

Aus dem  
CharitéCentrum für Audiologie/Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde  
Klinik für Augenheilkunde  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Antonia M. Jousen

## **Habilitationsschrift**

### **Effektivität und Sicherheit von intravitreal applizierten Dexamethasonimplantaten in unterschiedlichen klinischen Indikationen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Augenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Sibylle Winterhalter  
geboren in Geilenkirchen

Eingereicht: Juni 2018  
Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Axel R. Pries  
1. Gutachter: Univ.- Prof. Dr. med. Horst Helbig  
2. Gutachter: Univ.- Prof. Dr. med. Gabriele Lang

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	S. 4
1.1.	Vaskuläre und entzündliche Erkrankungen des Auges	S. 4
1.2.	Dexamethasonimplantat (DEX)	S. 4
1.3.	Nebenwirkungsspektrum DEX-Implantat	S. 5
1.4.	Retinaler Venenverschluss (RVO)	S. 6
1.4.1.	Risikofaktoren RVO	S. 6
1.4.2.	natürlicher Verlauf RVO	S. 7
1.4.3.	Therapie RVO	S. 7
1.4.3.1.	Therapie des Makulaödems nach RVO	S. 7
1.4.3.2.	Therapie der ischämischen Netzhautareale nach RVO	S. 8
1.4.3.3.	weitere therapeutische Maßnahmen	S. 9
1.5.	Uveitis	S. 10
1.5.1.	Uveitis intermedia	S. 10
1.5.2.	Uveitis posterior	S. 10
1.5.3.	Uveitis im Kindesalter	S. 11
1.5.4.	Aktivitätszeichen der Uveitis und deren Beurteilung	S. 12
1.5.5.	Therapie der nichtinfektiösen Uveitis intermedia und posterior	S. 12
1.5.6.	Therapie der nichtinfektiösen Uveitis im Kindesalter	S. 13
1.6	Gemeinsame Pathophysiologie des Makulaödems bei RVO und Uveitis	S. 14
1.7	Retinale Sensitivität/ Mikroperimetrie (MP)	S. 15
2.	Zielstellung	S. 16
3.	Originalarbeiten	S. 17
3.1.	Überprüfung der makulären Sensitivität nach Behandlung mit Dexamethason (DEX)-Implantaten bei Patienten mit Zustand nach retinalem Venenverschluss (RVO) (Originalarbeit 1).	S. 17
3.2.	Überprüfung der Effektivität von DEX-Implantaten bei Patienten mit niedrigem Ausgangsvisus bei Z.n. Zentralvenenverschluss durch eine retrospektive, kontrollierte Fallserie. (Originalarbeit 2)	S. 29
3.3.	Eine Dexamethason und Ranibizumab Vergleichsstudie in der Behandlung von retinalen Venenverschlüssen über einen Zeitraum von 6 Monaten unter real life Bedingungen. (Originalarbeit 3)	S. 39
3.4.	DEX-Implantate in der Behandlung der nichtinfektiösen Uveitis: Erfahrungen eines Uveitiszentrums. (Originalarbeit 4)	S. 54
3.5.	Erste prospektive Beobachtungsfallserie zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia und posterior bei Kindern und Jugendlichen mittels DEX-Implantaten. (Originalarbeit 5)	S. 68
4.	Diskussion	S. 78
4.1.	Effektivität von DEX-Implantaten unter klinischen Bedingungen	S. 78
4.1.1.	Bestkorrigierte Sehschärfe – BCVA	S. 78
4.1.2.	Zentrale retinale Schichtdicke – CRT	S. 83
4.1.3.	Wirkdauer	S. 88
4.1.4.	Glaskörpertrübungszustand – VH	S. 89
4.2.	Sicherheit von DEX-Implantaten unter klinischen Bedingungen	S. 90
4.2.1.	Augeninnendrucksteigerung – IOP	S. 90
4.2.2.	Kataraktentwicklung	S. 97
5.	Zusammenfassung und Ausblick	S.100
6.	Literaturverzeichnis	S.101
7.	Danksagung	S.110
8.	Erklärung nach § 4 Abs. 3 (1) HabOMed der Charité	S.111

## Abkürzungen

DEX	Dexamethason
RVO	retinaler Venenverschluss
MP	Mikroperimetrie
BCVA	best corrected visual acuity, bestkorrigierte Sehschärfe
CRT	central retinal thickness, zentrale Makulaschichtdicke
VH	vitreous haze, Glaskörpertrübungszustand
IOP	intraocular pressure, Augeninnendruck
VEGF	vascular endothelial growth factor inhibitor
IL	Interleukin
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
EMA	European Medicine Agency
ZVV/ CRVO	Zentralvenenverschluss/ central retinal vein occlusion
VAV/ BRVO	Venenastverschluss/ branch retinal vein occlusion
FA	Fluoreszenzangiographie
RAPD	relatives afferentes Pupillendefizit
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
RG	Retinologische Gesellschaft
BVA	Berufverband der Augenärzte Deutschlands
HES	HydroxyethylstärkeLösung
RON	radiäre Optikusneurotomie
SUN	Standardization of Uveitis Nomenclature
MS	multiple Sklerose
FUS	Fuchssches Uveitissyndrom
TINU	Tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis
PVRL	primäres vitreoretinales Lymphom
CMV	Cytomegalievirus
ARN	akute RetinaneKrose
Tbc	Tuberkulose
VKH	Vogt-Koyanagi-Harada
APMPPE	akute plakoide multifokale Pigmentepitheliopathie
KG	Körpergewicht
DMARD	disease modifying antirheumatic drugs
CSA	Ciclosporin A
MTX	Methotrexat
BSR	Blut-Retina-Schranke
RPE	retinales Pigmentepithel
TGF beta	Transforming growth Faktor beta
TNF $\alpha$	Tumor Nekrosis Faktor $\alpha$
IGF	Insulin like growth Faktor
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
dB	dezibel
SLO	Scanning Laser Ophthalmoskop
SD- OCT	spectral domain optische Kohärenztomographie
LOCS	Lens Opacities Classification System
VA	visual acuity, Visus
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
SD	Standard deviation, Standardabweichung
KKS	Koordinierungszentrum für klinische Studien
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Eudra CT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trial
EZ	ellipsoide Zone
IS/OS	inner segment/ outer segment Zone
PRN	Pro renata Behandlung
MUST	Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial

## **1. Einleitung**

### **1.1. Vaskuläre und entzündliche Erkrankungen des Auges**

Die Therapie von vaskulären und entzündlichen Erkrankungen des hinteren Augenabschnittes hat sich in den letzten 10 Jahren durch die Zulassung von intravitreal zu applizierenden Medikamenten erheblich verbessert und vereinfacht<sup>1-4</sup>. Die intravitreale Medikamentenapplikation bietet dabei den großen Vorteil, dass hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen im Auge bei einem geringen systemischen Nebenwirkungspotential erreicht werden können. Entsprechend der Pathophysiologie von vaskulären und entzündlichen Erkrankungen stehen dem Behandler einerseits vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitoren und andererseits Steroidimplantate (Dexamethason, Fluocinolon) zur Verfügung.

### **1.2. Dexamethasonimplantat (DEX)**

Das Dexamethasonimplantat Ozurdex® (Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) wurde als Depotpräparat entwickelt, da alleinige intravitreale Dexamethasoninjektionen zwar hochpotent sind, aber nur eine Halbwertszeit von wenigen Stunden aufweisen<sup>5,6</sup>. Beim DEX-Implantat handelt es sich um 700µg mikronisiertes Dexamethason, das an eine vollständig abbaubare Polymermatrix aus Milchsäure und Glykolsäure gebunden ist und durch einen 22-gauge Einmalapplikator in den Glaskörperraum eingebracht wird. Durch die Bindung an die Polymermatrix weist das DEX-Implantat eine hohe Wirkstoffabgabe für die ersten 2 Monate nach Implantation auf mit einem deutlich nachlassenden Wirksamkeitsspiegel ab dem 3. Monat bis zum vollständigen Abbau nach 6 Monaten<sup>7</sup>. Da das DEX-Implantat 6mm lang ist und einen Durchmesser von 0,46mm aufweist, muss eine Implantation in Tunneltechnik unter sterilen Bedingungen im OP via Pars Plana erfolgen, um Stanzdefekte und Leckagephänomene zu vermeiden. Die Wirksamkeit von DEX-Implantaten wird durch eine Reduktion von proinflammatorischen und permeabilitätssteigernden Zytokinen erreicht. Es konnte eine dosisabhängige signifikante Reduktion von u.a. den proinflammatorischen Zytokinen Interleukin (IL)-6 und Intercellular Adhesion Molecule (ICAM) 1 sowie von VEGF-165 in retinalen Perizyten nachgewiesen werden<sup>8</sup>. Zusätzlich führen Kortikosteroide zur Hemmung einer Fibrinbildung und Leukozytenmigration und verbessern die Funktion der interzellulären Verbindungen (Tight junctions). Da Leukozyten und Makrophagen VEGF produzieren können, weisen Kortikosteroide durch ihre Wirkung auf Leukozyten und Makrophagen ebenfalls eine VEGF inhibierende Wirksamkeit auf<sup>9</sup>. Diesbezüglich konnte sogar für Triamcinolon nachgewiesen werden, dass die durch Triamcinolon erreichte Reduktion von VEGF der Reduktion durch Bevacizumab gleicht<sup>10</sup>.

Durch die GENEVA-Studie erlangten DEX-Implantate im Juli 2010 die Zulassung der European Medicine Agency (EMA) zur Behandlung des Makulaödems infolge von retinalen Venenverschlüssen (RVO)<sup>1</sup>. Im Juni 2011 folgte dann die Zulassung von DEX-Implantaten zur

Behandlung der nichtinfektiösen Uveitis des hinteren Augensegmentes durch die HURON-Studie<sup>4</sup>. In beiden Indikationen konnten in den Zulassungsstudien deutliche Gewinne des bestkorrigierten Visus (BCVA) erzielt werden.



Abb. 1



Abb. 2

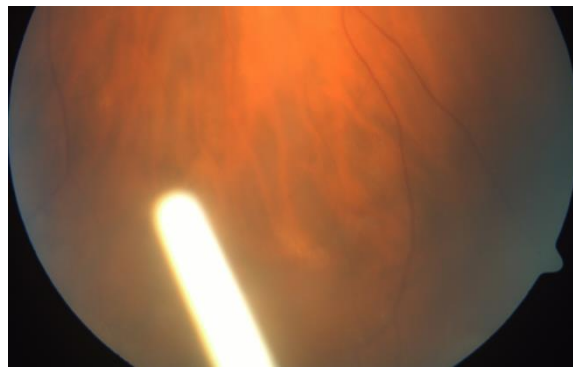


Abb. 3

Abb. 1: 22-gauge DEX-Einmalapplikator

Abb. 2: DEX-Implantat auf 1 Centstück zum Vergleich der Größenverhältnisse

Abb. 3: intravitreales DEX-Implantat bei einem Uveitis intermedia Patienten zur 1 Monatskontrolle

Quelle: eigene Bilder

### 1.3. Nebenwirkungsspektrum DEX-Implantate

Lokal wie auch systemisch applizierte Steroide weisen am Auge immer das Nebenwirkungspotential von Augeninnendruckerhöhung (IOP) und Kataraktentwicklung auf<sup>11</sup>. Bei bekannter Steroidresponse oder schwer zu kontrollierendem Glaukom sollte die Indikation zur DEX-Implantation sehr zurückhaltend gestellt werden. Aphakie und Zustand nach Hinterkapselruptur stellen dagegen Kontraindikationen zur DEX-Implantation dar, da eine Migration des Implantates in die Vorderkammer mit nachfolgender Hornhautdekomensation möglich ist<sup>12,13</sup>. Hyposphagmata sowie Schmerzen und Fremdkörpergefühl nach der Injektion sind kurzfristige und daher zu vernachlässigende Nebenwirkungen. Glaskörperblutungen oder Verletzungen von Linse und Netzhaut durch die Injektionsnadel traten nur in Einzelfällen auf<sup>14,15</sup>. Eine sehr gefürchtete Komplikation stellt dagegen die Entstehung einer Endophthalmitis durch eine bakterielle Kontamination dar, die bis zum Verlust des Auges reichen kann. Diese muss durch eine Vitrektomie mit Entfernung der Erreger sowie mit systemischer und intravitrealer Antibiose behandelt werden<sup>16</sup>.

## 1.4. Retinaler Venenverschluss (RVO)

Beim retinalen Venenverschluss handelt es sich um eine „Volkskrankheit“ mit steigender Prävalenz im Alter. In der Blue Mountains Eye Study<sup>17</sup> konnte eine Prävalenz des Zentralvenenverschlusses (ZVV, CRVO) von 0,7% vor dem 60. Lebensjahr mit einer steigenden Prävalenz auf 4,6% nach dem 80. Lebensjahr erfasst werden<sup>17-19</sup>. Beim Venenastverschluss (VAV, BRVO) geht man von einer 2- bis 3-fach erhöhten Prävalenz im Vergleich zum ZVV aus<sup>20,21</sup>. Da der VAV nur bei Makulabeteiligung wahrgenommen wird, sind die genauen Erkrankungszahlen nicht bekannt<sup>22</sup>. Beim VAV muss weiterhin zwischen makulärem und nicht makulärem VAV unterschieden werden, da hier eine unterschiedliche Prognose zu erwarten ist<sup>23-26</sup>. Der Hemi-ZVV, bei dem es zum Verschluss eines persistierenden 2. Zentralvenenstammes gekommen ist, stellt dagegen eine Besonderheit des RVO's dar<sup>27</sup>. Zusätzlich ist die Unterscheidung in ischämische und nicht ischämische RVO's wichtig, da diese die Prognose und die Therapie beeinflussen. Der Ischämiegrad wird dabei anhand der Fluoreszenzangiographie (FA) bestimmt<sup>28</sup>. Gesichtsfelduntersuchungen, Elektretinogramm und relatives afferentes Pupillendefizit (RAPD) geben ebenfalls indirekt Auskunft über die retinale Perfusion<sup>29,30</sup>.



Abb. 4. Fundusbefund ZVV  
Quelle: eigene Bilder

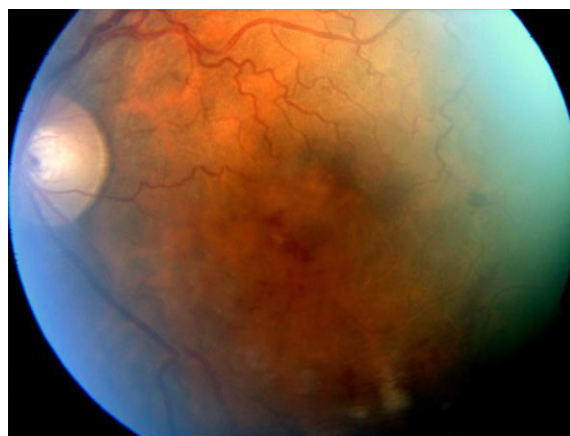


Abb. 5. Fundusbefund VAV

### 1.4.1. Risikofaktoren RVO

Das Risiko (Odds Ratio) einen RVO zu erleiden wird durch kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperlipidämie, Hyperhomozysteinämie, Rauchen) um das 3- bis 5-Fache erhöht<sup>18</sup>. Dabei stellt ein unzureichend regulierter arterieller Hypertonus den häufigsten Risikofaktor dar<sup>19,31</sup>. Bei den okulären Risikofaktoren ist an erster Stelle das Glaukom zu nennen, da bis zu 70% aller RVO-Patienten an einem Glaukom leiden<sup>19</sup>. Weitere seltenere okuläre Risikofaktoren können eine okklusive retinale Vaskulitis, Trauma, Drusenpapille, Papillenödem und arteriovenöse Malformationen sein<sup>22,32</sup>. Aus den genannten Risikofaktoren ergeben sich gleichzeitig die erforderlichen Abklärungsuntersuchungen bei Vorliegen eines RVO's.

### **1.4.2. Natürlicher Verlauf RVO**

Insgesamt ist insbesondere bei Patienten mit ZVV und Hemi-ZVV von einem schlechten Spontanverlauf auszugehen. Nur 13-17% der Patienten mit ZVV können im Spontanverlauf mit einer signifikanten Visusverbesserung ( $\geq 3$  Zeilen Visusgewinn) rechnen. Beim Hemi-ZVV steigt diese Rate auf 20% und beim VAV auf 17-29% an<sup>33</sup>. Ein Jahr nach Verschlussgeschehen ist bei einem ZVV von einem mittleren Visusverlust von 1 Visuszeile auszugehen abhängig vom Ausgangsvisus und vom Ischämiegrad<sup>34</sup>. Im Gegensatz dazu weist der VAV einen mittleren Visus von 0,28 Dezimalvisus zu diesem Zeitpunkt auf<sup>35</sup>. Die Visusprognose des VAV ist deutlich besser, wenn kein Makulaödem vorliegt, und 33-75% der Patienten können mit einer spontanen Visusverbesserung rechnen<sup>36,37</sup>. Auch die neueren Therapiestudien geben Auskunft über den Spontanverlauf beim RVO anhand der Scheininjektionsgruppen<sup>1</sup>. In der GENEVA-Studie verloren die ZVV Patienten im Mittel 2 early treatment of diabetic retinopathy study (ETDRS)-Buchstaben<sup>38</sup>, wohingegen die VAV Patienten im Mittel 5 ETDRS-Buchstaben (1 Visuszeile) nach 6 Monaten gewannen<sup>1</sup>.

### **1.4.3. Therapie RVO**

Beim RVO wird die Therapie des Makulaödems von der Therapie ischämischer Netzhautareale unterschieden. Aufgrund von intraokulär erhöhten inflammatorischen Mediatoren wie IL-6, IL-8, Endothelin-1, VEGF und ICAM-1 bei Patienten mit RVO, ist hier ein therapeutischer Ansatzpunkt gegeben<sup>39-41</sup>.

#### **1.4.3.1. Therapie des Makulaödems nach RVO**

Das durch den RVO verursachte Makulaödem ist ursächlich für eine Visusverschlechterung sowie Metamorphopsien. Deshalb, und auch um einen strukturellen Makulaschaden zu verhindern, sollte eine zügige Behandlung erfolgen<sup>42</sup>. Anfänglich erfolgte der Versuch einer Reduktion des Makulaödems durch eine GRID-Laserkoagulation. Hier zeigte sich jedoch bald, dass nur Patienten mit einem VAV profitierten. Dagegen verbesserte sich zwar bei ZVV-Patienten nach erfolgter GRID-Laserkoagulation die Leckage. Diese blieb jedoch ohne Visusverbesserung<sup>43</sup>. Durch die sehr guten Therapieerfolge intravitrealer Injektionen spielt die GRID-Laserkoagulation nur noch eine untergeordnete Rolle. Dem Behandler stehen als zugelassene Präparate DEX-Implantate, Ranibizumab und Aflibercept zur Verfügung. Außerhalb von Zulassungsstudien kann eine Therapie mit Bevacizumab erfolgen. Eine Verwendung von Triamcinolon ist beim VAV nicht mehr zu empfehlen, da eine prospektive Studie keine Überlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe erbrachte<sup>44</sup>. Dabei scheint eine aggressive frühzeitige VEGF-Blockade einer Verschlechterung der retinalen Minderperfusion vorzubeugen und eine Re-Perfusion zu begünstigen<sup>45</sup>.

### 1.4.3.2. Therapie der ischämischen Netzhautareale nach RVO

Der Goldstandard zur Behandlung ischämischer Netzhautareale stellt weiterhin die periphere Laserkoagulation zur Vermeidung von neovaskulären Komplikationen wie Glaskörperblutung, rubeotisches Sekundärglaukom und Traktionsamotio dar<sup>28</sup>. Ziel der Behandlung ist die Verödung ischämischer Netzhautareale, durch die dann der Trigger zur VEGF-Ausschüttung unterbunden wird. Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass die frühe gezielte Laserkoagulation der ischämischen Netzhautareale beim ZVV eine positive Auswirkung auf die Injektionsfrequenz zur Behandlung des Makulaödems und den Visus aufweist<sup>46</sup>. Bei älteren ZVV's scheint dieses jedoch nicht der Fall zu sein<sup>47,48</sup>. Die Weitwinkelangiographie kann dabei wichtige Aussagen zum Perfusionszustand der äußeren Peripherie liefern, die mit der konventionellen FA nicht zu erfassen sind<sup>49</sup>.

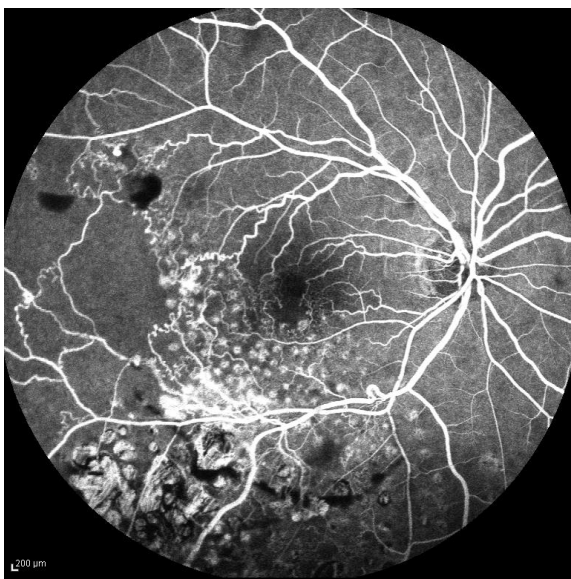


Abb. 6.

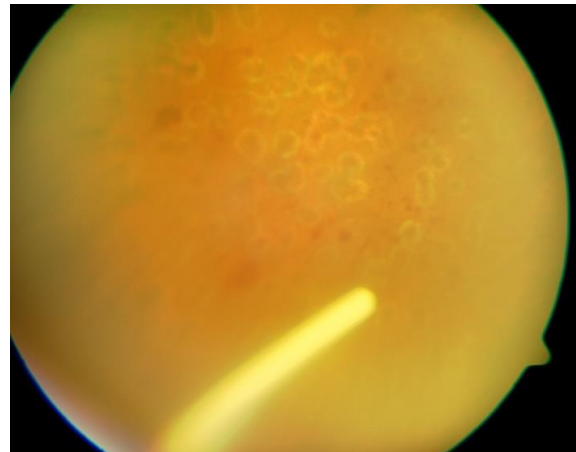


Abb. 7.

Abb. 6: FA-Befund mit ischämischen Arealen temporal der Makula bei Z.n. unzureichender peripherer Laserkoagulation bei VAV.

Abb. 7: Befund nach peripherer Laserkoagulationsergänzung und DEX-Implantation.

Quelle: eigene Bilder



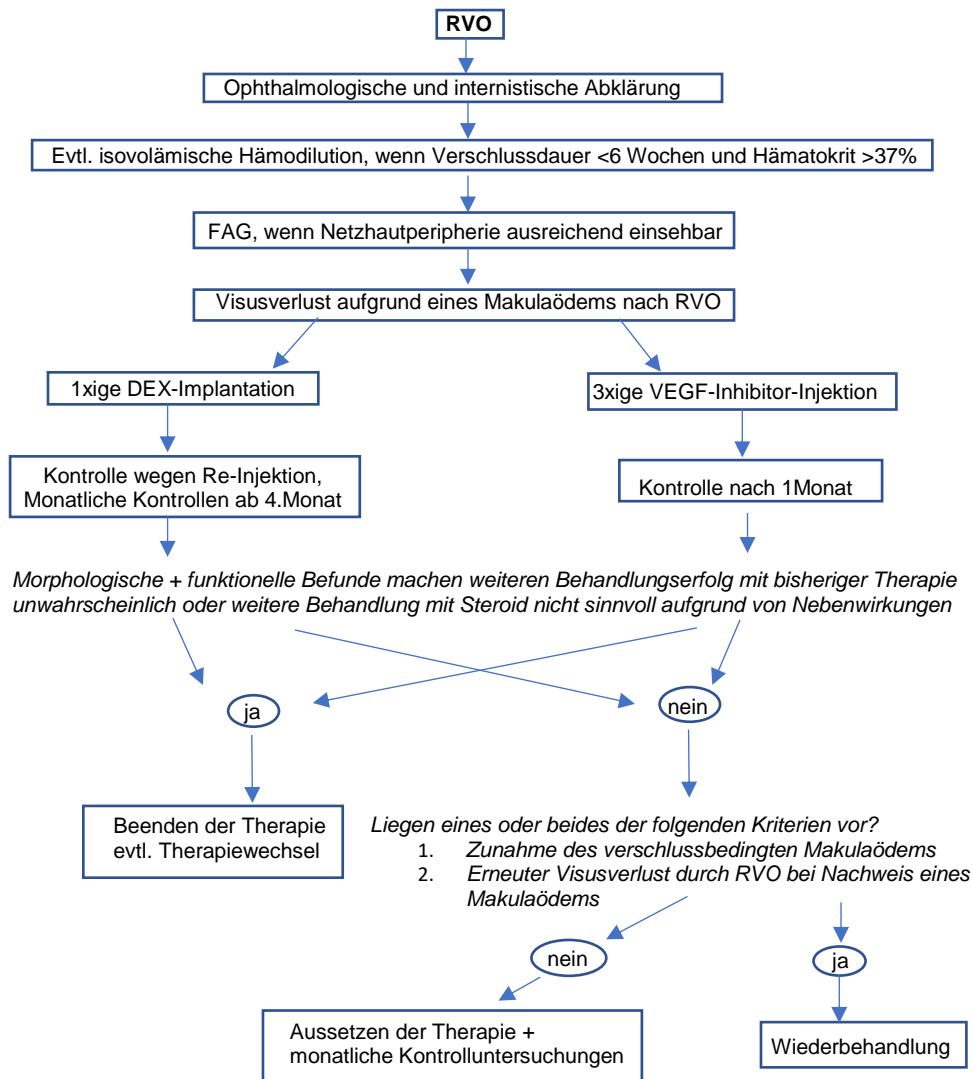


Abb. 8: Behandlungsempfehlung des Makulaödems nach RVO für DEX-Implantate und VEGF-Inhibitoren, zusammengeführt aus Abb.1 und 2 der Stellungnahme von DOG, BVA und RG zur Therapie des Makulaödems beim RVO<sup>42</sup>.

### 1.4.3.3. Weitere therapeutische Maßnahmen

Die isovolämische Hamodilution mit 6% iger Hydroxethylstärke Lösung (HES) hat durch die sehr guten Therapieerfolge von intravitrealen Injektionen an Bedeutung verloren, ist aber als Zusatztherapie mit wenigen Nebenwirkungen immer noch möglich. Zum Ende des Jahres 2013 wurde zwar in einem Roten Hand Brief vor einem schlechteren Überleben und schweren Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit Sepsis, Verbrennungen und intensivmedizinischer Betreuung durch eine Behandlung mit HES gewarnt. Dieses trifft jedoch im Allgemeinen nicht auf die ophthalmologischen Patienten mit RVO zu. Es sollte vor Therapiebeginn mit HES eine ausführliche Anamnese mit Bestimmung von Blutbild, Leber- und Nierenparametern sowie Elektrolyten erfolgen. Zusätzlich sollte über einen möglichen Pruritus unter Therapie aufgeklärt werden und eine schriftliche Einwilligung zur off-label-Behandlung eingeholt

werden. Eine isovolämische Hämodilution kann auf jeden Fall bei einem RVO, der weniger als 6 Wochen alt ist und bei einem Hämatokrit-Wert  $\geq 40\%$  sinnvoll sein<sup>22</sup>.

Chirurgische Verfahren wie die radiäre Optikusneurotomie (RON)<sup>50</sup> zur Behandlung des ZVV und die sheathotomy<sup>51</sup> zur Behandlung des VAV wurden aufgrund ihres hohen Nebenwirkungsspektrums und der geringeren Effektivität im Vergleich zur intravitrealen Injektionstherapie durch diese abgelöst.

## **1.5. Uveitis**

Da das DEX-Implantat zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Entzündung des hinteren Augensegmentes zugelassen wurde, handelt es sich im Wesentlichen um die Behandlung einer nichtinfektiösen Uveitis intermedia sowie posterior bzw. auch der Behandlung des uveitischen Makulaödems. Das uveitische Makulaödem stellt eine Komplikation der Uveitis dar, die bei jeder Form der Uveitis auftreten kann, jedoch um keine Uveitis posterior nach der Standardization of Uveitis (SUN)-Klassifikation<sup>52</sup>. Die SUN-Kriterien dienen der Klassifizierung der Uveitis nach anatomischer Lokalisation (anterior, intermediär, posterior), klinischem Verlauf und Ätiologie.

### **1.5.1. Uveitis intermedia**

Bei der Uveitis intermedia liegt der Entzündungsschwerpunkt im Glaskörperraum, wobei eine periphere Vaskulitis gleichzeitig vorhanden sein kann. Die Pars planitis, bei der nur snowbanks oder snowballs vorhanden sind, ohne Anhalt auf eine Infektions- oder Systemerkrankungsmanifestation, stellt dabei eine Sonderform dar<sup>53</sup>. Weltweit leiden 10% der Uveitis-Patienten an einer Uveitis intermedia. Dieses ergab eine epidemiologische Studie, die die Daten aus 23 Ländern mit 26.125 Patienten zwischen 1992 bis 2009 ausgewertet hat<sup>54</sup>. Epidemiologische Daten aus Deutschland weisen eher darauf hin, dass fast 20% der Uveitis-Patienten an einer Uveitis intermedia erkrankt sind<sup>55</sup> bei einer Inzidenz der Uveitis von 17 bis 50/100.000 in Mitteleuropa und den USA<sup>56</sup>. Weil assoziierte Systemerkrankungen bei bis zu 40% der Uveitis intermedia Patienten vorliegen können, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von großer Bedeutung. Dabei sind Sarkoidose und Multiple Sklerose (MS) die häufigsten Ursachen<sup>53,55,57,58</sup>. Infektiöse Ursachen (1%) sind dagegen selten. Sonderformen der Uveitis intermedia stellen das Fuchssche Uveitissyndrom (FUS) und das Tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis (TINU) Syndrom dar<sup>53,59,60</sup>. Bei einer therapieresistenten Uveitis intermedia muss differentialdiagnostisch unbedingt an das primäre vitreoretinale Lymphom (PVRL) gedacht werden<sup>61</sup>.

### **1.5.2. Uveitis posterior**

Einzelheiten zur nicht infektiösen Uveitis posterior können ebenso wie Einzelheiten zur Uveitis intermedia in den entsprechenden Leitlinien von DOG und BVA nachgelesen werden<sup>53,62</sup>. Die Uveitis posterior umfasst nach der SUN-Klassifikation die Choroiditis, Retinitis, Chorioretinitis, Retinochoroiditis und Neuroretinitis<sup>52</sup>. Weltweit sind ca 20% der Uveitis-Patienten von einer Uveitis posterior betroffen, was sich ungefähr mit den in Deutschland erhobenen Daten deckt<sup>54,55,57</sup>. Bei der Uveitis posterior spielen infektiöse Ursachen und deren Ausschluss eine wesentlich größere Rolle als bei der intermediären Uveitis. Die häufigsten infektiösen Ursachen der posterioren Uveitis sind die Toxoplasmose neben Cytomegalovirusretinitis (CMV), akuter Retinaneurose (ARN), Syphilis, Tuberkulose (Tbc) und Toxocariasis, wobei deutliche regionale Unterschiede vorliegen können. Dagegen gehören Sarkoidose, Morbus Behçet, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (VKH), Birdshotretinochoroiditis, Serpiginöse Choroiditis und akute plakoide multifokale Pigmentepitheliopathie (APMPPE) zu den typischen nicht infektiösen Ursachen<sup>63-70</sup>.

### **1.5.3. Uveitis im Kindesalter**

Zwei bis 9% aller Uveitis-Patienten sind Kinder und Jugendliche im Alter bis 16 Jahre, wobei die Uveitis in der Kindheit eine Inzidenz von 4,3-4,9/100.000 aufweist<sup>53,71</sup>. Die weitaus häufigste Manifestation der Uveitis im Kindesalter stellt die Uveitis anterior dar, gefolgt von der Uveitis intermedia mit 10 bis 12% und der Uveitis posterior. Die Uveitis im Kindesalter ist eine der häufigsten Ursachen für gesetzliche Blindheit (gemäß § 1 Abs.2 des Gesetzes über das Landesblindengeld für Zivilblinde und § 24 Abs. 1 Bundessozialhilfegesetz). Schwere funktionelle Schäden liegen bei 20–30% der kindlichen und jugendlichen Patienten aufgrund von Komplikationen der Uveitis vor<sup>72,73</sup>. Prinzipiell können alle Ursachen einer Uveitis im Erwachsenenalter auch ursächlich für die Uveitis im Kindesalter sein. Insbesondere sind hier jedoch entzündlich-rheumatische Erkrankungen zu nennen, so dass ca 74% der Uveitis-Patienten im Kindesalter eine spezifische Diagnose aufweisen und dagegen 26% der Uveitiden idiopathisch verlaufen. Ähnlich zur Uveitis intermedia im Erwachsenenalter verläuft die Uveitis intermedia im Kindesalter in 60-80% idiopathisch<sup>74</sup>. Trotzdem müssen Sarkoidose, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und MS ausgeschlossen werden. An eine postinfektiöse Ursache ist ebenfalls zu denken<sup>75</sup>. Die Uveitis posterior im Kindesalter weist dagegen meistens eine infektiöse Genese auf. Hier ist analog zum Erwachsenenalter an 1.Stelle die Toxoplasmoseretinochoroiditis zu nennen. Deutlich seltener sind Borrelien, Toxocara, Syphilis und Tbc als Ursache zu finden.

#### **1.5.4. Aktivitätszeichen der Uveitis und deren Beurteilung**

Zur Verlaufsbeurteilung der uveitischen Aktivität sind die Zellzahl in der Vorderkammer sowie des Glaskörpers als auch der Grad des Glaskörpertrübungszustandes wichtig. Dabei wird die Zellzahl in der Vorderkammer standardisiert anhand der SUN-Klassifikationskriterien in einem 1mm<sup>2</sup> großen Spaltlampenfeld von 0 bis 4+ bestimmt<sup>52</sup>. Ebenso wird der Glaskörpertrübungszustand, auch vitreous haze (VH) genannt, anhand der SUN-Kriterien von 0 bis 4+ eingeteilt. Hierzu dienen die Nussenblatttafeln oder neuere photographische Einteilungen<sup>76,77</sup>. Auch für den Tyndalleffekt liegen SUN-Kriterien vor. Dagegen fehlt bisher die Standardisierung von Glaskörperzellen<sup>78</sup>. Das uveitische Makulaödem ist ein weiterer wichtiger Aktivitätsparameter, wobei dieses häufig sehr schwer zu therapieren ist, da nur eine sehr geringe uveitische Aktivität ausreicht um das Makulaödem zu unterhalten. Dabei spielen IL-6 und VEGF beim entzündlichen Makulaödem eine wesentliche Rolle<sup>79</sup>.

#### **1.5.5. Therapie der nichtinfektiösen Uveitis intermedia und posterior**

Bei Vorhandensein einer milden Uveitis intermedia ohne Visusverschlechterung und Makulaödem ist ein zuwartendes Verhalten ohne Therapie gerechtfertigt<sup>80</sup>. Sobald eine mäßige bis schwerwiegende nicht infektiöse Uveitis intermedia oder posterior vorliegen, muss jedoch eine Therapie zur Verhinderung von Folgekomplikationen erfolgen. Eine lokale Kortikosteroid Augentropfentherapie ist hier aber unzureichend wirksam, so dass eine Therapie mit periokulären Steroiddepots versucht werden kann oder alternativ direkt eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden oder intravitrealen Steroiddepots begonnen wird. Dieses gilt für die entzündliche Aktivität. Bei Vorliegen eines Makulaödems kann zusätzlich ein Therapieversuch mit Azetazolamid<sup>81</sup> erfolgen oder alternativ zur Kortikosteroidtherapie eine intravitreale Gabe von VEGF-Inhibitoren gewählt werden. Die Therapie der mäßigen bis schwerwiegenden nichtinfektiösen Uveitis intermedia und posterior erfolgt nach folgendem Therapiealgorithmus:

Therapiebeginn mit oralem Prednisolon 1mg/kg Körpergewicht (KG) evtl. sogar Methylprednisolon i.v. als Steroidstoßtherapie mit langsamer Reduktion über 6-12 Wochen bis zu einer Erhaltungsdosis von ca 0,1mg/kg KG. Während der Reduktionsphase wird bereits die Steroidschwellendosis ermittelt<sup>82</sup>. Hierbei handelt es sich um die Steroiddosis, die gerade noch benötigt wird, um den Befund ruhig zu halten. Falls die Steroidschwellendosis oberhalb der Cushingschwelle liegen sollte, wäre hier bereits die Indikation zu einer Steroid sparenden immunsuppressiven Therapie, so genannte disease modifying antirheumatic drugs (DMARD's), gegeben. Kontraindikationen bzw. Intoleranz hinsichtlich einer längerfristigen oralen low dose Steroidtherapie stellen ebenfalls mögliche Indikationen für den Einsatz von DMARD's dar. Primär sollte mit einem herkömmlichen DMARD begonnen werden, von denen allerdings nur Ciclosporin A (CSA) zugelassen ist. Bei einer bevorzugt einseitigen Uveitis kann

auch eine alleinige Therapie mit DEX-Implantaten ohne zusätzliche Basistherapie erfolgen. Führt die Therapie mit einem herkömmlichen DMARD zu keinem ausreichenden Therapieerfolg, so sollte im nächsten Schritt ein Wechsel auf Biologika erfolgen. Hier steht uns seit Mitte 2016 bei den Erwachsenen<sup>83,84</sup> und aktuell seit 2017 zur Behandlung der JIA assoziierten Uveitis im Kindesalter das Adalimumab im on-label Bereich zur Verfügung<sup>85</sup>.

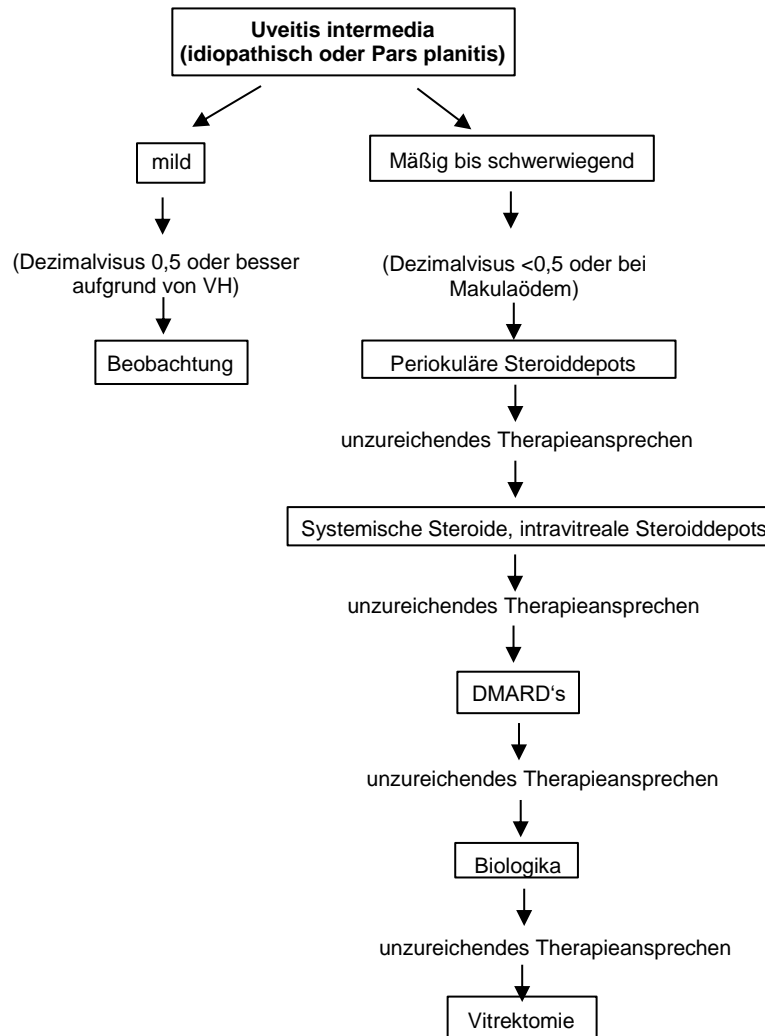


Abb. 9: Therapie der intermediären Uveitis, modifiziert nach flow chart 2 aus Biswas J, Sudharshan S (2009) Intermediate Uveitis.<sup>80</sup>

### 1.5.6. Therapie der nichtinfektiösen Uveitis im Kindesalter

Die Therapie der nichtinfektiösen Uveitis im Kindesalter weist einige Besonderheiten auf, da bereits eine hochdosierte lokale Kortikosteroid Augentropfentherapie zum Cushingssyndrom führen kann. Die systemischen Nebenwirkungen der lokalen Kortikosteroid Augentropfentherapie sind hierbei nicht über die Penetration in das Augeninnere zu erwarten, sondern darüber, dass die über die Tränenwege abfließenden Steroide vollständig im Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden. In Einzelfällen wurde ein Cushing-Syndrom durch Kortikosteroid Augentropfen und periokuläre Steroidinjektionen beobachtet. Aus den genannten Gründen in Verbindung mit der Gefahr der Kataraktinduktion sowie des Steroidglaukoms sollte die

langfristige Anwendung nicht mehr als 2 Kortikosteroid Augentropfen pro Tag betragen<sup>86</sup>. Den neuen Empfehlungen entsprechend wurde die systemische Steroidtherapie bei Kindern vollständig aus der Therapie herausgenommen, weil diese häufig unzureichend wirksam ist dafür aber eine Reihe von Nebenwirkungen wie Wachstumsretardierung, cushingoide Gewichtszunahme, erhöhter Blutdruck, Magen-Darm-Beschwerden, gastrale Ulcera, Steroiddiabetes bzw. erhöhte Blutzuckerwerte, Steroidpsychose, Schlafstörungen, Osteoporose, Elektrolytstörungen und Katarakt bedingt. Aufgrund der möglichen Wachstumsverzögerung durch systemische Steroide erfolgt bei Kindern sehr viel schneller als bei Erwachsenen die Umstellung auf ein DMARD<sup>87</sup>. Bei Kindern wird als Immunsuppressivum der 1.Wahl Methotrexat (MTX) eingesetzt, weil unterschiedliche Fallserien<sup>88,89,90</sup> die Effektivität von MTX in der Therapie der kindlichen nichtinfektiösen Uveitis nachweisen konnten, insbesondere, wenn die Uveitis mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis assoziiert ist. Alternativ kann eine Therapie mit Azathioprin versucht werden. Kommt es unter dieser Therapie zu keiner ausreichenden Reizfreiheit, sollte eine zusätzliche Therapie mit Adalimumab, Infliximab oder CSA durchgeführt werden<sup>91</sup>.

### 1.6 Gemeinsame Pathophysiologie des Makulaödems bei RVO und Uveitis

Das Makulaödem stellt die gemeinsame unspezifische Endstrecke unterschiedlicher Erkrankungen wie dem RVO, Uveitis, Diabetes mellitus, choroidalen Neovaskularisationen, Irvine Gass Syndrom und Gefäßmalformationen wie Teleangiektasien dar. Ob ein Makulaödem entsteht oder nicht ist im Wesentlichen von der Funktion der Blut-Retina-Schranke abhängig (BRS). Diese besteht aus der inneren und der äußeren BRS, wobei die innere BRS im Wesentlichen durch die Tight junctions der Endothelzellen der retinalen Gefäße gebildet wird. Die äußere BRS wird dagegen durch die Funktion der Tight junctions des retinalen Pigmentepithels (RPE) gewährleistet. Sehr ausführliche Erläuterungen zu den Pathomechanismen der Makulaödementstehung sind in einer Publikation von Daruich et al nachzulesen<sup>92</sup>.

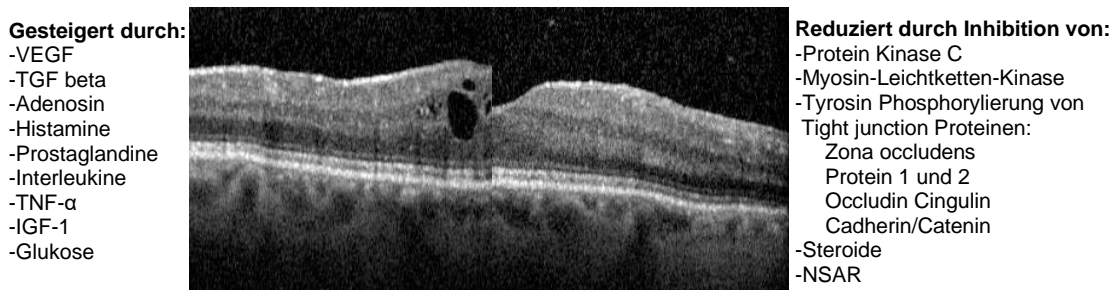


Abb. 10: Darstellung der Permeabilität steigernden und reduzierenden Faktoren der Blut-Retina-Schranke bei gleichem Patienten mit uveitischem Makulaödem vor und nach Therapie mit einem DEX-Implantat (eigene Bilder). Modifiziert nach Abb.6 aus Konstantinidis L, Wolfensberger TJ (2009) Inflammatory Macular Oedema.<sup>93</sup>

## 1.7 Retinale Sensitivität/ Mikroperimetrie (MP)

Bei der MP handelt es sich um eine funduskontrollierte Perimetrie, die der Erfassung der retinalen Sensitivität und der Fixationsstabilität dient. Dabei ermöglicht die MP eine exakte topographische Korrelation zwischen Makulaveränderungen und korrespondierenden funktionellen Störungen, indem sie unterschiedliche Schwellenwerte für Lichtempfindlichkeit in die bildliche Darstellung des Fundus integriert. Die retinale Sensitivität wird hierzu in dezibel (dB) gemessen.

Zur Durchführung einer MP stehen verschiedene Geräte wie z.B. das MP-1-Mikroperimeter der Firma Nidek und dessen Nachfolger das MP-3-Mikroperimeter (Nidek, Japan), das MAIA-Mikroperimeter (Centervue, Italien) sowie Scanning Laser-Ophthalmoskope (SLO) mit integrierten OCT-Einheiten (Opko, USA; Optos, UK) zur Verfügung<sup>94</sup>. Hierbei ist zu bedenken, dass die mit den unterschiedlichen Geräten gemessenen Ergebnisse, nicht direkt miteinander vergleichbar sind aufgrund verschiedener dB-Skalen, Stimulusabschwächungen und Stimulusintensitäten. Das MP-1 ist seit 2002 käuflich erhältlich und erlaubt eine Echtzeituntersuchung des Fundus in schwarz-weiß-Aufnahmen (768 x 576 Pixel) mittels Infrarotkamera in einem 45° Feld<sup>94</sup>. Durch ein eye-tracking System werden einerseits Augenbewegungen ausgeglichen und andererseits eine Punkt-zu-Punkt Korrespondenz zwischen Ausgangsuntersuchung und Folgeuntersuchungen gewährleistet. Gleichzeitig können hierdurch der Fixationsort und die Fixationsstabilität des Patienten identifiziert und quantifiziert werden. Die Hintergrundbeleuchtung des Gerätes beträgt 1,27cd/m<sup>2</sup> und die Stimuli werden auf einem LCD-Bildschirm mit einer Auflösung von 640 x 480 Pixeln dargestellt<sup>94</sup>. Die Messung der Stimuli erfolgt zwischen 0 bis 20dB, wobei 0dB die stärkste und 20dB die schwächste Stimulusdarstellung charakterisiert.

Eine Untersuchung der Stimuli in einer 4-2 Stufenstrategie ausgehend von 0dB findet häufig Anwendung. Hierbei wird der Stimulus so lange um 4dB abgeschwächt, bis er vom Patienten nicht mehr gesehen werden kann, mit einer nachfolgenden Erhöhung um jeweils 2dB bis zum Wiedererkennen des Stimulus. Die Stimuli werden dabei automatisiert als 40 Punkte Karte über den zentralen 10° der Makula präsentiert. Die Untersuchungen selber sollten in einem abgedunkelten Raum nach einer Dunkeladaptationsphase des Patienten in Mydriasis unter standardisierten Bedingungen erfolgen. Unterschiedliche Publikationen wie auch eine eigene Vorpublikation konnten den Wert der MP zur Verlaufsbeurteilung bei RVO<sup>95-102</sup> wie auch bei anderen Makula- und Netzhauerkrankungen nachweisen<sup>103-107</sup>.

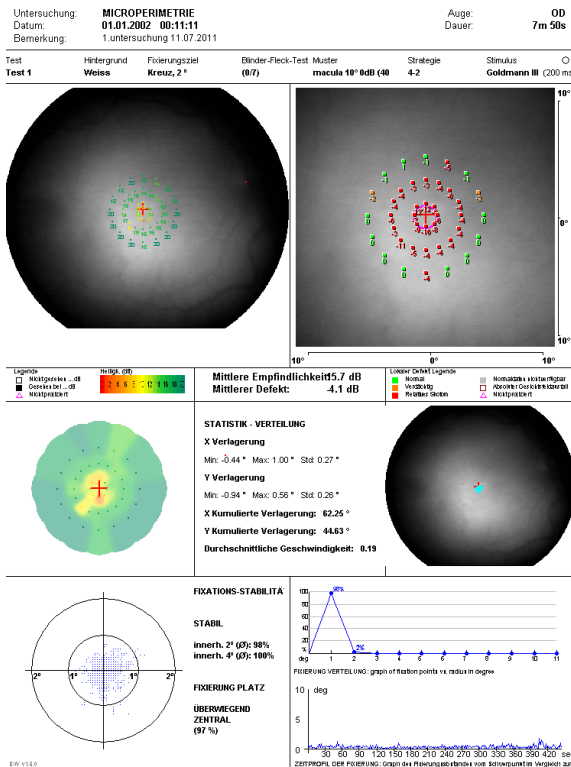


Abb. 11

Abb. 11: MP-Befund eines Patienten mit RVO bei Ausgangsuntersuchung

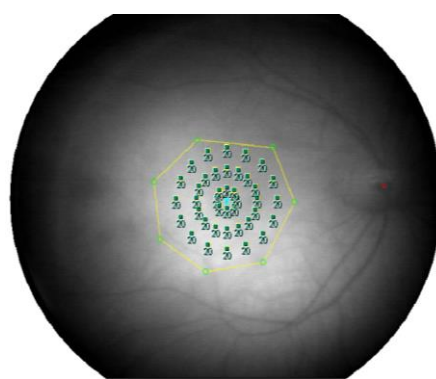


Abb. 12

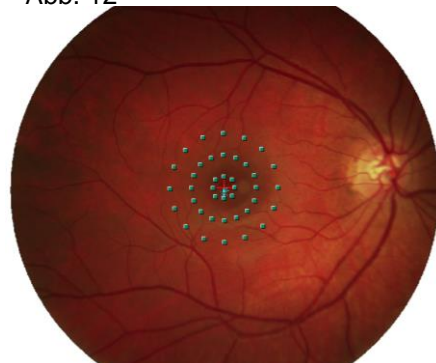


Abb. 13

Abb. 12: Infrarotbild einer MP-Untersuchung eines gesunden Probanden, 40-Punkteanalyse in numerischer Darstellung

Abb. 13: MP-Fundusfoto, Normalbefund in graphischer Darstellung

Quelle: eigene Bilder

## 2. Zielstellung

Diese Habilitationsschrift dient der Überprüfung von Effektivität und Sicherheit von DEX-Implantaten unter real life Bedingungen bei verschiedenen Indikationen und außerhalb der Zulassungsstudien.

Zulassungsstudien weisen den großen Vorteil auf, dass die Patienten unter optimalen Bedingungen behandelt und wiederbehandelt werden können. Dieses ist im klinischen Alltag jedoch nicht immer möglich. Zusätzlich führen die strengen Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien dazu, dass bestimmte Patientengruppen nicht im Rahmen einer Zulassungsstudie behandelt werden können. Für diese Patienten werden jedoch ebenso Daten benötigt. Da die Augenklinik der Charité ein sehr großes Patientengut aufweist, sind klinische Daten außerhalb der Zulassungsstudien von erheblicher Bedeutung.



### 3. Originalarbeiten

#### 3.1. Überprüfung der makulären Sensitivität nach Behandlung mit DEX-Implantaten bei Patienten mit Zustand nach retinalem Venenverschluss (RVO) (Originalarbeit 1)<sup>109</sup>.

Winterhalter S, Vom Brocke GA, Klamann MK, Müller B, Jousseaume AM. Monthly microperimetry (MP1) measurement of macular sensitivity after dexamethasone implantation (Ozurdex) in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(11): 1873-82.<sup>109</sup>

Link zur Publikation: <http://doi.org/10.1007/s00417-014-2897-7>

In dieser prospektiven Studie wurde die makuläre Sensitivität mittels Mikroperimetrie (MP) bei 23 Patienten, die mit einem DEX-Implantat aufgrund eines Makulaödems bei Z.n. RVO behandelt worden waren, untersucht. Die Arbeitshypothese lautete dabei, dass Fernvisus und Nahvisus nicht ausreichend Aussage fähig sind, um ein Rezidiv des Makulaödems außerhalb der Fovea, frühzeitig genug zu erkennen. Es erfolgten daher die Messung der makulären Sensitivität mittels MP1, Fernvisus, Nahvisus und die Messung der makulären Schichtdicke mittels spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) vor und monatlich nach Behandlung. Zur Erfassung und zum Monitoring von Nebenwirkungen erfolgten ebenfalls an baseline und dann monatlich eine Messung des intraokulären Druckes (IOP) sowie eine Linsenbeurteilung mittels Lens Opacities Classification System (LOCS)<sup>108</sup> Tafeln. Da der Zentralvenenverschluss (ZVV, CRVO) und der Venenastverschluss (VAV, BRVO) streng genommen 2 unterschiedliche Erkrankungsbilder darstellen, erfolgten die Auswertungen für alle Patienten (23 Patienten) zusammen aber auch getrennt nach Untergruppen (ZVV: 7 Patienten; VAV: 16 Patienten). Die von unserer Arbeitsgruppe erstmalig in einer Vorarbeit beschriebene Sektoranalyse in der mikroperimetrischen Untersuchung beim VAV fand auch in dieser Arbeit Anwendung. Die zusätzlich erfolgte Sektoranalyse umfasste dabei neben der zentralen 8 Punkte MP und der 40 Punkte MP, die für alle Patienten durchgeführt wurde, eine Analyse der Messungspunkte im Bereich des betroffenen Verschlussareals.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die DEX-Behandlung zu einer statistisch signifikanten Verbesserung von Fernvisus, Nahvisus und der zentralen 8 Punkte MP bei allen 23 Patienten zusammen von Monat 1 bis Monat 3 nach Behandlung führte. In der 40 Punkte MP zeigte sich dagegen nur eine statistisch signifikante Verbesserung an Monat 1 und 2. Wohingegen eine statistisch signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke gemessen mittels SD-OCT bis

einschließlich Monat 4 vorlag. Bei Betrachtung der Untergruppen zeigte sich in der VAV-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung des Fernvisus von Monat 1 bis 4. Wohingegen der Nahvisus nur an Monat 1 und 2 eine statistisch signifikante Verbesserung aufwies. Hinsichtlich der MP zeigte sich nur eine statistisch signifikante Verbesserung an Monat 2 in der zentralen 8 Punkte MP, 40 Punkte MP und Sektor MP, wobei die Sektor MP eine statistische Signifikanz an Monat 3 und 4 knapp verpasste.

Bei getrennter Betrachtung der ZVV-Gruppe zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Fernvisus und Nahvisus an Monat 1 und 2. Die MP-Ergebnisse ergaben in der zentralen 8 Punkte MP statistisch signifikante Verbesserungen von Monat 1 bis 3, wohingegen keinerlei statistisch signifikante Verbesserungen in der 40 Punkte MP zu sehen waren.

Insgesamt konnte gesehen werden, dass Patienten mit einem  $\geq 15$  Early treatment of diabetic retinopathy study (ETDRS)-Buchstabengewinn (3 Visuszeilen) einen höheren mittleren dezibel (dB) Gewinn in der MP aufwiesen als Patienten mit einem  $\geq 10$  Buchstaben Visusgewinn (2 Visuszeilen) und als Patienten mit einem  $< 10$  Buchstaben Visusgewinn. Eine Wiederbehandlung erfolgte bei 17 Patienten (73,9%) aufgrund eines Makulaödemrezidivs. Dabei erfolgte die Wiederbehandlung bei 9 Patienten (52,9%) bereits zwischen dem 4. und 6. Monat, so dass sich unsere Auswertungen auf die ersten 4 Monate nach DEX-Implantation beschränken.

Zunächst sah das Europäische Label nach Zulassung von DEX-Implantaten in der Behandlung des RVO's eine Wiederbehandlung nach frühestens 6 Monaten vor. Dementsprechend zeigte sich in der Anfangszeit eine kurzzeitige Verunsicherung inwiefern eine deutlich frühere Wiederbehandlung möglich ist. Die hier erhobenen Daten zeigten jedoch, dass die höchste makuläre Sensitivität an Monat 2 nach DEX-Implantation in der MP vorlag. Dieses korrespondierte zu den besten Testergebnissen für Fernvisus, Nahvisus und reduzierter zentraler Netzhautdicke 2 Monate nach Behandlung. Im Endeffekt spiegeln diese Ergebnisse die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von DEX-Implantaten mit einem hohen Wirkspiegel innerhalb der ersten 2 Monate und nachlassender Wirksamkeit innerhalb der folgenden Monate wieder. Die MP war dabei hilfreich Patienten zu erkennen, die bereits 3 Monate nach primärer DEX-Implantation eine Wiederbehandlung benötigten. Für ZVV-Patienten konnte bereits mit den wenigen zentralen 8 Punkten in der MP eine ausreichende Beurteilbarkeit erreicht werden, wohingegen die Sektoranalyse bei den VAV-Patienten überlegen zu sein scheint.

### **3.2. Überprüfung der Effektivität von DEX-Implantaten bei Patienten mit niedrigem Ausgangsvisus bei Z.n. Zentralvenenverschluss durch eine retrospektive, kontrollierte Fallserie. (Originalarbeit 2)<sup>110</sup>.**

Winterhalter S, Vom Brocke GA, Pilger D, Eckert A, Schlomberg J, Rübsam A, Klamann MK, Gundlach E, Dietrich-Ntoukas T, Jousen AM. Retrospective, controlled observational case study of patients with central retinal vein occlusion and initially low visual acuity treated with an intravitreal dexamethasone implant. BMC Ophthalmol. 2016 Oct 27;16(1):187<sup>110</sup>

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0363-5>

In den großen Zulassungsstudien für VEGF-Inhibitoren wie auch für DEX-Implantate wurden Patienten mit einem Ausgangsvisus von weniger als 34 ETDRS-Buchstaben (<0,1 Dezimalvisus) ausgeschlossen, da diese Patienten eine niedrige Visusprognose im Spontanverlauf aufweisen. Bei den ZVV-Patienten sind hiervon jedoch 28% der Patienten betroffen. Nach der Zulassung von DEX-Implantaten stellte sich somit die Frage, inwiefern diese Patienten von einer DEX-Behandlung profitieren und hierzu beraten werden können. Die vorliegende Originalarbeit diente der Beantwortung dieser Fragestellung.

In diese retrospektive Fallserie wurden 15 ZVV-Patienten mit einem Ausgangsvisus <0,1 (low visual acuity Gruppe; low VA-Gruppe) und als Kontrollgruppe 15 ZVV-Patienten mit einem Ausgangsvisus  $\geq 0,1$  eingeschlossen. Es erfolgten monatliche Kontrollen von Fernvisus, zentraler Netzhautschichtdicke mittels SD-OCT sowie des IOP's vor und nach Behandlungsbeginn bis einschließlich Monat 5 nach DEX-Implantation. Weiterhin erfolgte eine Auswertung der makulären und peripheren retinalen Ischämie mittels FA. Im Ergebnis zeigte sich in der low VA-Gruppe zwar eine Visusverbesserung, insbesondere an Monat 1 nach DEX-Implantation, jedoch ohne statistische Signifikanz. An Monat 2 fiel der Visus bereits wieder ab. Die Kontrollgruppe zeigte hingegen einen statistisch signifikanten Visusgewinn an Monat 1 ( $p=0,005$ ) und Monat 2 ( $p=0,003$ ), wobei es im 3. Monat nach DEX-Implantation bereits zu einem deutlichen Visusabfall kam. In der low VA-Gruppe führte die DEX-Implantation zu einer statistisch signifikanten Reduktion der zentralen Netzhautdicke gemessen mittels SD-OCT von Monat 1 bis 3 ( $p=0,003$ ;  $p=0,002$ ;  $p=0,004$ ) ebenso wie in der Kontrollgruppe an Monat 1

und 2 ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,001$ ). Durch die Auswertung der FA-Bilder ließ sich der geringe Visusanstieg in der low VA-Gruppe trotz gutem Ansprechen der zentralen Netzhautdicke auf die DEX-Implantate erklären. Hier zeigte sich, dass 64,3% der Patienten der low VA-Gruppe eine makuläre Ischämie aufwiesen im Gegensatz zur Kontrollgruppe, in der nur 18,2% der Patienten an einer makulären Ischämie litten. Ein  $\geq 15$  ETDRS-Buchstabengewinn ließ sich trotzdem in 40% und ein  $\geq 10$  ETDRS-Buchstabengewinn in 53,3% der Patienten der low VA-Gruppe nachweisen. Patienten der Kontrollgruppe reagierten in 46,7% mit einem Visusgewinn von  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben und in 73,3% mit einem Visusgewinn von  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben. Da die Datenauswertung kurz nach Zulassung von DEX-Implantaten bei RVO erfolgte, wiesen beide Behandlungsgruppen eine durchschnittliche Verschlusszeit von 9 Monaten auf, welches prognostisch eher ungünstig ist. Schlussfolgern ließ sich aus diesen Daten, dass DEX-Implantate zwar zu einer relevanten Abnahme der zentralen Netzhautdicke bei Patienten mit einem Ausgangsvisus  $< 0,1$  führen, der Visusgewinn aber limitiert ist. Da die low VA-Patientengruppe dennoch einen Therapieeffekt aufwies, würden wir eine DEX-Implantation auch bei diesen Patienten empfehlen. Gleichzeitig sollten die Patienten jedoch über die limitierte Visusprognose aufgeklärt werden, um unrealistische Erwartungen zu vermeiden.

### **3.3. Eine Dexamethason und Ranibizumab Vergleichsstudie in der Behandlung von retinalen Venenverschlüssen über einen Zeitraum von 6 Monaten unter real life Bedingungen. (Originalarbeit 3)<sup>111</sup>.**

Winterhalter S\*, Eckert A\*, vom Brocke GA, Schneider A, Pohlmann D, Pilger D, Jousen AM, Rehak M, Grittner U. Real life clinical data of Dexamethasone and Ranibizumab in the treatment of branch or central retinal vein occlusions over a time period of six months. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2018; 256(2):267-79<sup>111</sup>

\*geteilte Erstautorenschaft

Link zur Publikation: <http://doi.org/10.1007/s00417-017-3852-1>

Durch die Zulassung von DEX-Implantaten durch die GENEVA-Studie und die Zulassung von Ranibizumab durch die BRAVO-Studie zur Behandlung von VAV's und CRUISE-Studie zur Behandlung von ZVV's haben sich die therapeutischen Optionen deutlich verbessert. Insbesondere die BRAVO-Studie zeigte erhebliche Visusgewinne von 18,3 ETDRS-Buchstaben (>3 Visuszeilen) bis Monat 6. VAV-Patienten der GENEVA-Studie zeigten dagegen einen Buchstabengewinn von 10 ETDRS-Buchstaben und ZVV-Patienten einen Buchstabengewinn von 9 ETDRS-Buchstaben 2 Monate nach Behandlungsbeginn. ZVV-Patienten der CRUISE-Studie wiesen sogar einen Visusgewinn von 14,9 ETDRS-Buchstaben bis Monat 6 nach Behandlungsbeginn auf. Aus der klinischen Routine wissen wir jedoch, dass die optimalen Behandlungs- und Wiederbehandlungsbedingungen von Studien im normalen Klinikalltag nicht gegeben sind. Bis Ende 2015 musste trotz onlabel Situation beider Medikamente ein Kostenerstattungsantrag bei der Krankenkasse vor Therapiebeginn gestellt und bewilligt werden. Die hier vorliegende Originalarbeit sollte deshalb untersuchen inwiefern sich die Rahmenbedingungen des klinischen Alltages auf den Visusgewinn der Patienten nach DEX-Implantation oder Ranibizumabbehandlung auswirken. Von den insgesamt 165 Patienten mit RVO, die zwischen 2010 und 2015 an der Charité Augenklinik behandelt wurden, konnten 107 Patienten nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in diese Auswertungen eingeschlossen werden. Wesentliche Einschlusskriterien waren eine ausschließliche DEX-Implantatbehandlung oder Ranibizumabtherapie über 6 Monate, ein Ausgangsvisus zwischen

1,0 bis 0,15 Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (LogMAR; 34 bis 83 ETDRS Buchstaben) sowie eine Verschlussdauer von  $\leq 7$  Monaten. In beiden Behandlungsgruppen wurde vor Therapiebeginn und dann nach 1, 3 und 6 Monaten der bestkorrigierte Visus (BCVA), die zentrale Netzhautdicke (CRT) und der IOP gemessen. Bei den VAV-Patienten erfolgte eine weitere Unterteilung in eine Gruppe 1 mit schlechterem Ausgangsvisus (1 bis 0,5 LogMAR= 34-63 ETDRS-Buchstaben) und eine Gruppe 2 mit besserem Ausgangsvisus (0,4 bis 0,15 LogMAR= 64-83 ETDRS-Buchstaben). Die Ergebnisse zeigten bei den VAV-Patienten unter DEX-Implantationstherapie eine statistisch signifikante Visusverbesserung an Monat 1, 3 und 6 ( $p=0,001$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,002$ ). VAV-Patienten der Ranibizumabgruppe wiesen dagegen einen statistisch signifikanten Visusanstieg an Monat 3 und 6 ( $p=0,039$ ,  $p=0,018$ ) auf. Bei Betrachtung der Visusgruppe 1 und 2 der VAV-Patienten zeigte sich für beide Behandlungsgruppen der gleiche Trend in der Visusgruppe 1 mit schlechterem Ausgangsvisus, wohingegen beide Behandlungsgruppen der Visusgruppe 2 mit besserem Ausgangsvisus einen statistisch signifikanten Visusanstieg zu allen 3 Zeitpunkten verpassten. Diese Ergebnisse wurden dabei mit einer mittleren DEX-Implantationsanzahl von 1,13 (Standardabweichung/ SD=0,34) oder mit 3,59 (SD=1,12) Ranibizumabinjektionen erreicht. Die ZVV-Patienten zeigten unter DEX-Therapie nur eine geringe Visusverbesserung an Monat 1 mit nachfolgender leichter Visusverschlechterung bis Monat 6 ( $p=0,305$ ). ZVV-Patienten der Ranibizumabgruppe wiesen dagegen eine statistisch signifikante Visusverbesserung an Monat 3 ( $p=0,021$ ) ohne tendenzielle Verschlechterung bis Monat 6 auf. Alle Patienten der ZVV-DEX-Gruppe waren mit nur 1 DEX-Implantat behandelt worden, wohingegen die ZVV-Ranibizumabpatienten im Mittel mit 3,36 (SD=0,98) Ranibizumabinjektionen behandelt worden waren. Beide Therapien wurden von einer statistisch signifikanten Reduktion der CRT von 150 bis 200 $\mu\text{m}$  im Median begleitet. Damit zeigte sich in allen Behandlungsgruppen eine Untertherapie, die zu vergleichbaren Ergebnissen unter DEX-Implantationstherapie und Ranibizumabinjektionen hinsichtlich BCVA-Entwicklung und CRT-Reduktion bei den VAV-Patienten geführt hatte. Dagegen schienen unsere ZVV-Patienten mehr von einer Ranibizumabtherapie zu profitieren.

### 3.4. DEX- Implantate in der Behandlung der nichtinfektiösen Uveitis: Erfahrungen eines Uveitiszentrums. (Originalarbeit 4)<sup>112</sup>.

Pohlmann D, vom Brocke GA, Winterhalter S, Steurer S, Thees S, Pleyer U. Dexamethasone inserts in Noninfectious uveitis: A single center experience. *Ophthalmology* 2018; 125(7): 1088-1099<sup>112</sup>

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.038>

In der HURON -Studie, die die Zulassungsstudie von DEX-Implantaten in der Behandlung der nichtinfektiösen Uveitis darstellte, erfolgte eine einmalige DEX-Implantation. Weil die nicht-infektiöse Uveitis intermedia und posterior jedoch meist chronisch verläuft, stellt sich die Frage der Auswirkung einer wiederholten Therapie mit DEX-Implantaten hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil. In dieser prospektiven, monozentrischen, interventionellen, klinischen Studie wurden deshalb die Daten von 109 Augen (76 Patienten), die 298 DEX-Implantate aufgrund einer nichtinfektiösen Uveitis im Zeitraum zwischen Februar 2010 und März 2015 erhalten hatten, ausgewertet. Als primärer Endpunkt wurde die Reduzierung der CRT gewählt. BCVA und VH wurden als sekundäre Endpunkte bestimmt. Nachkontrollen erfolgten in jedem Therapiezyklus an Monat 1, 3 sowie 6. Neben primärem und sekundären Endpunkten wurden ebenfalls IOP, Kataraktentwicklung sowie weitere mögliche Nebenwirkungen der DEX-Implantate an den vorgeplanten Visitenzeitpunkten erfasst.

Um den Einfluss von Grunderkrankungen sowie Begleitmedikation auf wiederholte DEX-Implantationen zu untersuchen, erfolgten zusätzliche Auswertungen je nach Ätiologie der Uveitis (idiopathisch, Sarkoidose, Birdshotretinochoroiditis, assoziierte Systemerkrankung) sowie Basistherapie (keine, orale Steroide, Antimetabolite, Calcineurininhibitoren, Biologika). Während des Untersuchungszeitraumes wurden 44% der Augen mit mehr als 3 DEX-Implantaten, 16% mit mehr als 5 DEX-Implantaten und 11% mit mehr als 6 DEX-Implantaten behandelt. Dabei betrug die mittlere DEX-Implantationsanzahl 1,54 (SD=0,5) nach 12 Monaten, 1,98 (SD=0,84) nach 18 Monaten und 2,46 (SD=1,1) nach 24 Monaten. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduzierung ( $p < 0,001$ ) der CRT im 1. Therapiezyklus von  $465\mu\text{m}$  an baseline auf  $318\mu\text{m}$  an Monat 1, auf  $342\mu\text{m}$  an Monat 3 und  $388\mu\text{m}$  an Monat 6, wobei ähnliche Trends zwischen dem 2. und 4. Therapiezyklus zu beobachten waren. Patienten mit idiopathischer Uveitis gefolgt von Sarkoidosepatienten wiesen dabei die deutlichsten und

langanhaltendsten Reduzierungen der CRT auf. Die Begleitmedikation wirkte sich ebenfalls auf die Reduktion der CRT aus, da bei Patienten unter MTX oder Mycofenolat Mofetil-Therapie die höchste Reduzierung der CRT gemessen werden konnte, gefolgt von Patienten ohne Begleitmedikation oder unter CSA-Therapie. Dagegen schienen orale Steroide keinen additiven Effekt in Kombination mit DEX-Implantaten hinsichtlich reduzierter CRT aufzuweisen. Eine Reduktion des VH um 2 Stufen oder auf 0 wurde in 44% der Augen an Monat 1 gesehen. Eine statistisch signifikante Visusverbesserung mit Verbesserung des BCVA's um  $\geq 3$  Zeilen konnte in 31-37% der Augen nach 1 Monat, 26-39% der Augen nach 3 Monaten und 8-32% der Augen nach 6 Monaten gemessen werden. Hinsichtlich des IOP's zeigten sich transiente statistisch signifikante Erhöhungen an Monat 1 ( $p < 0,001$ ) und Monat 3 ( $p = 0,001$ ) mit nachfolgender Normalisierung innerhalb des Therapiezyklus.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass eine längerfristige Therapie mit DEX-Implantaten zu reproduzierbaren Verbesserungen von CRT, BCVA und VH führen, wobei sich eine zu Grunde liegende Systemerkrankung oder Begleittherapie auf die Ergebnisse auswirken können. Multiple DEX-Implantate führten dabei zu reversiblen IOP-Steigerungen. Es bestand jedoch ein additiver Effekt hinsichtlich Kataraktinduktion.



### **3.5. Erste prospektive Beobachtungsfallserie zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia und posterior bei Kindern und Jugendlichen mittels DEX-Implantaten (Originalarbeit 5)<sup>113</sup>.**

Winterhalter S, Behrens UD, Salchow D, Jousen MD, Pleyer U. Dexamethasone implants in paediatric patients with noninfectious intermediate or posterior uveitis: first prospective exploratory case series. BMC Ophthalmol 2017; 17(1): 252.<sup>113</sup>

Link zur Publikation: <http://doi.org/10.1186/s12886-017-0648-3>

Diese prospektive monozentrische Fallserie wurde nach Zulassung von DEX-Implantaten zur Behandlung der nichtinfektiösen Uveitis des hinteren Augensegmentes im Erwachsenenalter in Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum für klinische Studien (KKS) der Charité geplant, weil Uveitiskinder und Jugendliche bis zum Alter von 17 Jahren von der Zulassung ausgeschlossen sind. Dementsprechend sollte mit dieser Fallserie die Effektivität und Sicherheit von DEX-Implantaten bei pädiatrischen Patienten mit nichtinfektiöser Uveitis intermedia und posterior nachgewiesen werden. Eine Genehmigung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie ein positives Ethikvotum (13/0282–EK15) lagen vor Studienbeginn vor und die Fallserie wurde unter der European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trial (EudraCT) Nummer 2013-000541-39 registriert. Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem VH von  $\geq 1,5+$  oder einem zystoiden Makulaödem von  $>300\mu\text{m}$  CRT aufgrund einer nichtinfektiösen Uveitis intermedia oder posterior konnten eingeschlossen werden. Der BCVA musste zwischen 10 und 75 ETDRS-Buchstaben liegen und eine stabile Basistherapie vorhanden sein. Hauptausschlusskriterien waren Aphakie, Steroidresponse und fortgeschrittenes Glaukom. Als primärer Studienendpunkt wurde der VH an Monat 2 sowie als sekundäre Endpunkte BCVA, CRT und Begleitmedikation an Monat 6 gewählt. Sicherheitsendpunkte schlossen die IOP- und Kataraktentwicklung im Studienverlauf ein. Während des Studienzeitraumes konnten 3 von 6 potentiellen Kindern und Jugendlichen eingeschlossen werden. Der VH reduzierte sich zum Monat 2 von 1,5+ auf 0,5+ und von 1,5+ auf 0 bei den beiden eingeschlossenen jugendlichen Patienten, bei denen der VH die Behandlungsindikation darstellte. Durch die Behandlung wurde die CRT um  $186\mu\text{m}$  sowie  $83\mu\text{m}$  bei den beiden jeweils eingeschlossenen pädiatrischen Patienten mit

Makulaödem als Behandlungsindikation reduziert. Die Reduzierung des VH sowie der CRT's führte dabei zu einem Buchstabengewinn von jeweils  $\geq 3$  Zeilen,  $\geq 4$  Zeilen und  $\geq 2$  Zeilen. Eine Reduzierung der Begleitmedikation konnte nach erfolgter DEX-Implantatbehandlung nur bei 1 jugendlichen Patienten erreicht werden. Unter Behandlung traten bei allen 3 pädiatrischen Patienten behandlungsbedürftige IOP-Steigerungen auf. Es wurden jedoch keine Glaukom-OP's erforderlich und eine Progression oder Neuauftreten einer Katarakt wurde nicht beobachtet. Insgesamt führte die DEX-Implantatbehandlung bei allen 3 pädiatrischen Patienten zu einer Verbesserung von VH, CRT und insbesondere des BCVA. Allerdings ist ein gutes IOP-Monitoring bei pädiatrischen Patienten unter DEX-Implantattherapie erforderlich. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der strengen Ein- und Ausschlusskriterien konnten in diese Studie nur 3 Kinder und Jugendliche eingeschlossen werden. Die Planung einer multizentrischen Studie sollte angestrebt werden, um Informationen aus größeren Patientenzahlen zu erhalten, da die bisher veröffentlichten retrospektiven Studien nur unzureichend Aussage fähig sind.

## **4. Diskussion**

DEX-Implantate wurden durch die GENEVA-Studie<sup>1</sup> zur Behandlung des Makulaödems beim RVO zugelassen sowie durch die HURON-Studie<sup>4</sup> zur Behandlung der nichtinfektiösen Uveitis des hinteren Augensegmentes. Durch die Ein- und Ausschlusskriterien von Zulassungsstudien werden jedoch bestimmte Patientengruppen ausgeklammert, für die ebenfalls eine effektive Therapie benötigt wird. Zusätzlich können die Ergebnisse von Zulassungsstudien durch die optimalen Kontroll- und Wiederbehandlungsabläufe von den Ergebnissen des klinischen Alltages erheblich abweichen, so dass klinische Untersuchungen von großer Bedeutung sind. Alle Arbeiten dieser kumulativen Habilitationsschrift sollen unser Wissen über Effektivität und Sicherheit von DEX-Implantaten in den zugelassenen Indikationen und darüber hinaus unter klinischen Bedingungen sowie im Langzeitverlauf erweitern, um unsere Patienten optimaler behandeln zu können.

Dabei zeigt die Originalarbeit 1 im Wesentlichen gemessen anhand der Mikroperimetrie, dass DEX-Implantate eine deutlich kürzere Wirksamkeit aufweisen bei RVO als in der Zulassungsstudie gefunden wurde. Originalarbeit 2 geht auf Patienten mit niedrigem Ausgangsvisus bei ZVV ein, die von der GENEVA-Studie ausgeschlossen wurden und zeigt, dass diese Patienten gering von der Therapie profitieren. In der Originalarbeit 3 werden die Ergebnisse von RVO Patienten unter Alltagsbedingungen nach Behandlung mit DEX-Implantaten oder Ranibizumab betrachtet und es zeigt sich ein Angleichen der Ergebnisse aufgrund einer deutlichen Untertherapie. Originalarbeit 4 weist die größte bisher publizierte Langzeitserie von Uveitispatienten auf, die mit bis zu 6 DEX-Implantaten behandelt wurden. Dabei lassen sich erstmals Aussagen zur Effektivität von DEX-Implantaten bei unterschiedlichen, der Uveitis zu Grunde liegenden Erkrankungen, sowie Begleitmedikationen treffen. Originalarbeit 5 berichtet über die Therapie mit DEX-Implantaten bei pädiatrischen Uveitispatienten für die bisher keine Zulassung von DEX-Implantaten besteht.

### **4.1. Effektivität von DEX-Implantaten unter klinischen Bedingungen**

#### **4.1.1. Bestkorrigierte Sehschärfe – BCVA**

Insgesamt müssen die therapeutischen Ergebnisse beim RVO getrennt für VAV und ZVV betrachtet werden, da der Spontanverlauf beim VAV wesentlich günstiger verläuft als beim ZVV<sup>19,33-35</sup>. Dieses spiegelt sich auch therapeutisch wieder. In der GENEVA-Studie<sup>1</sup> konnte ein maximaler BCVA-Gewinn bei den VAV-Patienten von ca 10 ETDRS-Buchstaben nach 2 Monaten gemessen werden (Tabelle 1). Dieser Visusgewinn reduzierte sich dann nur unwesentlich auf ca 8 ETDRS-Buchstaben bis zur 6 Monatskontrolle. Die ZVV-Patienten der GENEVA-Studie<sup>1</sup> reagierten ebenfalls mit ihrem höchsten Buchstabengewinn von 9 ETDRS-Buchstaben an Monat 2 (Tabelle 1). Im Gegensatz zu den VAV-Patienten verloren die ZVV-Patienten jedoch ihren Buchstabengewinn bis zur 6 Monatskontrolle<sup>1</sup>. Unsere VAV-Patienten

(Originalarbeit 1)<sup>109</sup> zeigten den höchsten Visusgewinn von 0,38 (SD=0,15) auf 0,52 (SD=0,24) Dezimalvisus an Monat 1 mit statistischer Signifikanz ( $p=0,003$ ). Dieses entspricht einem ungefähren Visusgewinn von 63 auf 72 (+9) ETDRS-Buchstaben (Tabelle 1). Die ZVV-Patienten verbesserten sich von 0,26 (SD=0,17) auf maximal 0,49 (SD=0,30) Dezimalvisus mit ebenfalls statistischer Signifikanz ( $p=0,031$ ) an Monat 2. Dieses entspricht einem ungefähren Visusgewinn von 55 auf 69 (+14) ETDRS-Buchstaben (Tabelle 1). In der Originalarbeit 3<sup>111</sup> zeigte sich bei den VAV-Patienten ein statistisch signifikanter Visusgewinn von 0,61 (SD=0,22) logMAR auf 0,38 (SD=0,28) logMAR ( $p=0,001$ ) an Monat 1, wobei aufgrund der standardisierten Untersuchungsintervalle nach 1, 3 und 6 Monaten keine Ergebnisse für Monat 2 vorliegen. Dieses entspricht einem Visusgewinn von ca. 55 auf 69 (+14) ETDRS-Buchstaben (Tabelle 1). Die ZVV-Patienten aus Originalarbeit 3<sup>111</sup> verbesserten sich dagegen nur von 0,65 (SD=0,24) logMAR auf 0,63 (SD=0,35) logMAR ohne statistische Signifikanz ( $p=0,717$ ). Dieses entspricht einem unwesentlichen Visusgewinn von 1 ETDRS-Buchstaben (Tabelle 1). Danach kam es zu einem Visusverlust in der ZVV-Gruppe auf 0,75 (SD=0,46) logMAR an Monat 3, der allerdings nicht statistisch signifikant war ( $p=0,274$ ) (5 ETDRS-Buchstaben Verlust) (Tabelle 1). Das im Vergleich zu schlechte Abschneiden der ZVV-Patienten aus Originalarbeit 3<sup>111</sup> ist nicht vollständig geklärt. Dieses mag an der längeren Verschlussdauer von 2 bis 7 Monaten (Median: 3 Monate) liegen, wohingegen die Ranibizumabvergleichsgruppe eine Verschlussdauer von 1 bis 3 Monaten aufwies (Median: 2 Monate). Bereits in der GENEVA-Extensionsstudie<sup>114</sup> zeigte sich, dass die Patienten, die mit einem verzögerten Behandlungsbeginn von 6 Monaten behandelt wurden, nie so gut auf die Therapie mit DEX-Implantaten reagierten im Vergleich zu den frühzeitig therapierten RVO-Patienten<sup>1,114</sup>. Im Umkehrschluss konnten Călugăru et al. bei ihren Patienten mit frühem ZVV und Hemi-ZVV mit einem Therapiebeginn innerhalb von 4 Wochen verbesserte Ergebnisse unter Bevacizumabtherapie nachweisen<sup>115</sup>. Insgesamt konnte als negativer prädiktiver Faktor eine RVO-Verschlussdauer >3 Monate hinsichtlich Visusentwicklung gefunden werden<sup>40</sup>. Unter Umständen könnte der Zeitfaktor des Behandlungsbeginnes beim ZVV eine größere Rolle spielen als beim VAV. Als weitere negative prädiktive Faktoren hinsichtlich Visusentwicklung wurden in unterschiedlichen Publikationen fortgeschrittenes Lebensalter, größere CRT, Vorhandensein von ausgeprägter subfovealer Flüssigkeit bei intraretinaler Flüssigkeit, ischämischer RVO mit makulärer Ischämie, Unterbrechung der äußeren Grenzmembran und der ellipsoiden Zone sowie Ausgangsvisus gefunden werden<sup>40,116-119</sup>. Unsere Originalarbeit 2<sup>110</sup> konnte ebenfalls nachweisen, dass bei ZVV-Patienten mit niedrigem Ausgangsvisus (<0,1 Dezimalvisus) eine reduzierte Visuserwartung unter DEX-Therapie vorliegt, da eine angiographisch nachgewiesene makuläre Ischämie in 64,3% vorhanden war. Dagegen wies die Kontrollgruppe mit einem Dezimalvisus  $\geq 0,1$  nur in 18,2% eine makuläre Ischämie auf, so dass hier ein größerer Visusgewinn zu erwarten war. FA's besitzen

hinsichtlich makulärer und retinaler Ischämiebeurteilung einen hohen Aussagewert, sind aber zeitaufwendig und mit einem größeren möglichen Nebenwirkungspotential behaftet, so dass versucht wurde SD-OCT- Kriterien für Patienten mit schlechter Visusprognose nach RVO zu entwickeln. Es konnte eine positive Korrelation zwischen Erhalt der ellipsoiden Zone (EZ) und besserem Endvisus gefunden werden<sup>119-121</sup>. Weiterhin zeigte sich ein signifikant schlechterer Endvisus in RVO-Augen mit einer unterbrochenen oder verdickten inner segment/ outer segment Zone (IS/OS) als in Augen mit normalisierter IO/OS Linie<sup>120</sup>. Dieses konnte ebenfalls für das uveitische Makulaödem gefunden werden<sup>117</sup>. Originalarbeit 2<sup>110</sup> konnte weiterhin bestätigen, dass der Ausgangsvisus beim ZVV entscheidend für die Visuentwicklung nach DEX-Implantaten ist ebenso wie Maggio et al<sup>119</sup>. Patienten der ZVV-Kontrollgruppe mit Ausgangsvisus  $\geq 0,1$  Dezimalvisus ( $\geq 34$  ETDRS-Buchstaben) verbesserten sich statistisch signifikant ( $p=0,003$ ) von 0,33 (SD=0,27) auf maximal 0,49 (SD=0,29) Dezimalvisus an Monat 2. Das entspricht einer ungefähren Verbesserung von 55 auf 65 (+10) ETDRS-Buchstaben (Tabelle 1) und entspricht damit dem ungefähren Visusgewinn in der GENEVA-Studie. Ab Monat 3 zeigten sich bereits keine statistisch signifikanten Visusverbesserungen mehr und es zeigte sich ein zügigerer Visusabfall im Vergleich zur GENEVA-Studie. In der ZVV-Gruppe mit einem niedrigen Ausgangsvisus von  $< 0,1$  Dezimalvisus kam es lediglich zu einer Visusverbesserung von 0,05 (SD=0,03) auf maximal 0,08 (SD=0,04) (+0,03) Dezimalvisus ( $p=0,2$ ). Damit konnte unsere Studie nicht die besseren Visuserwartungen unter DEX-Therapie von Patienten mit niedrigem Ausgangsvisus anderer Studien belegen<sup>122,123</sup>. Allerdings zeigten ZVV-Patienten mit einem niedrigen Ausgangsvisus in Originalarbeit 2<sup>110</sup> einen Visusgewinn von  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben in 40% und einen  $\geq 10$  ETDRS-Buchstabengewinn in 53,3% innerhalb des Studienzeitraumes von 5 Monaten. Patienten der Kontrollgruppe gewannen in 46,7%  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben und in 73,3%  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben. Patienten der GENEVA-Studie verbesserten sich im Vergleich dazu in 30% um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben mit einer kumulativen Responderate von 41% nach 6 Monaten und in 51% um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben.

Insgesamt kann also doch davon ausgegangen werden, dass einige ZVV-Patienten mit niedrigem Ausgangsvisus von DEX-Implantaten profitieren trotz fehlender statistisch signifikanter Visusverbesserungen der Gesamtgruppe.

Vor Zulassung von DEX-Implantaten zur Behandlung des RVO's sowie der nichtinfektiösen Uveitis des hinteren Augenabschnittes erfolgten Phase II Studien an Patienten mit persistierendem Makulaödem aufgrund von RVO, Uveitis, Diabetes und Irvine Gass<sup>124,125</sup>. Real life Daten wurden ebenfalls zur DEX-Behandlung bei persistierendem Makulaödem bedingt durch RVO, Uveitis und Diabetes erhoben. Hier zeigte sich, dass die Uveitispatienten gefolgt von den RVO- und Diabetespatienten den größten Visuszeilengewinn in Verbindung mit der höchsten CRT-Reduktion aufwiesen<sup>126</sup>. Da es sich jedoch um völlig verschiedene

Krankheitsbilder handelt, erscheint es sinnvoll die Ergebnisse getrennt für die jeweiligen Erkrankungen zu betrachten. In der HURON-Studie führte eine einmalige DEX-Implantation zu einer maximalen mittleren Visusverbesserung von 13 ETDRS-Buchstaben an Monat 2 ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 1). Ein statistisch signifikanter Visusgewinn konnte von Studienwoche 2 ( $p < 0,001$ ) bis zu Monat 6 mit 10 ETDRS-Buchstaben ( $p = 0,002$ ) gehalten werden. Der Anteil an Augen mit  $\geq 15$  ETDRS-Buchstabengewinn war 2-6 fach höher in der Behandlungsgruppe als in der Scheininjektionsgruppe mit den besten Testergebnissen an Woche 9 mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 23,9-48,7% ( $p < 0,01$ ) sowie statistischer Signifikanz zu jedem anderen Zeitpunkt gemessen zwischen Woche 3 bis Monat 6 ( $p < 0,001$ ). Unsere 109 Patienten aus Originalarbeit 4<sup>112</sup>, die über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren 298 DEX-Implantate erhalten hatten, wiesen während des 1.DEX-Therapiezyklus einen maximalen Visusgewinn von  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben an Monat 1 in 31% der Augen auf. Dieser steigerte sich auf maximal 39% an Monat 3 während des 2.DEX- Therapiezyklus sowie auf 37% an Monat 3 während des 3.DEX- Therapiezyklus. Der BCVA verbesserte sich im 1.DEX-Zyklus von 0,63 (SD=0,41) logMAR auf maximal 0,48 (SD=0,36) logMAR ( $p < 0,001$ ) an Monat 1, um dann erneut auf 0,58 (SD=0,51) logMAR bis Monat 6 abzufallen. Dieses entspricht einem ungefähren Visusgewinn von 55 auf 64 (+9) ETDRS-Buchstaben (Tabelle 1). Der 2. und 3.DEX-Therapiezyklus führte zu signifikanten Visusverbesserungen sowohl an Monat 1, 3 und 6. Wohingegen der 4. und 5.DEX-Zyklus zu statistisch signifikanten Visusverbesserungen an Monat 1 und 3 führten und im 6.DEX- Zyklus nur noch statistisch signifikante Visusverbesserungen an Monat 1 zu finden waren. Die Visusverbesserungen in der HURON-Studie<sup>4</sup> scheinen damit unserer Ergebnisse etwas zu übertreffen, wobei anzumerken ist, dass unsere Patienten vermutlich eher fortgeschrittene Befunde aufwiesen, da die Ein- und Ausschlusskriterien weit gefasst waren. Unsere Ergebnisse wurden mit 1,54 (SD=0,5) DEX-Implantaten innerhalb von 12 Monaten sowie 1,98 (SD=0,84) DEX-Implantaten innerhalb von 18 Monaten und 2,46 (SD=1,1) DEX-Implantaten innerhalb von 24 Monaten erreicht. Im Wesentlichen wurden bisher nur 2 Publikationen veröffentlicht, die annähernd unsere DEX-Implantanzahlen und Beobachtungszeitraum erreichen<sup>127,128</sup>. In der Studie von Zarranz-Ventura erfolgten 142 DEX-Implantationen an 4 Studienzentren<sup>128</sup>. Mit einer zu unseren Ergebnissen vergleichbaren DEX-Implantationszahl von 1,7 (SD=0,8) DEX-Implantaten innerhalb von 15,4 (SD=9) Monaten, kam es zu einer Visusverbesserung von 0,68 (SD=0,4) logMAR auf maximal 0,49 (SD=0,4-0,5) logMAR an Monat 1 und 3. Dieses entspricht einem ungefähren Visusgewinn von 54 auf 64 (+10) ETDRS-Buchstaben (Tabelle 1) und ist dementsprechend mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Dieses entspricht ebenfalls ungefähr den Ergebnissen aus Tomkins-Netzers Studie mit 61 DEX-Implantaten<sup>127</sup>. Hier führte der 1.DEX-Therapiezyklus zu einer Visusverbesserung von 0,47 (SD=0,05) logMAR auf 0,27

(SD=0,07) logMAR an Monat 2. Dieses entspricht einem ungefähren Visusgewinn von 64 auf 74 (+10) ETDRS-Buchstaben (Tabelle 1).

Aufgrund der Gruppengröße unserer Originalarbeit 4<sup>112</sup>, war es erstmalig möglich Unterschiede zwischen den verschiedenen Ätiologien (idiopathisch, Sarkoidose, Birdshotretinochoroiditis, assoziierte Systemerkrankungen), die für die Uveitis ursächlich waren aufzudecken. Die Gruppe der idiopathischen Uveitiden wies den schlechtesten Ausgangsvisus mit 0,6 logMAR auf (entspricht 55 ETDRS-Buchstaben), wohingegen bei den Birdshotretinochoroidopathiepatienten der beste Ausgangsvisus von 0,3 logMAR (entspricht 70 ETDRS-Buchstaben) bestand. Patienten mit idiopathischer Uveitis zeigten im 1.DEX- Zyklus jedoch die stabilsten statistisch signifikanten Visusgewinne bis Monat 6 vor Patienten mit Sarkoidose (statistisch signifikant bis Monat 3), Birdshotretinochoroidopathie (statistisch signifikant an Monat 1) und assoziierten Systemerkrankungen, die zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Visusgewinne aufwiesen. Dieser Trend setzte sich im 2. Therapiezyklus fort. Der Trend zu höheren Visusgewinnen unter DEX-Therapie bei Patienten mit niedrigerem Ausgangsvisus ließ sich interessanter Weise ebenfalls bei den VAV-Patienten nachweisen. VAV-Patienten der Originalarbeit 3<sup>111</sup> wurden in eine Gruppe 1 mit schlechterem Ausgangsvisus (1 bis 0,5 LogMAR=34-63 ETDRS-Buchstaben) und eine Gruppe 2 mit besserem Ausgangsvisus (0,4 bis 0,15 LogMAR=64- 83 ETDRS-Buchstaben) unterteilt. Dabei zeigten sich zu allen 3 Zeitpunkten (Monat 1, 3 und 6) statistisch signifikante Visusverbesserungen ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$ ) in Gruppe 1 mit schlechterem Ausgangsvisus, wohingegen keine statistisch signifikanten Visusverbesserungen in Gruppe 2 mit besserem Ausgangsvisus zu finden waren. Dieser Trend war ebenfalls in der Ranibizumabgruppe zu sehen und konnte auch durch die CRYSTAL-Studie (Ranibizumab bei ZVV) bestätigt werden<sup>129</sup>.

Bei den pädiatrischen Patienten aus Originalarbeit 5<sup>113</sup> zeigten sich sogar ein Visusgewinn von 17 ETDRS-Buchstaben (3 Zeilen Visusgewinn) beim 1. Patienten, 24 ETDRS-Buchstaben (5 Zeilen Visusgewinn) beim 2. Patienten sowie 11 ETDRS-Buchstaben (2 Zeilen Visusgewinn) beim 3. Patienten. Diese Ergebnisse sind erheblich und übertreffen die Ergebnisse der bisherigen retrospektiv veröffentlichten Studien von DEX-Implantaten bei pädiatrischen Patienten, bei denen ein Visusgewinn um ca. 10 ETDRS-Buchstaben gefunden wurde<sup>130-133</sup> (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** ETDRS-Buchstabengewinn unserer Patienten der Originalarbeiten 1 bis 5 nach DEX-Implantation im Vergleich zu Referenzen

	Publikation	ETDRS-Buchstabengewinn nach DEX-Implantation	Zeitpunkt in Monaten
RVO	<b>GENEVA<sup>1</sup></b>		
	VAV	+10	2
	ZVV	+9	2
	<b>Originalarbeit 1<sup>109</sup></b>		
	VAV	≈ +9	1
	ZVV	≈ +14	2
	<b>Originalarbeit 2<sup>110</sup></b>		
	ZVV niedriger Visus	≈ +8	1
	ZVV Kontrollgruppe	≈ +10	2
	<b>Originalarbeit 3<sup>111</sup></b>		
	VAV-Gruppe gesamt	≈ +11,5	1
	VAV-Gruppe 1	≈ +13,5	1
	VAV-Gruppe 2	≈ +3,5	1
ZVV	≈ +1	1	
Uveitis	<b>HURON<sup>4</sup></b>	+13	2
	<b>Originalarbeit 4<sup>112</sup></b>	≈ +9 (1.DEX-Zyklus)	1
	<b>Zarranz-Ventura<sup>128</sup></b>	≈ +10 (1.DEX-Zyklus)	1 und 3
	<b>Tomkins-Netzer<sup>127</sup></b>	≈ +10 (1.DEX-Zyklus)	2
	<b>Originalarbeit 5<sup>113</sup></b>	+17	6
		+24	6
		+11	6
	<b>Kinderuveitisstudien:</b>		
	- Bratton <sup>130</sup>	+10	1 bis 3
	- Sella <sup>132</sup>	+10	3
- Tomkins-Netzer <sup>133</sup>	+10	1	
- Lei und Lam <sup>131</sup>	+8	3	

#### 4.1.2. Zentrale retinale Schichtdicke - CRT

Die Ergebnisse zur Reduzierung der CRT durch DEX-Implantate wurden in der Publikation zur GENEVA-Studie<sup>1</sup> nur kurz formuliert, da diese zu den sekundären Endpunkten gehörte. Die DEX-Implantation führte dabei zu einer statistisch signifikanten Reduzierung ( $p < 0,001$ ) um  $-208 \mu\text{m}$  ( $\text{SD}=201$ ) an Monat 3 (Tabelle 2). Dabei wiesen 36,3% der behandelten Augen eine CRT von  $\leq 250 \mu\text{m}$  zu diesem Zeitpunkt auf. An Monat 6 war die CRT immer noch um  $-119 \mu\text{m}$  ( $\text{SD}=203$ ) reduziert jedoch ohne statistische Signifikanz. Die CRT der VAV-Gruppe aus Originalarbeit 1<sup>109</sup> reduzierte sich nach DEX-Implantation von  $440 \mu\text{m}$  ( $\text{SD}=112$ ) auf minimal  $258 \mu\text{m}$  ( $\text{SD}=35$ ) an Monat 2 ( $-182 \mu\text{m}$ ) (Tabelle 2) mit statistischer Signifikanz ( $p < 0,001$ ). Dagegen reduzierte sich die CRT in der ZVV-Gruppe von  $706 \mu\text{m}$  ( $\text{SD}=80,76$ ) auf minimal  $316 \mu\text{m}$  ( $\text{SD}=94$ ) an Monat 2 ( $-390 \mu\text{m}$ ) (Tabelle 2) ebenfalls mit statistischer Signifikanz ( $p=0,001$ ). Dabei blieb die CRT in der VAV-Gruppe von Monat 1 bis Monat 4 statistisch signifikant reduziert, wohingegen die ZVV-Patienten nur eine statistisch signifikante CRT-Reduktion von Monat 1 bis Monat 3 aufwiesen bei erneut zunehmender CRT ab Monat 3 in beiden Gruppen. Bei Betrachtung der minimalen CRT von  $258 \mu\text{m}$  in der VAV-Gruppe und von  $316 \mu\text{m}$  in der ZVV-Gruppe kann insbesondere in der ZVV-Gruppe davon ausgegangen



werden, dass Patienten mit Restödem vorhanden waren. Dieses entspricht der klinischen Erfahrung. Durch eine Kombinationstherapie von DEX-Implantaten mit VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab) konnte in der Literatur eine weitere Reduzierung der CRT erreicht werden als unter Bevacizumabmonotherapie. Diese führte jedoch nach 6 Monaten zu keiner weiteren Visusverbesserung als die Bevacizumabmonotherapie<sup>134</sup>. Allerdings konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass eine einmalige Ranibizumabinjektion gefolgt von einer DEX-Implantation zu einer besseren Makulaödemresorption bei VAV und ZVV führte sowie zu einem signifikant schnelleren Visusanstieg in der VAV-Gruppe. Hiervon blieb die Visuentwicklung in der ZVV-Gruppe jedoch unbeeinflusst<sup>135</sup>.

In der Originalarbeit 2<sup>110</sup> kam es in der ZVV-Gruppe mit niedrigem Ausgangsvisus zu einer statistisch signifikanten CRT-Reduktion von Monat 1 bis Monat 3 nach DEX-Implantation, ausgehend von 694 $\mu$ m (SD=301) auf minimal 344 $\mu$ m (SD=127) an Monat 1 (-350 $\mu$ m; p=0,003) (Tabelle 2). In der ZVV-Kontrollgruppe reduzierte sich die CRT statistisch signifikant von 634,38 $\mu$ m (SD=130,49) auf minimal 314,92 $\mu$ m (SD=77,88) an Monat 1 (-319,46 $\mu$ m; p<0,001) (Tabelle 2). Dabei zeigten sich in der Kontrollgruppe nur statistisch signifikant reduzierte CRT-Werte für Monat 1 und Monat 2 nach DEX-Implantation. Anhand dieser Studie lässt sich gut demonstrieren, dass die Reduzierung der CRT nicht notwendigerweise mit einer deutlichen Verbesserung des Visus korreliert, da die makuläre Ischämie und ein eventueller Photorezeptorschaden ebenfalls für den Endvisus von Bedeutung sind. Dieses konnte ebenfalls für Uveitispatienten gezeigt werden<sup>136</sup>. In der Literatur zeigte sich jedoch eine starke Korrelation zwischen Visusabfall und CRT-Anstieg beim RVO<sup>137</sup>.

Unter Pro renata Behandlung (PRN-Behandlung) mit DEX-Implantaten kam es in Originalarbeit 3<sup>111</sup> zu allen Zeitpunkten zu einer statistisch signifikanten Reduzierung der CRT mit Ausnahme der 6 Monatskontrolle der VAV-Gruppe mit besserem Ausgangsvisus trotz fehlender statistisch signifikanter Visusverbesserungen in dieser Gruppe sowie bei den ZVV-Patienten. In Analogie zu Originalarbeit 2<sup>110</sup> muss eine statistisch signifikante Reduzierung der CRT nicht mit einem wesentlichen Visusgewinn einhergehen<sup>118,136</sup>. Allerdings erfolgten in Originalarbeit 3<sup>111</sup> keine FA-Auswertungen zur Überprüfung der makulären Perfusions-situation.

In der HURON-Studie<sup>4</sup> wurden die Daten zur CRT-Reduktion ebenfalls nur am Rande erwähnt, da diese weder zu den primären noch sekundären Studienendpunkten zählte. Dabei reduzierte sich die CRT von 344,0 $\mu$ m (SD=141,6) auf 244,6 $\mu$ m (SD=151,8) (-99,4 $\mu$ m) (Tabelle 2) mit statistischer Signifikanz (p $\leq$ 0,004) an Monat 2. Bis zur 6 Monatskontrolle kam es jedoch zu einer erneuten Zunahme der CRT auf 293,8 $\mu$ m (SD=102,9) (-50,2 $\mu$ m), so dass zu diesem Zeitpunkt keine statistisch signifikante CRT-Reduktion mehr vorlag (p $\geq$ 0,227). Im Gegensatz zur HURON-Studie<sup>4</sup>, bei der der VH als primärer Endpunkt festgelegt wurde, welches immer eine gewisse Subjektivität beinhaltet, wurde in unserer Originalarbeit 4<sup>112</sup> die Reduzierung der

CRT als primärer Endpunkt ausgewertet, da dieses eine deutlich erhöhte Objektivität aufweist. Insgesamt zeigte sich die größte Reduktion der CRT ausgehend von 465 $\mu$ m (SD= 142) an Monat 1 mit statistischer Signifikanz ( $p<0,001$ ) auf 318 $\mu$ m (SD= 80) (-147 $\mu$ m) (Tabelle 2). Ab Monat 3 kam es zwar zu einer erneuten Zunahme der CRT auf 342 $\mu$ m (SD=93) an Monat 3 sowie 388 $\mu$ m (SD=106) an Monat 6. Die reduzierte CRT blieb jedoch statistisch signifikant (Monat 3 sowie Monat 6:  $p<0,001$ ). Ebenso wiederholte sich die Reduktion der CRT im 2. sowie 3.DEX-Zyklus mit Ausgangs-CRT von 460 $\mu$ m (SD=76) im 2.DEX-Zyklus sowie 476 $\mu$ m (SD=47) im 3.DEX-Zyklus, höchster Reduktion der CRT an Monat 1 mit statistischer Signifikanz bis Monat 6. Im 4. bis 6.DEX-Zyklus zeigte sich eine maximal reduzierte CRT an Monat 1 von 297 $\mu$ m (SD=57) (-183 $\mu$ m) ( $p<0,001$ ) im 4.DEX-Zyklus, 275 $\mu$ m (SD=39) (-205 $\mu$ m) im 5.DEX-Zyklus ( $p<0,001$ ) sowie 259 $\mu$ m (SD=50) (-180 $\mu$ m) im 6.DEX-Zyklus ( $p=0,002$ ) (Tabelle 2). Allerdings blieb die statistisch signifikant reduzierte CRT vom 4. bis 6.DEX-Zyklus nur bis Monat 3 bestehen. Dieses ist jedoch eher nicht auf einen nachlassenden Effekt der DEX-Implantate zurückzuführen, sondern auf die Patientenselektion, da Patienten mit schlechterem Ausgangsvisus und geringerer CRT-Reduktion an Monat 1 die häufigsten Re-Implantationen erhielten. Insgesamt scheinen unsere Ergebnisse der CRT-Reduktion eher die Ergebnisse der HURON-Studie<sup>4</sup> zu übertreffen, auch wenn sich dieses nicht im Visusgewinn im Vergleich zur HURON-Studie<sup>4</sup> widerspiegelt. Patienten aus Zarranz-Venturas<sup>128</sup> und Tomkins-Netzers Studie<sup>127</sup> reagierten ebenfalls an Monat 1 nach DEX-Implantation mit der höchsten Reduzierung der CRT analog zu unseren Ergebnissen sowie eigenen Erfahrungen<sup>138</sup> (Tabelle 2). Ebenso wie hinsichtlich Visusverlauf konnten in Originalarbeit 4<sup>112</sup> Gruppenunterschiede in der CRT-Entwicklung gesehen werden. Der statistisch signifikante Visusgewinn der Patientengruppe mit idiopathischer Uveitis bis Monat 6 wurde von einer statistisch signifikanten Reduktion der CRT begleitet, ausgehend von 501 $\mu$ m (SD=146) auf minimal 309 $\mu$ m (SD=53) (-192 $\mu$ m) ( $p<0,001$ ) (Tabelle 2) an Monat 1 während des 1.DEX-Zyklus. Ab Monat 3 kam es zu einer erneuten Zunahme der CRT, wobei die statistische Signifikanz bis Monat 6 ( $p<0,001$ ) erhalten blieb. In der Sakoidosegruppe wurde der statistisch signifikante Visusgewinn bis Monat 3 ebenfalls von einer statistisch signifikanten Reduktion der CRT bis Monat 3 begleitet. Hier reduzierte sich die CRT von 401 $\mu$ m (SD=103) auf minimal 320 $\mu$ m (SD=90) (-81 $\mu$ m) an Monat 1 ( $p=0,001$ ) (Tabelle 2) sowie Monat 3 im 1.DEX-Zyklus. Trotz fehlender statistisch signifikanter Visusgewinne in der Gruppe der assoziierten Systemerkrankungen, lag eine statistisch signifikante Reduktion der CRT an Monat 1 sowie Monat 3 vor, wobei sich die CRT ausgehend von 489 $\mu$ m (SD=136) auf minimal 315 $\mu$ m (SD=160) (-174 $\mu$ m) ( $p<0,001$ ) (Tabelle 2) im 1. DEX-Zyklus reduzierte. Der statistisch signifikante Visusgewinn der Birdshotpatienten an Monat 1 wurde von einer statistisch signifikanten Reduktion der CRT von 370 $\mu$ m (SD=142) auf minimal 311 $\mu$ m (SD=87) an Monat 1 (-59 $\mu$ m) ( $p=0,47$ ) (Tabelle 2) im 1.DEX-Zyklus begleitet. In den weiteren DEX-Zyklen kam es in dieser

Gruppe jedoch zu keinen weiteren statistisch signifikanten Reduktionen der CRT. Dagegen wiederholte sich der Trend des 1.DEX-Zyklus während des 2.DEX-Zyklus in den anderen Gruppen. Die besten CRT-Ergebnisse in der Gruppe der idiopathischen Uveitis im Gegensatz zu den Birdshotpatienten mit geringster CRT-Reduktion lassen sich sicherlich teilweise durch die Ausgangs-CRT erklären, da die höchste CRT in der Gruppe der idiopathischen Uveitis ( $501\mu\text{m}$ ) im Vergleich zu den Birdshotpatienten mit der niedrigsten Ausgangs-CRT ( $370\mu\text{m}$ ) gemessen wurde. Die Art der Basistherapie schien sich weiterhin auf die Wirksamkeit der DEX-Implantate hinsichtlich Reduzierung der CRT auszuwirken. Eine Basistherapie mit MTX oder MMF in Verbindung mit einer mittleren Anzahl von 3,3 (SD=1,9) DEX-Implantaten führte wiederholt zu einer statistisch signifikanten Reduzierung der CRT über 6 Monate (Tabelle 2). Patienten ohne Basistherapie in Kombination mit einer mittleren Anzahl von 2,4 (SD=1,6) DEX-Implantaten oder CSA-Basistherapie in Verbindung mit einer mittleren Anzahl von 2,94 (SD=1,9) DEX-Implantaten reagierten mit einer statistisch signifikanten CRT-Reduktion über 6 Monate innerhalb des 1.DEX-Zyklus (Tabelle 2). Im 2. und 3.DEX-Zyklus kam es bei nicht vorhandener Basistherapie oder unter CSA-Therapie zu einer statistisch signifikanten Reduktion der CRT über 3 Monate. Dagegen schienen orale Steroide keinen zusätzlichen positiven Effekt hinsichtlich CRT-Reduktion aufzuweisen, da es nahezu zu keiner statistisch signifikanten Reduktion der CRT unter Therapie mit oralen Steroiden in Kombination mit einer mittleren Anzahl von 2,4 (SD=1,3) DEX-Implantaten kam (Tabelle 2). Im Umkehrschluss lässt sich daraus folgern, dass DEX-Implantate eine orale Steroid sparende Wirkung aufweisen, wie dieses in der Literatur beschrieben wurde<sup>139</sup>.

Die mittlere Anzahl der DEX-Implantate sollte in Originalarbeit 4<sup>112</sup> nicht Ausschlag gebend gewesen sein ebenso wie die Ausgangs-CRT von  $464\mu\text{m}$  (SD=157) in der MTX und MMF-Gruppe,  $481\mu\text{m}$  (SD=134) ohne Basistherapie,  $453\mu\text{m}$  (SD=146) in der CSA-Gruppe und  $481\mu\text{m}$  (SD=134) in der oralen Steroid-Gruppe und somit vergleichbar war. Gleichwohl wissen wir aber auch, dass ein Makulaödem trotz ruhigem Uveitisbefund unter Basistherapie persistieren kann und häufig nur schlecht auf eine Systemtherapie anspricht. In dieser Situation scheinen DEX-Implantate ebenfalls eine gute Wirksamkeit aufzuweisen<sup>140,141</sup>.

Hinsichtlich Effektivität einer durchgeführten Steroidtherapie scheinen T17-Helferzellen eine wichtige Rolle innerhalb der adaptiven Immunantwort aufzuweisen und können für eine Steroidresistenz verantwortlich gemacht werden<sup>142</sup>. Deshalb kann eine auf T17-Helferzellen gerichtete Therapie durch zum Beispiel CSA zu einem verbesserten Ansprechen im Falle einer Steroidresistenz führen. Dieses mag teilweise unsere verbesserten Ergebnisse hinsichtlich Dauer der CRT-Reduktion durch eine Basistherapie mit MTX oder MMF sowie CSA im Gegensatz zu oralen Steroiden erklären.

In Originalarbeit 5<sup>113</sup> zeigte sich die niedrigste CRT bei Patient 1 nach 1 Monat mit  $233\mu\text{m}$

(-218µm) und bei Patient 2 mit 262µm (-58µm) sowie bei Patient 3 mit 243µm (-107µm) an Monat 2 (Tabelle 2). Die minimale CRT weist dabei bei allen 3 Patienten auf eine komplette Resorption des Makulaödems hin.

Ähnliche Ergebnisse mit maximal reduzierter CRT an Monat 1 oder 2 konnten in der Literatur erreicht werden<sup>131-133</sup> (Tabelle 2). Allerdings schien in der Literatur der Trend für ein höheres Restödem zu bestehen, je höher die Ausgangs-CRT war<sup>131,132</sup>.

**Tabelle 2:** CRT-Reduktion in µm unserer Patienten der Originalarbeiten 1 bis 5 nach DEX-Implantation im Vergleich zu Referenzen

	Publikation	CRT-Reduktion nach DEX-Implantation in µm	p-Wert	Zeitpunkt in Monaten	
<b>RVO</b>	<b>GENEVA<sup>1</sup></b>	-208	<0,001	3	
	<b>Originalarbeit 1<sup>109</sup></b>				
	VAV	-182	<0,001	2	
	ZVV	-390	0,001	2	
	<b>Originalarbeit 2<sup>110</sup></b>				
	ZVV niedriger Visus	-350	0,003	1	
	ZVV Kontrollgruppe	-319	<0,001	1	
	<b>Originalarbeit 3<sup>111</sup></b>				
	VAV-Gruppe gesamt	-179	<0,001	1	
	VAV-Gruppe 1	-197	<0,001	1	
	VAV-Gruppe 2	-166	<0,001	1	
	ZVV	-311	<0,001	3	
<b>Uveitis</b>	<b>HURON<sup>4</sup></b>	-99,4	≤0,004	2	
	<b>Originalarbeit 4<sup>112</sup></b>				
	DEX-Zyklus 1	-147	<0,001	1	
	DEX-Zyklus 2	-146	<0,001	1	
	DEX-Zyklus 3	-167	<0,001	1	
	DEX-Zyklus 4	-183	<0,001	1	
	DEX-Zyklus 5	-205	<0,001	1	
	DEX-Zyklus 6	-180	0,002	1	
	DEX-Zyklus 1: Idiopathische Uveitis	-192	<0,001	1	
	Sarkoidose	-81	0,001	1	
	Ass. Systemerkrankung	-174	<0,001		
	Birdshot	-59	0,47		
	DEX-Zyklus 1: MTX oder MMF	-152	<0,001	1	
	Keine Basistherapie	-143	<0,001	1	
	CSA	-166	<0,001	1	
	Orale Steroide	-131	0,003	1	
	<b>Zarranz-Ventura<sup>128</sup></b>	-202		1	
	<b>Tomkins-Netzer<sup>127</sup></b>	-190		1	
	<b>Originalarbeit 5<sup>113</sup></b>		-218		1
			-58		2
		-107		2	
<b>Kinderuveitisstudien:</b>					
- Sella <sup>132</sup>	-332	0,012	1		
- Tomkins-Netzer <sup>133</sup>	-219	0,01	2		
- Lei und Lam <sup>131</sup>	-181	0,0245	3		

### 4.1.3. Wirkdauer

Anfänglich wurde von einer Wirksamkeit der DEX-Implantate bis zu 6 Monaten ausgegangen. In der klinischen Routine zeigte sich jedoch sehr bald, dass Wiederbehandlungen häufig vor Ablauf der 6 Monate erforderlich waren. In Originalarbeit 1<sup>109</sup> erfolgten die Auswertungen nur bis einschließlich Monat 4, weil 39% der Patienten zwischen Monat 4 bis 6 wiederbehandelt wurden. Die MP erwies sich dabei als besonders wertvoll hinsichtlich Nachweis der Wirksamkeitsdauer, da Makulaödemrezidive häufig außerhalb der Fovea beginnen und somit nicht mittels Fernvisus und Nahvisus, die die foveale Funktion messen, nachgewiesen werden können. Die MP dagegen misst die retinale Sensitivität der zentralen 10° der Makula, so dass hierdurch Makulaödemrezidive außerhalb der Fovea frühzeitig abgebildet werden.

In der VAV-Gruppe zeigten sich in Originalarbeit 1<sup>109</sup> nur an Monat 2 statistisch signifikante Verbesserungen in der 40-Punkte-MP, zentralen 8-Punkte-MP sowie der Sektor-MP. Der Nahvisus verbesserte sich dagegen von Monat 1 bis 2 mit statistischer Signifikanz und für den Fernvisus und die CRT lagen statistisch signifikante Verbesserungen von Monat 1 bis Monat 4 vor. In der ZVV-Gruppe kam es zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung der 40-Punkte-MP nach DEX-Implantatbehandlung. Die zentrale 8-Punkte-MP verbesserte sich dagegen statistisch signifikant von Monat 1 bis 3, ebenso wie der Nahvisus und die CRT. Beim Fernvisus kam es von Monat 1 bis 2 zu statistisch signifikanten Verbesserungen. Insgesamt zeigten sich in der MP die besten Testergebnisse an Monat 2 und spiegelt somit die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von DEX-Implantaten wieder mit Wirksamkeitsmaximum innerhalb der ersten 2 Monate und darauffolgendem Wirksamkeitsabfall. Dieses wird ebenfalls durch die Literatur bestätigt<sup>101,102,143</sup>. In Originalarbeit 2<sup>110</sup> erfolgte eine Wiederbehandlung in 40% der Patienten mit niedrigem Ausgangsvisus im Mittel nach 7 Monaten (4 bis 9 Monate), wohingegen Patienten der Kontrollgruppe in 53,3% im Mittel nach 5,9 Monaten (5 bis 8 Monate) wiederbehandelt wurden. Eine frühzeitigere Wiederbehandlung hätte unter Umständen zu besseren Ergebnissen geführt. Gleiches muss für die Patienten von Originalarbeit 3<sup>111</sup> gesagt werden, da die VAV-Patienten mit einer mittleren DEX-Implantationsanzahl von 1,13 (SD=0,34) DEX-Implantaten innerhalb von 6 Monaten behandelt worden waren. Bei den ZVV-Patienten war ebenso wie in 87,1% der VAV-Patienten eine nur einmalige DEX-Implantation erfolgt. Interessanterweise schien bei den Uveitispatienten aus Originalarbeit 4<sup>112</sup> eine verlängerte Wirksamkeit der DEX-Implantate vorzuliegen, da eine mittlere Behandlungszeit von 10,3 Monaten (SD=5,4) zwischen dem 1. und 2.DEX-Zyklus sowie von 8,6 Monaten (SD=5,4) zwischen dem 2. und 3.DEX-Zyklus und 9,2 Monaten (SD=5,2) zwischen dem 3. und 4.DEX-Zyklus lagen. Analog zur BCVA sowie CRT konnten Gruppenunterschiede gesehen werden. Das längste Zeitintervall zwischen dem 1. und 2.DEX-Zyklus lag mit 12,5 Monaten (SD=7,8) bei den Sarkoidosepatienten vor sowie bei den Patienten mit CSA-Basistherapie von 13,4 Monaten (SD=6,3). Bei Zarranz-Ventura<sup>128</sup>

dagegen erfolgte die 2.DEX-Implantation im Durchschnitt 6,6 Monate (SD=1,9) und die 3.DEX-Implantation im Durchschnitt 11,0 Monate (SD=1,5) nach der 1.DEX-Implantation. Bei den Uveitiskindern<sup>113</sup> zeigte sich ebenfalls bei 2 von 3 Patienten eine verlängerte Wirksamkeit der DEX-Implantate von 1 sowie 2,5 Jahren.

Deutliche Unterschiede in der Wirksamkeitsdauer können dementsprechend vorhanden sein. Aussagen zum Wirksamkeitsbeginn von DEX-Implantaten bei RVO vor der 1.Monatskontrolle liegen in der Literatur ebenfalls vor<sup>117,144</sup>. Veritti et al. konnten demonstrieren, dass >65% der maximalen CRT-Reduzierung bereits nach 24h i.V. zur 3 Monatskontrolle nach DEX-Implantaten vorhanden war<sup>144</sup>. In Verbindung hiermit kam es bereits 1d nach DEX-Therapie zu einer statistisch signifikanten Visusverbesserung ( $p < 0.05$ ) und einer Abnahme von hyperreflektiven Foci innerhalb von 1 Woche.

#### **4.1.4. Glaskörpertrübungszustand - VH**

In der HURON-Studie<sup>4</sup> wurde im Gegensatz zu unserer Originalarbeit 4 als primäres Studienziel der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des VH auf 0 an Monat 2 bestimmt. Einschlusskriterium war ein VH von  $\geq 1,5+$ . Bei einem durchschnittlichen Ausgangs-VH von 2+ konnte dieser durch die DEX-Implantation in 46,8% auf einen VH von 0 an Monat 2 mit statistischer Signifikanz ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 3) gesenkt werden. Trotz leichter Zunahme des VH ab Monat 2 blieb dieser jedoch statistisch signifikant ( $p \leq 0,014$ ) in 33,8% der Augen bis zur 6 Monatskontrolle reduziert. Ähnlich hierzu zeigte sich in Originalarbeit 4<sup>112</sup> eine kumulative Responserate von 47,3% der Patienten (Tabelle 3) innerhalb des 1.DEX- Zyklus mit einer signifikanten Reduktion des VH um 2 Stufen oder auf 0 nach 1 oder 3 Monaten, wobei ein mittlerer Ausgangs-VH von 1,32+ (SD=0,76) bestanden hatte. Dieser Effekt konnte in 39% der Augen bis Monat 6 erhalten bleiben und wiederholte sich innerhalb des 2. bis 4.DEX- Zyklus. Dabei konnte die höchste signifikante VH-Reduktion mit 64% an Monat 3 (Tabelle 3) innerhalb des 2.DEX-Zyklus gemessen werden. Im Gegensatz hierzu fand Zarranz-Ventura et al<sup>128</sup> eine signifikante VH-Reduktion in 88% der Augen mit Vitritis nach 12 Monaten (Tabelle 3). Hierzu muss allerdings gesagt werden, dass die in diese Studie eingeschlossenen Patienten in 47,5% eine milde Vitritis  $\geq 0,5+$  aufwiesen und bei 1/3 der Patienten der VH  $< 1,5+$  betrug. Bei unseren Patienten bestand dagegen einen Ausgangs-VH von 0,5+ bis 2+ in 62,5% sowie von 0,5+ bis 4+ in 67,9% der Augen auf. In Tomkins-Netzers Studie<sup>127</sup> zeigten 42% der Augen eine Vitritis unterschiedlichen Ausmaßes. An Monat 1 stieg die Anzahl der Augen mit einem VH von 0 von 58% auf 83% (+25%) an und blieb stabil bis zur 6 Monatskontrolle (85%) (Tabelle 3). Danach kam es zu einer erneuten Reduktion auf 53% der Augen mit einem VH von 0 bis zur 12 Monatskontrolle, so dass zu diesem Zeitpunkt geringfügig mehr Augen eine Vitritis aufwiesen als zu Studienbeginn. In einer Vor-Publikation aus der Charité- Augenklinik sowie der Ludwig-Maximilian-Universität München<sup>138</sup> konnte bei 84 Augen der Anteil an Augen mit einem VH

von 0 von 19% auf 60,7% statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) an Monat 1 durch eine einmalige DEX-Implantation erhöht werden. Dieser Anteil steigerte sich auf 65% an Monat 3 (Tabelle 3), um dann bis Monat 6 auf 54% abzufallen bei jedoch zu allen Untersuchungszeitpunkten bestehender statistischer Signifikanz<sup>138</sup>. Allerdings wiesen auch in dieser Studie der Großteil der Patienten einen VH zwischen 1+ und 1,5+ auf.

**Tabelle 3:** VH-Reduktion unserer Patienten der Originalarbeiten 1 bis 5 nach DEX-Implantation im Vergleich zu Referenzen

	Publikation	VH-Reduktion nach DEX-Implantation	p-Wert	Zeitpunkt in Monaten
Uveitis	HURON <sup>4</sup>	46,8% VH 0	<0,001	2
	<b>Originalarbeit 4<sup>112</sup></b>			
	DEX-Zyklus 1	47,3% VH auf 0 oder um 2 Stufen		1 und 3
	DEX-Zyklus 2	64% VH auf 0 oder um 2 Stufen		3
	Zarranz-Ventura <sup>128</sup>	88% VH auf 0 oder um 2 Stufen		12
	Tomkins-Netzer <sup>127</sup>	85% VH 0		6
	Pleyer <sup>138</sup>	65% VH 0	<0,001	3

## 4.2. Sicherheit von DEX-Implantaten unter klinischen Bedingungen

### 4.2.1. Augeninnendrucksteigerung - IOP

IOP-Erhöhungen sowie Kataraktentwicklung stellen die häufigsten Komplikationen von Steroiden am Auge dar. Weil in der GENEVA-Studie ebenso wie in der HURON-Studie Glaukompatienten ausgeschlossen wurden, wobei das Glaukom den häufigsten okulären Risikofaktor zur Entstehung eines RVO's darstellt, muss hierüber gesondert gesprochen werden. Gleichzeitig wurde das mögliche Nebenwirkungsspektrum im Vorfeld zu Originalarbeit 5<sup>113</sup> heftig von der Ethikkommission diskutiert, so dass neben dem Nutzen von DEX-Implantaten auch eine genaue Risikoanalyse erfolgen soll.

Der steroidinduzierte, okuläre Hypertonus wurde erstmalig 1950 durch McLean beschrieben<sup>145</sup>. Seitdem wurden ein anteriorer und ein posteriorer Eliminierungsweg von intravitreal applizierten Steroiden gefunden. Beim anterioren Weg erfolgt diese mit dem Kammerwasser über das Trabekelmaschenwerk. Beim posterioren Weg kommt es dagegen zu einer Permeation der Steroide in die retinalen und choroïdalen Gefäße über die Blut-Retina-Schranke<sup>146</sup>. In diesem Zusammenhang ist bekannt, dass die Hochregulierung der Myocilin Gene des trabekulären Maschenwerkes zum Steroid induzierten okulären Hypertonus führen. Weitere unterschiedliche Mechanismen werden vermutet, die zur Dysfunktion des trabekulären Maschenwerkes durch Steroide führen. Es konnte eine Anhäufung von extrazellulärer Matrix, eine Inhibition von unterschiedlichen trabekulären Maschenwerksfunktionen, sowie eine Veränderung des trabekulären Zytoskeletons sowie von Zelladhäsionsmolekülen gefunden werden<sup>146,147</sup>.

In der GENEVA-Studie<sup>1</sup> traten die meisten IOP-Steigerungen nach 2 Monaten auf. Dabei zeigten sich zu diesem Zeitpunkt eine IOP-Erhöhung auf  $\geq 35\text{mmHg}$  in 3% der Augen und auf  $\geq 25\text{mmHg}$  in 15% der Augen. Ebenfalls wiesen 15% der Patienten eine IOP-Erhöhung um  $\geq 10\text{mmHg}$  im Vergleich zum Ausgangswert auf. Bei 7 Augen wurde eine IOP senkende Operation erforderlich (0,84%) (Tabelle 4). In den meisten Fällen kam es jedoch zu einer erneuten IOP Normalisierung bis zur 6 Monatskontrolle. Vergleichbare IOP-Steigerungszahlen traten ebenfalls an Monat 2 im 2.DEX-Zyklus auf. Dieses konnte durch unsere Originalarbeit 1<sup>109</sup> bestätigt werden. Hier zeigte sich ebenfalls mit  $22\text{mmHg}$  der höchste gemessene mittlere IOP an Monat 2 im Studienverlauf. Dabei wiesen 33,3% der Augen an Monat 2 eine IOP Steigerung auf  $\geq 25\text{mmHg}$  auf (Tabelle 4), was die Zahlen der GENEVA-Studie<sup>1</sup> übertrifft. Allerdings konnten in unserer Originalarbeit 1<sup>109</sup> auch Patienten mit gut kontrolliertem Glaukom eingeschlossen werden. Dieses war in 30,4% der Fall. Zusätzlich erfolgte eine neuroprotektive antiglaukomatöse Therapie in 39,1% der Augen ohne bestehendes Glaukom. Eine IOP-Steigerung von  $\geq 10\text{mmHg}$  trat im Studienverlauf in 19,1% der Augen auf (Tabelle 4). Bei einem Patienten mit Engwinkelsituation stieg der IOP an Monat 1bis auf  $45\text{mmHg}$  an. Eine IOP-Kontrolle gelang mit antiglaukomatösen Augentropfen und oralen Karboanhydrasehemmern. Aufgrund der IOP-Steigerung nach DEX-Implantation musste die antiglaukomatöse Therapie in 44,4% der Augen mit vorbestehender antiglaukomatöser Therapie intensiviert werden, konnte aber auch teilweise wieder abgesetzt werden, so dass zu Studienende weniger Patienten mit einer antiglaukomatösen Therapie behandelt wurden als zu Studienbeginn.

In Originalarbeit 2<sup>110</sup> kam es ebenfalls an Monat 2 zu den höchsten gemessenen mittleren Augeninnendrücken mit nachfolgender Normalisierung. Glaukompatienten wurden ebenfalls in diese Arbeit eingeschlossen. Eine IOP-Steigerung auf  $\geq 25\text{mmHg}$  konnte in 20% der Augen gemessen werden (Tabelle 4) und lag damit zwischen den Prozentzahlen der GENEVA-Studie<sup>1</sup> (15%) und Originalarbeit 1<sup>109</sup> (33,3%). Ein IOP-Anstieg um  $\geq 10\text{mmHg}$  wurde in 13,3% der Augen gemessen (Tabelle 4) und lag damit sowohl unter den Ergebnissen der GENEVA-Studie<sup>1</sup> als auch von Originalarbeit 1<sup>109</sup>. Bei 3 Patienten aus Originalarbeit 2<sup>110</sup> kam es im Studienverlauf zu einer IOP-Dekompensation auf 35 bis  $40\text{mmHg}$ . Wobei einer der Patienten ein rubeotisches Sekundärglaukom bei ZVV aufwies, so dass die IOP-Dekompensation sicherlich nicht auf die DEX-Therapie sondern hierauf zurückzuführen ist. Natürlicherweise besteht beim ZVV ein deutlich höheres Risiko ein rubeotisches Sekundärglaukom zu entwickeln als dieses beim VAV der Fall ist. Dagegen wiesen ZVV-Patienten aus Originalarbeit 3<sup>111</sup> zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante IOP-Steigerungen auf. Bei den VAV-Patienten kam es an Monat 1 und 3 zu statistisch signifikanten IOP-Steigerungen (Tabelle 4), die sich jedoch bis Monat 6 normalisierten. Zwischen den IOP's der DEX- und Ranibizumabgruppen konnte nur an Monat 3 ein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der VAV-Gruppe gemessen werden. Hierzu muss allerdings gesagt werden, dass in Originalarbeit 3<sup>111</sup> keine



IOP-Messungen an Monat 2 erfolgten. Unsere Originalarbeiten 1<sup>109</sup> und 2<sup>110</sup> ebenso wie die GENEVA-Studie<sup>1</sup> weisen darauf hin, dass bei RVO-Patienten eine IOP-Kontrolle an Monat 2 nach DEX-Implantation sinnvoll ist, auch wenn IOP-Steigerungen meistens nur passager auftreten. Genauere Aussagen über IOP-Steigerungen nach DEX-Implantationen erlaubt die SAFODEX-Studie<sup>148</sup>, die Inzidenz und Risikofaktoren für okuläre Hypertension nach 1.000 DEX-Implantationen bei Patienten mit RVO (34%), diabetischem Makulaödem (30%), Irvine Gass (17%), Uveitis (14%) sowie anderen Ursachen (5%) untersuchte<sup>148</sup>. Ein vorbestehendes Offenwinkelglaukom oder okuläre Hypertonie war in 14% der 361 behandelten Patienten (421 Augen) bekannt. Innerhalb des Studienverlaufes kam es bei 20% der Augen zu einer IOP-Steigerung auf  $\geq 25$ mmHg sowie in 6% auf  $\geq 35$ mmHg. In 27% der Augen kam es zu einer IOP-Erhöhung von  $\geq 10$ mmHg im Studienverlauf (Tabelle 4). Der %-Satz an Patienten mit IOP-Steigerung auf  $\geq 25$ mmHg entspricht Originalarbeit 2<sup>110</sup>, wobei die IOP-Steigerung von  $\geq 10$ mmHg Originalarbeit 1<sup>109</sup> und 2<sup>110</sup> deutlich übertreffen. Glaukompatienten mit 2fach oder 3fach antiglaukomatöser Therapie wiesen in der SAFODEX-Studie<sup>148</sup> eine hohe Steroidresponse auf, so dass eine Glaukomoperation in  $< 1\%$  der Gesamtaugen erforderlich wurde (Tabelle 4). Weitere Risikofaktoren für eine Steroidresponse waren jüngeres Alter, männliches Geschlecht, Typ 1 Diabetes mellitus, RVO und Uveitis. Dieses entspricht den von Kiddee<sup>146</sup> gefundenen Risikofaktoren innerhalb eines Reviews mit 129 eingeschlossenen Publikationen. Analog zur GENEVA-Studie<sup>1</sup> und Originalarbeit 1<sup>109</sup> und 2<sup>110</sup> traten in der SAFODEX-Studie<sup>148</sup> die meisten IOP-Erhöhrungen an Monat 2 auf, wobei offensichtlich kein kumulatives Risiko für Patienten mit früher Wiederbehandlung nach 3 oder 4 Monaten bestand. In der SHASTA-Studie<sup>149</sup>, in der RVO Patienten mit 2 bis 9 DEX-Implantaten behandelt wurden, stieg die Anzahl erforderlicher inzisionaler Glaukomoperationen auf 1,7% an (Tabelle 4). Wiederholte DEX-Implantationen führten in dieser Studie zu einer IOP-Erhöhrung auf  $\geq 25$ mmHg in 33,7%, sowie auf  $\geq 35$ mmHg in 9,4% bei einem IOP-Anstieg um  $\geq 10$ mmHg in 32,6% (Tabelle 4) und übersteigen damit die Zahlen der SAFODEX-Studie<sup>148</sup>. In Originalarbeit 4 fielen die IOP-Steigerungen bei wiederholten DEX-Implantationen geringer aus. Ein IOP-Anstieg auf  $\geq 25$ mmHg trat nur in 4,5% der Augen auf und auf  $\geq 35$ mmHg in 1,8% der Augen, wobei Patienten mit IOP-Anstiegen auf  $\geq 35$ mmHg keine erneute DEX-Implantation erhielten (Tabelle 4). Ein IOP-Anstieg um  $\geq 10$ mmHg trat in 8,2% zur 1 Monatskontrolle, in 4,6% zur 3 Monatskontrolle und in 1,8% zur 6 Monatskontrolle innerhalb des 1 DEX-Zyklus auf. Im 2. DEX-Zyklus kam es in 3,8% zur 1 und 3 Monatskontrolle sowie 2,6% zur 6 Monatskontrolle zu IOP-Steigerungen um  $\geq 10$ mmHg (Tabelle 4). Damit liegen die IOP-Steigerungen unter wiederholten DEX-Implantationen bei Uveitispatienten aus Originalarbeit 4<sup>112</sup> noch unter den Zahlen der HURON-Studie<sup>4</sup>. In der HURON-Studie<sup>4</sup> kam es in 4% der Augen zu einer IOP-Steigerung auf  $> 35$ mmHg und 7,1% der Augen entwickelten einen IOP von  $> 25$ mmHg nach DEX-Implantation (Tabelle 4).

Bei <23% der Augen wurde eine IOP senkende Therapie erforderlich, wobei in 8% der Augen mehr als eine antiglaukomatöse Therapie erforderlich wurde (Tabelle 4). Zarranz-Ventura<sup>128</sup> berichtete dagegen über IOP-Steigerungen um  $\geq 10$ mmHg in 30% der Augen zur 3 Monatskontrolle (Tabelle 4). Dabei verblieb der mittlere IOP ebenso wie in Tomkins-Netzers Studie<sup>127</sup> und Originalarbeit 4<sup>112</sup> jedoch innerhalb normaler Grenzen. Glaukomchirurgische Eingriffe wurden nur in Zarranz-Venturas Studie<sup>128</sup> in 2,4% der Augen erforderlich (Tabelle 4), wobei hier gegebenenfalls unterschiedliche nationale Behandlungsstrategien eine Rolle spielen. In der bereits erwähnten Vorgängerstudie der Charité und LMU München<sup>138</sup> fand sich insbesondere eine statistisch signifikante ( $p=0,003$ ) IOP-Erhöhung bei den Uveitis intermedia Patienten im Gegensatz zu den Uveitis posterior Patienten. Dabei entsprach die Gesamtzahl der Patienten mit IOP-Steigerung auf  $\geq 25$ mmHg (16%) sowie auf  $\geq 35$ mmHg (4%) (Tabelle 4) in etwa den Zahlen der SAFODEX-Studie<sup>138,148</sup>. Aus der HURON-Studie<sup>4</sup> ergeben sich bei den Uveitispatienten im Gegensatz zu den RVO-Patienten keine klaren Hinweise auf besonders hohe IOP-Anstiege an Monat 2. Diesbezüglich können aus den meisten anderen DEX-Uveitisstudien keine weiteren Schlüsse gezogen werden, da die Kontrollintervalle sich häufig auf 1, 3 sowie 6 Monatskontrollen beschränken (Originalarbeit 4<sup>112</sup>, Zarranz-Ventura<sup>128</sup>, Pleyer<sup>138</sup>).

Weder die SAFODEX-Studie<sup>148</sup>, SHASTA-Studie<sup>149</sup>, Originalarbeit 4 noch die MEAD-Studie<sup>150</sup>, in der Patienten mit diabetischem Makulaödem mit wiederholten DEX-Implantationen innerhalb von 3 Jahren behandelt wurden, weisen auf kumulative Effekte von wiederholten DEX-Implantationen hinsichtlich IOP-Entwicklung hin.

Dieses scheint ein wesentlicher Vorteil im Vergleich zu den Fluocinolonimplantaten zu sein, die auf einer 3-jährigen Abgabe von Fluocinolon basieren. In der Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST)-Studie<sup>151</sup> wurde in 40% der mit Fluocinolonimplantaten behandelten Augen eine Glaukom-OP im Gegensatz zu 2% der nicht behandelten Augen erforderlich (Tabelle 4). Dabei zeigte sich eine doppelt so hohe IOP-Erhöhrungsrate von  $\geq 10$ mmHg in 67% der behandelten Augen (Tabelle 4) im Vergleich zur SHASTA-Studie<sup>149</sup>.

Die Fluocinolonimplantatstudie versus Standardtherapie bei nicht infektiöser Uveitis posterior konnte die hohen erforderlichen Glaukom-OP-Zahlen der MUST-Studie<sup>151</sup> nur teilweise bestätigen<sup>152</sup>. In dieser Studie wurde eine Glaukom-OP in 21,1% der Fluocinolon behandelten Augen erforderlich im Gegensatz zu 2,7% der mit Standardtherapie versorgten Augen (Tabelle 4). Das hohe Nebenwirkungspotential von Fluocinolon hinsichtlich Glaukom- und Kataraktentwicklung ist vermutlich auf die hohe Lipophilität des Fluocinolons zurückzuführen, weil die Bindung von Steroiden an das Trabekelmaschenwerk und die Linse von der Lipophilität des Steroids abhängig ist. Dabei ist die Lipophilität von Fluocinolon höher als die von Triamcinolon und diese wiederum höher als die des Dexamethasons<sup>146,152</sup>.

Eine Studie von Arcinue et al<sup>154</sup> bestätigt beim Vergleich von Fluocinolon- und DEX-Implantaten die vergleichbare Effektivität beider Implantate bei erheblich höherem Nebenwirkungspotential der Fluocinolonimplantate bei Patienten mit nicht infektiöser Uveitis. In dieser Studie wurde die Rezidivrate pro 100 Personenmonate bestimmt, wobei die Rezidivrate für Fluocinolonimplantate 1,7 und für DEX-Implantate 0,5 pro 100 Personenmonate betrug. Fluocinolonimplantataugen wiesen hierbei ein 3,16-fach höheres Risiko auf ein Rezidiv zu erleiden als DEX-Implantataugen. Dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant und kann auch durch den Schweregrad der intraokularen Entzündung der Fluocinolonimplantatgruppe bedingt sein. Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Verbesserung der intraokularen Entzündung und des BCVA gesehen werden. Bei dementsprechend vergleichbarer Wirksamkeit benötigte kein Auge der DEX-Implantatgruppe eine zusätzliche Glaukommedikation, Glaukom-OP oder Glaukomlaser im Gegensatz zu 44% der Fluocinolonimplantatgruppe<sup>154</sup> ( $p = 0,02$ ) (Tabelle 4).

Jüngeres Alter und Uveitis wurden bereits als Risikofaktoren für einen steroidinduzierten okulären Hypertonus erwähnt. Gleichzeitig ist bekannt, dass Kinder häufiger, schneller und mit höheren IOP's als Erwachsene mit einem okulären Hypertonus auf eine Steroidtherapie reagieren<sup>147,155</sup>, wobei Kinder unter 6 Jahren offensichtlich besonders stark hiervon betroffen sind<sup>157</sup>. Dabei ist zu beachten, dass die normale IOP-Lage bei Kindern unter 12 Jahren niedriger als bei Erwachsenen liegt<sup>157,158</sup>. In unserer Originalarbeit 5<sup>113</sup> wiesen alle 3 pädiatrischen Patienten unter DEX-Therapie einen steroidinduzierten Hypertonus auf, wobei Patient 3 nach der Klassifikation von Becker als high Responder und Patient 1 sowie 2 als mittlere Responder gewertet werden können<sup>159</sup> (Tabelle 4). Bei allen 3 Patienten kam es jedoch ohne chirurgische Intervention unter antiglaukomatöser Therapie zu einer Normalisierung der IOP-Lage bis Monat 6. Unsere 100%-ige Steroidrespondderate ist gegebenenfalls auf die geringe Gruppengröße zurückzuführen. Zusätzlich mag das geringere okuläre Verteilungsvolumen von pädiatrischen Augen eine Rolle spielen. Im Gegensatz zu unserer Originalarbeit 5<sup>113</sup> befanden sich in Tomkins-Netzers DEX-Studie<sup>133</sup> bei pädiatrischen Uveitispatienten 10 Augen (45,5%) mit bekannter Steroidresponse. Während des 1.DEX-Zyklus entwickelten 4 der bekannten Steroidresponder und ein weiterer Patient einen IOP >21 mmHg, wovon 4 Patienten einen IOP >25mmHg aufwiesen (Tabelle 4). Bei 1 Patienten wurde eine Revision des bereits vorhandenen Filterkissens erforderlich. Im 2.DEX-Zyklus kam es bei 2 bekannten Steroidrespondern zu einem IOP-Anstieg >25mmHg. Insgesamt betrug die IOP-Steigerungsrate 0,21/Augenjahr (Tabelle 5). In Sellas Studie<sup>132</sup> befanden sich ebenfalls 2 bekannte Steroidresponder (14,3%). Einer der beiden Steroidresponder und ein weiterer Patient entwickelten im Studienverlauf einen IOP >25mmHg (Tabelle 4) der ausreichend mit topischer antiglaukomatöser Therapie behandelt werden konnte. Weiterhin konnte eine erwartete Steroidresponse nach wiederholten DEX-Implantationen bei JIA assoziierten

Uveitispatienten mit einem Durchschnittsalter von 17,5 Jahren (SD=6,7; 11-24 Jahre) nicht bestätigt werden<sup>160</sup>. Die Ergebnisse von Tomkins-Netzer<sup>133</sup> und Sella<sup>132</sup> hinsichtlich Steroidrespondern unter DEX-Therapie bei pädiatrischen Patienten erscheinen zwar ermutigend, aber in Anbetracht der bekannten Literatur und unserer eigenen Erfahrungen, würden wir eher von DEX-Implantationen bei pädiatrischen Patienten mit bekanntem Glaukom oder Steroidresponse abraten. Unter Uveitisspezialisten gelten ein bekanntes Glaukom unter 2fach-Therapie sowie Aphakie zu den häufigsten Kontraindikationen von DEX-Implantationen<sup>161</sup>.

**Tabelle 4:** IOP-Steigerung unserer Patienten der Originalarbeiten 1 bis 5 nach DEX-Implantation im Vergleich zu Referenzen

	Publikation	Behandlung	IOP-Steigerung ≥35mmHg in %	IOP-Steigerung ≥25mmHg in %	IOP-Steigerung um ≥10mmHg in %	p-Wert	Erforderliche Glaukom-OP in %	höchster IOP in Monaten	
RVO	GENEVA <sup>1</sup> (6Mo)	DEX	3	15	15		0,84	2	
	Originalarbeit 1 <sup>109</sup>	DEX		33,3	19,1			2	
	Originalarbeit 2 <sup>110</sup>	DEX	10	20	13,3			2	
	Originalarbeit 3 <sup>111</sup>								
	VAV-Gruppe gesamt	DEX				0,042 0,01		1 3	
	VAV-Gruppe 1	DEX				0,012 0,036		1 3	
	VAV-Gruppe 2	DEX				0,049		3	
RVO, DMÖ, Uveitis, Irvine Gass, weitere	SHASTA <sup>149</sup>	DEX	9,4	33,7	32,6		1,7		
	SAFODEX <sup>148</sup>	DEX	6	20	27		<1	2	
Uveitis	HURON <sup>4</sup>	DEX	4	7,1					
	Originalarbeit 4 <sup>112</sup>	DEX	1,8	4,5					
	DEX-Zyklus 1 DEX-Zyklus 2				8,2 3,8	<0,001		1 1	
	Zarranz-Ventura <sup>128</sup>	DEX			30		2,4	3	
	Tomkins-Netzer <sup>127</sup>	DEX							
	Pleyer <sup>138</sup>	DEX	4	16					
	MUST <sup>151</sup>	Fluocinolon Kontrolle			67		40 2		
	Pavesio <sup>152</sup>	Fluocinolon Standardtherapie					21,1 2,7		
	Arcinue <sup>153</sup>	Fluocinolon DEX	Glaukombehandlung: 44% Glaukombehandlung: 0%						
	Originalarbeit 5 <sup>113</sup>	DEX	1/3 Auge	3/3 Augen	3/3 Augen				
	Lei und Lam <sup>131</sup>	DEX			3/4 Augen				
	Tomkins-Netzer <sup>133</sup> Kinderuveitisstudie	DEX		4/10 Steroidresponder	Risiko für IOP-Steigerung: 0,21/Augenjahr				
Sella <sup>132</sup>			2/14 Augen						

#### 4.2.2. Kataraktentwicklung

Ebenso wie der steroidinduzierte okuläre Hypertonus muss die durch Steroide induzierte Katarakt gesondert betrachtet werden, da eine Katarakt-OP bei RVO Patienten zwar ein erneutes MÖ bedingen kann aber relativ einfach durchzuführen ist. Dagegen ist die Katarakt-OP bei Uveitispatienten häufig mit chirurgischen und postoperativen Herausforderungen verbunden. Allerdings kann eine präoperativ durchgeführte DEX-Implantation an Uveitisaugen bei bereits geplanter Katarakt-OP zu einer verbesserten postoperativen Befundruhe führen<sup>162</sup>. Natürlich kann Entsprechendes auch durch eine gleichzeitige Katarakt-OP sowie DEX-Implantation erreicht werden<sup>163,164</sup>. Dieses würde jedoch nicht finanziell ersetzt werden unter der nationalen Gesetzgebung.

In der GENEVA-Studie<sup>1</sup> betrug die Zunahme der Katarakt 7,3% in der DEX-Implantationsgruppe im Vergleich zu 4,5% in der Scheininjektionsgruppe (Tabelle 5). In der GENEVA-Extensionsstudie<sup>114</sup> stieg die Zunahme der Katarakt auf 29,8% in der Wiederbehandlungsgruppe und auf 10,5% in der verzögerten Behandlungsgruppe an, wobei bereits in 80,1% der wiederbehandelten Patienten und in 74,7% der Patienten mit verzögertem Behandlungsbeginn eine Katarakt vorbestanden hatte (Tabelle 5). Zur Objektivierung des Linsenstatus wurde in Originalarbeit 1<sup>109</sup> die Linse mittels LOCS-Tafeln<sup>108</sup> beurteilt. Hier zeigte sich unter einer 1xigen DEX-Implantation eine leichte Zunahme der Katarakt in 35% der phaken Patienten (Tabelle 5). Dieses übertrifft gering die Daten der GENEVA-Extensionsstudie<sup>107</sup> wie auch der HURON-Studie<sup>4</sup>. In der HURON-Studie<sup>4</sup> zeigte sich eine Kataraktentwicklungsrate in 15% der DEX-Implantationsgruppe sowie in 7% in der Scheininjektionsgruppe, wobei vor Studienbeginn eine Kataraktrate von 32% in der DEX-Implantationsgruppe und von 49% in der Scheininjektionsgruppe vorgelegen hatte (Tabelle 5). Damit lag die vorbestehende Kataraktrate deutlich unter der GENEVA-Extensionsstudie<sup>114</sup>, was vermutlich mit dem höheren Lebensalter bei RVO-Patienten zusammenhängt. Während des Studienverlaufes der HURON-Studie<sup>4</sup> wurde eine Katarakt-OP bei 1 DEX-Implantationsauge (0,65%) und bei 2 Scheininjektionsaugen (2,63%) durchgeführt (Tabelle 5). Hinsichtlich der Kataraktentwicklungsrate in der Scheininjektionsgruppe muss hinzugefügt werden, dass auch eine unkontrollierte Entzündung ein hohes Risiko der Kataraktentwicklung trägt. Im Gegensatz zum fehlenden kumulativen Effekt wiederholter DEX-Implantationen hinsichtlich IOP-Entwicklung scheint jedoch ein kumulatives Risiko hinsichtlich Kataraktentwicklung vorzuliegen. In unserer Originalarbeit 4<sup>112</sup> fand sich zu Studienbeginn nahezu eine Gleichverteilung zwischen pseudophaken (51,4%) und phaken (48,6%) Uveitisaugen (Tabelle 5). Nach dem 2.DEX-Zyklus erfolgten die meisten Katarakt- OP's bei unseren Patienten, so dass vor dem 4.DEX-Zyklus die Anzahl der pseudophaken Augen auf 93% anstieg (Tabelle 5). Dieses war vergleichbar mit den Fluocinolonimplantat-Studien. In der MUST-Studie<sup>151</sup> wurde eine Katarakt-OP in 93% der mit Fluocinolonimplantat versorgten Uveitisaugen erforderlich im

Gegensatz zu 20% der phaken nicht implantierten Augen ( $p < 0,01$ ) (Tabelle 5). Diese Zahlen sind ebenfalls vergleichbar mit den Katarakt-OP-Zahlen der Fluocinolonimplantat versus Standardtherapiestudie bei Uveitis<sup>152</sup>. Hier wurde eine Katarakt-OP in 87,8% der mit Fluocinolonimplantat versorgten Augen erforderlich im Gegensatz zu 19,3% der Augen unter Standardtherapie<sup>152</sup> (Tabelle 5).

Allerdings erstreckte sich Originalarbeit 4<sup>112</sup> über 5 Jahre, so dass die Kataraktentwicklung vermutlich aus einer Kombination aus wiederholten DEX-Implantaten, der uveitischen Grunderkrankung und dem mittleren Lebensalter von 56,6 Jahren zu erklären ist. Im Gegensatz zu Originalarbeit 4 fand Zarranz-Ventura<sup>128</sup> lediglich einen Anstieg an pseudophaken Uveitisaugen von 51,2% auf 56,1% nach ca 3 Jahren (Tabelle 5). Tomkins-Netzer<sup>127</sup> berichtete ebenfalls über eine geringe Kataraktentwicklung unter wiederholten DEX-Implantationen bei Uveitis, jedoch ohne genaue Prozentzahlen. Das bessere Nebenwirkungsprofil von wiederholten DEX-Implantationen im Gegensatz zu Fluocinolonimplantaten entspricht eher den Ergebnissen von Arcinue<sup>154</sup>, der eine Progression der Linsentrübung in 50% der mit DEX-Implantaten versorgten Uveitisaugen im Gegensatz zu 100% der mit Fluocinolonimplantat versorgten Augen fand. Damit wiesen die Patienten der Fluocinolonimplantatgruppe ein 4,7fach höheres Risiko auf eine Kataraktprogression zu erleiden als die Patienten der DEX-Implantatgruppe ( $p = 0,04$ ) (Tabelle 5). Dazu muss allerdings gesagt werden, dass der Nachbeobachtungszeitraum in dieser Studie nur 6 Monate bis 2 Jahre betrug. Auch in der SHASTA-Studie<sup>149</sup> fand sich ein besseres Nebenwirkungsprofil hinsichtlich Kataraktentwicklung. Hier wurde eine Katarakt-OP in 35,9% der phaken RVO-Augen nach 2 bis 9 DEX-Implantaten erforderlich (Tabelle 5). In der MEAD-Studie wurde in 85% der phaken diabetischen Patienten eine Katarakt vorbeschrieben<sup>143</sup>. Diese nahm in 67,9% der phaken Patienten während des Studienverlaufes zu, so dass eine Katarakt-OP in 59,2% der phaken Augen durchgeführt wurde (Tabelle 5). Diese erfolgte bei den meisten Patienten nach 1,5 bis 2,5 Jahren. Aus den genannten Daten lässt sich schließen, dass eine 1 einmalige DEX-Implantation ein geringes Risiko der Kataraktinduktion aufweist. Wenn dagegen wiederholte DEX-Implantationen durchgeführt werden, steigt das Risiko der Kataraktentwicklung deutlich an.

In Originalarbeit 5<sup>113</sup> führte die 1xige DEX-Implantation bei den pädiatrischen Patienten zu keinerlei Induktion oder Progression einer Katarakt. In den jedoch zuvor veröffentlichten retrospektiven pädiatrischen Studien zeigten sich teils ein Neuauftreten bzw. Progression einer vorbestehenden Katarakt nach einer einmaligen DEX-Implantation<sup>130-133</sup> (Tabelle 5), so dass dieses Risiko bei Kindern und Jugendlichen nicht vollständig vernachlässigt werden kann.

**Tabelle 5:** Kataraktentwicklung unserer Patienten der Originalarbeiten 1 bis 5 nach DEX-Implantation im Vergleich zur Literatur

	Publikation	Behandlung	Vorbestehende Katarakt in %	Zunahme der Katarakt in %	Pseudophakie baseline in %	Pseudophakie Studienverlauf in %	Erforderliche Katarakt-OP in %	Zeitpunkt Katarakt-OP	p-Wert
RVO	<b>GENEVA<sup>1</sup></b> (6Mo) Scheininjektionsgruppe	DEX Kontrolle		7,3 4,5					
	<b>GENEVA<sup>114</sup></b> (12Mo) Scheininjektionsgruppe	DEX DEX	80,1 74,7	29,8 10,5					
	<b>Originalarbeit 1<sup>109</sup></b>	DEX		35					
	<b>SHASTA<sup>149</sup></b>	DEX					35,9	nach 2-9x DEX	
DMÖ	<b>MEAD<sup>150</sup></b>	DEX	85	67,9			59,2	1,5-2,5 Jahre	
Uveitis	<b>HURON<sup>4</sup></b> Scheininjektionsgruppe	DEX		15 7			0,65 2,63		
	<b>Originalarbeit 4<sup>112</sup></b>	DEX			51,4	93	41,6	nach 2-3x DEX	
	<b>Zarranz-Ventura<sup>128</sup></b>	DEX			51,2	56,1	4,9	3 Jahre	
	<b>MUST<sup>151</sup></b>	Fluocinolon Kontrolle					93 20		<0,01
	<b>Pavesio<sup>152</sup></b>	Fluocinolon Standardtherapie					87,8 19,3		
	<b>Arcinue<sup>153</sup></b>	Fluocinolon DEX		100 50	4,7fach erhöhtes Risiko der Kataraktentwicklung in Fluocinolon versus DEX-Gruppe				p=0,04
	<b>Originalarbeit 5<sup>113</sup></b>	DEX	1/3 Augen	0/3 Augen					
	<b>Bratton<sup>130</sup></b>	DEX		5/14 Augen			1 Auge		
	<b>Lei und Lam<sup>131</sup></b>	DEX	1/4 Augen	2/4 Augen			1 Auge		
	<b>Sella<sup>132</sup></b>	DEX	1/14 Augen	3/14 Augen				nach 1-2x DEX	
	<b>Tomkins-Netzer<sup>133</sup> Kinderuveitisstudie</b>	DEX		3/22 Augen				nach 1-2x DEX	



## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Insgesamt spiegelt diese Habilitationsschrift die klinische Entwicklungsgeschichte von DEX-Implantaten seit 2010 wieder. Unsere Originalarbeiten 1 bis 5 belegen eine gute Wirksamkeit von DEX-Implantaten bei der Behandlung des Makulaödems aufgrund eines RVO's sowie bei Uveitispatienten, sofern keine makuläre Ischämie vorliegt. Dabei führte auch die wiederholte DEX-Implantation zu repetitiv guten Ergebnissen von BCVA-Verbesserung sowie CRT-Reduktion bei den Uveitispatienten ebenso wie in der Literatur bei den RVO-Patienten. Die durch DEX-Implantate erzeugten IOP-Steigerungen waren generell transient und gut zu regulieren. Allerdings sollte diesbezüglich die Indikation bei Kindern und Glaukompatienten mit antiglaukomatöser 2-3fach Therapie vorsichtig gestellt werden.

Hinsichtlich Kataraktinduktion zeigte sich dagegen ein kumulativer Effekt von DEX-Implantaten, so dass nach Mehrfachinjektionen mit einer Katarakt gerechnet werden muss. Dieses sollte bei der Patientenauswahl, insbesondere pädiatrischen und jungen Patienten, berücksichtigt werden.

Die bei den Uveitispatienten gesehenen Effekte in den Untergruppen waren überraschend. Hinsichtlich BCVA- Entwicklung sowie CRT-Reduktion profitierten am meisten die Patienten mit idiopathischer Uveitis gefolgt von den Sarkoidosepatienten. Da eine idiopathische Uveitis ohne zu Grunde liegende Systemerkrankung abläuft, erscheint dementsprechend eine alleinige Therapie mit DEX-Implantaten gerechtfertigt zu sein, insbesondere dann, wenn nur 1 Auge betroffen ist. Dieses scheint auch für die Sarkoidosepatienten gerechtfertigt zu sein, insofern keine Systembeteiligung vorliegt, da gerade bei den Sarkoidosepatienten eine gutes Therapieansprechen auf Steroide bekannt ist. Weiterhin zeigte sich bei der Basistherapie die größte CRT-Reduktion durch MMF oder MTX gefolgt von CSA oder keine Basistherapie. Die bisher häufig bestehende Ansicht, dass eine Basistherapie auf jeden Fall erfolgen sollte, auch in Kombination mit DEX-Implantaten, um das Makulaödemrisiko und Rezidivrisiko zu minimieren, scheint damit nicht bestätigt zu sein. Da orale Steroide keinen additiven Effekt in Verbindung mit DEX-Implantaten aufwiesen, sollten diese eher vermieden werden, sofern diese nicht zur Behandlung einer zu Grunde liegenden Systemerkrankung benötigt werden. Zusätzlich schienen insbesondere Patienten unter CSA-Basistherapie und Sarkoidosepatienten von einer verlängerten Wirksamkeit der DEX-Implantate zu profitieren. Dementsprechend wies die kombinierte Therapie aus CSA sowie DEX-Implantaten eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich CRT-Reduzierung sowie Wirksamkeitsdauer auf als bisher in der klinischen Routine vermutet wurde.

Weiterhin hat sich nach Zulassung von Adalimumab die Anzahl der Uveitispatienten, die hiermit behandelt werden erheblich vergrößert, so dass künftige Auswertungen bzgl. Wirksamkeit von Adalimumab ggf. in Verbindung mit DEX-Implantaten erfolgen werden, die wir mit großem Interesse erwarten.

## Literaturverzeichnis:

1. Haller JA, Bandello F, Belfort R et al (2010) Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 117: 1134-1146
2. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L (2010) Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. Six- Month Primary End Point Results of a Phase III Study. *Ophthalmology* 117: 1102-12
3. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP (2010) Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion. Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. *Ophthalmology* 117: 1124-33
4. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S et al (2011) Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 129(5):545-53.
5. Taylor SR, Isa H, Joshi L et al (2010) New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica* 224 Suppl 1: 46-53.
6. Kwak HW, D'Amico DJ (1992) Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 110: 259-66.
7. Chang-Lin JE, Attar M, Archeampong AA et al (2011) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(1): 80-6
8. Nehmé A, Edelman J (2008) Dexamethasone inhibits high glucose-, TNF-alpha-, and IL-1beta-induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49(5): 2030-8
9. Neri P (2009) Inflammatory Choroidal Neovascularisation. Uveitis – Text and Imaging. Gupta A, Gupta V, Herbort et al. Jaypee Brothers, New Dehli
10. Sohn HJ, Han DH, Lee DY et al (2014) Changes in aqueous cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 92(3): e217-24
11. Sampat KM, Garg SJ (2010) Complications of intravitreal injections. *Curr Op Ophthalmol* 21(3): 289-96
12. Pardo-López D, Francés-Muñoz E, Gallego-Pinazo R et al (2012) Anterior chamber migration of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 250(11): 1703-4
13. Bansal R, Bansal P, Kulkarni P et al (2012) Wandering Ozurdex® implant. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2(1): 1-5
14. Schmitz K, Maier M, Clemens CR et al (2014) Reliability and safety of intravitreal Ozurdex injections. The ZERO study. *Ophthalmologie* 111(1): 44-52
15. Tsang AC, Virgili G, Abtahi M et al (2017) Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema in Chronic Non-infectious Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 25(5): 685-92.
16. Marchino T, Vela JI, Bassaganyas F et al (2013) Acute-Onset Endophthalmitis Caused by *Alloiooccus* otitidis following a Dexamethasone Intravitreal Implant. *Case Rep Ophthalmol* 7:4(1): 37-41
17. Mitchell P, Smith W, Chang A (1996) Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 114(10): 1243-7.
18. Hansen L, Feltgen N (2012) Central retinal vein occlusion, Branch retinal vein occlusion. In: Jousseaume AM (ed) *Retinal vascular disease*, 1st edn Springer Verlag Berlin Heidelberg pp 189- 224
19. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A et al (2011) Management of Retinal Vein Occlusion – Consensus Document. *Ophthalmologica* 226:4-28
20. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD et al (1993) Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 100: 423-28

21. Christoffersen NL, Larsen M (1990) Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 106: 2054-62.
22. Feltgen N, Pielen A (2015) Retinaler Venenverschluss – Epidemiologie, Einteilung und klinische Befunde. *Ophthalmologie* 112(7): 607-18.
23. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P et al (1983) Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 90(5): 488-506.
24. Hayreh SS, Zimmermann M, Podhajsky P (1994) Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 117(4): 429-441.
25. Hayreh SS, Zimmermann B, McCarthy MJ et al (2001) Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J ophthalmol* 131(1): 61-77.
26. Hayreh SS, Zimmermann MB, Podhajsky P (2002) Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240(3): 180-96
27. Chopdar A (1982) Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, natural history and incidence of dual trunk central retinal vein. *Trans Ophthalmol Soc U K* 102 (pt 2): 241-8
28. The Central Vein Occlusion Study Group (1995) A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 102(10): 1434-44
29. Hayreh SS, Klugmann MR, Beri M et al (1990) Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228(3): 201-17
30. Larsson J, Andreasson S, Bauer B (1998) Cone b-wave implicit time as an early predictor of rubeosis in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 125(2): 247-9
31. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG (2008) Retinal vein occlusion and traditional risk factors for arteriosclerosis. *Arch Ophthalmol* 126(5): 692-99
32. The Eye Disease Case-Control Study Group (1996) Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 114(5): 545-54.
33. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK et al (1990) The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 110(2): 118-123
34. Central Vein Occlusion Study Group (1997) Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 115(4): 486-91.
35. Branch Vein Occlusion Study Group (1986) Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 104(1): 34-41.
36. Rehak J, Rehak M (2008) Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 33: 111-31.
37. Gutmann FA (1977) Macular edema in branch retinal vein occlusion: prognosis and management. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 83: 488-95.
38. Ferris FL 3rd, Kassoff A, Bresnick GH et al (1982) New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 94(1): 91-6.
39. Deobhakta A, Chang LK (2013) Inflammation in retinal vein occlusion. *Int J Inflamm* 2013: 438412.
40. Chatziralli I, Theodossiadis G, Chatzirallis A et al (2017) Ranibizumab for retinal vein occlusion: predictive factors and long-term outcomes in real-life data. *Retina* 2017 Feb. 28. Epub ahead of print.

41. Noma H, Funatsu H, Mimura T et al (2011) Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 152(4): 669-77
42. Germany Ophthalmology Society, Retina Society, Professional Association of German Ophthalmologists (2012) Statement of the German Ophthalmology Society, the Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists for the treatment of macular edema in retinal vein occlusion: therapeutic strategies. *Ophthalmologie* 109(8): 818-31.
43. Central Vein Occlusion Study Group (1995) Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 102(10): 1425-33
44. The SCORE Study Research Group, Scott IU, Ip MS et al (2009) A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Intravitreal Triamcinolone With Standard Care to Treat Vision Loss Associated With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 6. *Arch Ophthalmol* 127(9): 1115-28.
45. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H et al (2013) Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 120 (4): 795- 802
46. Rehak M, Tilgner E, Franke A et al (2014) Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252(5): 745-52.
47. Spaide RF (2011) Peripheral areas of nonperfusion in treated central vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina* 31(5): 829-37
48. Spaide RF (2013) Prospective study of peripheral panretinal photocoagulation of areas of nonperfusion in central retinal vein occlusion. *Retina* 33 (1): 56-62
49. Tsui I, Kaines A, Havunjian MA (2011) Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion. *Retina* 31(1): 105-10
50. Opremcak EM, Bruce RA, Lorneo MD et al (2001) Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 21(5): 408-15.
51. Opremcak EM, Bruce RA (1999) Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy: a prospective review of 15 cases. *Retina* 19(1): 1-5.
52. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT et al (2005) Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 140(3): 509-16.
53. Mackensen F, Baydoun L, Garweg J et al (2014) Intermediate uveitis: guidelines of the German Ophthalmological Society and the Professional Association of German Ophthalmologists. *Ophthalmologie* 111(11): 1033-40.
54. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G et al (2013) Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol* 23(5): 705-17.
55. Grajewski RS, Caramoy A, Frank KF et al (2015) Spectrum of Uveitis in A German Tertiary Center: Review of 474 Consecutive Patients. *Ocul Immunol Inflamm* 11: 1-7 Epub ahead of print.
56. Gritz DC, Wong IG (2004) Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 111(3): 491-500.
57. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F et al (2009) Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center-analysis of 1916 patients. *J Rheumatol* 36(1): 127-36.

58. Boskovich SA, Lowder CY, Meisler DM et al (1993) Systemic diseases associated with intermediate uveitis. *Cleve Clin J Med* 60(6): 460-5.
59. Becker MD, Zierhut M (2005) Fuchs uveitis syndrome-heterochromia is no „conditio sine qua non“. *Ophthalmologie* 102(7): 733-42.
60. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN (2001) The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 46(3): 195-208.
61. Stübiger N, Kakkassery V, Gundlach E et al (2015) Diagnostics and treatment of primary vitreoretinal lymphoma. *Ophthalmologie* 112(3): 223-30.
62. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft; Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V (2017) DOG and BVA guideline no. 24b: Noninfectious uveitis posterior. *Ophthalmologie* 114(12): 1122-34
63. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M et al (1996) Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 114(5): 593-9.
64. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C et al (1992) Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol* 76(3): 137-41.
65. Smit RL, Baarsma GS, de Vries J (1993) Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol* 17(2): 71-6.
66. Singh R, Gupta V, Gupta A (2004) Pattern of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian J Ophthalmol* 52(2): 121-5.
67. Kotake S, Furudate N, Sasamoto Y et al (1997) Characteristics of endogenous uveitis in Hokkaido, Japan. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235(1): 5-9.
68. Akiyama K, Numaga J, Yoshida A et al (2006) Statistical analysis of endogenous uveitis at Tokyo University Hospital (1998-2000). *Jpn J Ophthalmol* 50(1): 69-71.
69. Mercanti A, Parolini B, Bonora A et al (2001) Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *79(1): 64-8.*
70. Sengün A, Karadag R, Karakurt A et al (2005) Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm* 13(1): 45-50.
71. Heiligenhaus A, Niewerth M, Mingels A et al (2005) Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222(12): 993-1001.
72. Grajewski RS, Zure-Imhoff B, Roesel M et al (2012) Favourable outcome after cataract surgery with IOL implantation in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol* 90(7): 657-62
73. Tappeiner C, Heinz C, Roesel M et al (2011) Elevated laser flare values correlate with complicated course of anterior uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol* 89(6):e521-7
74. Pleyer U et al (2006) Intraokulare Entzündung im Kindesalter. Diagnostik und Differentialdiagnostik. *Klin Monatsbl. Augenheilkd* 223: R85-R101.
75. Engelmann K, Neß T, Greiner K et al (2007) Uveitis intermedia im Kindesalter. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 224: 462-8.
76. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC et al (1985) Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 92(4): 467-71.
77. Davis JL, Madow B, Cornett J et al (2010) Scale for Photographic Grading of Vitreous Haze in Uveitis. *Am J Ophthalmol* 150(5): 637-41.e1
78. Nussenblatt RB, Whitecup SM (2010) Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. 4th ed. Location: Elsevier.
79. Heiligenhaus A, Bertram B, Heinz C et al (2014) Statement of the German Ophthalmological Society, the Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists for intravitreal treatment of macular edema in uveitis: Date: 02/07/2014. *Ophthalmologie* 111(8): 740-8.

80. Biswas J, Sudharshan S (2009) Intermediate Uveitis. In: Gupta A, Gupta V, Herborn CP et al (ed) Uveitis text and imaging 1st edn jaypeebrothers Neu Dehli pp 348-362.
81. Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T et al (2005) Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina* 25(2): 182-8.
82. Becker MD (2005) Strategies for the immunosuppressive therapy of intraocular inflammation. *Ophthalmologie* 102(4): 341-8.
83. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP et al (2016) Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med* 375(10): 932-43
84. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ et al. (2016) Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 388(10050): 1183-92
85. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP et al (2017) Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 376(17): 1637-46.
86. Thureau SR, Frosch M, Zierhut M et al (2007) Topical and Systemic Corticosteroid Therapy for Uveitis in Childhood. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 224: 516-19
87. Cantarini L, Simonini G, Frediani B et al (2012) Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update. *Expert Opin. Investig. Drugs* 21(1): 1-6
88. Simonini G, Cantarini L, Bresci C et al (2010) Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. *Autoimmunity Reviews* 9: 674-83
89. Foeldvari I, Wierk A (2005) Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 32: 362-5
90. Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD (1998) Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 133: 266-8
91. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D et al (2015) Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int.* 112(6): 92-100.
92. Daruich A, Matet A, Moulin A et al (2018) Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res.* 63: 20-68.
93. Konstantinidis L, Wolfensberger TJ (2009) Inflammatory Macular Oedema In: Gupta A, Gupta V, Herborn CP et al (ed) Uveitis text and imaging 1st edn jaypeebrothers Neu Dehli pp 809-822.
94. Markowitz SN, Reyes SV (2013) Microperimetry and clinical practice: an evidence-based review. *Can J Ophthalmol* 48(5): 350-7.
95. Winterhalter S, Lux A, Maier AK et al (2012) Microperimetry as a routine diagnostic test in the follow-up of retinal vein occlusion? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250(2): 175-83.
96. Kriechbaum K, Prager F, Geitzenauer W et al (2009) Association of retinal sensitivity and morphology during antiangiogenic treatment of retinal vein occlusion over one year. *Ophthalmology* 116(12): 2415-21
97. Senturk F, Ozdemir H, Karacorlu M et al (2010) Microperimetric changes after intravitreal triamcinolone acetonide injection for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Retina* 30(8): 1254-61
98. Mylonas G, Sacu S, Duna Völgyi R et al (2013) Response of retinal sensitivity to ranibizumab treatment of macular edema after acute branch retinal vein occlusion. *Retina* 33: 1220-6
99. Noma H, Funatsu H, Mimura T et al (2012) Macular sensitivity and morphology after intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema with branch retinal vein occlusion. *Retina* 32(9): 1844-52
100. Noma H, Shimada K, Mimura T (2012) Foveal Sensitivity and Morphology in Major and Macular Branch Retinal Vein Occlusion. *Open Ophthalmol J* 6: 104-9

101. Parravano M, Oddone F, Bocassini B et al (2014) Exploring the Morphological and Functional Retinal changes after Dexamethasone Intravitreal Implant (Ozurdex) in Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Res*: 51: 153-6
102. Querques G, Lattanzio R, Querques L et al (2014) Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function. *Retina* 34: 330-41
103. Midená E, Vujosevic S, Convento E et al (2007) Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration. *B J Ophthalmol* 91(11): 1499-503
104. Wu Z, Ayton LN, Guymer RH et al (2014) Comparison between multifocal electroretinography and microperimetry in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55(10): 6431-9
105. Querques L, Querques G, Forte R et al (2012) Microperimetric correlations of autofluorescence and optical coherence tomography imaging in dry age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 153(6): 1110-5
106. Midená E, Bini S (2016) Multimodal retinal imaging of diabetic macular edema: toward new paradigms of pathophysiology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254(9): 1661-8.
107. Vujosevic S, Berton M, Bini S et al (2016) Hyperreflective retinal spots and visual function after anti-vascular endothelial growth factor treatment in center-involving diabetic macular edema. *Retina* 36(7): 1298-308
108. Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001) The age-related eye disease study (AREDS) system for classifying cataracts from photographs: AREDS report no.4. *Am J Ophthalmol* 131(2): 167-75.
109. Winterhalter S, Vom Brocke GA, Klamann MK et al (2015) Monthly microperimetry (MP1) measurement of macular sensitivity after dexamethasone implantation (Ozurdex) in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253(11): 1873-82
110. Winterhalter S, Vom Brocke GA, Pilger D et al (2016) Retrospective, controlled observational case study of patients with central retinal vein occlusion and initially low visual acuity treated with an intravitreal dexamethasone implant. *BMC Ophthalmol* 16(1):187
111. Winterhalter S, Eckert A, vom Brocke GA et al (2018) Real life clinical data of Dexamethasone and Ranibizumab in the treatment of branch or central retinal vein occlusions over a time period of six months. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256(2):267-79
112. Pohlmann D, vom Brocke GA, Winterhalter S et al (2018) Dexamethasone inserts in Noninfectious uveitis: A single center experience. *Ophthalmology* 125(7): 1088-1099<sup>112</sup>.
113. Winterhalter S, Behrens UD, Salchow D et al (2017) Dexamethasone implants in paediatric patients with noninfectious intermediate or posterior uveitis: first prospective exploratory case series. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 252.
114. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr et al (2011) Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 118(12): 2453-60
115. Călugăru Călugăru D, Călugăru M (2015) Intravitreal bevacizumab in acute central/ hemicentral retinal vein occlusions: three-year results of a prospective clinical study. *J Ocul Pharmacol Ther* 31(2): 78-86.
116. Ach T, Hoeh AE, Schaal KB et al (2010) Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248: 155-9.

117. Bansal P, Agarwal A, Gupta V et al (2015) Spectral domain optical coherence tomography changes following intravitreal dexamethasone implant, Ozurdex® in patients with uveitic cystoid macular edema. *Indian J Ophthalmol* 63(5): 416-22.
118. Chung EJ, Hong YT, Lee SC et al (2008) Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 46: 1241-7.
119. Maggio E, Polito A, Guerriero M et al (2014) Intravitreal Dexamethasone Implant for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: 12-month Follow-Up and Prognostic Factors. *Ophthalmologica* 232: 207-15.
120. Coscas G, Coscas F, Zucchiatti I et al (2011) SD-OCT pattern of retinal venous occlusion with cystoid macular edema treated with Ozurdex®. *Eur J Ophthalmol* 21(5): 631-6.
121. Fujihara-Mino A, Mitamura Y, Inomoto N et al (2016) optical coherence tomography parameters predictive of visual outcome after anti-VEGF therapy for retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology* 10: 1305-13
122. Dinah C, Nenova K, Pushpoth S et al (2013) Intravitreal dexamethasone for central retinal vein occlusion with low visual acuity: a retrospective study. *Br J Ophthalmol* 97: 796-7
123. Parodi MB, Iacono P, Petrucci G et al (2015) Dexamethasone implant for macular edema secondary to ischemic retinal vein occlusions. *Retina* 35: 1387-92
124. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA et al (2007) Randomized Controlled Study of an Intravitreal Dexamethasone Drug Delivery System in Patients With Persistent Macular Edema. *Arch Ophthalmol* 125(3): 309-17
125. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD et al (2009) Dexamethasone Posterior-Segment Drug Delivery System in the Treatment of Macular Edema Resulting from Uveitis or Irvine-Gass Syndrome. *Am J Ophthalmol* 147: 1048-54
126. Lam WC, Albiani DA, Yoganathan P et al (2015) Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study
127. Tomkins-Netzer O, Taylor SRJ, Bar A et al (2014) Treatment with Repeat Dexamethasone Implants Results in Long-Term Disease Control in Eyes with Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology* 121: 1649-54.
128. Zarranz-Ventura J, Carreño E, Johnston RL et al (2014) Multicenter Study of Intravitreal Dexamethasone Implant in Noninfectious Uveitis: Indications, Outcomes, and Reinjection Frequency. *Am J Ophthalmol* 158: 1136-45.
129. Larsen M, Waldstein SM, Boscia F et al (2016) Individualized Ranibizumab Regimen Driven by Stabilization Criteria for Central Retinal Vein Occlusion. Twelve-Month Results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmology* 123(5): 1101-11
130. Bratton ML, He YG, Weakley DR (2014) Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of pediatric uveitis. *J AAPOS* 18(2): 110-3.
131. Lei S, Lam WC (2015) Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant for refractory macular edema in children. *Can J Ophthalmol* 50(3): 236-41
132. Sella R, Oray M, Friling R et al (2015) Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) for pediatric uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253(10): 1777-82
133. Tomkins-Netzer O, Talat L, Seguin-Greenstein S et al (2016) Outcome of Treating Pediatric Uveitis With Dexamethasone Implants. *Am J Ophthalmol* 161: 110-5
134. Maturi RK, Chen V, Raghinaru D et al (2014) A 6-month, subject-masked, randomized controlled study to assess efficacy of dexamethasone as an adjunct to bevacizumab compared with bevacizumab alone in the treatment of patients with



- macular edema due to central or branch retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology* 8: 1057-64
135. Lu LP, Zhao P, Yeung IY et al (2015) Sequential therapy with ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant is better than dexamethasone monotherapy for macular oedema due to retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 99: 210-14
  136. Nobre-Cardoso J, Champion E, Darugar A et al (2017) Treatment of Non-infectious Uveitic Macular Edema with the Intravitreal Dexamethasone Implant. *Ocul Immunol Inflamm* 25(4): 447-454.
  137. Ou WC, Brown DM, Payne JF et al (2017) Relationship Between Visual Acuity and Retinal Thickness During Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Retinal Diseases. *Am J Ophthalmol* 180: 8-17.
  138. Pleyer U, Klamann M, Laurent TJ et al (2014) Fast and Successful Management of Intraocular Inflammation with a Single Intravitreal Dexamethasone Implant. DOI: 10.1159/000368987.
  139. Fabiani C, Vitale A, Emmi G et al (2017) Systemic Steroid Sparing Effect of Intravitreal Dexamethasone Implant in Chronic Noninfectious Uveitic Macular Edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 33(7): 549-555.
  140. Khurana RN, Bansal AS, Chang LK et al (2016) Prospective evaluation of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant for cystoid macular edema in quiescent uveitis. *Retina* 0: 1-8.
  141. Cao JH, Mulvahill M, Zhang L et al (2014) Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of persistent uveitic macular edema in the absence of active inflammation. *Ophthalmology* 121(10): 1871-6
  142. Schwitz-Bowers LP, Lait PJ, Copland DA et al (2015) Glucocorticoid-resistant Th17 cells are selectively attenuated by cyclosporine A. *Proc Natl Acad Sci U S A*: 31; 112(13): 4080-5
  143. Mathew R, Pearce E, Muniraju R et al (2014) Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1). *Eye* 28(3): 318-26
  144. Veritti D, Macor S, Lanzetta P (2014) Early effects of dexamethasone implant on macular morphology and visual function in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 232(3): 144-8.
  145. McLean JM (1950) Use of ACTH and cortisone. *Trans Am Ophthalmol Soc* 48: 293-6
  146. Kiddee W, Trope GE, Sheng L et al (2013) Intraocular Pressure Monitoring Post Intravitreal Steroids: A Systematic Review. *Surv Ophthalmol* 58(4): 291-310
  147. Jones R 3<sup>rd</sup>, Rhee DJ (2006) Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol* 17(2):163-7
  148. Malclès A, Dot C, Voirin N et al (2016) SAFETY OF INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT (OZURDEX). The SAFODEX study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension. *Retina* 0: 1-8
  149. Capone A, Singer MA, Dodwell DG et al (2014) EFFICACY AND SAFETY OF TWO OR MORE DEXAMETHASONE INTRAVITREAL IMPLANT INJECTIONS FOR TREATMENT OF MACULAR EDEMA RELATED TO RETINAL VEIN OCCLUSION (SHASTA STUDY) *Retina* 34: 342-51
  150. Boyer DS, Yoon YH, Belfort Jr R et al (2014) Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 121(10): 1904-14

151. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF et al (2008) Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol* 126(9): 1191-201.
152. Pavesio C, Zierhut M, Bairi K et al (2010) Evaluation of an intravitreal fluocinolone acetonide implant versus standard systemic therapy in non-infectious posterior uveitis. *Ophthalmology* 117(3): 567-75.
153. De Smet MD (2012) Corticosteroid Intravitreal Implants. *Dev Ophthalmol* 51: 122-33
154. Arcinue CA, Cerón OM, Foster CS (2013) A Comparison Between the Fluocinolone Acetonide (Retisert) and Dexamethasone (Ozurdex) Intravitreal Implants in Uveitis. *J Ocular Pharmacology and Therapeutics* 29(5): 501-7
155. Kwok AKH, Lam DSC, Ng JSK et al (1996) Ocular-hypertensive Response to Topical Steroids in Children. *Ophthalmology* 104(12): 2112-6
156. Lam DS, Fan DS, Ng JS et al (2005) Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin Exp Ophthalmol* 33(3):252-8
157. Nuyen B, Weinreb RN, Robbins SL (2017) Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. *J AAPOS* 21: 1-6
158. Jaafar MS, Kazi GA (1993) Normal intraocular pressure in children: a comparative study of the Perkins applanation tonometer and the pneumatonometer. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 30: 284-7
159. Becker B (1965) Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol* 4: 198-205
160. Pichi F, Nucci P, Baynes K et al (2017) Sustained-release dexamethasone intravitreal implant in juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Int Ophthalmol* 37(1): 221-228
161. Burkholder BM, Moradi A, Thorne JE et al (2015) The Dexamethasone Intravitreal Implant for Noninfectious Uveitis: Practice Patterns Among Uveitis Specialists. *Ocul Immunol Inflamm* 23(6): 444-53
162. Laroche MB, Smith J, Dacey MS (2016) Dexamethasone Intravitreal Implant in the Treatment of Uveitic Macular Edema in the Perioperative Cataract Setting: A Case Series. *Am J Ophthalmol* 166: 149-53
163. Gupta A, Ram J, Gupta A et al (2013) Intraoperative dexamethasone implant in uveitis patients with cataract undergoing phacoemulsification. *Ocul Immunol Inflamm* 21(6): 462-7
164. Ragam AP, Kolomeyer AM, Nayak NV et al (2015) The Use of Ozurdex (Dexamethasone Intravitreal Implant) During Anterior Segment Surgery in Patients with Chronic Recurrent Uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 31(6): 344-9

## 7. Danksagung

Da diese Habilitationsschrift die Arbeit von 11 Jahren umfasst, sind viele Menschen zusammen gekommen, die mich während dieser Zeit unterstützt haben, damit dieses Werk seinen verdienten Abschluss findet. Deshalb möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank dafür bei allen Kollegen aussprechen, mit denen ich gemeinsam publiziert habe:

Joussen AM, Pleyer U, Adams O, Althaus Ch, Stammen J, Schöler EM, Niehues T, Zierhut M, Michels H, Becker MD, Heiligenhaus A, Scheckenbach K, Chaker A, Hoffmann TK, Ramp U, Wagenmann M, Bernbeck B, Janssen G, Schneider DT, Wessalowski R, Kakkssery V, Mackensen F, Stübiger N, Doycheva D, Deuter C, Müller B, Ruokonen P, Van der Velden KH, Hazirolan D, Breitbach M, Spital G, Gundlach E, Strauß O, Klamann MK, Dietrich- Ntoukas T, Hiepe F, Severing K, Maier- Wenzel AK, Lux A, Scholz C, Heussen FM, Godehardt E, Ozlügedik S, Rottler J, vom Brocke GA, Ness T, Salchow DF, Waffenschmidt E, Schmalisch G, Czernik C, Bühler C, Schunk KU, Girschick HJ, Pohlmann D, Pilger D, Eckert A, Schlomberg J, Rübsam A, Marcedo S, Schneider A, Grittner U, Rehak M, Behrens UD, Remsky A, Gonnermann J, Rosenbaum K, Laurent TJ, Mänz M, Thureau SR, Pahlitzsch M, Torun N, Bertelmann E, Zorn M, Davids AM, Kociok N, Joachim SC, Jacob S, Erb C, Thieme CE, Thees S sowie den Kollegen die mit mir bei meiner tierexperimentellen Dr. Arbeit zusammen gearbeitet haben: Schmitz SA, Schiffler S, Gust R, Wagner S, Kresse M, Coupland SE, Semmler W, Wolf KJ.

Aus dieser Zusammenarbeit sind 43 Publikationen, davon 12 Erst- und Letztautorenschaften, sowie 5 Buchkapitel entstanden, so dass sich die gute Zusammenarbeit der letzten Jahre sehr gelohnt hat.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt meiner Chefin, Prof. Antonia M Joussen, mit der ich seit 12 Jahren erfolgreich zusammen arbeite. Nach einer längeren wissenschaftlichen Pause konnte ich mit ihr die wissenschaftliche Arbeit, die mir zwischenzeitlich sehr gefehlt hatte, 2006 endlich wieder aufnehmen. Weiterhin gilt mein besonderer Dank Prof. Uwe Pleyer für die erfolgreiche Zusammenarbeit seit 2010, die im Wesentlichen zur Entstehung von Originalpublikation 4 und 5 beigetragen hat. Dr. Dominika Pohlmann möchte ich insbesondere herzlich für die sehr gute, freundschaftliche Teamarbeit innerhalb der letzten 3 Jahre danken, die wesentlich dazu beigetragen hat, dass diese Habilitation ihren Abschluss findet. Meinem Kollegen und Doktoranden Dr. Gerrit A vom Brocke möchte ich ebenfalls für die sehr gute Zusammenarbeit danken. Ich bin sehr stolz darauf, dass Sie Ihre Dr. Arbeit, aus der Originalpublikation 1 entstanden ist, mit magna cum laude abgeschlossen haben. Dr. Bert Müller möchte ich herzlich für die kollegiale Zusammenarbeit innerhalb der Frühchenbetreuung und die Letztautorenschaft des ROP-Papers danken. Frau Prof. Nicole Stübiger möchte ich für die gemeinsame Zeit in den ersten Jahren an der Charité bedanken, die im Wesentlichen zu meinem besseren persönlichen Ausgleich beigetragen hat. Dr. Enken Gundlach sowie PD. Dr. Anna- Karina Maier-Wenzel danke ich ganz herzlich für die aktuelle Unterstützung. Stephan Wenzel danke ich insbesondere für die technische Hilfe bei der Erstellung der PDF-Version dieser Habilitationsschrift. Weiterhin gilt mein besonderer Dank allen meinen Oberarztkollegen, sowie auch Fach- und Assistenzärzten, als auch dem Pflegepersonal und der Fotoabteilung, durch die, die teilweise sehr anstrengende klinische Arbeit, in einem freundlichen Miteinander möglich wird.

Für die Unterstützung durch das Lydia-Rabinowitsch-Kemper-Stipendium, das ich 2015 erhalten habe, möchte ich mich ebenfalls herzlich bedanken.

Mein allergrößter Dank gilt allerdings meiner geliebten Familie und hier insbesondere meinem Ehemann, Henrik Hilsbos, der seit 18 Jahren mit mir gemeinsam die Höhen und Tiefen des beruflichen und gemeinsamen Lebens trägt. Unsere wundervolle Tochter Carla Maria Hilsbos hat bereits als Baby viele Stunden gemeinsam mit mir am Laptop verbracht, so dass hierdurch Originalarbeit 5 erst möglich wurde. Ein herzlicher Dank geht ebenfalls an meine Schwiegermutter, Gisela Hilsbos, die häufig die weite Reise zu uns auf sich genommen hat, um uns bei unserer Arbeit zu unterstützen. Insbesondere darf ich mich an dieser Stelle bei meinen Eltern, Anneliese und Konrad Winterhalter, bedanken, die mich zu dem Menschen erzogen haben, der ich geworden bin. Sie haben mir die Bedeutung von Menschlichkeit und einem freundlichen Miteinander beigebracht und dass im Leben nicht nur der Erfolg zählt. Ein weiterer herzlicher Dank geht an meine Tante, Sr. Maria Theresa Finke, für Ihre vielen Gedanken und Hilfestellungen praktischer wie auch geistiger und geistlicher Art. Bei meinen Brüdern sowie der gesamten Familie und meinen Freunden möchte ich mich für die schönen Zeiten bedanken, die wir miteinander verbracht haben und verbringen und auch gleichzeitig entschuldigen für die viele, nicht gemeinsam verbrachte Zeit, in der ich mit meiner Arbeit beschäftigt war.

#### **8. Erklärung nach § 4 Abs. 3 (1) der HabOMed der Charité**

Hiermit erkläre ich, Sibylle Winterhalter,

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift