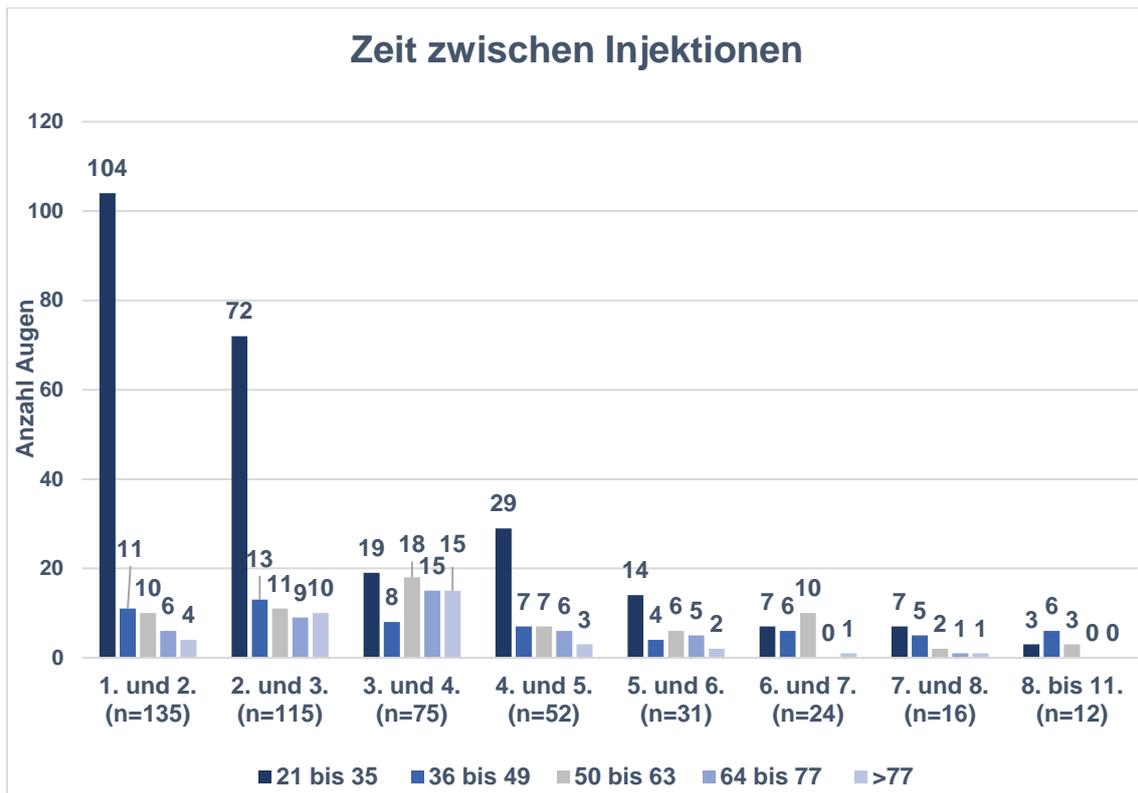


**Abbildung 21** Behandlungsadhärenz der Patienten. Es wurden alle Augen miteinbezogen ( $n = 176$ ). Diagrammbeschriftung: absolute Anzahl (prozentualer Anteil).

#### 4.8 Zeit zwischen Injektionen - Anti-VEGF-Inhibitoren

Durchschnittlich lagen zwischen der 1. und der 2. Injektion mit einem Anti-VEGF-Inhibitor 36,19 Tage (Median = 28 Tage, Minimum = 21 Tage, Maximum = 203 Tage, SD = 20,73). Zwischen der 2. und der 3. Injektion lagen im Durchschnitt 46,67 Tage (Median = 29, Minimum = 21 Tage, Maximum = 239 Tage, SD = 39,17). Mit 67,19 Tagen war das Zeitintervall zwischen der 3. und der 4. Injektion durchschnittlich am längsten (Median = 56, Min. Minimum = 28 Tage, Maximum = 211 Tage, SD = 40,75). Der durchschnittlich kürzeste Abstand lag zwischen der 1. und der 2. Injektion.

Abbildung 22 veranschaulicht dies grafisch.



**Abbildung 22** Zeit, die zwischen den jeweiligen Injektionen lag. Inkludiert wurden die Augen, welche ausschließlich mit einem VEGF-Inhibitor behandelt wurden (n = 135). x-Achse: Injektionen. y-Achse: absolute Anzahl der Augen. Die Untergruppen zeigen die Anzahl der Tage zwischen den Injektionen.

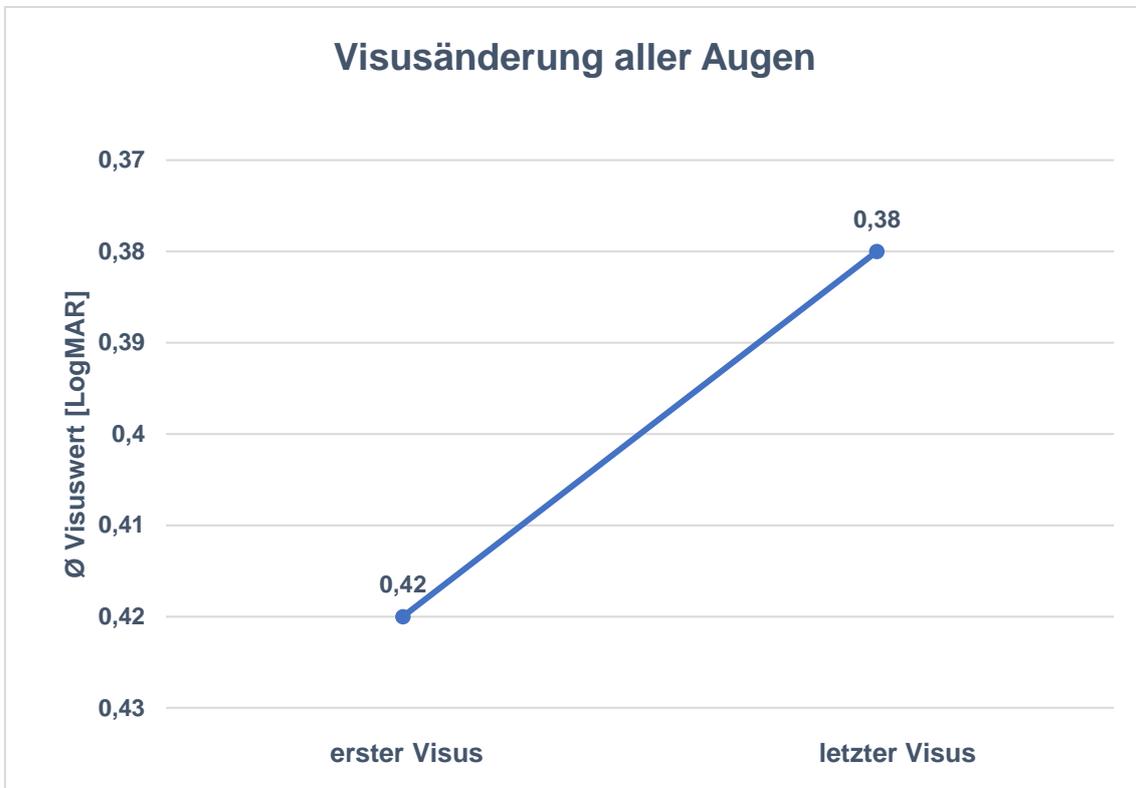
## 4.9 Anatomischer und funktioneller Outcome

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Visusänderung sowie der Änderung der zentralen NH-Dicke im Verlauf des Untersuchungszeitraums dargestellt.

### 4.9.1 Visusänderung

Abbildung 23 zeigt die Änderung des Visus zwischen dem ersten und dem letzten Besuch. Hierbei wurden alle Augen betrachtet, von denen ein erster und ein letzter Visuswert vorlag und die nicht auf Grund einer Visus-verändernden Operation o.ä. ausgeschlossen wurden. Insgesamt wurden so 147 Augen miteingeschlossen. Der durchschnittliche Visuswert dieser Augen beim ersten Besuch betrug 0,42 LogMAR (SD = 0,34), beim letzten 0,38 LogMAR (SD = 0,31). Der Median lag jeweils bei 0,3. Es zeigte sich eine durchschnittliche Visuszunahme um 0,04

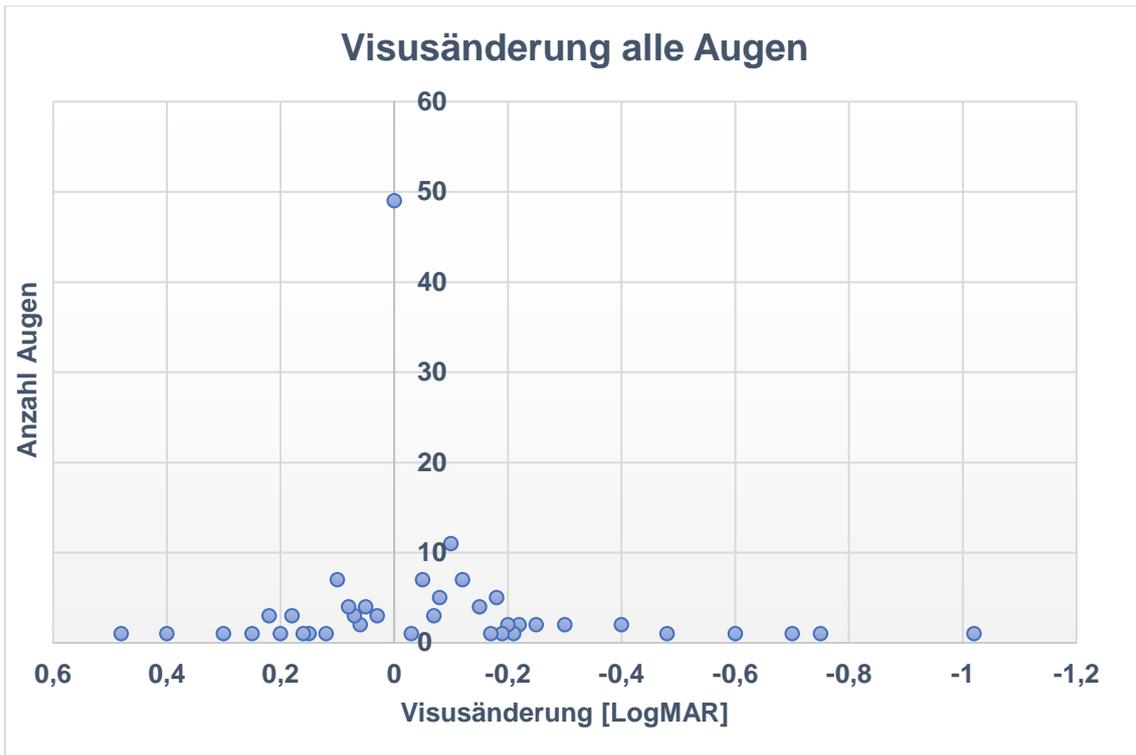
LogMAR (SD = 0,18). Die maximale Visuszunahme betrug 1,02 LogMAR, der maximale Visusverlust 0,48 LogMAR.



**Abbildung 23** Durchschnittliche Visusänderung aller Augen, bei denen ein erster und letzter verwertbarer Visuswert vorlag ( $n = 147$ ). x-Achse: Zeitverlauf zwischen erstem und letztem Visuswert. y-Achse: durchschnittlichen Visuswerte. Da niedrigere LogMAR-Werte bessere Visuswerte bedeuten, ist die y-Achse für eine bessere Anschaulichkeit invertiert dargestellt.

Für jedes Auge wurde der jeweiligen Visuswert auch in ETDRS-Buchstaben errechnet. Hier lag der durchschnittliche Ausgangsvisus bei 63,97 Buchstaben (SD = 16,76) und der durchschnittliche Endvisus bei 66,14 (SD = 15,35), der Median lag jeweils bei 69,95 Buchstaben. Es kam durchschnittlich zu einer Visuszunahme um 2,17 Buchstaben (SD = 9,09).

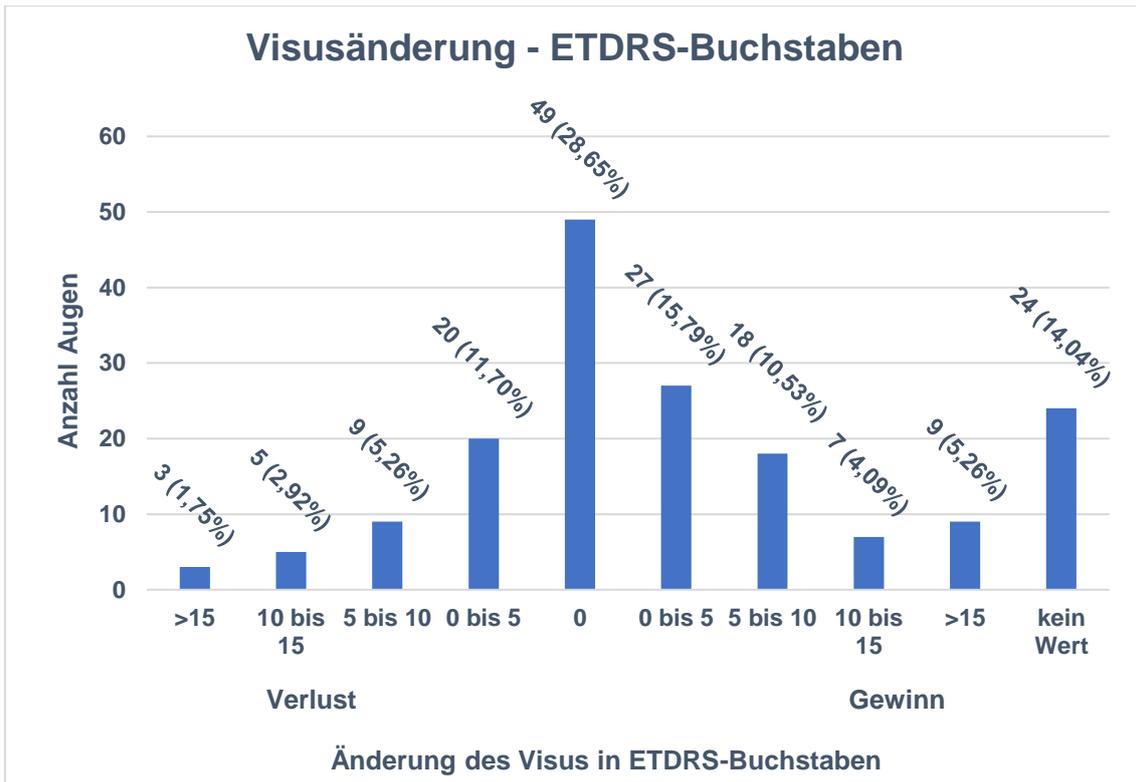
Abbildung 24 veranschaulicht außerdem die Heterogenität der einzelnen Werte bezüglich der Visusänderung in LogMAR:



**Abbildung 24** Visusänderung jedes Auges, von dem ein erster und letzter Visuswert vorlag ( $n = 147$ ). x-Achse: Visusänderung. Y-Achse: absolute Anzahl der Augen. Da eine Reduktion des LogMAR-Wertes eine Visusverbesserung bedeutet, ist die x-Achse invertiert dargestellt.

Betrachtet man die Verteilung der Visusänderung nach EDTRS-Buchstaben (Abbildung 25), dann zeigt sich, dass knapp ein Drittel der Augen (28,65 %) einen konstanten Visus über den Beobachtungszeitraum zeigten. Es kam weder zu einer Visusverbesserung noch zu einer Verschlechterung.

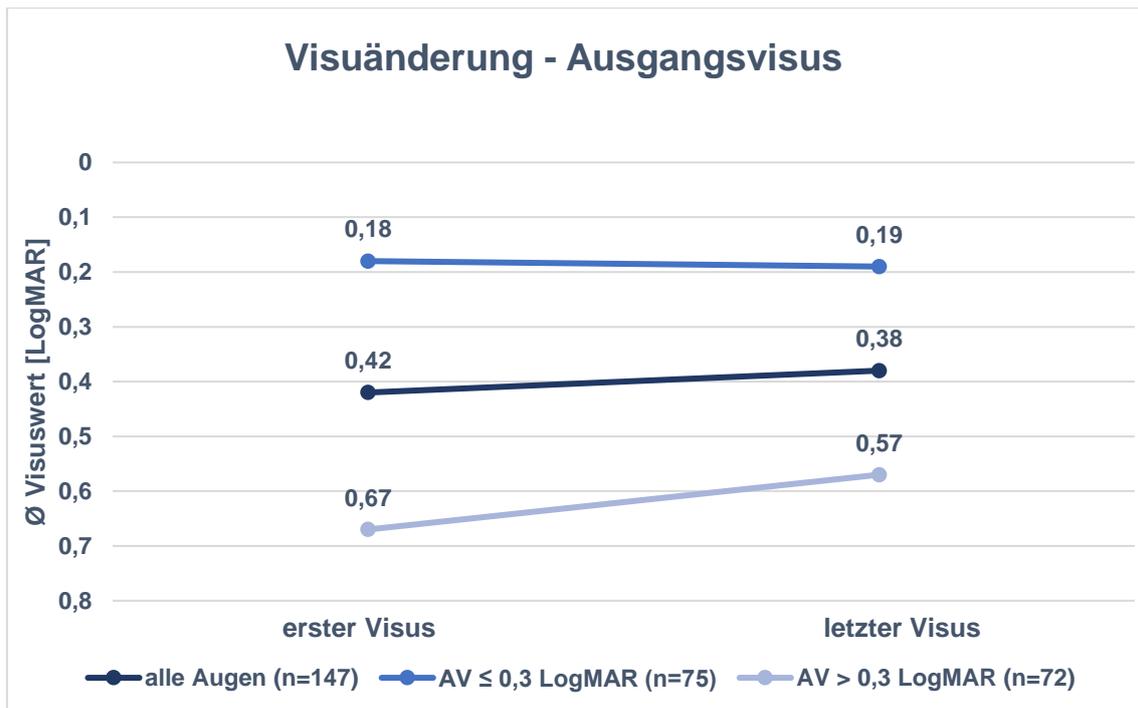
Bei 35,67 % der Augen kam es zu einer Visusverbesserung, bei 21,64 % zu einer Visusverschlechterung. Somit war der Anteil an Augen, deren Visus sich über den Beobachtungszeitraum verbesserte höher als der Anteil an Augen, deren Visus sich verschlechterte. Bei ca. 14 % konnte hingegen kein Wert ermittelt werden, da kein letzter Visuswert vorlag.



**Abbildung 25** Visusänderung aller Augen ( $n = 171$ ) in EDTRS-Buchstaben. x-Achse: Visusänderung. y-Achse: absolute Anzahl der Augen. Balkenbeschriftung: absolute Anzahl der Augen (prozentualer Anteil). Augen, von denen kein letzter Visuswert vorlag gehörten zur Gruppe „kein Wert“.

#### 4.9.1.1 Visusänderung – Ausgangsvisus

Anhand des Medians des Ausgangsvisus der Augen, die in die Analyse der Visusänderung miteinbezogen wurden ( $0,3$  LogMAR), wurden zwei ähnlich große Gruppen erstellt: Eine mit den Augen, die einen Ausgangsvisus  $\leq 0,3$  LogMAR hatten ( $n = 75$ ) und eine mit denen, die einen Ausgangsvisus von  $> 0,3$  LogMAR ( $n = 72$ ) hatten. Abbildung 26 zeigt die durchschnittliche Visusänderung der beiden Gruppen im Vergleich:



**Abbildung 26** Visuänderung gruppiert nach Ausgangsvisus. Es wurden alle Augen inkludiert, von denen ein erster und letzter Visuswert vorlag ( $n = 147$ ). x-Achse: Zeitverlauf zwischen erstem und letztem Wert. y-Achse: Visuswert. Untergruppen: Ausgangsvisus für alle Augen,  $\leq 0,3$  LogMAR (besserer Visus) sowie  $> 0,3$  LogMAR (schlechterer Visus). Da niedrigere LogMAR-Werte bessere Visuswerte bedeuten, ist die y-Achse invertiert dargestellt.

Bei der Gruppe mit dem besseren Ausgangsvisus ( $\leq 0,3$  LogMAR) zeigte sich ein durchschnittlicher erster Visus von 0,18 LogMAR (SD = 0,1), der Median lag bei 0,2 LogMAR. Der letzte Visus lag bei durchschnittlich 0,19 (SD = 0,15), der Median lag bei 0,15 LogMAR. Es zeigte sich durchschnittlich eine Verschlechterung des Visus um 0,01 LogMAR (SD = 0,1). Die maximale Visuszunahme lag bei 0,17 LogMAR, wohingegen der maximale Visusverlust 0,4 LogMAR betrug. Der Median lag bei 0.

Die Gruppe mit dem schlechteren Ausgangsvisus ( $> 0,3$  LogMAR) zeigte einen durchschnittlichen ersten Visus von 0,67 LogMAR (SD = 0,3), der Median lag bei 0,52. Der letzte Visus lag bei durchschnittlich 0,57 LogMAR (SD = 0,31), der Median lag bei 0,52. Hier kam es durchschnittlich zu einer Visusverbesserung um 0,1 LogMAR (SD = 0,22. Die maximale Visuszunahme betrug 1,02 LogMAR, der maximale Visusverlust 0,48 LogMAR. ). Der Median lag bei -0,07 LogMAR.

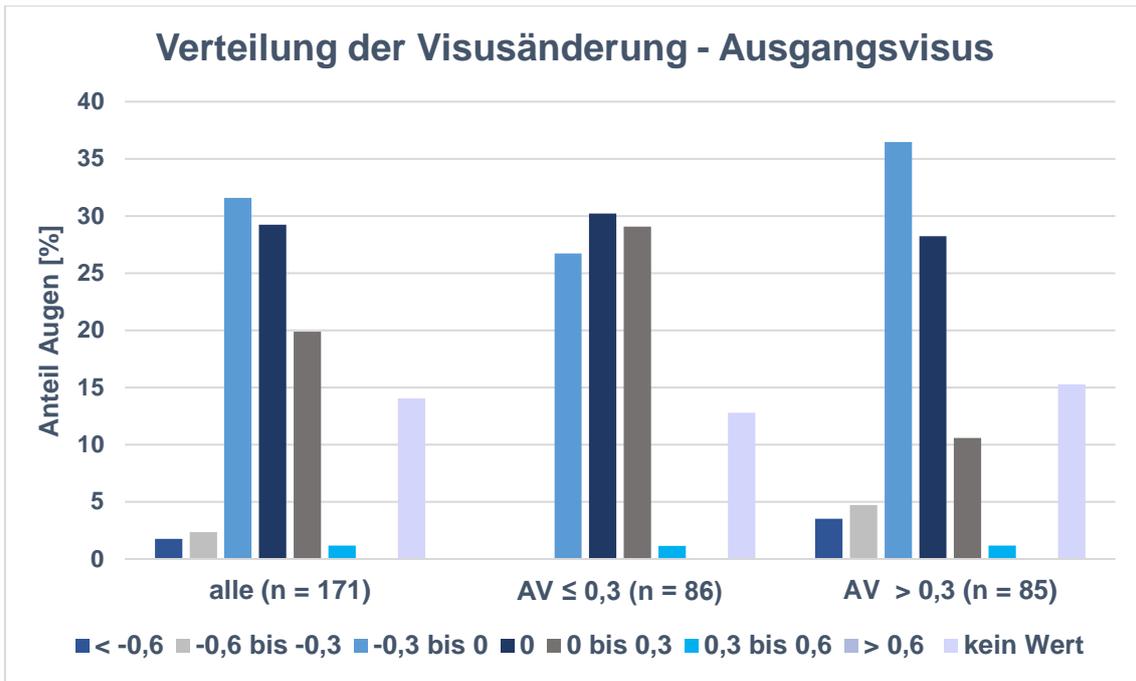
Augen mit einem schlechteren Ausgangsvisus zeigten durchschnittlich eine stärkere Visusverbesserung als Augen mit einem besseren Ausgangsvisus.

Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen waren statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test:  $U = 1670$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,34$ ). Die Effektstärke ist als mittel einzustufen.

Weiterhin wurde die Verteilung der Visusänderung je nach Ausgangsvisus anhand von Untergruppen noch einmal detaillierter analysiert. Die genaue Verteilung der Augen auf die jeweiligen Untergruppen sowie der entsprechende prozentuale Anteil können Tabelle 2 entnommen werden. Abbildung 27 veranschaulicht diese Verteilung grafisch.

**Tabelle 2** Verteilung der Visusänderung gruppiert nach Ausgangsvisus.

Differenz (LogMAR)	Alle		AV ≤ 0,3		AV > 0,3	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
< -0,6	3	1,75	0	0	3	3,53
-0,6 bis -0,3	4	2,34	0	0	4	4,71
-0,3 bis 0	54	31,58	23	26,74	31	36,47
0	50	29,24	26	30,23	24	28,24
0 bis 0,3	34	19,88	25	29,07	9	10,59
0,3 bis 0,6	2	1,17	1	1,16	1	1,18
> 0,6	0	0	0	0	0	0
kein Wert	24	14,04	11	12,79	13	15,29
Gesamt	171	100	86	100	85	100



**Abbildung 27** Visusänderung gruppiert nach Ausgangsvisus. x-Achse: Analyzierte Gruppen: alle Augen, Augen mit einem Ausgangsvisus  $\leq 0,3$  LogMAR (besserer Visus) und Augen mit einem Ausgangsvisus  $> 0,3$  LogMAR (schlechterer Visus) y-Achse: prozentualer Anteil der Augen. Untergruppen: Visusentwicklung in LogMAR-Stufen (jeweils  $0,3$  LogMAR). Negative Werte bedeuten dabei eine Visuszunahme. Augen, von denen kein Endvisus vorlag, werden in der Untergruppe „kein Wert“ abgebildet

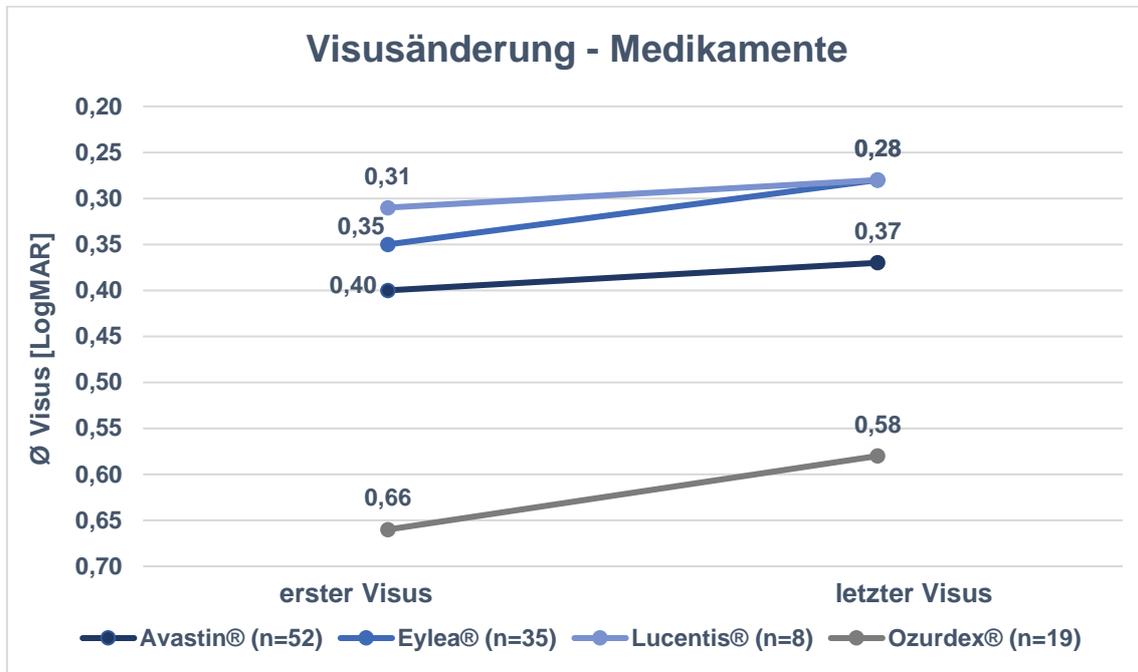
Es zeigt sich, dass sich im Vergleich in der Gruppe mit gutem Ausgangsvisus bei mehr Augen der Visus verschlechtert hat als in der Gruppe mit dem schlechten Ausgangsvisus: 30,23 % vs. 11,77 %. Eine Visusverbesserung hingegen zeigte sich bei weniger Augen in der Gruppe mit dem guten Ausgangsvisus: 26,74 % vs. 44,71 % in der Gruppe mit dem schlechten Ausgangsvisus.

Der Anteil an Augen, deren Visus weder besser noch schlechter geworden ist, war mit 30,23 % und 28,24 % in beiden Gruppen vergleichbar.

Auch der Anteil der Augen, für die kein Wert ermittelt werden konnte, war ähnlich groß.

#### 4.9.1.2 Visusänderung - Medikamente

Abbildung 28 veranschaulicht die durchschnittliche Visusänderung in Abhängigkeit des verabreichten Medikaments:



**Abbildung 28** Visusänderung gruppiert nach verabreichtem Medikament. x-Achse: Zeitverlauf zwischen erstem und letztem Visuswert. y-Achse: durchschnittlicher Visus. Untergruppen: Medikamente. Da niedrigere LogMAR-Werte bessere Visuswerte bedeuten, ist die y-Achse invertiert dargestellt.

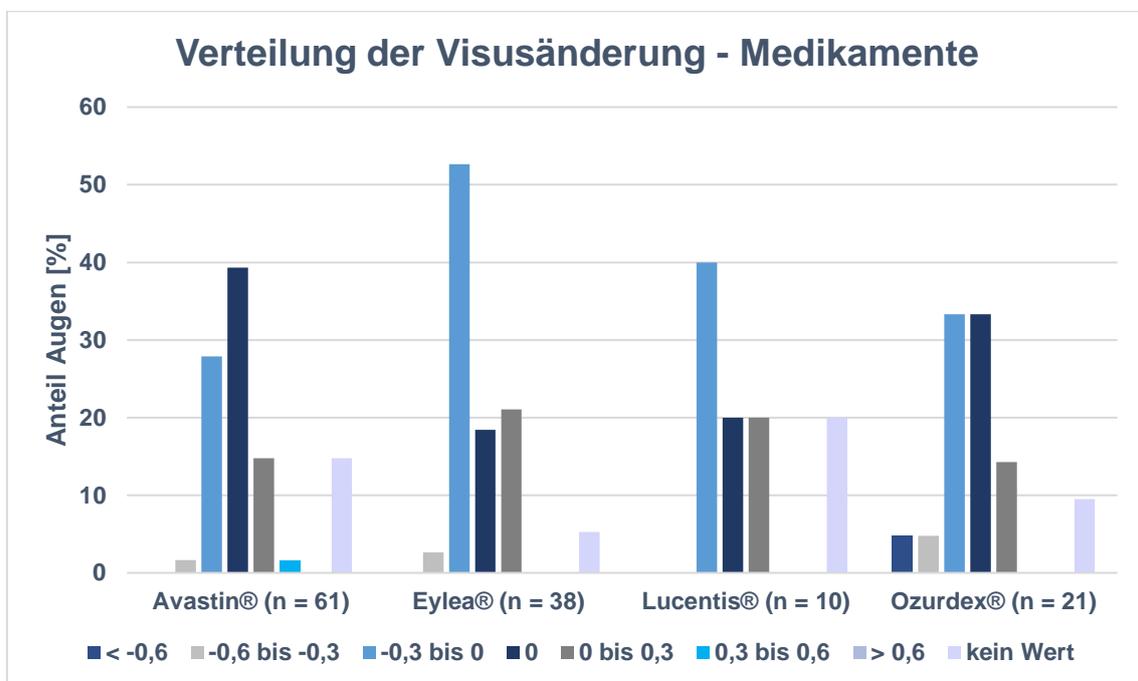
Bei allen Medikamentengruppen zeigte sich eine durchschnittliche Visusverbesserung zwischen dem ersten und dem letzten Visus. Diese war bei der Ozurdex<sup>®</sup>-Gruppe mit einer durchschnittlichen Visuszunahme um 0,08 LogMAR am größten, bei der Avastin<sup>®</sup>- und der Lucentis<sup>®</sup>-Gruppe mit jeweils 0,03 LogMAR am geringsten. Mit Eylea<sup>®</sup> behandelte Augen zeigten eine durchschnittliche Visusverbesserung von 0,07 LogMAR.

Diese Unterschiede im Visusanstieg zwischen den einzelnen Medikamentengruppen waren statistisch nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test:  $\chi^2(3) = 2,78$ ,  $p = 0,428$ ).

Weiterhin wurde die Verteilung der Visusänderung je nach verabreichtem Medikament anhand von Untergruppen noch detaillierter analysiert. Die genaue Verteilung der Augen kann dabei Tabelle 3 entnommen werden. Abbildung 29 veranschaulicht dies grafisch.

**Tabelle 3** Verteilung der Visusänderung gruppiert nach verabreichtem Medikament.

Differenz (LogMAR)	Avastin®		Eylea®		Lucentis®		Ozurdex®	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< -0,6	0	0	0	0	0	0	1	4,76
-0,6 bis -0,3	1	1,64	1	2,63	0	0	1	4,76
-0,3 bis 0	17	27,87	20	52,63	4	40	7	33,33
0	24	39,34	7	18,42	2	20	7	33,33
0 bis 0,3	9	14,75	8	21,05	2	20	3	14,29
0,3 bis 0,6	1	1,64	0	0	0	0	0	0
> 0,6	0	0	0	0	0	0	0	0
kein Wert	9	14,75	2	5,26	2	20	2	9,52
Gesamt	61	100	38	100	10	100	21	100



**Abbildung 29** Visusänderung nach verabreichtem Medikament. x-Achse: Medikamentengruppen. y-Achse: prozentualer Anteil der Augen. Untergruppen: Visusentwicklung in LogMAR-Stufen (jeweils 0,3 LogMAR). Negative Werte bedeuten dabei eine Visuszunahme. Augen, von denen kein Endvisus vorlag, werden in der Untergruppe „kein Wert“ abgebildet.

Betrachtet man die Verteilung der Visusänderung in Abhängigkeit des verabreichten Medikaments, erlangten 55,26 % der Augen, die mit Eylea® behandelt wurden, eine Visusverbesserung. Dies war damit im Vergleich der größte Anteil an Augen, deren Visus sich verbessert hat. In der Gruppe der Augen, die mit Avastin® behandelt wurden, war es mit 29,51 % der niedrigste Anteil. Die Werte der mit Ozurdex® und Lucentis® behandelten Augen waren mit 42,85 % und 40 % ähnlich groß.

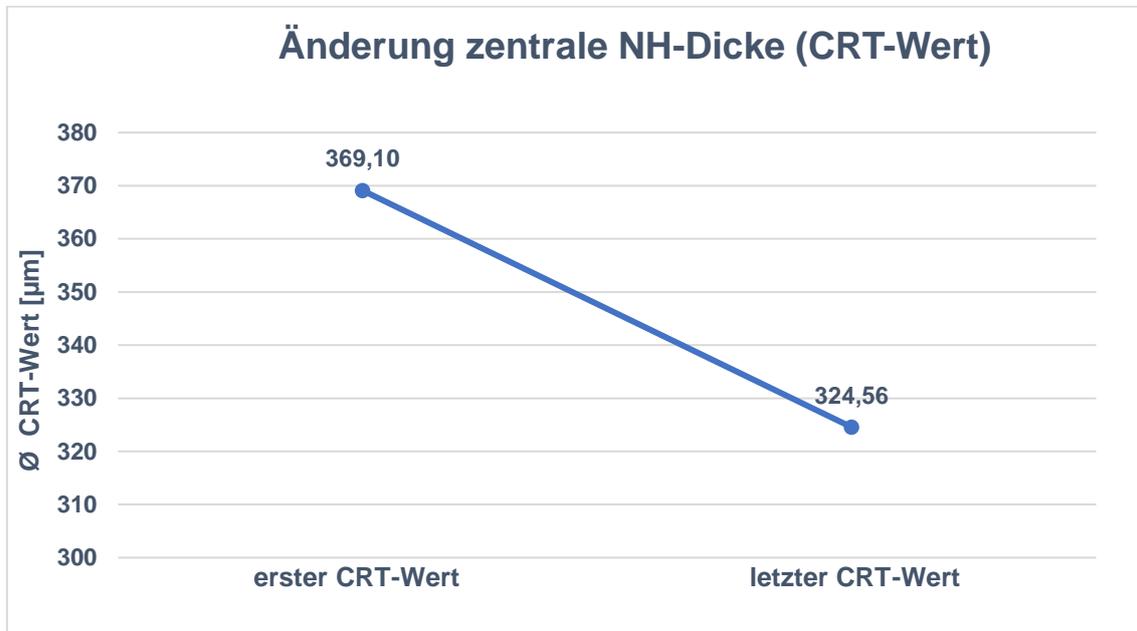
Eine Visusverschlechterung erlitten in der Eylea®-Gruppe 21,05 % der Augen. Der Anteil in der Lucentis®-Gruppe war mit 20 % ähnlich groß. In der Avastin®-Gruppe lag der Anteil bei 16,39 % Am geringsten war er mit 14,29 % in der Ozurdex®-Gruppe.

Der Anteil an Augen, deren Visus gleichgeblieben ist, war in der Avastin®-Gruppe mit 39,34 % am höchsten. Am niedrigsten war er mit 18,42 % in der Eylea®-Gruppe. In der Lucentis®-Gruppe lag er bei 20 %, in der Ozurdex®-Gruppe bei 33,33 %.

Mit 20 % war der Anteil der Augen, von denen kein Wert vorlag, in der Lucentis®-Gruppe am größten. In der Eylea®-Gruppe war er mit 5,26 % am kleinsten.

#### 4.9.2 Änderung der zentralen Netzhautdicke

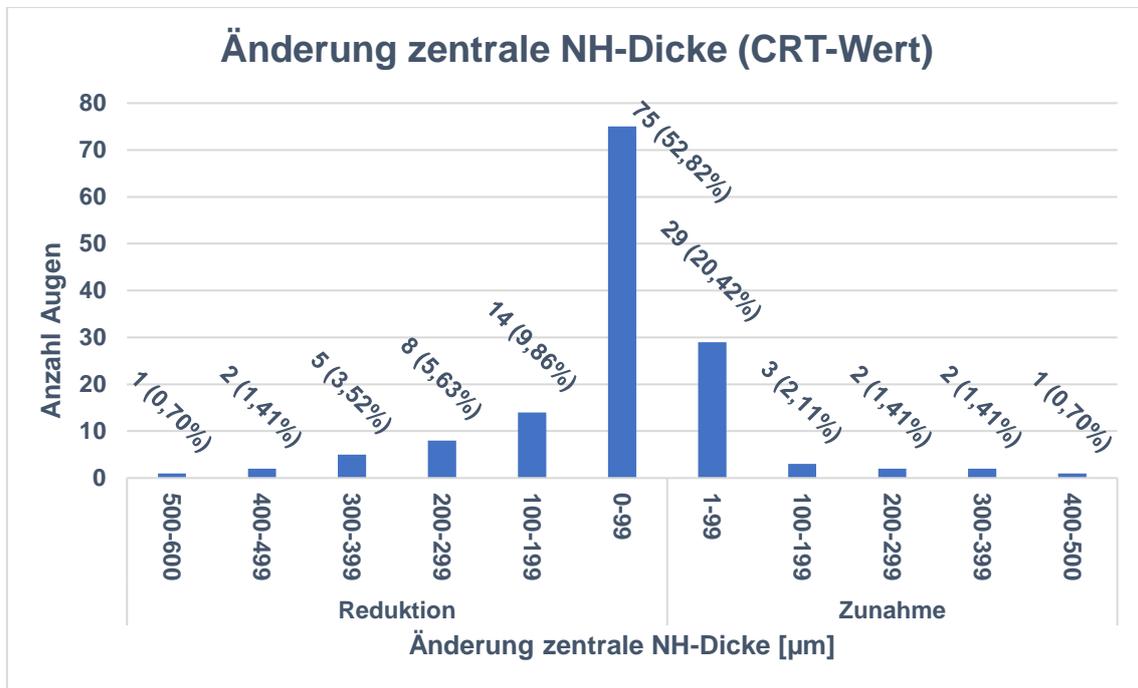
Abbildung 30 zeigt die durchschnittliche Änderung der zentralen NH-Dicke (CRT-Wert) zwischen dem ersten und dem letzten Besuch.



**Abbildung 30:** Durchschnittliche Änderung der zentralen NH-Dicke der Augen, von denen ein erster und letzter CRT-Wert vorlag ( $n = 142$ ). x-Achse: Zeitverlauf zwischen erstem und letztem CRT-Wert. y-Achse: durchschnittlicher CRT-Wert.

Es wurden alle Augen betrachtet, von denen ein CRT-Wert vor der ersten Injektion und einer nach der letzten Injektion vorlag und die keine Visus-verändernde Operation oder Glaskörperblutung im Beobachtungszeitraum hatten. Insgesamt wurden 142 der 176 Augen miteinbezogen. Der durchschnittliche CRT-Wert beim ersten Besuch betrug 369,10 µm (SD = 118,81), der Median lag bei 333 µm mit einem Minimum von 152 µm und einem Maximum von 790 µm. Der durchschnittliche letzte CRT-Wert lag bei 324,56 µm (SD = 105,41), der Median bei 298,5 µm mit einem Minimum von 123 mm und einem Maximum von 732 µm. Es zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion um 44,54 µm (SD = 133,95). Die stärkste Reduktion des CRT-Wertes betrug 569 µm, die stärkste Zunahme des Wertes 418 µm. Der Median lag bei -22 µm.

Abbildung 31 zeigt dabei die Heterogenität der Augen des Kollektivs bezüglich der Entwicklung der zentralen NH-Dicke.

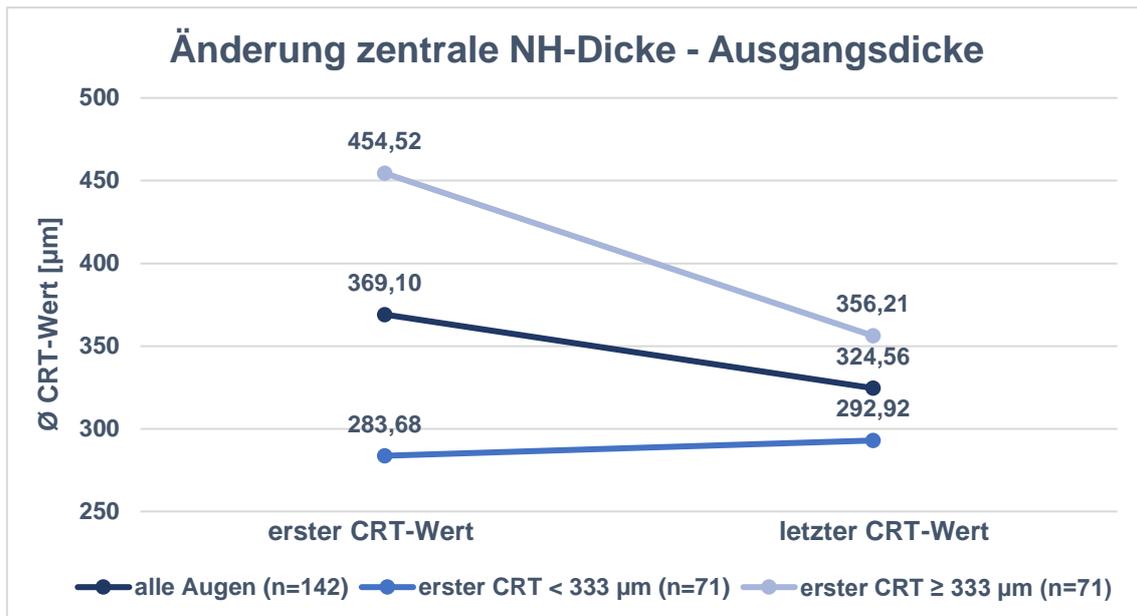


**Abbildung 31** Änderung der zentralen NH-Dicke mit Übersicht der Verteilung einzelner Werte. Es wurden die Augen betrachtet, von denen ein erster und ein letzter CRT-Wert vorlag ( $n = 142$ ). x-Achse: Änderung der zentralen NH-Dicke. y-Achse: Anzahl der Augen. Balkenbeschriftung: absolute Anzahl der Augen (prozentualer Anteil).

Mit zusammengerechnet 72,53 % kam es bei einem Großteil der Augen zu einer Reduktion des CRT-Wertes, bei 26,06 % der Augen zeigte sich eine Zunahme der zentralen NH-Dicke. Bei zwei Augen (1,41 %) kam es weder zu einer Reduktion noch zu einer Zunahme der zentralen NH-Dicke.

#### 4.9.2.1 Änderung der zentralen NH-Dicke – Ausgangs-Netzhautdicke

Abbildung 32 zeigt den Vergleich der durchschnittlichen Änderung der zentralen Netzhautdicke zwischen Augen mit einem höheren Ausgangs-CRT-Wert und Augen mit einem niedrigeren Ausgangswert. Hierbei wurden die Augen anhand des Medians in zwei Gruppen unterteilt.



**Abbildung 32** Durchschnittliche Änderung der zentralen NH-Dicke, gruppiert nach Ausgangsdicke. Es wurden die Augen analysiert, bei denen ein erster und letzter CRT-Wert vorlag ( $n = 142$ ). x-Achse: Zeitverlauf zwischen erstem und letztem CRT-Wert. y-Achse: durchschnittlicher CRT-Wert. Untergruppen: Ausgangs-CRT-Wert.

Bei der Gruppe mit der höheren zentralen NH-Dicke zu Beginn der Behandlung lag der Ausgangswert bei durchschnittlich 454,52  $\mu\text{m}$  (SD = 110,21). Der Median lag bei 406  $\mu\text{m}$  mit einem Minimum von 334  $\mu\text{m}$  und einem Maximum von 790  $\mu\text{m}$ . Der durchschnittliche letzte CRT-Wert lag bei 356,21  $\mu\text{m}$  (SD = 104,64). Der Median lag bei 295  $\mu\text{m}$ , mit einem Minimum von 206  $\mu\text{m}$  und einem Maximum von 732  $\mu\text{m}$ . Es kam zu einer durchschnittlichen Reduktion um 98,31  $\mu\text{m}$  (SD = 143,91).

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Gruppe mit der geringeren zentralen NH-Dicke zu Beginn der Behandlung durchschnittlich eine Zunahme der zentralen NH-Dicke um 9,24  $\mu\text{m}$  (SD = 96,92), bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 283,68  $\mu\text{m}$  (SD = 38,61) und einem durchschnittlichen Endwert von 292,92

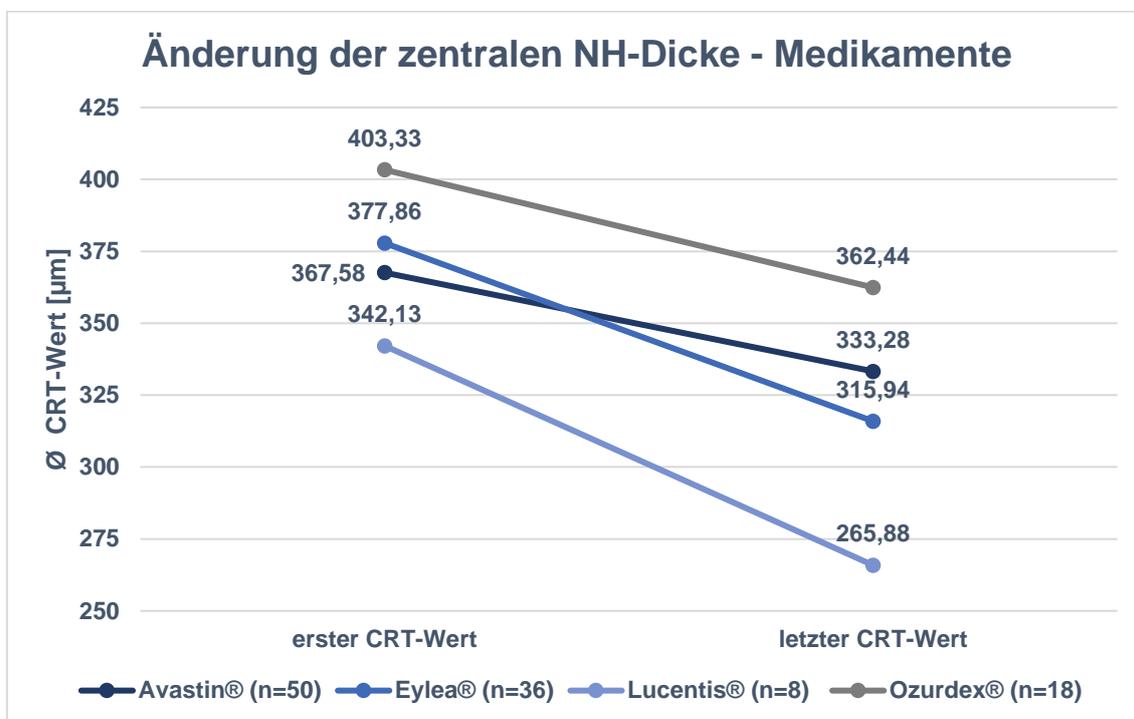
$\mu\text{m}$  (SD = 96,28). Der Median des Ausgangswerts lag dabei bei 295  $\mu\text{m}$  mit einem Minimum von 152  $\mu\text{m}$  und einem Maximum von 332  $\mu\text{m}$ . Der Median des Endwerts lag bei 278  $\mu\text{m}$  mit einem Minimum von 123  $\mu\text{m}$  und einem Maximum von 714  $\mu\text{m}$ .

Augen mit einem höheren Ausgangs-CRT-Wert zeigten durchschnittlich eine stärkere Reduktion des Wertes im Behandlungsverlauf als Augen mit einem niedrigeren Ausgangs-CRT-Wert.

Diese Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der durchschnittlichen Änderung des CRT-Wertes waren statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test:  $U = 1378,5$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,39$ ). Es handelt sich um eine mittlere Effektstärke.

#### 4.9.2.2 Änderung der zentralen Netzhautdicke – Medikamente

Es wurde ebenfalls die Änderung der zentralen NH-Dicke in Abhängigkeit von dem jeweils applizierten Medikament untersucht. Dies zeigt Abbildung 33.



**Abbildung 33** Durchschnittliche Änderung der zentralen NH-Dicke nach verabreichtem Medikament. Es wurden die Augen analysiert, bei denen ein erster und letzter CRT-Wert vorlag (n = 142). x-Achse: Zeitverlauf zwischen erstem und letztem CRT-Wert. y-Achse: durchschnittlichen CRT-Wert. Untergruppen: verabreichtes Medikament.

Hier zeigte sich bei allen vier Gruppen durchschnittlich eine Reduktion der zentralen NH-Dicke. Mit -76,25 µm (SD = 62,53) war diese in der Lucentis®-Gruppe am stärksten ausgeprägt.

In der Eylea®-Gruppe kam es zu einer durchschnittlichen Reduktion um 61,92 µm (SD = 164,77), in der Ozurdex®-Gruppe um 40,89 µm (SD = 171,12). Die Avastin®-Gruppe verzeichnete die geringste durchschnittliche Reduktion mit -34,30 µm (SD = 130,55).

Dieser Unterschied in der Änderung der zentralen NH-Dicke zwischen den einzelnen Medikamentengruppen war statistisch nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test:  $\chi^2(3) = 24,55$ ,  $p = 0,208$ ).

#### 4.10 Analyse der Regressionsrechnungen

Die erste multiple lineare Regressionsanalyse (Tabelle 4) zeigt einen signifikanten Einfluss der getesteten Variablen auf die abhängige Variable *CRT-Differenz* ( $F(8,96) = 9,502$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 104$ ).

**Tabelle 4** Einfluss ausgewählter Variablen auf die CRT-Differenz

Variablen	<i>B</i>	<i>SE</i>	$\beta$	<i>T</i>	<i>p</i>
Konstante	387,363	117,64		3,292	0,01
Alter	-1,464	0,837	-0,152	-1,749	0,083
Geschlecht	3,457	22,131	0,012	0,156	0,876
HbA1c-Wert [%]	-10,126	11,444	-0,071	-0,885	0,378
Vorbehandlung mit IVOMs	16,488	26,815	0,062	0,615	0,54
Vorbehandlung andere	13,224	28,601	0,047	0,462	0,645
Injektionsanzahl	0,892	5,170	0,014	0,172	0,863
Visusdifferenz [LogMAR]	132,502	63,605	0,163	2,083	0,040*
Erster CRT-Wert [ $\mu\text{m}$ ]	-0,723	0,093	-0,618	-7,754	<0,001*

Anmerkungen:  $n = 104$ ,  $R^2 = 0,442$ , korr.  $R^2 = 0,395$ , *B* = Regressionskoeffizient, *SE* = Standardfehler,  $\beta$  = standardisierter Koeffizient  $\beta$ , *T* = T-Wert, \* = statistisch signifikant ( $p < 0,05$ )

Bei der Betrachtung der Regressionskoeffizienten zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Variablen *Visusdifferenz* ( $p = 0,04$ ) und *erster CRT-Wert* ( $p < 0,001$ ) auf die abhängige Variable *CRT-Differenz*.

Der Einfluss der anderen Variablen war statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Nach Durchführung einer robusten Regression mit heteroskedastizitätskonsistenten Standardfehlern zeigte lediglich die Variable *erster CRT-Wert* noch einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable. Es kann also angenommen werden, dass das berechnete Modell diesbezüglich belastbare statistische

Ergebnisse liefert und somit höhere erste CRT-Werte eine stärkere Reduktion der zentralen NH-Dicke bedingen.

Die zweite multiple lineare Regressionsanalyse (Tabelle 5) zeigt einen signifikanten Einfluss der getesteten Variablen auf die abhängige Variable *Visusdifferenz* ( $F(8,96) = 2,231$ ,  $p < 0,031$ ,  $n = 104$ ).

**Tabelle 5** Einfluss ausgewählter Variablen auf die Visusdifferenz

Variablen	<i>B</i>	<i>SE</i>	$\beta$	<i>T</i>	<i>p</i>
Konstante	-0,560	0,170		-0,330	0,742
Alter	0,002	0,001	0,133	1,240	0,218
Geschlecht	-0,027	0,033	-0,078	-0,806	0,422
HbA1c-Wert [%]	-0,003	0,017	-0,016	-0,161	0,872
Vorbehandlung mit IVOMs	-0,007	0,041	-0,021	0,167	0,868
Vorbehandlung andere	0,046	0,043	0,132	1,060	0,292
Injektionsanzahl	0,002	0,008	0,031	0,322	0,748
CRT-Differenz [ $\mu\text{m}$ ]	0,000	0,000	0,230	2,399	0,018*
Erster Visuswert [LogMAR]	-0,142	0,051	-0,272	-2,797	0,006*

Anmerkungen:  $n = 104$ ,  $R^2 = 0,157$ , *korrr.*  $R^2 = 0,087$ , *B* = Regressionskoeffizient, *SE* = Standardfehler,  $\beta$  = standardisierter Koeffizient  $\beta$ , *T* = T-Wert, \* = statistisch signifikant ( $p < 0,05$ )

Bei den Regressionskoeffizienten zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Variablen *CRT-Differenz* ( $p = 0,018$ ) und *erster Visuswert* ( $p = 0,006$ ) auf die abhängige Variable *Visusdifferenz*.

Der Einfluss der anderen Variablen war statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Nach Durchführung einer robusten Regression mit heteroskedastizitätskonsistenten Standardfehlern zeigte keine Variable mehr einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable.

Die dritte multiple lineare Regressionsanalyse (Tabelle 6) zeigt einen signifikanten Einfluss der getesteten Variablen auf die abhängige Variable *Injektionsanzahl* ( $F(7,117) = 4,076$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 124$ ).

**Tabelle 6** Einfluss ausgewählter Variablen auf die Injektionsanzahl

Variablen	<i>B</i>	<i>SE</i>	$\beta$	<i>T</i>	<i>p</i>
Konstante	5,003	1,770		2,826	0,006
Alter	-0,021	0,013	-0,143	-1,534	0,128
Geschlecht	-0,190	0,392	-0,042	-0,484	0,629
HbA1c-Wert [%]	-0,223	0,163	-0,122	-1,370	0,173
Vorbehandlung mit IVOMs	1,260	0,451	0,293	2,796	0,006*
Vorbehandlung andere	0,597	0,468	0,133	1,274	0,205
Erster CRT-Wert [ $\mu\text{m}$ ]	0,006	0,002	0,313	3,555	0,001*
Erster Visuswert [LogMAR]	-1,524	0,558	-0,242	-2,730	0,007*

Anmerkungen:  $n = 124$ ,  $R^2 = 0.196$ , *korr.*  $R^2 = 0.148$ , *B* = Regressionskoeffizient, *SE* = Standardfehler,  $\beta$  = standardisierter Koeffizient  $\beta$ , *T* = T-Wert, \* = statistisch signifikant ( $p < 0,05$ )

Bei den Regressionskoeffizienten zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Variablen *Vorbehandlung mit IVOMs* ( $p = 0,006$ ) im Vergleich zu keiner Vorbehandlung, *erster CRT-Wert* ( $p = 0,001$ ) und *erster Visuswert* ( $p = 0,007$ ) auf die abhängige Variable *Injektionsanzahl*.

Der Einfluss der anderen Variablen war statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Auch nach Durchführung einer robusten Regression mit heteroskedastizitätskonsistenten Standardfehlern zeigte sich für die drei oben genannten Variablen noch ein signifikanter Einfluss auf die abhängige Variable, was für die Validität der Ergebnisse spricht.

Das Modell stützt also die Annahme, dass ein besserer Ausgangsvisus und ein höherer erster CRT-Wert eine höhere Injektionsanzahl bedingen. Auch zeigte sich der Zusammenhang, dass eine Vorbehandlung mit IVOMs im Vergleich zu keiner Vorbehandlung mit einer höheren Injektionsanzahl assoziiert ist.

## 5. Diskussion

Im Zentrum dieser retrospektiven Arbeit stand die realitätsgetreue Abbildung der Behandlung des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Injektionen im klinischen Alltag der Ambulanz eines Universitätsklinikums. Dabei war es das Ziel, die Übertragbarkeit von Daten aus randomisierten kontrollierten Studien auf den klinischen Alltag zu überprüfen und die klinische Versorgung von Patienten mit einem diabetischen Makulaödem zukünftig zu verbessern.

Ein weiteres Ziel war es, mit Hilfe von Regressionsanalysen zu untersuchen, welche Baseline-Charakteristika einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Visus und zentraler NH-Dicke (CRT-Wert) im Rahmen der Behandlung hatten und, ob es Parameter gab, die die Anzahl der applizierten Injektionen in dem untersuchten Kollektiv signifikant beeinflusst haben.

### 5.1 Patientenkollektiv

#### 5.1.1 Demografische Daten

Mit einem durchschnittlichen Alter von 64,45 Jahren und einem Anteil von 61,93 % an männlichen Patienten ähnelte das hier dargestellte Patientenkollektiv demografisch den Kollektiven anderer Real-World-Studien sowie denen von großen randomisierten kontrollierten Studien. Das durchschnittliche Alter lag bei verschiedenen RWS zwischen 62,1 und 69,5 Jahren, der Anteil an männlichen Patienten zwischen 53 % und 68,5 % [6,19,56,61,64,69,81,84,93]. Lediglich in einer anderen der untersuchten RWS war der Anteil an männlichen Patienten mit 32 % geringer als der Anteil weiblicher Patientinnen [50].

In den großen RCTs lag das durchschnittliche Alter zwischen 61 und 64,9 Jahren, der Anteil an männlichen Patienten belief sich auf Werte zwischen 53 % und 71,43 % [55,62,63,66,90].

Diese Daten bezüglich des Durchschnittsalters der Patienten ähneln auch denen epidemiologischer Untersuchungen: Eine große Metaanalyse, die Patienten mit diabetischen Augenveränderungen untersuchte, berichtete von einem Durchschnittsalter von 58,1 Jahren [92].

### 5.1.2 Vorbehandlung

Mit 71,59 % wurde ein Großteil der untersuchten Augen in der Vergangenheit bereits bezüglich ihres DMÖs vorbehandelt. Von diesen 71,59 % erhielten 55,56 % ausschließlich intravitreale Injektionen, 32,54 % wurden mit einem fokalen Laser vorbehandelt und 11,9 % hatten in der Vergangenheit eine PpV.

Viele Studien schließen im Vorhinein bereits vorbehandelte Augen aus ihren Untersuchungen aus [19,50,64]. Bei anderen Studien durften die Augen bezüglich ihres DMÖs vorbehandelt sein, jedoch nicht mit einem VEGF-Inhibitor [6,81].

In Studien ohne diese Einschränkung zeigten sich zum Teil vergleichbare Werte bezüglich des Anteils an vorbehandelten Augen. Dieser lag z.B. in der VISION-Studie bei 78,2 %. Davon wurden ca. 11,63 % nur mit einem VEGF-Inhibitor behandelt und 76,74 % mit einem Laser [84].

Die meisten anderen untersuchten RWS dokumentierten nicht die Art der jeweiligen Vorbehandlung, sondern lediglich den Anteil an vorbehandelten Augen, so dass hier kein Vergleich möglich ist.

Plaza-Ramos et al. (2019) berichteten mit 48,83 % einen deutlich niedrigeren Anteil an vorbehandelten Augen als in dieser Arbeit [69]. Korobelnik et al. (2020) berichteten in der APOLLON-Studie ähnliche Ergebnisse. Hier wurde ein Anteil von 47,6 % an vorbehandelten Augen beobachtet [56].

In der OCEAN-Studie waren mit 38,38 % ebenfalls nur die Minderheit der Augen bereits vorbehandelt [93].

Auch die großen RCTs inkludierten zum Teil bereits vorbehandelte Augen. Im Protokoll T wurden 12,73 % aller Augen in der Vergangenheit bereits mit Anti-VEGF-Inhibitoren behandelt, 36,97 % mit einem Laser und 5,61 % erhielten eine andere Art der Vorbehandlung (u.a. intravitreale Injektion mit Steroiden, PpV) [90].

Die BOLT-Studie inkludierte lediglich Augen, die bereits mit einem Laser bezüglich ihres DMÖs vorbehandelt wurden. Die mediane Behandlungsanzahl in der Bevacizumab-Gruppe lag dabei bei drei Laserbehandlungen. Weitere Arten der Vorbehandlung wurden nicht dokumentiert [62].

In der VIVID- und VISTA-Studie wurden an vorbehandelten Augen lediglich die erwähnt, die in der Vergangenheit mit einem VEGF-Inhibitor vorbehandelt wurden. Hier belief sich der Anteil auf Werte zwischen 5,9 % und 45 % [55].

Im Vergleich zu den hier dargestellten Daten zeigt sich somit ein geringerer Anteil an vorbehandelten Augen.

In der RISE- und RIDE-Studie waren je nach Gruppe zwischen 68,8 % und 81,6 % der Augen bereits vorbehandelt. Ein Großteil erhielt in der Vergangenheit eine Laserbehandlung (zwischen 57,6 % und 72 %). Eine Vorbehandlung mit Steroiden erfolgte bei ca. einem Drittel der Augen [66].

Diese Werte sind vergleichbar mit den Daten dieser Arbeit. Genaue Angaben zum Anteil der mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelten Augen finden sich jedoch nicht, sodass ein Vergleich diesbezüglich nicht möglich ist.

### **5.1.3 HbA1c-Wert**

Es wurde, soweit möglich, über einen jeweiligen aktuellen HbA1c-Wert auch die durchschnittliche Blutzucker-Einstellung des Patientenguts dieser Arbeit ermittelt. Es zeigt sich ein durchschnittlicher HbA1c-Wert von 7,2 % mit einem Minimum von 5,5 und einem Maximum von 11,3 %.

Meist ist bei Diabetikern eine individuelle Blutzuckereinstellung mit unterschiedlichen HbA1c-Zielwerten notwendig, sodass allgemeingültige Grenzwerte schwer zu definieren sind [13,24].

Andere RWS berichteten durchschnittliche HbA1c-Werte zwischen 7,33 % und 7,9 % [56,64,69,81,93]. Bei den großen RCTs lagen die durchschnittlichen Werte bei 7,6 % bis 7,9 % [55,62,66,90].

Beim Vergleich der durchschnittlichen HbA1c-Werte zeigte sich bei dem hier dargestellten Kollektiv eine etwas bessere durchschnittliche Blutzuckerkontrolle als bei den anderen Studien.

Bei der Interpretation der Werte ist jedoch zu beachten, dass es sich bei diesen Daten lediglich um einen einzelnen Wert zu Beginn der Behandlung handelt, sodass dieser nicht zwangsläufig auch repräsentativ ist für die Blutzuckerwerte der

Patienten im Verlauf der Behandlung. Hinzu kommt, dass die Werte in den meisten Fällen dem behandelnden Augenarzt von den Patienten mündlich mitgeteilt wurden und nicht in der Ambulanz der Augenklinik selbst bestimmt wurden. Somit konnte ihre Korrektheit nicht gänzlich nachvollzogen werden.

#### **5.1.4 Ausgangsvisus**

Der Ausgangsvisus der Patienten dieser Arbeit lag bei durchschnittlich 0,44 Log-MAR. Dies entspricht umgerechnet etwa 64 ETDRS-Buchstaben. Damit ist er besser als bei anderen untersuchten RWS. Hier lag der Ausgangsvisus der untersuchten Augen zwischen 56,3 und 61,4 Buchstaben [6,19,50,56,61,64,69,81,84,93].

Die großen RCTs berichten Werte zwischen 54,7 und 64,8 Buchstaben [55,62,63,66,90]. Somit lag der Durchschnittswert dieser Arbeit auch hier im oberen Bereich und war besser als in vier der sechs untersuchten Studien.

Wells et al. (2016) hingegen berichteten im Protocol T mit 64 Buchstaben einen etwas besseren Ausgangsvisus als in dieser Arbeit [90]. Auch Mitchell et al. (2011) stellten in der RESTORE-Studie mit 64,8 Buchstaben in der Ranibizumab-Gruppe und 63,4 Buchstaben in der Ranibizumab + Laser-Gruppe einen etwas besseren Wert fest [63].

Die Daten dieser Studie zeigten zusätzlich mit Visuswerten 1,54 bis -0,08 Log-MAR, entsprechend ca. 10 bis 89 ETDRS-Buchstaben, eine sehr breite Spannweite bezüglich des Ausgangsvisus der untersuchten Augen. Dies unterscheidet das hier dargestellte Patientenkollektiv von denen der großen RCTs, da diese Augen mit sehr gutem sowie sehr schlechtem Baseline-Visus exkludiert haben [55,62,63,66,90].

Zu den untersuchten RWS lässt sich kein eindeutiger Vergleich ziehen, da diese nach unserem Wissen keine Minimal- und Maximalwerte veröffentlicht haben [6,19,50,56,61,64,69,81,84,93].

### **5.1.5 Zentrale Netzhautdicke**

Mit 362,42 µm war der durchschnittliche CRT-Wert der Augen zu Beginn der Behandlung deutlich niedriger als Werte anderer RWS. Diese berichteten Werte zwischen 403,5 und 465,11 µm [6,50,56,61,64,69,81,84]. Auch bei den RCTs lagen die Werte mit 412 bis 540 µm höher als bei dem hier dargestellten Kollektiv [55,62,63,66,90].

Dies könnte ebenfalls in den Ein- und Ausschlusskriterien der zum Vergleich herangezogenen Studien begründet sein. Diese forderten oft einen Mindest-CRT-Wert von 270 bis 300 µm [55,62,66].

Zusammenfassend zeichnete sich das Patientenkollektiv dieser Arbeit im Vergleich zu denen anderer Studien vor allem durch den hohen Anteil an vorbehandelten Augen sowie dem verhältnismäßig guten durchschnittlichen Ausgangsvisionus und dem niedrigeren Baseline-CRT-Wert aus.

## **5.2 Behandlung im beobachteten Zeitraum**

### **5.2.1 Verabreichte Injektionen**

Die hier untersuchten Augen erhielten durchschnittlich 3,91 Injektionen. Der Median lag bei 3 mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 12 Injektionen.

Betrachtet man nur die Augen, die ausschließlich mit VEGF-Inhibitoren behandelt wurden, lag die durchschnittliche Injektionsanzahl bei 4,17, der Median bei 4 bei einem Minimum von 1 und einem Maximum von 12 Injektionen.

Im Gegensatz dazu lag die durchschnittliche Injektionsanzahl bei den Augen, die nur mit einem Steroidpräparat behandelt wurden, bei 1,56 mit einem Median von 1,5 bei einem Minimum von 1 und einem Maximum von 3 Injektionen.

Dies spiegelt die unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen der Präparate wider: Während die aktuelle Empfehlung zur Behandlung des DMÖs mit VEGF-Inhibitoren zu Beginn eine monatliche Gabe empfiehlt, sollen Steroid-Implantate nur alle sechs (Ozurdex<sup>®</sup>) [30,76] bzw. alle zwölf Monate (ILUVIEN<sup>®</sup>) appliziert werden [76].

Verglichen mit großen RCTs ist die durchschnittliche Injektionsanzahl bezogen auf die VEGF-Inhibitoren in dieser Arbeit deutlich niedriger. Bei diesen lagen die Werte zwischen 6,8 und 12,2 Injektionen im ersten Jahr [55,62,63,66,90].

Diese Diskrepanz lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass die großen RCTs im Gegensatz zu der hier dargestellten Arbeit feste Behandlungsschemata mit regelmäßigen Kontrollterminen sowie eine festgelegte Beobachtungsdauer implementiert haben [55,62,63,66,90].

Andere RWS verzeichneten im Vergleich zu den RCTs niedrigere Werte: Korobelnik et al. (2020) sowie Ciulla et al. (2021) berichteten mit durchschnittlich 7,6 und 6,4 Injektionen pro Auge noch eine vergleichsweise hohe Anzahl [19,56].

Plaza-Ramos et al. (2019), Kern et al. (2020) sowie Van Aken et al. (2020) berichteten hingegen mit durchschnittlichen Injektionsanzahlen von 5,77, 5,5 und 5,2 deutlich niedrigere Werte [50,69,84].

Eine große Metaanalyse verschiedener RWS konnte eine durchschnittliche Injektionsanzahl mit VEGF-Inhibitoren von 5,3 Injektionen pro Auge feststellen [61].

Stefanickova et al. (2018) dokumentierten eine durchschnittliche Injektionszahl von 4,9 über 12 Monate nach Ausschluss der Augen, die nicht mindestens 12 Monate beobachtet wurden, sowie 4,5 bei Inklusion aller Augen [81].

Auch Mitchell et al. (2020) beobachteten durchschnittlich 4,5 Injektionen [64], Ziemssen et al. (2018) sogar nur 4,42 [93].

Es zeigt sich, dass die in dieser Arbeit durchschnittlich applizierte Anzahl an Injektionen auch im Vergleich zu anderen RWS eher niedrig ist. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass bezüglich der Abbildung der Behandlungswirklichkeit ein anderer Ansatz verfolgt wurde als bei allen anderen RWS: Der Fokus lag vor allem auf dem untersuchten Zeitraum selbst und weniger auf der Entwicklung der einzelnen Augen. Deshalb wurde in dieser Arbeit anders als in anderen Studien keine Mindestbeobachtungsdauer der untersuchten Augen vorausgesetzt. Viele RWS untersuchten nur Augen, die über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten beobachtet wurden. Dadurch kommt häufig auch eine höhere Injektionsanzahl zustande [6,19,50,56,61,64,69,81,84,93].

Verdeutlichen lässt sich dies an den Werten von Stefanickova et al. (2018): Vor Ausschluss der Augen, die nicht mindestens zwölf Monate beobachtet wurden, lag die durchschnittliche Injektionsanzahl bei 4,5. Nach Ausschluss dieser Augen bei 4,9 und somit um 0,4 höher [81].

Es ist also davon auszugehen, dass auch die hier dargestellte durchschnittliche Injektionsanzahl höher ausgefallen wäre, wäre eine Mindestbeobachtungszeit vorausgesetzt worden.

Bezüglich der Behandlung mit einem Dexamethason-Implantat ist die durchschnittliche Injektionsanzahl in dieser Arbeit vergleichbar mit der Zulassungsstudie MEAD. Hier durfte erst nach sechs Monaten eine Wiederbehandlung mit einem Dexamethason-Implantat stattfinden, sodass über einen Zeitraum von 36 Monaten durchschnittlich 4,1 (Gruppe mit 0,7 mg) und 4,4 (Gruppe mit 0,35 mg) Implantate appliziert wurden [8].

Eine Übersichtsarbeit von Kodjikian et al. (2018) berichtete eine durchschnittliche Injektionszahl von 1,6 Injektionen bei einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 10,3 Monaten [54]. Diese Daten sind somit ebenfalls vergleichbar mit den Werten dieser Studie.

Eine Metaanalyse mehrerer RWS von Mehta et al. (2022) berichtete hingegen eine mittlere Injektionsanzahl von 3,6 Injektionen innerhalb von zwölf Monaten und somit eine höhere Frequenz [61].

### **5.2.2 Zeit zwischen Injektionen**

Die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Injektionen lag bei dieser Arbeit zwischen durchschnittlich ca. 36 bis 67 Tagen, wobei das kürzeste Intervall mit durchschnittlich ca. 36 Tagen zwischen der ersten und zweiten Injektion lag, das längste mit ca. 67 Tagen zwischen der dritten und vierten Injektion.

Stefanickova et al. (2018) dokumentierten ähnliche Werte: Auch hier lag das kürzeste dokumentierte Intervall mit 32,2 Tagen zwischen der ersten und der zweiten Injektion. Das längste Intervall lag ebenfalls zwischen der dritten und der vierten Injektion. Dieses war jedoch mit 91,3 Tagen etwas länger als in dieser Studie [81].

Auch Ziemssen et al. (2018) berichteten das längste Intervall zwischen der dritten und vierten Injektion [93].

In der Echo-Studie wurde die Zeitspanne zwischen den Injektionen mit 1,2 bis 1,7 Monaten angegeben und war somit ebenfalls vergleichbar mit den hier beschriebenen Daten [6].

Im Vergleich dazu hatte ein Großteil der RCTs feste Behandlungsschemata. Im Protocol T wurden die Augen im ersten Jahr alle vier Wochen untersucht und je nach Krankheitsaktivität behandelt [90]. Bei der VIVID- und VISTA-Studie wurden alle Augen initial über fünf Monate monatlich behandelt und erhielten danach je nach Gruppe alle vier oder alle acht Wochen eine erneute Injektion [55]. Bei der RISE- und RIDE-Studie wurde ebenfalls monatlich behandelt [66]. In der RESTORE-Studie wurde über drei Monate eine Injektion pro Monat durchgeführt und danach je nach Krankheitsaktivität in unterschiedlichen Abständen weiterbehandelt [63]. In der BOLT-Studie wurden drei Injektionen alle sechs Wochen durchgeführt. Danach erfolgt eine Wiederbehandlung OCT-basiert [62].

Grundsätzlich war die durchschnittliche Zeit zwischen den Injektionen besonders bezogen auf die ersten drei Injektionen in dieser Studie kurz. Der Großteil der beobachteten Augen hat die darauffolgende Injektion innerhalb von maximal fünf Wochen erhalten. Allerdings gab es jeweils auch einen Anteil an Augen, der die folgende Injektion erst sehr verzögert erhalten hat.

Da es verschiedene Injektionsschemata gibt, nach denen VEGF-Inhibitoren appliziert werden können, ist es nicht möglich, grundsätzlich zu sagen, dass monatliche Injektionen erfolgen müssen, um eine adäquate Behandlung des DMÖs zu gewährleisten. Dennoch empfehlen sowohl die Guidelines der EURETINA als auch die EMA anfänglich eine monatliche Behandlung [76]. Dies wurde auch in denjenigen RCTs, welche gute Ergebnisse erzielen konnten, so gehandhabt [55,62,63,66,90].

Die Deutsche ophthalmologische Gesellschaft empfahl zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeit in der Nationalen Versorgungsleitlinie eine monatliche Behandlung über vier Monate [12].

Da das hier untersuchte Patientenkollektiv teilweise auch in anderen Zentren oder in niedergelassenen Praxen behandelt wurde und es diesbezüglich an eindeutiger Dokumentation fehlt, kann retrospektiv nicht sicher festgestellt werden, auf wie viele Augen des Kollektivs dies zutraf.

Grundsätzlich kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Anteil der beobachteten Augen einer Therapieverzögerung bei der Behandlung mit VEGF-Inhibitoren unterlag und weniger Injektionen erhalten hat, als für ein bestmögliches Ergebnis notwendig gewesen wäre. Die jeweiligen Gründe waren dabei retrospektiv nicht für jeden Patienten eindeutig zu bestimmen. Es konnte jedoch eine Lost to follow-up-Rate von ca. 9 % festgestellt werden. Weitere 7 % der Patienten erschienen zudem nicht regelmäßig. Es ist anzunehmen, dass dies ursächlich war für einen Teil der Therapieverzögerungen.

Die vielen Klinikbesuche können zeit- und kostenaufwändig sein. Die Compliance der Patienten, die an einem DMÖ leiden, wird allgemein oft als niedriger bewertet als die von Patienten mit anderen Augenerkrankungen [2,5,26,48,89]. Mögliche Gründe dafür könnten die vielen Komorbiditäten sein, die mit Diabetes mellitus assoziiert sind und dazu führen, dass die Patienten zahlreiche Arztbesuche absolvieren müssen [23,87]. Außerdem wird vielen Patienten noch vor dem Rentenalter ihr DMÖ diagnostiziert, sodass die Koordination dieser Termine mit ihrem Beruf problematisch sein kann [48,92].

## **5.3 Ergebnisse**

### **5.3.1 Visus**

Der durchschnittliche Ausgangsvisus der bei der Analyse der Visuentwicklung inkludierten Augen lag bei 63,97 Buchstaben. Der Endvisus bei 66,14 Buchstaben. Es konnte somit eine durchschnittliche Visusverbesserung um ca. 2,17 Buchstaben festgestellt werden.

Knapp ein Drittel der untersuchten Augen verzeichnete dabei einen konstanten Visus. Es kam weder zu einem Visusgewinn noch zu einem Visusverlust. 15,79 % gewannen bis zu fünf Buchstaben, 10,53 % fünf bis zehn, 4,09 % zehn bis 15 sowie 5,26 % mehr als 15 Buchstaben.

Im Vergleich dazu verloren 11,7 % bis zu fünf Buchstaben, 5,26 % fünf bis zehn Buchstaben, 2,92 % zehn bis 15 und 1,75 % mehr als 15 Buchstaben.

Dieses Ergebnis bleibt deutlich hinter denen der RCTs zurück. Hier kam es zu durchschnittlichen Visusgewinnen zwischen 5,6 und 13,3 Buchstaben. Auch verzeichneten diese Studien deutlich höhere Anteile an Augen, die fünf oder mehr Buchstaben gewannen. Bezüglich der Augen, die 15 oder mehr Buchstaben verloren haben, wurden jedoch ähnliche Werte berichtet [55,62,63,66,90].

Auch andere RWS konnten insgesamt höhere Visusgewinne verzeichnen. Es wurden Visusverbesserungen zwischen 3,5 und 6,5 Buchstaben berichtet. Diese Studien zeigten ebenfalls höhere Anteile an Augen, die fünf oder mehr Buchstaben gewannen [6,19,50,56,61,64,69,81,84,93].

Jedoch war in einigen Arbeiten der Anteil an Augen, die 15 oder mehr Buchstaben verloren hatten, mit Werten zwischen 4,1 % und 10,9 % höher als in dieser Arbeit [56,64,81,84,93].

Bei der Untersuchung der Visuentwicklung zwischen dem ersten und dem letzten gemessenen Visus in Abhängigkeit vom Ausgangsvisus zeigte sich bei einem schlechteren Ausgangsvisus ein besseres Ansprechen. Die Augen in der Gruppe mit dem schlechteren Ausgangsvisus erzielten eine durchschnittliche Visusverbesserung von 0,10 LogMAR (umgerechnet ca. 5 ETDRS Buchstaben), wohingegen sich der durchschnittliche Visus der anderen Gruppe um 0,01 LogMAR (umgerechnet ca. 0,5 ETDRS-Buchstaben) verschlechterte. Dies war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Plaza-Ramos et al. (2019) führten in ihrer Studie eine ähnliche Analyse durch und kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Augen mit einem schlechteren Ausgangsvisus stärkere Visusgewinne verzeichneten [69].

### **5.3.2 Zentrale Netzhautdicke**

In Hinblick auf den CRT-Wert konnte eine Reduktion um durchschnittlich 44,54  $\mu\text{m}$  zwischen dem ersten und dem letzten Wert festgestellt werden.

Dieser Wert liegt ebenfalls deutlich unter denen anderer Studien. RCTs zeigten Reduktionen zwischen 102 und 169  $\mu\text{m}$  nach einem Jahr [55,62,63,90]. In RWS konnten Reduktionen zwischen 83,96 und 133,2  $\mu\text{m}$  beobachtet werden [50,56,61,69,81,84].

Bei der Untersuchung der Entwicklung der zentralen NH-Dicke in Abhängigkeit von der Ausgangsdicke zeigte sich mit einer durchschnittlichen Reduktion um 98,31  $\mu\text{m}$  ein besseres Ansprechen bei einer höheren Ausgangs-NH-Dicke.

Bei der Gruppe mit der niedrigeren Ausgangs-NH-Dicke hingegen kam es sogar durchschnittlich zu einer Zunahme der NH-Dicke um 9,24  $\mu\text{m}$ . Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

### **5.4 Bewertung der Ergebnisse**

Im Vergleich zu anderen Studien unterscheiden sich die Ergebnisse dieser Studie somit sowohl bezüglich der Visusentwicklung als auch bezüglich der Entwicklung der zentralen Netzhautdicke. Dafür gibt es mehrere mögliche Gründe.

Zum einen haben andere Studien deutlich striktere Ein- und Ausschlusskriterien. Bei dieser Arbeit wurden alle Augen inkludiert, die mindestens eine intravitreale Injektion bei der Diagnose DMÖ in dem untersuchten Zeitraum in der Augenklinik des Universitätsklinikums Marburg erhielten. Außerdem wurden die Augen ausgeschlossen, deren Visus sich während des Beobachtungszeitraums durch eine Augenoperation, die unabhängig vom DMÖ durchgeführt wurde, verbessert oder verschlechtert hat sowie Augen, die eine Glaskörperblutung erlitten. Abgesehen davon gab es keine spezifischen Ein- oder Ausschlusskriterien. Andere Studien exkludierten beispielsweise Augen mit einem sehr guten Ausgangsvisus, einer niedrigen zentralen NH-Dicke und anderen systemischen oder okulären Erkrankungen, welche den Visus negativ beeinflussen könnten [19,56,55,62,63,66,69,90].

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass in dem hier untersuchten Kollektiv Augen mit einem besseren Ausgangsvisus im Vergleich zu Augen mit einem schlechteren Ausgangsvisus durchschnittlich eine weniger ausgeprägte Visusverbesserung verzeichneten. Ebenso zeigten Augen mit einer niedrigeren zentralen NH-Dicke zu Beginn der Studie in dem untersuchten Kollektiv durchschnittlich eine Zunahme der NH-Dicke im Verlauf wohingegen Augen mit einer höheren NH-Dicke zu Beginn der Untersuchung durchschnittlich eine Reduktion eben dieser im Verlauf zeigten. Eine Exklusion von Augen mit einem sehr guten Ausgangsvisus und/oder einer niedrigeren zentralen NH-Dicke könnte somit einen Einfluss auf die Ergebnisse der erwähnten Studien gehabt haben.

Auch gab es einige Studien, die lediglich Augen inkludierten, welche noch nicht bezüglich ihres DMÖs vorbehandelt wurden, [19,50,64] oder nicht mit einem VEGF-Inhibitor vorbehandelt waren [6,81]. Somit wurden Augen, die bereits länger in Behandlung waren und unter Umständen einen komplizierteren Krankheitsverlauf hatten, nicht berücksichtigt.

Da diese Patienten aber den klinischen Alltag prägen und es das Ziel war, ein möglichst realistisches Bild des Patientenkollektivs darzustellen, wurden in dieser Arbeit auch bereits vorbehandelte Augen miteinbezogen.

Ein weiterer möglicher Grund ist die zum Teil limitierte Beobachtungsdauer in dieser Arbeit. Viele Studien beobachteten die untersuchten Patienten über einen Zeitraum von mindestens sechs bis zwölf Monaten [6,19,50,56,55,61–64,66,69,81,84,90,93]. In dieser Studie wurde auf diese Bedingung verzichtet, da es das vorrangige Ziel war, eine möglichst realistische Abbildung des durchschnittlichen DMÖ-Patienten und der erfolgten Behandlung darzustellen und nicht, die Behandlungseffektivität zu evaluieren. Somit wurden auch Augen mit einer deutlich kürzeren Beobachtungszeit in die Analyse mit aufgenommen. Dementsprechend war deren Behandlungsdauer ebenfalls kürzer und die Anzahl der erhaltenen Injektionen geringer. Man könnte vermuten, dass dies zu weniger prägnanten Ergebnissen führte.

Außerdem wurden im Gegensatz zu vielen anderen Arbeiten auch Augen untersucht, die auf Grund Ihres DMÖs mit Steroiden behandelt wurden. Dies stellt aktuell eine Zweitlinien-Therapie dar [30,76]. Es kann deshalb davon ausgegangen

werden, dass die Augen, welche mit Steroiden behandelt wurden, in der Vergangenheit unzureichend auf eine Anti-VEGF-Medikation angesprochen haben und somit generell von einem komplizierteren Krankheitsverlauf auszugehen ist.

Dies könnte ein weiterer Faktor sein, der dazu beigetragen hat, dass die Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich der Visusentwicklung und Reduktion der zentralen NH-Dicke denen anderer Studien unterlegen sind.

Hierbei ist es jedoch wichtig zu beachten, dass es das Ziel dieser Arbeit war, ein möglichst realistisches Bild eines DMÖ-Patienten sowie der Behandlung der Erkrankung im klinischen Alltag darzustellen. Deswegen wurde sich bewusst dafür entschieden, so wenig Vorgaben wie möglich zu implementieren, um die Realität bestmöglich abzubilden. Dadurch ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien bezüglich der Visusentwicklung und der Entwicklung der zentralen NH-Dicke eingeschränkt, da diese häufig das Ziel verfolgten, die Effektivität der Behandlung im klinischen Alltag darzustellen und deshalb striktere Selektionskriterien bezüglich ihres Patientenguts anwenden. Somit stellen diese Daten ein weniger realistisches Abbild des realen klinischen Alltags dar als die hier dargestellten Daten.

## **5.5 Ergebnisse der Regressionsrechnungen**

### **5.5.1 Einfluss auf die Visusänderung**

Viele Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Ausgangsvisus und der Visusdifferenz aufzeigen. Dabei korrelierte ein schlechterer Ausgangsvisus häufig mit einer ausgeprägteren Visusverbesserung [9,16,19,25,39,46,51,50,61,64,81,88,93].

Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in der Regressionsrechnung, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurde. Hier konnte ein signifikanter Einfluss des Ausgangsvisus auf die endgültige Visusdifferenz gezeigt werden. Es bestand ein negativer Zusammenhang – je höher der erste LogMAR-Wert (also je schlechter der Ausgangsvisus), desto niedriger die Visusdifferenz in LogMAR, die letztendlich erreicht wurde. Dies stellt eine Visusverbesserung dar.

Allerdings war dieser Zusammenhang nach Durchführung einer robusten Regression nicht mehr signifikant.

Es konnten ansonsten keine weiteren Charakteristika festgestellt werden, die einen signifikanten Einfluss auf die Visusentwicklung des Patientenkollektivs hatten. Weder demografische Faktoren wie Alter und Geschlecht noch der Baseline-HbA1c-Wert, der Baseline-CRT-Wert oder die Art der Vorbehandlung zeigten einen signifikanten Einfluss. Es konnte ebenfalls kein Zusammenhang festgestellt werden zwischen der Anzahl an verabreichten Injektionen und der Visusänderung.

In anderen Studien hingegen konnten signifikante Zusammenhänge zwischen demografischen Faktoren und der Visusentwicklung festgestellt werden. Kern et al. (2021) sowie Nguyen et al. (2012) nennen das männliche Geschlecht sowie jüngeres Alter als Prädiktor für einen besseren Visus-Outcome [51,66]. Auch Hodzic-Hadzibegovic et al. (2018), Giannakaki-Zimmermann et al. (2021) und Bressler et al. (2012) zeigten in ihren Arbeiten einen Zusammenhang zwischen jüngem Alter und höherem Visusgewinn [9,39,46].

Granstam et al. (2020) konnten hingegen ähnlich zu den Ergebnissen dieser Arbeit in ihrer RWS weder eine Korrelation mit dem Geschlecht noch mit dem Alter feststellen [41].

In der Vergangenheit wurde die Assoziation einer schlechten Blutzuckerkontrolle bei Diabetes-Patienten, mit einem negativen Einfluss auf die Entwicklung des DMÖs beschrieben und umgekehrt [17,35,44,58,65,71,79,92].

Auf Grund dieser Tatsache wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Visusänderung und dem Baseline-HbA1c-Wert vermutet. Dies konnte bei der durchgeführten Analyse jedoch nicht festgestellt werden. Auch Granstam et al. (2020), Nguyen et al. (2012) sowie Shalchi et al. (2018) sahen in ihren Auswertungen keinen Zusammenhang dieser beiden Werte [41,66,78].

Hodzic-Hadzibegovic et al. (2018) sowie Campos et al. (2018) berichten hingegen eine Assoziation eines niedrigeren Baseline-HbA1c-Wertes mit einer größeren Visussteigerung [16,46]

Ein möglicher Grund für die Diskrepanz dieser Erkenntnisse könnte darin begründet sein, dass der HbA1c-Wert lediglich mit dem mittleren Blutglucosegehalt der letzten 120 Tage korreliert [40,85]. Der Baseline-Wert spiegelt also nur die

Blutzuckerkontrolle in diesem Zeitraum wider, nicht aber die im Verlauf der gesamten Behandlung.

In Bezug auf die bereits erfolgte Vorbehandlung bezüglich des DMÖs berichten einige Autoren von einem besseren Ansprechen nicht-vorbehandelter Augen [56,61,84]. Wells et al. (2016) sahen hingegen im Protocol T keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Vorbehandlung und dem Visusgewinn der untersuchten Augen [90].

Die Tatsache, dass in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen Injektionsanzahl und Visusänderung festgestellt werden konnte, erscheint zunächst überraschend.

Die Überlegenheit der RCTs gegenüber den RWS in Hinblick auf den funktionellen und anatomischen Outcome wird häufig damit begründet, dass in diesen Studien deutlich mehr Injektionen verabreicht werden als in RWS [19,34,52,61,93,94]. Somit könnte man von einer signifikanten Korrelation dieser beiden Parameter ausgehen.

Auch viele RWS konnten einen Zusammenhang zwischen höheren Injektionszahlen und einem besseren Visus-Outcome zeigen [5,19,34,46,51,64,86].

Stefanickova et al. (2018) kamen jedoch zu ähnlichen Erkenntnissen wie in dieser Studie und stellten diesbezüglich die These auf, dass eine Visusverbesserung gegebenenfalls zur Reduktion der Injektionshäufigkeit im klinischen Alltag führe, obwohl durch eine fortgeführte Behandlung möglicherweise noch bessere Ergebnisse erzielt werden könnten. Dies könne teilweise die fehlende Assoziation zwischen Injektionshäufigkeit und Visus-Outcome erklären [81].

Auch Mehta et al. (2022) konnten in ihrer Übersichtsarbeit lediglich eine schwache Korrelation zwischen Injektionszahl und Visusänderung nach zwölf Monaten feststellen. Als möglichen Grund nennen sie, dass die Anzahl an verabreichten Injektionen gegebenenfalls zu niedrig gewesen sei, um eine relevante Korrelation feststellen zu können [61].

Hinzu kommt, dass in der hier dargestellten Studie keine Mindestbeobachtungsdauer für die behandelten Augen festgelegt wurde. Somit wurden diese zum Teil

nur über einen kurzen Zeitraum behandelt, was ebenfalls dazu beigetragen haben könnte, dass ein solcher Zusammenhang nicht festgestellt werden konnte.

### **5.5.2 Entwicklung der zentralen Netzhautdicke**

Bezüglich der Entwicklung des CRT-Wertes konnte in der Regressionsanalyse ein signifikanter Einfluss des ersten gemessenen Wertes im untersuchten Zeitraum auf die CRT-Differenz am Ende der Behandlung festgestellt werden.

Es bestand ein negativer Zusammenhang: Augen mit einem höheren Baseline-CRT-Wert zeigten eine stärkere Reduktion der zentralen Netzhautdicke. Dies war auch nach Durchführung einer robusten Regression signifikant.

Andere Studien stellten diesen Zusammenhang zwischen den beiden Werten ebenfalls fest [9,34,46].

Einen Zusammenhang mit demografischen Baseline-Charakteristika, dem HbA1c-Wert oder der Vorbehandlung konnte hingegen nicht festgestellt werden.

Wie auch bei der Entwicklung des Visus würde man hier auf Grund der Daten aus RCTs davon ausgehen, dass eine höhere Anzahl an Injektionen eine stärkere Reduktion der zentralen Netzhautdicke zur Folge hat. Dieser Zusammenhang konnte jedoch nicht gezeigt werden und auch in den analysierten Studien wurden diesbezüglich keine eindeutigen Daten gefunden.

### **5.5.3 Injektionsanzahl**

Parameter mit einem signifikanten Einfluss auf die Injektionsanzahl waren der erste Visuswert, der erste CRT-Wert und eine Vorbehandlung mit IVOMs im Vergleich zu keiner Vorbehandlung.

Dabei zeigte sich in Bezug auf den ersten Visuswert ein negativer Zusammenhang zur Injektionszahl. Je niedrigerer der LogMAR-Wert des ersten Visus, desto höher die Injektionszahl. Da niedrige LogMAR-Werte „gute“ Visuswerte bedeuten, wurden mehr Injektionen bei besserem Visus verabreicht. Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Baseline-Visus und Injektionsanzahl feststellen [19,34,47,93].

Ein höherer erster CRT-Wert zeigte in dieser Studie ebenfalls einen positiven Zusammenhang mit der Anzahl der verabreichten Injektionen. Dieser war jedoch schwach.

Autoren einer Studie aus Taiwan konnten einen ähnlichen Zusammenhang aufzeigen: ein höherer Baseline-CRT-Wert korrelierte in ihrer Untersuchung mit einer erhöhten Injektionsanzahl [57].

Der festgestellte Zusammenhang zwischen einer höheren Injektionszahl und einer Vorbehandlung mit intravitrealen Injektionen im Vergleich zu nicht vorbehandelten Augen wurde unseres Wissens in dieser Arbeit erstmalig festgestellt. Augen, die auf Grund Ihres DMÖs bereits intravitreale Injektionen in der Vergangenheit erhalten haben, brauchten somit im Behandlungsverlauf vermehrt weitere Injektionen.

Bezüglich der demografischen Daten sowie dem HbA1c-Wert konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Anzahl an Injektionen festgestellt werden. Dies wurde auch von anderen Autoren so beschrieben [19,47,88].

## **5.6 Bewertung der Arbeit**

Eine große Stärke dieser Arbeit ist, dass auf Grund der wenigen Ein- und Ausschlusskriterien ein besonders repräsentatives Bild des klinischen Alltags in Deutschland bezüglich der Behandlung des DMÖs über den Zeitraum eines Jahres dargestellt werden konnte.

Patienten mit verschiedensten okulären und systemischen Erkrankungen wurden in die Beobachtung miteinbezogen, sodass das reale Patientengut, welches den klinischen Alltag dominiert, sehr gut abgebildet wurde. Dies zeichnet die Arbeit im Vergleich zu anderen besonders aus.

Außerdem wurde die Beobachtung nicht auf ein oder zwei Medikamente begrenzt, sondern es wurden alle Augen inkludiert, die mit einem der drei gängigen VEGF-Inhibitoren oder einem intravitrealen Steroidpräparat behandelt wurden. Dies zeichnet die Arbeit ebenfalls besonders aus.

In der Regressionsanalyse wurde unseres Wissens erstmalig ein Zusammenhang zwischen der Injektionsanzahl und der Art der Vorbehandlung festgestellt. Es konnte gezeigt werden, dass Augen, die bereits in der Vergangenheit mit IVOMs behandelt wurden, vermehrt weitere Injektionen benötigten. Dies kann einen Anknüpfungspunkt für weitere Studien darstellen.

Die Arbeit weist jedoch auch einige Limitationen auf. Einige der erwähnten Stärken sind gleichzeitig auch Schwächen der Arbeit. Durch die erwähnte Heterogenität des Patientenguts ist oft nicht eindeutig nachvollziehbar, ob eine Visusveränderung auf Grund einer vermehrten Krankheitsaktivität des DMÖs entstand oder durch eine andere Augenerkrankung bedingt wurde. Um dies noch besser beurteilen zu können, braucht es weitere Studien dieser Art, sodass größere Datenquellen zur Verfügung stehen.

Auch die retrospektive Art der Analyse bringt limitierende Faktoren mit sich. Die Dokumentation der Patientendaten wurde teilweise nicht von uns selbst durchgeführt und konnte daher nicht auf ihre Korrektheit überprüft werden. Außerdem wurde die Visuserhebung jeweils von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt. Dies führt zu Einschränkungen in der Vergleichbarkeit.

Zusammenfassend konnten mit dieser Arbeit jedoch die wirkliche Behandlungsrealität der DMÖ-Patienten in der Ambulanz eines Universitätsklinikums abgebildet werden. Dies ist nach unserem Kenntnisstand die erste Arbeit, welche dies so durchführte.

Die Prävalenz des DMÖs in unserer Gesellschaft ist hoch und wird voraussichtlich in der Zukunft weiter steigen, sodass eine kontinuierliche Optimierung der augenärztlichen Versorgung sowie der Zusammenarbeit zwischen Behandler und Patient angestrebt werden sollte. Dafür ist es elementar, Daten zu erheben, die alle und nicht nur ausgewählte Patienten abbilden. Dies ist in der dargestellten Studie gelungen.

Ein Ziel für die Zukunft sollte sein, weitere RWS durchzuführen, die ähnlich wie diese Arbeit die realen Bedingungen und den realen DMÖ-Patienten darstellen, ohne einen Großteil an Augen auf Grund von Vorerkrankungen, Vorbehandlungen o.ä. auszuschließen. Nur so können breite realistische Daten bezüglich der

Behandlung des DMÖs im klinischen Alltag gewonnen und die Behandlung der Patienten verbessert werden. Außerdem kann so untersucht werden, welche Visusentwicklung im Rahmen der Behandlung des DMÖs im klinischen Alltag realistisch ist und welche Faktoren diese beeinflussen, um den Patienten realistische Perspektiven vermitteln zu können und so optimalerweise die Therapieadhärenz zu steigern.

## 6. Zusammenfassung

Das diabetische Makulaödem ist mit einem relevanten Visusverlust assoziiert. Den aktuellen Goldstandard zur Behandlung dieser Erkrankung stellen intravitreale Injektionen mit einem VEGF-Inhibitor dar, die Zweitlinien-Therapie eine Behandlung mit intravitrealen Steroiden. Die Wirksamkeit dieser beiden Therapieansätze wurde bis dato vor allem in randomisierten kontrollierten Studien demonstriert. Durchgeführte Real-World-Studien hatten das Ziel, die Behandlung möglichst realitätsgetreu abzubilden, aber auch bei diesen gab es häufig eine strikte Selektion bezüglich des abgebildeten Patientenguts.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, das reale Patientengut mit therapiebedürftigem diabetischem Makulaödem und deren klinische Behandlung in einem Universitätsklinikum so realitätsgetreu wie möglich abzubilden.

Es wurden retrospektiv die Daten von 176 Augen von 114 Patienten untersucht, die bei der Diagnose diabetisches Makulaödem mindestens eine intravitreale Injektion im Jahr 2018 in der Augenklinik des Universitätsklinikum Marburg erhalten haben. Erhoben und statistisch ausgewertet wurden Geschlecht (weiblich/männlich) und Alter [Jahre] der Patienten, ein aktueller HbA1c-Wert [%], die Vorbehandlung (keine, intravitreale Injektionen, Laser, Pars-plana-Vitrektomie), im untersuchten Zeitraum erfolgte intravitreale Injektionen mit Datum und Präparat, erfolgte fokale Laserbehandlungen und Operationen. Außerdem die jeweiligen Visuswerte [LogMAR] sowie die Werte der zentralen Netzhautdicke [ $\mu\text{m}$ ] vor und nach der durchgeführten Behandlung. Mithilfe multipler linearer Regressionsanalysen wurde der Einfluss der verschiedenen Variablen auf die abhängigen Variablen Visusänderung [LogMAR], Netzhautdickenänderung [ $\mu\text{m}$ ] sowie Injektionsanzahl untersucht. Dabei wurden ebenso die gegenseitigen Einflüsse der Variablen untereinander berücksichtigt.

Die Patienten waren überwiegend männlich (61,93 %), hatten ein medianes Alter von 67 Jahren, einen medianen HbA1c-Wert von 7 % und waren größtenteils bereits vorbehandelt (71,59 %). Der mediane Ausgangsvisus lag bei 0,4 LogMAR, der mediane Wert der zentralen Netzhautdicke bei 331  $\mu\text{m}$ .

In dem beobachteten Zeitraum wurden insgesamt 688 intravitreale Injektionen verabreicht: 644 VEGF-Inhibitoren und 44 Steroidpräparate. Der Median lag bei

drei Injektionen pro Auge. Desweiteren erhielten 14 Augen jeweils eine fokale Laserbehandlung und bei sechs Augen wurde auf Grund des diabetischen Makulaödems eine Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt.

Bezüglich der Visusentwicklung und der Entwicklung der zentralen Netzhautdicke über den beobachteten Zeitraum zeigte sich bei den ausgewerteten Augen eine durchschnittliche Visuszunahme um 0,04 LogMAR sowie eine durchschnittliche Reduktion der zentralen Netzhautdicke um 44,54  $\mu\text{m}$ . Diese Analysen beziehen sich auf 147 bzw. 142 Augen, bei denen ein jeweiliger Wert vor und nach der Behandlung vorlag. Die Ergebnisse zeigten damit im Vergleich zu den großen randomisierten kontrollierten Studien eine niedrigere Behandlungsintensität sowie eine weniger gute Visus- und Netzhautdickenentwicklung. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Real-World-Studien.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen konnte kein signifikanter Einfluss des verwendeten Medikaments auf die Entwicklung des Visus oder der zentralen Netzhautdicke festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Einfluss des Ausgangsvisus auf die Visusentwicklung: die Gruppe der Augen mit einem schlechteren Ausgangsvisus zeigte eine signifikant stärkere Visuszunahme im Vergleich zu der Gruppe mit dem besseren Ausgangsvisus.

Außerdem konnte ein signifikanter Einfluss des anfänglichen Wertes der zentralen Netzhautdicke auf die Entwicklung ebendieser gezeigt werden: Die Gruppe der Augen mit einem höheren anfänglichen Wert zeigte eine signifikant stärkere Reduktion der zentralen Netzhautdicke im Verlauf. Dieser Zusammenhang bestätigte sich auch in den durchgeführten Regressionsanalysen.

Auch zeigte sich in den Regressionsanalysen ein Zusammenhang einer Vorbehandlung mit intravitrealen Injektionen im Vergleich zu keiner Vorbehandlung mit einer höheren Injektionsanzahl im weiteren Behandlungsverlauf. Augen, die bereits in der Vergangenheit mit intravitrealen Injektionen behandelt wurden, benötigten vermehrt weitere Injektionen. Dies wurde nach unserem Wissen so bisher noch nicht in der Literatur beschrieben.

Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit die Behandlungsrealität von Patienten mit einem diabetischen Makulaödem in der Ambulanz eines Universitätsklinikums abgebildet werden.

## 7. Summary

Diabetic macular edema is an ocular disease that is often followed by vision loss. The current standard of care is treatment with intravitreal VEGF-inhibitors. As a second-line treatment long-acting corticosteroids can be used. To date, the efficiency of these two treatments has mostly been demonstrated in randomized controlled trials. Real-world studies aimed to represent clinical practice as realistically as possible, but even these studies often applied strict in- and exclusion criteria regarding the analysed patients.

Therefore, the aim of this study was to represent the real-world clinical experiences regarding patient population and treatment of diabetic macular edema at a university clinic in Germany as accurately as possible.

Data from 176 eyes of 114 patients diagnosed with diabetic macular edema who were treated with at least one intravitreal injection in 2018 at the Department of Ophthalmology at the university clinic of Marburg was retrospectively analysed. For each eye the following variables were collected and analysed: gender (female/male), age [years], HbA1c value [%], pre-treatment regarding diabetic macular edema (none, intravitreal injection, laser, pars plana vitrectomy), received intravitreal injections during the analysed period including used medication and date as well as focal laser treatments and pars plana vitrectomy. Furthermore, visual acuity measurements [LogMAR] and central retinal thickness-values [ $\mu\text{m}$ ] before and after the treatment were documented. Conducting multiple linear regression analyses we defined change in visual acuity [LogMAR], change in central retinal thickness [ $\mu\text{m}$ ] and number of injections as the dependent variables. The influence of the different variables on each dependent variable has been investigated while also taking into account the interactions between the independent variables themselves.

Patients were predominantly male (61,93 %), the median age was 67 years, the median HbA1c-value was 7 % and most eyes were already pre-treated regarding their diabetic macula edema (71,59 %). The median baseline visual acuity was 0,40 LogMAR, the median baseline central retinal thickness was 331  $\mu\text{m}$ .

During the study a total of 688 intravitreal injections was registered (644 anti-VEGF, 44 steroids). The median was three injections per eye. Furthermore, 14

eyes received focal laser treatment and six eyes underwent pars plana vitrectomy because of their diabetic macular edema. Regarding the development of visual acuity and central retinal thickness over the course of the study an improvement in visual acuity of 0,04 LogMAR and a reduction in central retinal thickness of 44,54  $\mu\text{m}$  were observed. These analyses refer to 147 and 142 eyes of whom a visual acuity value or a value of the central retinal thickness before and after the treatment could be obtained. The results show that patients received a remarkably lower number of injections than patients in randomized controlled trials. Also the mean visual gain and the mean reduction in retinal thickness was lower than in these studies which confirms data from other real-world studies.

Subgroup analyses were also performed. A statistically significant influence of the administered intravitreal drug on the development of visual acuity or central retinal thickness could not be found. However, there was a significant influence of baseline visual acuity on the development of visual acuity: the group of eyes with worse baseline visual acuity showed a significantly greater increase in visual acuity than those with better baseline visual acuity.

Moreover, an association between baseline central retinal thickness and its development during the study was discovered: The group of eyes with a thicker baseline central retinal thickness experienced a greater reduction than eyes with a thinner baseline central retinal thickness. This association was statistically significant and confirmed by the regression analysis as well. The multiple linear regression analyses that were performed also showed that pre-treatment with intravitreal injections was associated with a higher number of injections in the further course of the study compared to no pre-treatment. Eyes that had been treated with intravitreal injections in the past needed more injections. To the best of our knowledge, this has not been described in the literature to date.

In conclusion, this study accomplished to demonstrate treatment reality of patients suffering from diabetic macular edema treated at a university clinic in Germany as accurately as possible.

## 8. Literaturverzeichnis

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2012. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 35 Suppl 1(Suppl 1): S64-71
2. ANGERMANN R, RAUCHEGGER T, NOWOSIELSKI Y et al. 2019. Treatment compliance and adherence among patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration treated by anti-vascular endothelial growth factor under universal health coverage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257(10): 2119–2125
3. BANDELLO F, CICINELLI M, PARODI M. 2015. Anti-VEGF Molecules for the Management of Diabetic Macular Edema. *Curr Pharm Des* 21(32): 4731–4737
4. BECK R, MOKE P, TURPIN A et al. 2003. A computerized method of visual acuity testing: adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy study testing protocol. *Am J Ophthalmol* 135(2): 194–205
5. BEST A, FAJNKUCHEN F, NGHIEM-BUFFET S et al. 2018. Treatment Efficacy and Compliance in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab in a Real-Life Setting. *J Ophthalmol* 2018: 4610129
6. BLINDER K, DUGEL P, CHEN S et al. 2017. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO Study Report 1). *Clin Ophthalmol* 11: 393–401
7. BOYER D, HOPKINS J, SOROF J et al. 2013. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab* 4(6): 151–169
8. BOYER D, YOON Y, BELFORT, R., JR. ET AL. 2014. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 121(10): 1904–1914
9. BRESSLER S, QIN H, BECK R et al. 2012. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol* 130(9): 1153–1161
10. BROWN D, SCHMIDT-ERFURTH U, DO D et al. 2015. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 122(10): 2044–2052
11. BUCOLO C, GOZZO L, LONGO L et al. 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. *J Pharmacol Sci* 138(4): 219–232
12. BUNDESÄRZTEKAMMER (BÄK), KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV), ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Leitlinien-Report, 2. Auflage. Version 2. 2015 [Zugriff: 28.9.2023] DOI: 10.6101/AZQ/000263. [www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de](http://www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de)

13. BUNDESÄRZTEKAMMER (BÄK), KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV), ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [Zugriff: 28.9.2023] DOI: 10.6101/AZQ/000475. [www.leitlinien.de/diabetes](http://www.leitlinien.de/diabetes)
14. CAMPOCHIARO P, BROWN D, PEARSON A et al. 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
15. CAMPOS POLO R, RUBIO SANCHEZ C, GARCIA GUIADO D et al. 2018. Aflibercept for clinically significant diabetic macular edema: 12-month results in daily clinical practice. *Clin Ophthalmol* 12: 99–104
16. CAMPOS A, CAMPOS E, DO CARMO A et al. 2018. Evaluation of markers of outcome in real-world treatment of diabetic macular edema. *Eye Vis (Lond)* 5: 27
17. CHEUNG N, MITCHELL P, WONG T. 2010. Diabetic retinopathy. *Lancet* 376(9735): 124–136
18. CHHABLANI J, BANSAL P, VERITTI D et al. 2016. Dexamethasone implant in diabetic macular edema in real-life situations. *Eye (Lond)* 30(3): 426–430
19. CIULLA T, POLLACK J, WILLIAMS D. 2021. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes. *Br J Ophthalmol* 105(2): 216–221
20. COHEN, J. 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. Auflage. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale
21. COHEN S, GARDNER T. 2016. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol* 55: 137–146
22. DAIEN V, ELDEM B, TALKS J et al. 2019. Real-world data in retinal diseases treated with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy - a systematic approach to identify and characterize data sources. *BMC Ophthalmol* 19(1): 206
23. DESHPANDE A, HARRIS-HAYES M, SCHOOTMAN M. 2008. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* 88(11): 1254–1264
24. DEUTSCHE DIABETES GESELLSCHAFT. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. 2018 [Zugriff: 28.9.2023]. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l\\_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes\\_2018-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf)
25. DUGEL P, HILLENKAMP J, SIVAPRASAD S et al. 2016. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clin Ophthalmol* 10: 1103–1110
26. EHLKEN C, HELMS M, BÖHRINGER D et al. 2018. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol* 12: 13–20

27. ESCOBAR-BARRANCO J, PINA-MARIN B, FERNANDEZ-BONET M. 2015. Dexamethasone Implants in Patients with Naive or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 233(3-4): 176–185
28. ETDRSR GROUP. 1985. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 103(12): 1796–1806
29. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Lucentis: EPAR - Product Information. 2009 [Zugriff: 28.9.2023]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_en.pdf)
30. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Ozurdex: EPAR - Product Information. 2010 [Zugriff: 28.9.2023]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_en.pdf)
31. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Lucentis-H-C-715-II-0020: EPAR-Assessment Report-Variation. 2011 [Zugriff: 28.9.2023]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lucentis-h-c-715-ii-0020-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lucentis-h-c-715-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
32. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Eylea-H-C-2392-II-0009: EPAR-Assessment-Report-Variation. 2014 [Zugriff: 28.9.2023]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eylea-h-c-2392-ii-0009-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eylea-h-c-2392-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
33. FAHRMEIR, L., KNEIB, T., LANG, S. 2009. Regression: Modelle, Methoden und Anwendungen, 2. Auflage. Springer Verlag GmbH
34. FALCÃO M. 2020. Impact of Intravitreal Ranibizumab Therapy on Vision Outcomes in Diabetic Macular Edema Patients: A Meta-Analysis. *Ophthalmologica* 243(4): 243–254
35. FENWICK E, XIE J, MAN R et al. 2017. Combined poor diabetes control indicators are associated with higher risks of diabetic retinopathy and macular edema than poor glycemic control alone. *PLoS One* 12(6): e0180252
36. FERRARA M, MEHTA A, QURESHI H et al. 2021. Phenotype and Outcomes of Phakic Versus Pseudophakic Primary Rhegmatogenous Retinal Detachments: Cataract or Cataract Surgery Related? *Am J Ophthalmol* 222: 318–327
37. FOGLI S, MOGAVERO S, EGAN C et al. 2016. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacol Res* 103: 149–157
38. FREUND K, KOROBELNIK J, DEVENYI R et al. 2015. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina* 35(8): 1489–1506
39. GIANNAKAKI-ZIMMERMANN H, BEHRNDT A, HOFFMANN L et al. 2021. Predictors for 2-Year Functional and Morphological Outcomes of a Treat-and-Extend Regimen with Ranibizumab in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res* 64(3): 465–475
40. GOLDSTEIN D, LITTLE R, LORENZ R et al. 2004. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 27(7): 1761–1773

41. GRANSTAM E, ROSENBLAD A, MODHER RAGHIB A et al. 2020. Long-term follow-up of anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular oedema: a four-year real-world study. *Acta Ophthalmol* 98(4): 360–367
42. GREGORI N, FEUER W, ROSENFELD P. 2010. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. *Retina* 30(7): 1046–1050
43. GREHN, F. 2019. *Augenheilkunde*, 32., erweiterte Auflage. Springer-Verlag GmbH Deutschland
44. HAMMES H, WELP R, KEMPE H et al. 2015. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One* 10(7): e0132492
45. HAYES A, CAI L. 2007. Using heteroskedasticity-consistent standard error estimators in OLS regression: an introduction and software implementation. *Behav Res Methods* 39(4): 709–722
46. HODZIC-HADZIBEGOVIĆ D, SANDER B, MONBERG T et al. 2018. Diabetic macular oedema treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor - 2-4 years follow-up of visual acuity and retinal thickness in 566 patients following Danish national guidelines. *Acta Ophthalmol* 96(3): 267–278
47. HOLEKAMP N, CAMPBELL J, ALMONY A et al. 2018. Vision Outcomes Following Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Diabetic Macular Edema in Clinical Practice. *Am J Ophthalmol* 191: 83–91
48. JANSEN M, KRAMBEER C, KERMANY D et al. 2018. Appointment Compliance in Patients With Diabetic Macular Edema and Exudative Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 49(3): 186–190
49. KAISER P. 2009. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 107: 311–324
50. KERN C, SCHIEFELBEIN J, FU D et al. 2020. Two Year Visual Acuity and Structural Outcomes in Patients with Diabetic Macular Oedema Treated with Intravitreal Aflibercept - A Retrospective Cohort Study. *Clin Ophthalmol* 14: 533–541
51. KERN C, FU D, HUEMER J et al. 2021. An open-source data set of anti-VEGF therapy in diabetic macular oedema patients over 4 years and their visual acuity outcomes. *Eye (Lond)* 35(5): 1354–1364
52. KISS S, LIU Y, BROWN J et al. 2014. Clinical utilization of anti-vascular endothelial growth-factor agents and patient monitoring in retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 8: 1611–1621
53. KLEIN R, KLEIN B, MOSS S. 1984. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 91(1): 1–9
54. KODJIKIAN L, BELLOCQ D, MATHIS T. 2018. Pharmacological Management of Diabetic Macular Edema in Real-Life Observational Studies. *Biomed Res Int* 2018: 8289253
55. KOROBELNIK J, DO D, SCHMIDT-ERFURTH U et al. 2014. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 121(11): 2247–2254

56. KOROBELNIK J, DAIEN V, FAURE C et al. 2020. Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 258(3): 521–528
57. LAI C, HSIEH Y, LIN C et al. 2021. Age, Initial Central Retinal Thickness, and OCT Biomarkers Have an Influence on the Outcome of Diabetic Macular Edema Treated With Ranibizumab- Tri-center 12-Month Treat-and-Extend Study. *Front Med (Lausanne)* 8: 668107
58. LAM P, CHOW S, LAM W et al. 2021. Management of Patients with Newly Diagnosed Diabetic Mellitus: Ophthalmologic Outcomes in Intensive versus Conventional Glycemic Control. *Clin Ophthalmol* 15: 2767–2785
59. MASTROPASQUA R, TOTO L, BORRELLI E et al. 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
60. MATONTI F, POMMIER S, MEYER F et al. 2016. Long-term efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 26(5): 454–459
61. MEHTA H, NGUYEN V, BARTHELMES D et al. 2022. Outcomes of Over 40,000 Eyes Treated for Diabetic Macula Edema in Routine Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther* 39(12): 5376–5390
62. MICHAELIDES M, KAINES A, HAMILTON R et al. 2010. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 117(6): 1078-1086.e2
63. MITCHELL P, BANDELLO F, SCHMIDT-ERFURTH U et al. 2011. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118(4): 615–625
64. MITCHELL P, SHEIDOW T, FARAH M et al. 2020. Effectiveness and safety of ranibizumab 0.5 mg in treatment-naïve patients with diabetic macular edema: Results from the real-world global LUMINOUS study. *PLoS One* 15(6): e0233595
65. NENTWICH M, ULBIG M. 2015. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 6(3): 489–499
66. NGUYEN Q, BROWN D, MARCUS D et al. 2012. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 119(4): 789–801
67. PACELLA E, VESTRI A, MUSCELLA R et al. 2013. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 7: 1423–1428
68. PANOZZO G, GUSSON E, DALLA MURA G. 2015. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema: indications for a PRN regimen of treatment. *Eur J Ophthalmol* 25(4): 347–351

69. PLAZA-RAMOS P, BORQUE E, GARCIA-LAYANA A. 2019. Evaluation of ranibizumab and aflibercept for the treatment of diabetic macular edema in daily clinical practice. *PLoS One* 14(10): e0223793
70. PRUNTE C, FAJNKUCHEN F, MAHMOOD S et al. 2016. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 100(6): 787–795
71. RAUM P, LAMPARTER J, PONTO K et al. 2015. Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS One* 10(6): e0127188
72. ROBERT-KOCH-INSTITUT. Diabetes mellitus. 2016 [Zugriff: 28.9.2023]. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische\\_Erkrankungen/Diabetes/Diabetes\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Diabetes/Diabetes_node.html)
73. SACCONI R, BATTAGLIA PARODI M, CASATI S et al. 2017. Dexamethasone Implants in Diabetic Macular Edema Patients with High Visual Acuity. *Ophthalmic Res* 58(3): 125–130
74. SCARAMUZZI M, QUERQUES G, SPINA C et al. 2015. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for diabetic macular edema. *Retina* 35(6): 1216–1222
75. SCHENDERA, C. Regressionsanalyse mit SPSS, 2. korrigierte und aktualisierte Auflage. Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH
76. SCHMIDT-ERFURTH U, GARCIA-ARUMI J, BANDELLO F et al. 2017. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 237(4): 185–222
77. SCHNEIDER A, HOMMEL G, BLETTNER M. 2010. Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 107(44): 776–782
78. SHALCHI Z, OKADA M, BRUYNSEELS A et al. 2018. Effect of glycosylated hemoglobin on response to ranibizumab therapy in diabetic macular edema: real-world outcomes in 312 patients. *Can J Ophthalmol* 53(4): 415–419
79. SHAYA F, ALJAWADI M. 2007. Diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 1(3): 259–265
80. SHERMAN R, ANDERSON S, DAL PAN G et al. 2016. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med* 375(23): 2293–2297
81. STEFANICKOVA J, CUNHA-VAZ J, ULBIG M et al. 2018. A noninterventional study to monitor patients with diabetic macular oedema starting treatment with ranibizumab (POLARIS). *Acta Ophthalmol* 96(8): e942-e949
82. TONNIES T, ROCKL S, HOYER A et al. 2019. Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med* 36(10): 1217–1225
83. UMSCHIED C, MARGOLIS D, GROSSMAN C. 2011. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med* 123(5): 194–204
84. VAN AKEN E, FAVREAU M, RAMBOER E et al. 2020. Real-World Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated Long Term with Ranibizumab (VISION Study). *Clin Ophthalmol* 14: 4173–4185

85. VAN DE LOO, I., HARBECK, B. 2020. Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie - Klinik, Diagnostik, Therapie. Springer-Verlag GmbH Deutschland
86. VERITTI D, SARAIO V, SOPPELSA V et al. 2021. Managing Diabetic Macular Edema in Clinical Practice: Systematic Review and Meta-Analysis of Current Strategies and Treatment Options. *Clin Ophthalmol* 15: 375–385
87. WALLICK C, HANSEN R, CAMPBELL J et al. 2015. Comorbidity and Health Care Resource Use Among Commercially Insured Non-Elderly Patients With Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 46(7): 744–751
88. WECKER T, EHLKEN C, BÜHLER A et al. 2017. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *Br J Ophthalmol* 101(3): 353–359
89. WEISS M, SIM D, HEROLD T et al. 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
90. WELLS J, GLASSMAN A, AYALA A et al. 2016. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 123(6): 1351–1359
91. WILD S, ROGLIC G, GREEN A et al. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27(5): 1047–1053
92. YAU J, ROGERS S, KAWASAKI R et al. 2012. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35(3): 556–564
93. ZIEMSEN F, WACHTLIN J, KUEHLEWEIN L et al. 2018. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther* 9(6): 2271–2289
94. ZIEMSEN, F., SPITAL, G., LEMMEN, K. et al. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands - Therapie des diabetischen Makulaödems. 2019 [Zugriff: 30.9.2023]. [https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme\\_DMP\\_2019\\_08.pdf](https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_DMP_2019_08.pdf)
95. ZUR D, IGLICKI M, LOEWENSTEIN A. 2019. The Role of Steroids in the Management of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res* 62(4): 231–236

## **9. Anhang**

### **9.1 Lebenslauf**

- Aus datenschutzrechtlichen Gründen aus dieser Version entfernt -

## 9.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrenden an der Philipps-Universität Marburg waren:

Im vorklinischen Studienabschnitt:

Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Hobiger, Koolman, Lill, Löffler, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Renigunta, Rost, Röhm, Rust, Schäfer, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Westermann, Wilhelm, Wrocklage

Im klinischen Studienabschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bender, Besgen, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Bösner, Burchert, Carl, Czubayko, Damanakis, Dettmeyer, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eming, Eschbach, Fendrich, Frink, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Mossdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Portig, Pöttgen, Plant, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rothmund, Ruchholtz, Rüsck, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Schulze, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wächter, Wagner, Werner, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Zwiorek

### **9.3 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Schulze für die Möglichkeit der Promotion sowie seine stetige wertvolle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Danken möchte ich außerdem Herrn Dr. Besgen für seine Betreuung und Beratung bezüglich etwaiger Fragen.

Weiterhin danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die stetige moralische Unterstützung.

Vor allem danke ich dabei Noël für seinen unermüdliche Unterstützung in dieser gesamten Zeit. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.