

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS  
in Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. Berthold Seitz

Häufigkeit und Therapie von Augeninnendruckentgleisungen nach intravitrealer  
und/oder subtenonaler Verabreichung von verschiedenen steroidalern Medikamenten

Incidence and therapy of the elevation of intraocular pressure after intravitreal  
and/or sub-Tenon administration of various steroidal drugs

In der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes im Zeitraum von 01.01.2016 bis 31.08.2021

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät

Der Universität des Saarlandes 2023

Verlegt von: Agata Anna Wykrota

Geb. am. 26.04.1992 in Bielsko-Biala, Polen

Tag der Promotion: 13.02.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Berthold Seitz

Prof. Dr. Adolfo Cavalié

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk

# Inhaltsverzeichnis

<b>DEKLARATION .....</b>	<b>6</b>
<b>1 GLOSSAR .....</b>	<b>7</b>
<b>2 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 ABSTRACT .....</b>	<b>11</b>
<b>3 EINLEITUNG .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1 HINTERGRUND.....</b>	<b>13</b>
<b>3.2 GLAUKOM .....</b>	<b>13</b>
3.2.1 DEFINITION .....	13
3.2.2 GLAUKOMTYPEN.....	14
3.2.3 PATHOPHYSIOLOGIE .....	15
3.2.4 KONSERVATIVE THERAPIE .....	18
3.2.5 CHIRURGISCHE THERAPIE .....	19
<b>3.3 MAKULAÖDEM .....</b>	<b>20</b>
3.3.1 DEFINITION .....	20
3.3.2 PATHOPHYSIOLOGIE - ALLGEMEINE INFORMATIONEN .....	21
3.3.3 SYMPTOME.....	22
3.3.4 DIAGNOSE .....	22
3.3.5 BEHANDLUNG .....	29
<b>3.4 THERAPIE DES MAKULAÖDEMS .....</b>	<b>31</b>
3.4.1 TRIAMCINOLONACETONID ALS INTRAVITREALE INJEKTION .....	32
3.4.2 TRIAMCINOLONACETONID ALS SUBTENON-INJEKTION.....	34
3.4.3 DEXAMETHASON ALS INTRAVITREALE INJEKTION.....	35
3.4.4 FLUOCINOLONACETONID ALS INTRAVITREALE INJEKTION .....	36
3.4.5 UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN.....	37
<b>3.5 THERAPIE DER STEROIDINDUZIERTEN OKULÄREN HYPERTENSION .....</b>	<b>38</b>
3.5.1 KONSERVATIVE THERAPIE .....	38
3.5.2 CHIRURGISCHE THERAPIE .....	38
<b>4 ZIELE DER STUDIE.....</b>	<b>40</b>
<b>5 PATIENTEN UND METHODIK.....</b>	<b>41</b>
<b>5.1 STUDIENDESIGN UND DATENBANK.....</b>	<b>41</b>
<b>5.2 METHODIK UND DIAGNOSTIK .....</b>	<b>42</b>
5.2.1 STANDARDUNTERSUCHUNGEN: SEHSCHÄRFE UND TONOMETRIE.....	42
5.2.2 SPALTLAMPEN- UND FUNDUSKOPIEUNTERSUCHUNGEN .....	42
5.2.3 OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE (OCT).....	43
5.2.4 FLUORESCENZANGIOGRAPHIE (FA) .....	43

5.2.5 PENTACAM MIT "OCULUS PENTACAM® HR" .....	43
<b>5.3 ZIELGRÖßEN</b> .....	<b>43</b>
<b>5.4 APPLIKATION DES STEROIDTRÄGERS</b> .....	<b>44</b>
<b>5.5 STATISTIK</b> .....	<b>45</b>
<b>6 ERGEBNISSE</b> .....	<b>46</b>
<b>6.1 STUDIENKOLLEKTIV</b> .....	<b>46</b>
6.1.1 DEMOGRAFISCHE DATEN, ALLGEMEINE ANAMNESE UND AUGENANAMNESE .....	46
6.1.2 KLASSIFIZIERUNG NACH DIAGNOSE .....	47
6.1.3 KLASSIFIZIERUNG NACH DEM VERABREICHTEN STEROID .....	48
6.1.4 FOLLOW-UP .....	50
<b>6.2 BEST-KORRIGIERTE SEHSCHÄRFE UND ZENTRALE MAKULADICKE</b> .....	<b>50</b>
6.2.1 SEHSCHÄRFE .....	50
6.2.2 ZENTRALE MAKULADICKE .....	51
<b>6.3 AXIALE AUGENACHSENLÄNGE, ZENTRALE HORNHAUTDICKE UND KORREKTURFAKTOR</b> .....	<b>51</b>
6.3.1 AUGENACHSENLÄNGE (AL) .....	51
6.3.2 ZENTRALE HORNHAUTDICKE (CCT) .....	51
6.3.3 KORREKTURFAKTOR (KF) .....	52
<b>6.4 AUGENINNENDRUCK</b> .....	<b>52</b>
<b>6.5 STEROIDRESPONSE</b> .....	<b>52</b>
6.5.1 ALLGEMEINE WERTE .....	52
6.5.2 IOD-ERHÖHUNG BEI PATIENTEN NACH DIAGNOSE .....	53
6.5.3 ERHÖHUNG DES AUGENINNENDRUCKS JE NACH STEROIDTRÄGER .....	54
6.5.4 GLAUKOMPATIENTEN .....	58
6.5.5 STEROIDRESPONSE UND PARS-PLANA VITREKTOMIE .....	58
6.5.6 RUBEOSIS IRIDIS .....	59
<b>6.6 THERAPIE</b> .....	<b>59</b>
6.6.1 KONSERVATIVE THERAPIE .....	59
6.6.2 CHIRURGISCHE THERAPIE .....	59
6.6.3 PATIENTEN, DIE KEINE THERAPIE ERHALTEN HABEN .....	60
6.6.4 THERAPIE-ERFOLG .....	60
<b>6.7 RETINALE NERVENFASERSCHICHT, GANGLIENZELLSCHICHT UND CUP-TO-DISC RATIO</b> .....	<b>60</b>
6.7.1 RETINALE NERVENFASERSCHICHT (RNFL) .....	61
6.7.2 GANGLIENZELLSCHICHT (GCL) .....	61
6.7.3 CUP-TO-DISC RATIO (CDR) .....	61
<b>7 DISKUSSION</b> .....	<b>62</b>
<b>7.1 VERGLEICH DER ERGEBNISSE</b> .....	<b>62</b>
<b>7.2 ZEITPUNKT DER TENSIOENTGLEISUNG</b> .....	<b>63</b>
<b>7.3 THERAPIE DES ERHÖHTEN AUGENINNENDRUCKS</b> .....	<b>63</b>
<b>7.4 VORVITREKTOMIERTE AUGEN</b> .....	<b>64</b>
<b>7.5 GLAUKOMPATIENTEN</b> .....	<b>65</b>
<b>7.6 BESTKORRIGIERTER VISUS</b> .....	<b>65</b>
<b>7.7 ZENTRALE MAKULADICKE</b> .....	<b>66</b>
<b>7.8 RETINALE NERVENFASERSCHICHT</b> .....	<b>66</b>
<b>7.9 GANGLIENZELLSCHICHT</b> .....	<b>66</b>

7.10 CUP-TO-DISC RATIO.....	67
7.11 FAZIT.....	67
<b><u>8 LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>68</u></b>
<b><u>9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>78</u></b>
<b><u>10 TABELLENVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>80</u></b>
<b><u>11 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>81</u></b>
<b><u>13 DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>82</u></b>
<b><u>14 LEBENSLAUF .....</u></b>	<b><u>83</u></b>

## Deklaration

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

**Wykrota AA, Abdin AD, Munteanu C, Löw U, Seitz B. Incidence and treatment approach of intraocular pressure elevation after various types of local steroids for retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 28.06.2023 akzeptiert für Publikation. Doi: 10.1007/s00417-023-06163-5.**

# 1 Glossar

AAO – American Academy of Ophthalmology

AL – Augenachsenlänge

BCVA – best corrected visual acuity (bestkorrigierter Visus)

BD – Blutdruck

BHD - Bluthochdruck

CCT – central corneal thickness (zentrale Hornhautdicke)

CDR – Cup-to-Disc Ratio

CMT – central macula thickness (zentrale Makuladicke)

CPK – cyclophotocoagulation (Zyklphotokoagulation)

DM – Diabetes mellitus

DMEK – Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

DMÖ – diabetisches Makulaödem

DXM – Dexamethason

EGS – European Glaucoma Society

FA – Fluocinolonacetonid

GCL – ganglion cell layer (Ganglienzellschicht)

IOD – intraokularer Druck

IVOM – intravitreale operative Medikamentenapplikation

KF – Korrekturfaktor

mg – Milligramm

mmHg – millimeter of mercury (Millimeter-Quecksilbersäule)

mW – Milliwatt

nm – Nanometer

ng - Nanogramm

NSAID – nonsteroidal antiinflammatory drugs (nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente)

OCT – optical coherence tomography (optische Kohärenztomographie)

OHT – okuläre Hypertension

PK – perforierende Keratoplastik

PMÖ – postoperatives Makulaödem

POWG – primäres Offenwinkelglaukom

PPV – Pars-plana Vitrektomie

µm – Mikrometer

RNFL – retinal nerve fiber layer (retinale Nervenfaserschicht)

RVV – retinaler Venenverschluss

SD – standard deviation (Standardabweichung)

SIG – steroidinduziertes Glaukom

SIOH – steroidinduzierte okuläre Hypertension

ST – subtenon

TMC – Triamcinolonacetonid

TMC IVOM – Triamcinolonacetonid intravitreal

TMC ST – Triamcinolonacetonid subtenon

UMÖ – uveitisches Makulaödem

VAV – Venenastverschluss

VEGF – vascular endothelial growth factors (vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren)

ZAV – Zentralvenenverschluss

## 2 Zusammenfassung

### 2.1 Zusammenfassung

#### Hintergrund

Neben der Anwendung von antivaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (anti-VEGF) werden auch Steroide intravitreal und subtenonal zur Behandlung des Makulaödems eingesetzt. Zu den Nebenwirkungen gehören die Entstehung einer Katarakt und der Augeninnendruckanstieg. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Anstieg des intraokulären Drucks (IOD) nach Steroid-Gabe, den Zeitpunkt des Auftretens und die Effektivität der verabreichten drucksenkenden Therapien zu eruieren.

#### Methoden

In unserer retrospektiven Studie wurden 428 Augen mit postoperativem (PMÖ, n = 136), diabetischem (DMÖ, n = 148), uveitischem Makulaödem (UMÖ, n = 61) und Makulaödem nach retinalem Venenverschluss (RVV, n = 83) eingeschlossen. Die Therapie wurde einmalig oder mehrmalig mit steroidalern Medikamenten, sowie mit einem oder mehreren unterschiedlichen Steroiden durchgeführt. Diese waren wie folgt: Triamcinolonacetonid intravitreal (TMC IVOM) oder subtenonal (TMC ST), sowie intravitreales Dexamethason (DXM) und Fluocinolonacetonid (FA). Eine Tensioentgleisung wurde definiert als IOD  $\geq$  25 mmHg. Analysiert wurde neben der Häufigkeit, der Zeitpunkt des IOD-Anstiegs ab der ersten Gabe und die angewendete antiglaukomatöse Therapie.

#### Ergebnisse

Von 428 Augen hatten 168 Augen (39,3 %) eine IOD-Erhöhung auf im Mittel  $29,7 \pm 5,6$  mmHg, die durchschnittlich nach 7,5 Monaten auftrat. Als Risikofaktoren für IOD-Anstieg zeigten sich höheres Alter ( $p = 0,019$ ), männliches Geschlecht ( $p = 0,013$ ) und vorbestehendes Glaukom ( $p = 0,003$ ). Zu den Steroiden, die am häufigsten zu einem Anstieg des IOD führten, gehörten DXM (39,1 % aller Augen, die dieses Medikament erhielten), TMC IVOM (47,6 %), TMC ST in Kombination mit DXM (51,5 %), DXM mit FA (56,8 %) und TMC IVOM mit DXM (57,4 %). Die Kaplan-Meier-Analyse und der Log-Rank-Test zeigten einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen der Art der verwendeten steroidalern Medikamente und dem Zeitpunkt, an dem der IOD bei dem Patienten anstieg. Außerdem lag ein erhöhter IOD bei 54,4 % aller Augen mit DMÖ und bei 20,8 % der Augen mit Glaukom von 168 betroffenen Augen in unserer Studie vor. 119 Augen wurden konservativ (70,8 %), 21 chirurgisch (12,5

%, Zyklphotokoagulation 8,3 %, filtrierende Operation 1,8 %, Steroidträger-Entfernung 2,4 %) behandelt und 28 Augen erhielten keine Therapie (16,7 %). Bei 82 Augen (68,9 %) mit konservativer Therapie wurde eine ausreichende IOD-Regulierung erreicht. Bei 37 Augen (31,1 %) mit persistierend erhöhtem Augeninnendruck musste eine konservative Therapie bis zum Ende des Follow-ups von  $20 \pm 7$  Monaten fortgeführt werden.

### **Schlussfolgerungen**

Diese retrospektive Studie bestätigt, dass die IOD-Anstiege nach der Anwendung von Steroiden jeglicher Art und bei verschiedenen Erkrankungen nicht selten sind. Patienten, die an einem Glaukom oder an Diabetes mellitus leiden, scheinen anfälliger für einen erhöhten Augeninnendruck sein. Nach jeder Steroid-Gabe sind regelmäßige IOD-Kontrollen notwendig mit gegebenenfalls Einleitung einer längerfristigen konservativen und/oder chirurgischen Therapie. Wichtig ist es, den Patienten über diese Nebenwirkung präoperativ intensiv aufzuklären.

## 2.2 Abstract

### Background and Purpose

For the treatment of macular edema, in addition to the use of antivascular endothelial growth factors (anti-VEGF), steroids are also used intravitreally and sub-tenon. Side effects include among others cataract formation and elevation of intraocular pressure (IOP). The aim of this retrospective study was to elicit the IOP elevation after administration of various steroidal medications, the time of onset, and the efficacy of the administered IOP-lowering therapies.

### Patients and Methods

In our retrospective study, we included 428 eyes with a postoperative (n = 136), diabetic (n = 148), uveitic macular edema (n = 61), and macular edema after retinal vein occlusion (n = 83). These patients were treated with one or more diverse steroidal agents once or multiple times. These drugs included: triamcinolone acetonide (TMC) as intravitreal injection (TMC IVOM) or sub-tenon (TMC ST), as well as dexamethasone (DXM) and fluocinolone acetonide (FA) intravitreally. An increase of IOP of  $\geq 25$  mmHg was designated as pathological. A steroid response in the anamnesis, the time of onset of the IOP rise from the first administration, and the therapy administered were documented.

### Results

Of 428 eyes, 168 eyes (39.3%) had IOP elevation up to a mean of 29.7 (SD  $\pm$  5.6) mmHg, which occurred after a mean of 5.5 months. Risk factors for IOP increase were older age (p = 0.019), male gender (p = 0.013) and previously known glaucoma (p = 0.003). Steroids most frequently leading to rise of IOP included DXM (39.1% of all eyes receiving that drug), TMC IVI (47.6 %), TMC ST combined with DXM (51.5%), DXM with FA (56.8 %), and TMC IVI with DXM (57.4 %). A Kaplan-Meier analysis and the Log Rank test showed a significant difference (p < 0.001) between the type of steroidal medication used and the time at which IOP increased in the patient. Furthermore, an elevated IOP was present at 54.4 % of all eyes with diabetic macular edema and at 20.8 % of eyes with glaucoma of 168 affected eyes in our study. IOP rise was treated as follows: 119 conservatively (70.8 %), 21 surgically (12.5 %, cyclophotocoagulation 8.3 %, filtering surgery 1.8 %, in 4 the steroidal drug implant was removed 2.4 %), and 28 eyes received no therapy (16.7 %). Sufficient IOP regulation was achieved in 82 eyes (68.9 %) with topical medication. In 37 eyes (31.1 %) with persistently elevated intraocular pressure, topical therapy had to be continued over the follow-up of  $20 \pm 7$  months.

## **Conclusions**

This retrospective study confirms that IOP increases after any type of steroid application and administered in diverse disease entities are not rare. Patients suffering from glaucoma as well as diabetes mellitus may be more prone to IOP elevation. Regular IOP checks are necessary after each steroid administration, with possible initiation of long-term conservative and/or surgical therapy if necessary. It is important to inform the patient about this side effect preoperatively.

## 3 Einleitung

### 3.1 Hintergrund

Das Glaukom gilt weltweit als zweithäufigste Ursache für Sehbehinderung und Erblindung und betrifft etwa 70 Millionen Menschen (Quigley, 2006). Die häufigste Form dieser Krankheit, die 70 % der Fälle betrifft, ist das primäre Offenwinkelglaukom (Kwon, 2009). Ein Hauptrisikofaktor für die Krankheit ist ein erhöhter Augeninnendruck (IOD), obwohl in einigen Fällen ein normaler IOD vorliegt (Anderson, 2011). In jedem Fall sind Augen sowohl mit Hochdruck-Glaukom als auch mit Normaldruckglaukom durch einen fortschreitenden Verlust von retinalen Nervenfasern mit nachfolgender Einschränkung des Gesichtsfeldes gekennzeichnet (Kwon, 2009), und die Senkung des Augeninnendrucks wird als wirksame Behandlung angesehen (Kass, 2002).

Die therapeutische Anwendung von Glukokortikoiden kann eine Erhöhung des Augeninnendrucks verursachen, die als steroidinduzierte okuläre Hypertension (SIOH) bezeichnet wird. In der Folge, bei Veränderungen in der retinalen Nervenfaserschicht und Exkavation des Sehnervenkopfes (Papille), kann sich ein steroidinduziertes – sekundäres – Glaukom (SIG) entwickeln (Jones, 2006). Erstmals wurde 1950 ein Anstieg des IOD nach systemischer Verabreichung von adrenocorticotrophem Hormon dokumentiert (McLean, 1950). Ein Anstieg des Augeninnendrucks nach der lokalen Verabreichung von Kortison wurde erstmals 1954 festgestellt (Francois, 1954). Seit dieser Zeit wurde das Phänomen der SIOH und SIG intensiv untersucht, und es wurde nach Risikofaktoren, der Pathophysiologie und der Behandlung gefahndet. Heutzutage sind Steroidträger eine bekannte Behandlungsoption für Netzhauterkrankungen, wie zum Beispiel das Makulaödem (Sacconi, 2019).

Es gibt viele mögliche Ursachen, die zu einem Makulaödem führen können. Vier davon werden in diesem Beitrag analysiert: Diabetes mellitus, retinaler Venenverschluss (RVV, sowohl Zentralvenenverschluss (ZVV), als auch Venenastverschluss (VAV)), Uveitis und Zustand nach Augenoperationen. Obwohl eine unterschiedliche Pathophysiologie vorliegt, können sie alle mit steroidal-medikamenten behandelt werden.

### 3.2 Glaukom

#### 3.2.1 Definition

Die Diagnose des Glaukoms umfasst eine heterogene Gruppe von progressiven Neuropathien mit unterschiedlichen Pathogenesen, Behandlungsstrategien und Prognosen. Allen gemeinsam ist der kontinuierliche Verlust von Nervenfasern am Sehnervenkopf und dessen zunehmende Exkavation mit

konsequenter Ausdünnung der Nervenfaserschicht (Leitlinien der Europäischen Glaukom-Gesellschaft). Dies führt zu typischen Gesichtsfeld- und Sehschärfeverlusten (Schuster, 2020). Der Augeninnendruck ist ein diagnostisch wichtiger Risikofaktor. Drucksenkende Medikamente oder chirurgische Eingriffe können den Augeninnendruck senken und das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen.

### 3.2.2 Glaukomtypen

Es gibt verschiedene Glaukomtypen, die von den jeweiligen strukturellen Veränderungen im vorderen Augenabschnitt abhängen. Das Glaukom wird nach der Ursache (primär oder sekundär), dem Zeitpunkt des Auftretens (angeboren, erworben oder juvenil), der Höhe des Augeninnendrucks (Glaukom mit erhöhtem IOD oder Normaldruckglaukom) und der Anatomie des Kammerwinkels (Winkelblock- oder Offenwinkelglaukom) unterschieden (Lusthaus, 2019).

Zu den primären Glaukomen gehören das Offenwinkelglaukom, das die häufigste Form ist, und das Winkelblockglaukom, bei dem die Iris an das Trabekelwerk angrenzt, den Abfluss des Kammerwassers behindert und zur irreversiblen Erblindung führen kann. Dazu gehören noch das Normaldruckglaukom mit einem Augeninnendruck  $< 21$  mmHg und glaukomtypischer Schädigung des Sehnervs sowie die okuläre Hypertension (OHT), mit einem Augeninnendruck  $> 21$  mmHg ohne glaukomtypische Schädigung des Sehnervs (Lusthaus, 2019).

Das häufigste sekundäre Offenwinkelglaukom ist das Pseudoexfoliationsglaukom, das durch fortschreitende Ablagerungen von extrazellulärem Gewebe gekennzeichnet ist. Die Ablagerungen können das Trabekelwerk verstopfen und den Abfluss des Kammerwassers behindern, was zu einem Anstieg des IOD führt. Werden bei entzündlichen Prozessen im Auge, wie z. B. bei Uveitis, Entzündungszellen gebildet, können sich diese im Trabekelwerk ansammeln und den Abfluss des Kammerwassers behindern. Eine weitere Ursache für ein Sekundärglaukom ist ein Trauma durch Prellungen oder perforierende Verletzungen des Auges. Plötzlicher Druck kann z. B. die Iriswurzel zum Reißen bringen, was wiederum zur Kammerwinkel-Rezession führen kann. Der Anstieg des Augeninnendrucks wird durch die Vernarbungsprozesse der zerrissenen Strukturen in der Nähe des Trabekelwerks verursacht.

Eine steroidbedingte okuläre Hypertension und ein Glaukom können durch kortisonhaltige Augentropfen ausgelöst werden. Ein Anstieg des Augeninnendrucks unter Steroidtherapie kann bei etwa 30 % der Bevölkerung beobachtet werden. Dieses Phänomen wird als "Steroidreaktion" oder "Steroidresponse" bezeichnet (Lusthaus, 2019). Bei etwa 5 % liegt eine "High-Response" vor, d. h. ein Druckanstieg von mehr als 15 mmHg über dem Ausgangsdruck. Wenn ein Patient einen erhöhten

Augeninnendruck, eine nachweisbare Schädigung des Sehnervenkopfes und/oder des Gesichtsfeldes aufweist, beobachten wir eine Konversion der okulären Hypertension in ein Glaukom (Hoffmann, 2016; Jones, 2006).

Der Begriff okuläre Hypertension wird seit über 30 Jahren verwendet. Darunter versteht man einen Augeninnendruck, der über der statistischen Norm liegt, ohne dass eine Schädigung des Sehnervenkopfes oder des Gesichtsfeldes nachweisbar ist (Hoffmann, 2016). Der Normalbereich für den Augeninnendruck liegt zwischen 10 und 21 mmHg, wobei der mittlere Augeninnendruck in der gesunden Bevölkerung bei 15,5 mmHg liegt. Besondere Aufmerksamkeit muss der regelmäßigen klinischen Untersuchung des Auges gewidmet werden, einschließlich Gesichtsfeldkontrolle, funduskopischer Untersuchung, optischer Kohärenztomographie des Sehnervs und Gonioskopie, um nach pathologischen Veränderungen zu suchen. Sind keine vorhanden, handelt es sich per Definition um eine „okuläre Hypertension“.

### 3.2.3 Pathophysiologie

Das Kammerwasser wird durch das nicht-pigmentierte Epithel des Ziliarkörpers produziert. Es tritt in die vordere Augenkammer zwischen der Iris und der Linse ein. Der Spalt zwischen der Iris und der peripheren hinteren Oberfläche der Hornhaut wird als Kammerwinkel bezeichnet (**Abbildung 1**), in dem das Kammerwasser hauptsächlich durch das Trabekelwerk und den Schlemm'schen Kanal abgeleitet wird. Der Schlemm'sche Kanal mit dem darüber liegenden Trabekelwerk liegt am Ende des Kammerwinkels. Kleinere Anteile fließen durch Geweberäume im Ziliarmuskel in episklerale Gefäße und uveale Irisgefäße ab. Darüber hinaus erfüllt das Kammerwasser wichtige immunologische und metabolische Funktionen und sichert so die Versorgung von Hornhaut und Linse.



**Abbildung 1:** Kammerwinkel mit dessen Strukturen: (1) Schwalbe-Linie, (2) unpigmentierter und pigmentierter Teil des Trabekelwerks, (3) Sklerasporn, (4) Ziliarkörper und (5) Irisfortsätze (<https://ophtha.ch/wiki/gonioskopie>)

Der meist erhöhte Augeninnendruck beim Glaukom wird durch ein gestörtes Zusammenspiel von Produktion, Zirkulation und Abfluss des Kammerwassers verursacht. Mit zunehmendem Alter kommt es zu Umbauprozessen im Kammerwinkel und im Trabekelwerk. Durch das Überwiegen der Produktion und den mangelnden Abfluss des Kammerwassers steigt der Augeninnendruck. Ein weiterer Risikofaktor ist ein niedriger Perfusionsdruck, der den Gradienten über die Lamina cribrosa erhöht und eine Hypoperfusion des Sehnervenkopfes verursacht. Dieser Mechanismus kann auch zu strukturellen Veränderungen, zum Umbau der Lamina cribrosa und zu einer Beeinträchtigung des Transports im Sehnerv führen. Dies führt zu einer zunehmenden Beeinträchtigung des Gesichtsfelds, einer beeinträchtigten Kontrast- und Farbwahrnehmung und zu Leseschwierigkeiten (Schuster, 2020). Der Perfusionsdruck ist definiert als die Differenz zwischen arteriellen und venösen Druck in den Gefäßen (Schmidl, 2015).

Eine Therapie mit Glukokortikoiden kann zu einem Anstieg des IOD führen. Es werden Signalkaskaden in Gang gesetzt, die die Expression von Genen beeinflussen, die eine hochgradig personalisierte pharmakologische Reaktion bewirken (Fini, 2017). Es gibt mehrere Risikofaktoren für SIOH und SIG, von denen die häufigsten ein vorbestehendes primäres Offenwinkelglaukom (POWG; Armaly, 1963), eine POWG-Familienanamnese (Becker, 1964; Davies, 1968), ältere und jüngere Patienten, sowie Patienten mit Bindegewebserkrankungen, Diabetes mellitus Typ 1 (Gatson, 1983) und hoher Myopie (Podos, 1966) sind. Nach neueren Erkenntnissen wird ein erhöhter IOD durch einen erhöhten Kammerwasserabflusswiderstand verursacht. Nach Jonas gehören zu den drei Hauptmechanismen nach der Einnahme von Kortikosteroiden Veränderungen in der Mikrostruktur des Trabekelwerks (Clark, 1994), die Anhäufung von extrazellulärem Matrixmaterial im Trabekelwerk (Wilson, 1993) und die Hemmung der Proteasen und der Phagozytose der Endothelzellen im Trabekelwerk, was zu einer Verringerung des Abbaus von Substanzen darin führt. Die Ablagerungen und erhöhter Augeninnendruck bilden sich nach Absetzen der Steroidtherapie zurück (Johnson, 1990).

Bei okulärer Hypertension kann der wiederholt erhöhte Augeninnendruck zusammen mit Risikofaktoren zur Umwandlung in ein primäres Offenwinkelglaukom führen. Zu diesen Risikofaktoren gehören unter anderem eine dünnere zentrale Hornhautdicke, höherer IOD, Papillenrandblutungen, höheres Alter und größere vertikale und horizontale Cup-to-Disc Ratio – CDR (**Abbildungen 2 und 3**) (European Glaucoma Society, EGS, Terminologie und Leitlinien für das Glaukom) – sowie sekundäre Gründe für einen erhöhten Augeninnendruck wie Trauma, Infektionen, Pseudoexfoliationssyndrom oder die Einnahme steroidaler Medikamente (Hoffmann, 2016).



**Abbildung 2:** Papille mit kleinerer Cup-to-Disc Ratio in einem gesunden linken Auge (Fotografie aus den Archiven der UKS Augenlinik)



**Abbildung 3:** Papille mit einer glaukomtypischen höheren Cup-to-Disc Ratio in einem rechten Auge mit Glaukom (Fotografie aus den Archiven der UKS Augenklinik)

#### 3.2.4 Konservative Therapie

Hauptziel der Glaukomtherapie ist es, den erhöhten Augendruck zu regulieren und das Fortschreiten der Funktionsbeeinträchtigung zu verlangsamen. Zu den drucksenkenden Medikamenten gehören unter anderem  $\alpha_2$ -selektive adrenerge Agonisten,  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten, Karboanhydrase-Hemmer, Prostaglandinanaloga, Rho-Kinase-Inhibitoren und Parasympathomimetika (cholinerge Medikamente) (EGS Terminologie und Leitlinien für das Glaukom).

Die Therapie sollte mit einer Monotherapie begonnen werden. Wenn das Medikament nicht vertragen wird, kann es gewechselt werden (Lusthaus 2019). Wenn der Ziel-IOD nicht erreicht werden kann, kann ein weiteres Medikament hinzugegeben werden. In schweren Fällen, wenn ein erhöhter Augeninnendruck nicht mit Augentropfen gesenkt werden kann, können Karboanhydrase-Hemmer in Tablettenform eingesetzt werden. Ihre Wirkung auf den Augendruck hält etwa 72 Stunden an. Diese

Therapie sollte jedoch wegen der Nebenwirkungen (z. B. Parästhesie, metabolische Azidose, Nierenfunktionsstörung) nicht als Dauertherapie angewendet werden (EGS Terminologie und Leitlinien für das Glaukom).

Im Folgenden werden die drucksenkenden Mechanismen der einzelnen Medikamentenklassen genauer beschrieben:  $\alpha_2$ -selektive adrenerge Agonisten,  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten und Karboanhydrase-Hemmer senken den IOD, indem sie die Produktion des Kammerwassers vermindern. Prostaglandinanaloga wiederum erhöhen den uveo-skleralen Kammerwasserabfluss (Schmidl, 2015). Die Therapie mit Prostaglandinanaloga kann jedoch eine Vorderkammerentzündung und ein Makulaödem sowie deren Fortschreiten auslösen durch Arachidonsäure und die Aktivierung des gesamten pro-inflammatorischen Prozesses (Doucette, 2017).

Bei einem asymptomatischen Patienten mit okulärer Hypertension und gleichzeitig stabilem klinischem und diagnostischem Befund wird eine drucksenkende Therapie nicht unbedingt benötigt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass sie das Auftreten von POWG bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck wirksam verzögern oder verhindern kann. Die Einleitung einer topischen drucksenkenden Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der IOD wiederholt erhöht ist und mit den oben genannten Risikofaktoren einhergeht. Sie ist sicherlich bei struktureller und/oder funktioneller Verschlechterung angezeigt (The Ocular Hypertension Treatment Study, Kass, 2002). Die oben erwähnte Initialtherapie des Glaukoms gilt auch für die Therapie der okulären Hypertension (Lusthaus, 2019; Schmidl, 2015).

### 3.2.5 Chirurgische Therapie

Wenn es nicht möglich ist, mit konservativer Therapie oder oralen Medikamenten eine ausreichende Drucksenkung zu erreichen, oder wenn ein Patient diese nicht verträgt, kann ein erhöhter Augeninnendruck mit verschiedenen chirurgischen Verfahren gesenkt werden. Dazu gehören die Implantation eines Stents, die Kanaloplastik, die Trabekulektomie und die Zyklphotokoagulation (CPK).

#### *Implantation eines Stents*

Die Stentimplantation ist durch das transtrabekuläre Einsetzen eines sehr kleinen Filterimplantats gekennzeichnet (Schuster, 2020).

### *Kanaloplastik ab interno*

Dieser minimalinvasive Eingriff zeichnet sich durch die Erweiterung des zirkulären Schlemm-Kanals aus. Mit einem kleinen Instrument wird das Trabekelwerk durchgestochen und die Spitze in den Schlemm-Kanal eingeführt. Ein Mikrokatheter kann nun durch das Instrument in den Schlemm'schen Kanal vorgeschoben werden, um den Kanal zirkulär zu umschließen und zu erweitern (Schuster, 2020).

### *Trabekulektomie*

Die Trabekulektomie gilt immer noch als Goldstandard für die Glaukombehandlung. Bei diesem Verfahren wird ein Teil des Trabekelwerks des Auges und der angrenzenden Strukturen entfernt und eine Tasche unter der Bindehaut geschaffen. Zur Verhinderung der Vernarbung wird Mitomycin C (Zytostatikum) intraoperativ appliziert und Ologen-Implantat unter der Bindehaut eingesetzt. Ziel ist es einen besseren Abfluss des Kammerwassers aus der vorderen Augenkammer durch den geschaffenen Abflussweg durch die Sklera nach außen unter die Bindehaut zu gewährleisten (Hoffmann, 2018). Seit 1968, als die Trabekulektomie erstmals vorgestellt wurde, wurde sie durch weitere Modifikationen verbessert (Cairns, 1968). Dazu gehört die Verwendung von löslichem Nahtmaterial, um das Filterkissen postoperativ zu optimieren und einen idealen Kammerwasserabfluss zu gewährleisten. Zusätzlich wird postoperativ 5-Fluorouracil unter die Bindehaut injiziert, um eine übermäßige Narbenbildung zu vermeiden und eine gute Drainage zu gewährleisten (Düllli, 2015).

### *Zyklophotokoagulation (CPK)*

Bei diesem Eingriff wird der Ziliarkörper mit Hilfe eines Laserstrahls teilweise zerstört und dadurch die Kammerwasserproduktion vermindert. Zu diesem Zweck werden ein Halbleiter-Festkörperdiodenlasersystem mit einer Wellenlänge von 810 Nanometer (nm) und ein Handstück zur Abgabe der Laserenergie verwendet. CPK kann als erstes Verfahren zur Senkung eines erhöhten IOD oder nach chirurgischen filtrierenden Eingriffen eingesetzt werden, wenn die Drucksenkung nicht ausreicht (Ndulue, 2018).

## 3.3 Makulaödem

### 3.3.1 Definition

Die Makula ist ein kleiner Bereich in der Mitte der Netzhaut, der für das klare zentrale Sehen verantwortlich ist und hohe Kontrastauflösung gewährleistet. Es gibt viele Augenkrankheiten, die die Makula betreffen. Diese Arbeit konzentriert sich auf das Makulaödem, das als Flüssigkeit-Ansammlung im Makula-Region aufgrund eines Zusammenbruchs der äußeren und/oder inneren Blut-Retina-

Schranke (eng. tight junctions) definiert ist. Es führt zu einer erhöhten Durchlässigkeit des retinalen Pigmentepithels und des retinalen Gefäßsystems. Die Folge ist eine Leckage aus den perifovealen Kapillaren mit intrazellulärer und extrazellulärer Flüssigkeitsansammlung (Koronis, 2019). Unbehandelt kann es zur Verminderung der zentralen Sehschärfe führen. Das Gesichtsfeld bleibt jedoch erhalten.

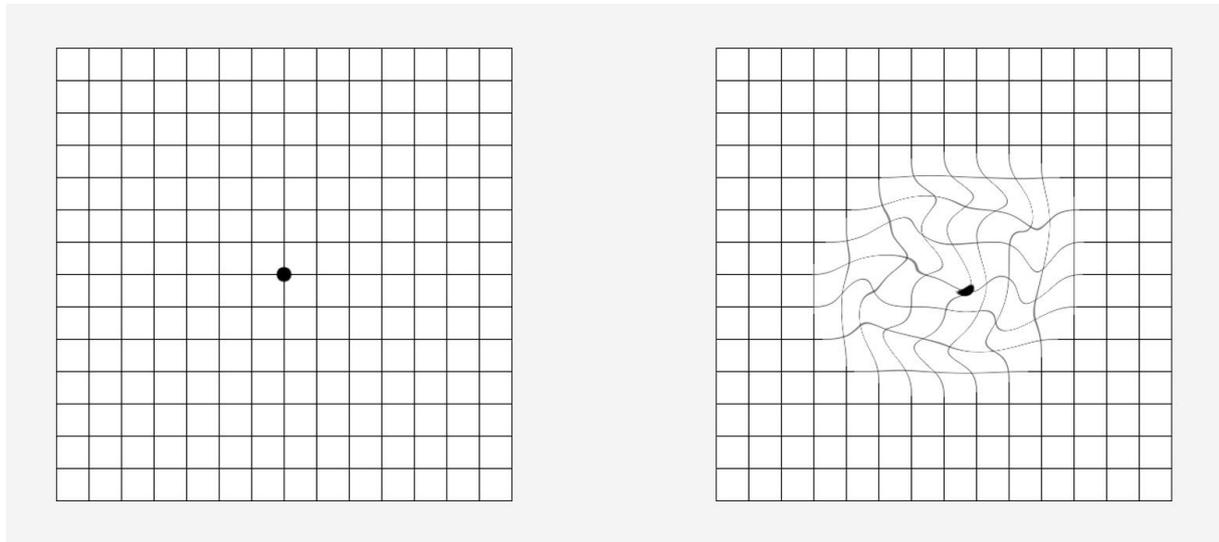
### 3.3.2 Pathophysiologie - allgemeine Informationen

Wenn die Homöostase im Auge gestört ist, kann es zu einem Ungleichgewicht und einer Flüssigkeitsansammlung in den zystoiden Räumen der inneren Netzhautschichten kommen. Diese Flüssigkeitsansammlung ist auf das Austreten von Flüssigkeit aus geschädigten Blutgefäßen zurückzuführen, was auf verschiedene Ursachen zurückzuführen ist. Dazu gehören unter anderem: Diabetes mellitus, retinaler Venenverschluss, Uveitis, Zustand nach Augenoperationen und makuläre Neovaskularisationen. Bei Diabetes mellitus führen erweiterte hyperpermeable Kapillaren und Mikroaneurysmen zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und zur Ansammlung von extrazellulärer Flüssigkeit in der Netzhaut (Kuppermann, 2008). Bei einem Zentralvenenverschluss bildet sich ein Thrombus in der zentralen Netzhautvene in der Nähe der Lamina cribrosa, so dass die Vene blockiert wird und es zu einer Leckage kommt (Green, 1981). Ein Thrombus, der an der arteriovenösen Kreuzungsstelle infolge einer Atherosklerose der Netzhautarterie auftritt und eine Kompression und einen Verschluss der Netzhautvene verursacht, als Netzhautvenenastverschluss bezeichnet wird (Frangieh, 1982). Bei Uveitis findet ein autoimmunologischer Prozess statt. Dieser kann zu einer Schädigung der Blutgefäße der Netzhaut führen und auch zu einer Undichtigkeit (Koronis, 2019). Schließlich können Augenoperationen wie Katarakt, Hornhautchirurgie und Pars-plana Vitrektomie zu einem Makulaödem führen (Chatziralli, 2019; Landré, 2016). In diesen Fällen bleibt die Pathophysiologie unklar, obwohl spekuliert wird, dass es postoperativ zu einer Entzündungsreaktion mit einer Freisetzung von Zytokinen kommt. Infolgedessen wird ein Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke mit einer daraus resultierenden Flüssigkeitsansammlung beobachtet (Kim, 2009).

Bei diesen Prozessen besteht ein Ungleichgewicht zwischen der Vaskulogenese, der Bildung von Blutgefäßen durch Endothelzellen, und der Angiogenese, der Bildung neuer Kapillaren aus bereits vorhandenen Blutgefäßen. Ein weiterer wichtiger Faktor ist der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), der durch Hypoxie, d. h. Sauerstoffmangel im Gewebe, sowie durch entzündliche Zytokine, Chemokine und viele andere Faktoren ausgelöst wird (Dombrow, 2011). VEGF kommt im Bruch'schen Membran-Choriocapillaris-Komplex des Auges vor und wurde ursprünglich als vaskulärer Permeabilitätsfaktor bezeichnet, da er das Gewebe durchlässiger macht, wenn zu viel davon vorhanden ist.

### 3.3.3 Symptome

Das Makulaödem verursacht keine Schmerzen und kann anfangs unbemerkt bleiben. Häufig berichten Patienten über meist zentrales, verschwommenes oder wellenförmiges Sehen (sog. Metamorphopsien), relative Skotome, schlechteres Farbsehen und Schwierigkeiten beim Lesen. Mit Hilfe des Amsler-Tests können diese Symptome teilweise nachgewiesen werden (**Abbildung 4**).



**Abbildung 4:** Amsler-Test bei einem Patienten mit normalem Sehen rechts und Metamorphopsien bei Makulaödem links ([https://mein-oct.de/erkrankungen/#lightbox\[Erkrankungen\]/4](https://mein-oct.de/erkrankungen/#lightbox[Erkrankungen]/4))

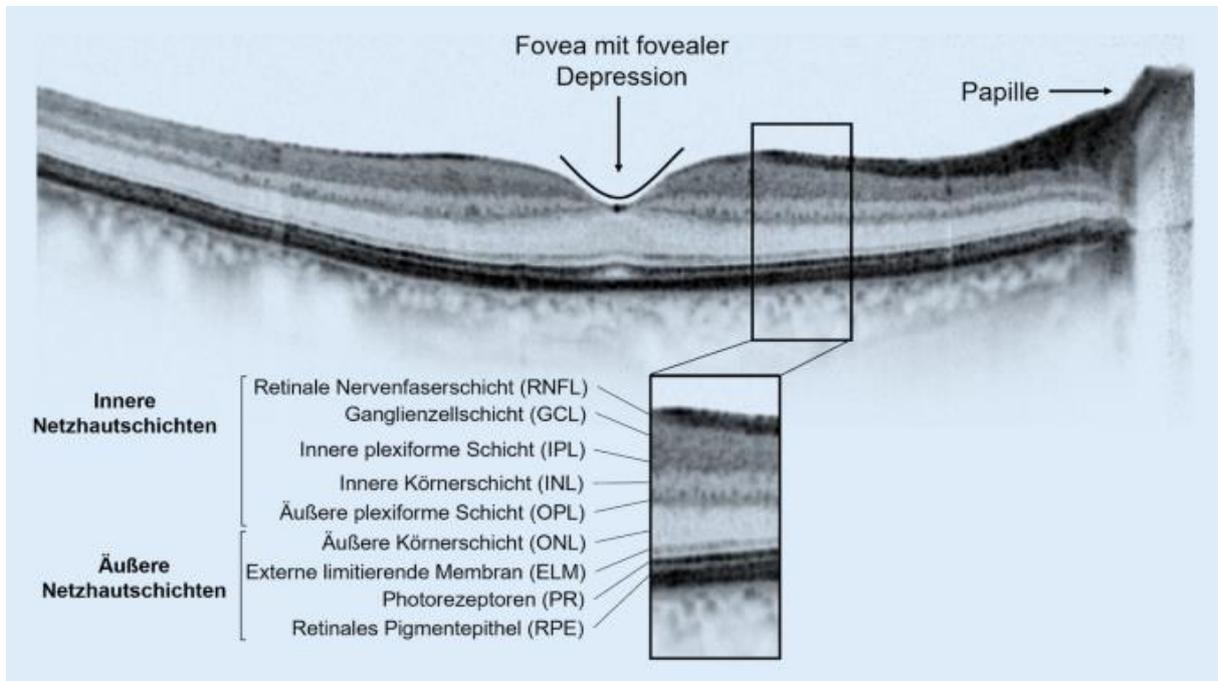
### 3.3.4 Diagnose

Die Diagnose eines Makulaödems kann anhand der Symptome des Patienten, der Anamnese, einer funduskopischen Untersuchung mit erweiterten Pupillen sowie einer optischen Kohärenztomographie und Fluoreszenzangiographie gestellt werden. Das Makulaödem kann bei verschiedenen Augenpathologien entstehen, z. B. bei retinalem Venenverschluss, Diabetes mellitus, Uveitis, makulären Neovaskularisationen oder postoperativ. Ein pseudophakes zystoides Makulaödem ist unter dem Namen Irvine-Gass-Syndrom bekannt (Irvine, 1953).

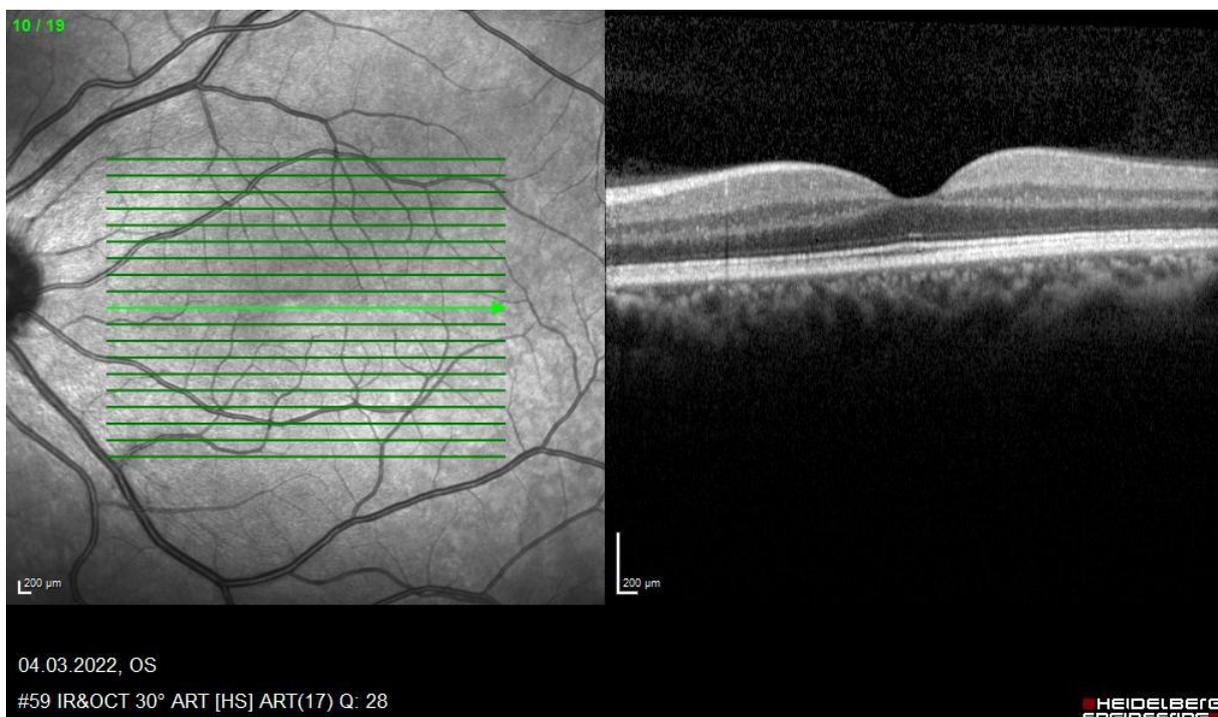
#### *Optische Kohärenztomographie (OCT)*

Die optische Kohärenztomographie ist ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren, mit dem hochauflösende Querschnittsbilder der Netzhaut erstellt werden können (**Abbildung 5**). Mit Hilfe von Laserstrahlen wird Licht auf den Makula projiziert. Die verschiedenen Netzhautschichten absorbieren und reflektieren das Licht in unterschiedlichem Maße zurück zum OCT. Die verschiedenen reflektierten Strahlen ermöglichen es dem OCT, eine genaue Analyse der Nervenfaserschichtdicke durchzuführen. Das OCT wird zur Erstdiagnose eines Makulaödems und zur zeitlichen Überwachung des

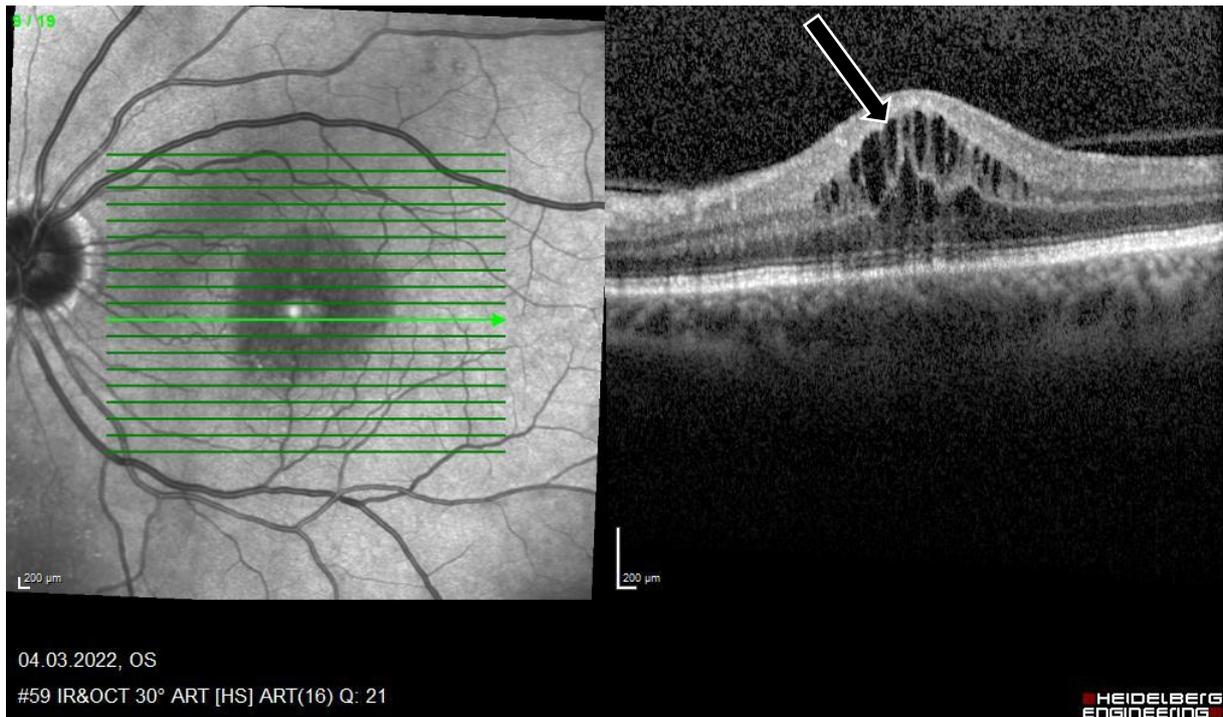
Krankheitsverlaufs eingesetzt (**Abbildungen 6 und 7**). Darüber hinaus können die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) und die Ganglienzellschicht (GCL) im Bereich des Sehnervenkopfes und der Makula beurteilt werden (**Abbildungen 8 und 9**), da ein Verlust der retinalen Nervenfaserschicht und der Ganglienzellen bei erhöhtem IOD beobachtet werden kann.



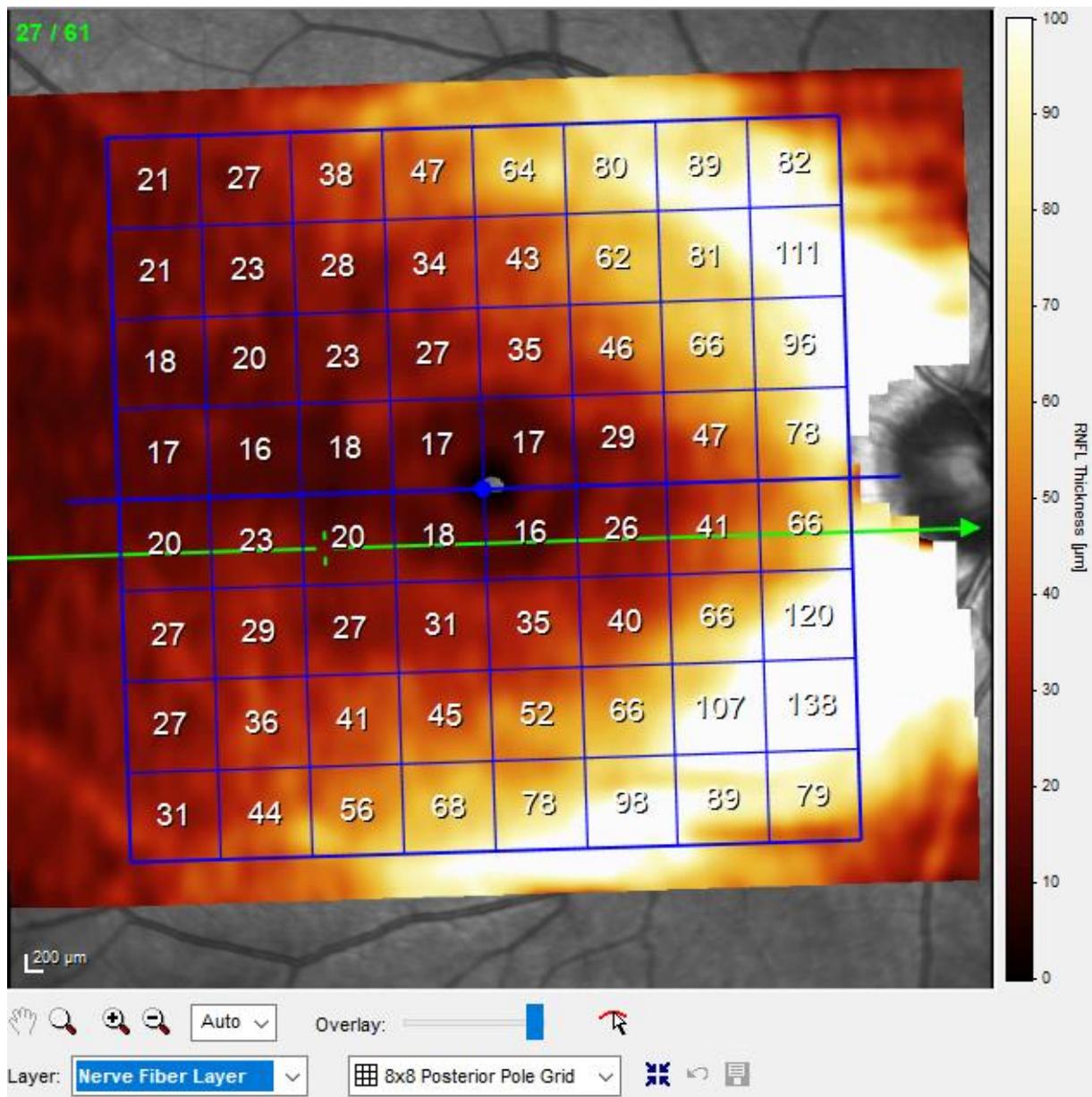
**Abbildung 5:** OCT-Bild der Netzhautschichten (Schultheiss, 2022)



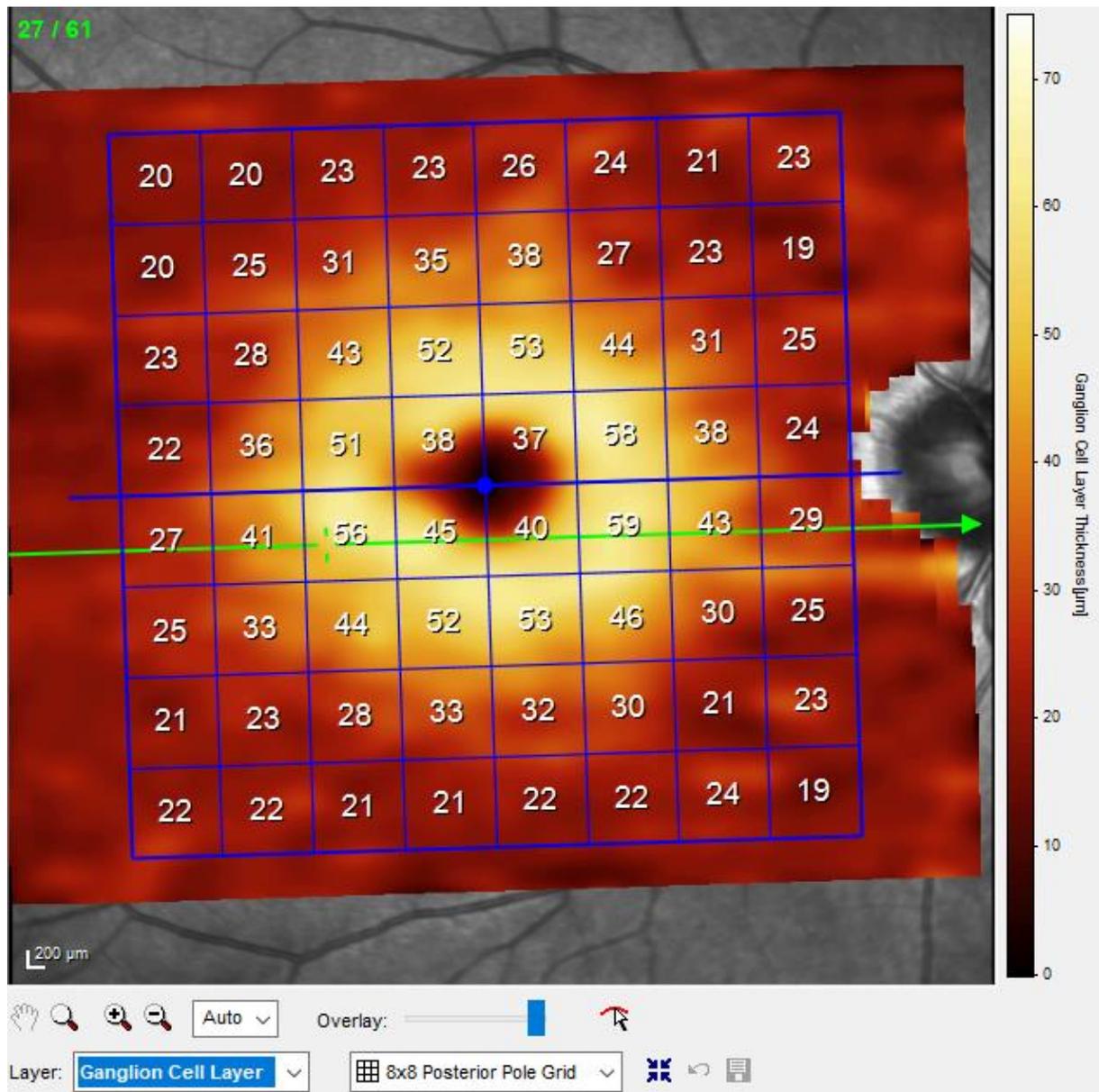
**Abbildung 6:** OCT-Bild einer gesunden Makula (Fotografie aus den Archiven der UKS Augenklinik)



**Abbildung 7:** OCT-Bild eines Makulaödems mit intraretinaler Flüssigkeit (Pfeil) (Fotografie aus den Archiven der UKS Augenklinik)



**Abbildung 8:** Nervenfaserschicht (RNFL) in der OCT-Untersuchung (Fotografie aus den Archiven der UKS Augenklinik)



**Abbildung 9:** Ganglienzellenschicht (GCL) in der OCT-Untersuchung (Fotografie aus den Archiven der UKS Augenklinik)

### *Fluoreszenzangiographie (FA)*

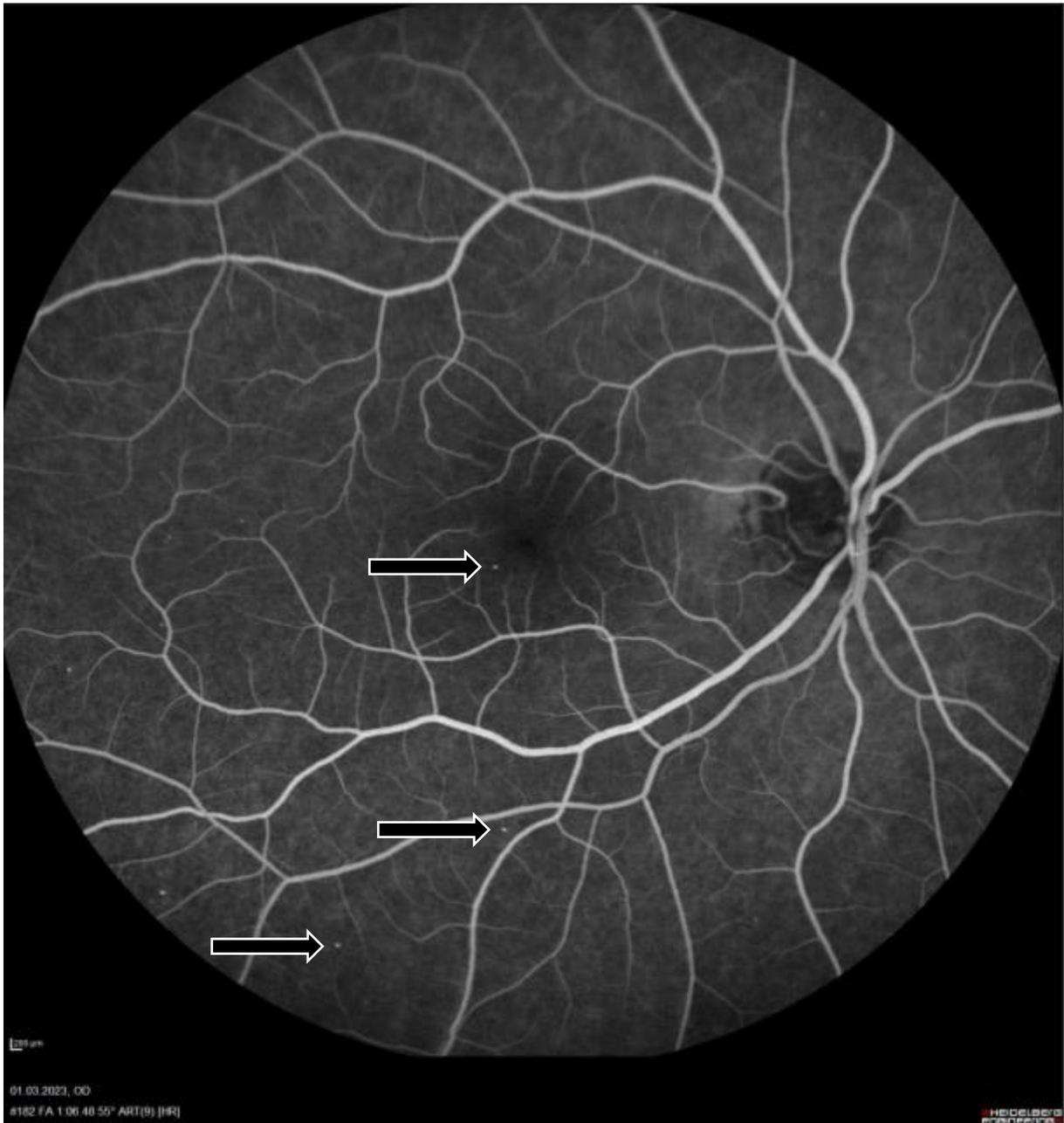
Die Fluoreszenzangiographie ist ein bildgebendes Verfahren zur Untersuchung und Beurteilung des Gefäßsystems von Netzhaut, Sehnerv, Papille und Iris. Bei medikamentös erweiterter Pupille wird der Fluss und die Verteilung eines Farbstoffs, z. B. Fluorescein, dokumentiert. Der Farbstoff dient dabei als Kontrastmittel. Der gesamte Untersuchungsablauf gliedert sich in mehrere Phasen. Zunächst wird die Netzhaut bei normaler Beleuchtung fotografiert (Farbbild). Es folgt eine Aufnahme mit rotfreiem Licht unter Verwendung eines grünen Filterglases. Dadurch wird der Kontrast zwischen den Blutgefäßen und der umgebenden Netzhaut verbessert. Dieses Bild wird, wie auch die folgenden Phasen, in Graustufen

wiedergegeben. Nach diesen vorbereitenden Aufnahmen beginnt die eigentliche Angiographiephase. Das Blitzlicht der Kamera leuchtet durch einen speziellen (blauen) Erregerfilter hauptsächlich in der Wellenlänge, die das Leuchtmittel zum Leuchten anregt. Das zurückfallende Licht muss einen zweiten Sperrfilter passieren. Dieser sperrt störende Wellenlängen aus, die nicht von der angeregten Lichtquelle stammen. Vor der Injektion des Farbstoffs wird nun ein solches Fluoreszenzbild aufgenommen, um so genannte intrinsische Fluoreszenzphänomene zu zeigen. Danach wird die Lösung intravenös injiziert, und es werden in festen Zeitabständen weitere Bilder aufgenommen (**Abbildung 10**).

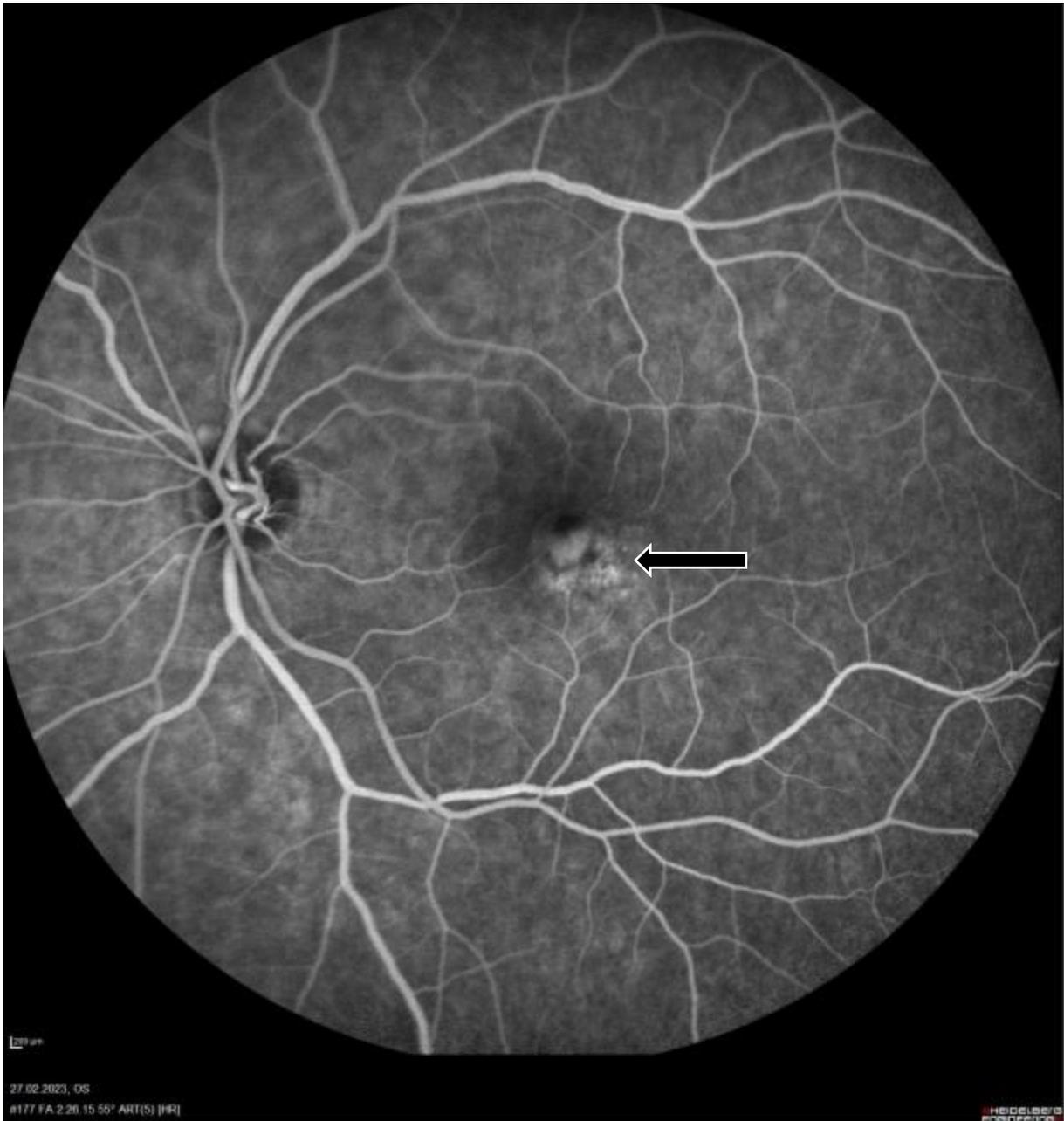
Ausgewertet werden u.a. die Zeit zwischen Injektion und Sichtbarwerden des Farbstoffs in den Netzhautarterien und die Verteilung im weiteren Zeitverlauf. In der Regel werden Bilder der "arteriellen Phase" (nach etwa 20 Sekunden), der "venösen Phase" (nach etwa 1 Minute) und der "Spätphase" (nach 5 bis 15 Minuten) dokumentiert und ausgewertet.

Pathologische Veränderungen werden erkannt, wenn entweder eine Hyperfluoreszenz oder eine Hypofluoreszenz festgestellt wird. Die Ursachen für Hyperfluoreszenz sind Undichtigkeiten wie Aneurysmen oder Neovaskularisationen, Fenster-/Durchlässigkeitsdefekte oder abnormale Gefäße, während Blockierungsdefekte wie Blut oder Füllungsdefekte wie Nichtperfusion/Blockierung von Kapillaren die Ursache für Hypofluoreszenz sein können. Diese Pathologien können bei vielen ophthalmologischen Erkrankungen auftreten, z. B. bei diabetischer und hypertensiver Retinopathie, Venen- und Arterienverschlüssen und Papillenödem.

Die Diagnose des Makulaödems ist der Nachweis einer Hyperfluoreszenz in der Spätphase der FA (**Abbildung 11**). Die FA ist eine Voraussetzung für Therapiebeginn. Das Hauptkriterium für den Beginn oder die Fortsetzung der Therapie in unserer Studie war jedoch das Vorhandensein von intraretinaler und/oder subretinaler Flüssigkeit im OCT.



**Abbildung 10:** Fluorescein-Angiographie: Frühphase mit vereinzelt Mikroaneurysmata (Pfeile)  
(Fotografie aus den Archiven der UKS Augenklinik)



**Abbildung 11:** Fluorescein-Angiographie: Spätphase mit Leckage im Makulabereich (Pfeil) (Fotografie aus den Archiven der UKS Augenklinik)

### 3.3.5 Behandlung

Die Therapie von Makulaödem umfasst intravitreale Injektionen mit Anti-VEGF (antivaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren), Steroidmedikamente, nichtsteroidale entzündungshemmende Augentropfen (NSAID), Netzhautlaser und Vitrektomie (Sacconi, 2019).

### *Anti-VEGF-Therapie*

Anti-VEGF-Medikamente hemmen die Angiogenese, indem sie den VEGF selbst oder seine Rezeptoren VEGFRs (vaskuläre endotheliale Wachstumsrezeptoren) blockieren. Indem sie auf VEGF einwirken, verringern sie die Durchlässigkeit der Gefäße, das Wachstum von Neovaskularisationen (= abnormen Blutgefäßen) und das Austreten von Blut aus den Gefäßen (Melincovici, 2018). Zu den Anti-VEGF-Molekülen gehören Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper, Ranibizumab, ein rekombinantes monoklonales Antikörperfragment (rhuFab V2), Aflibercept, ein rekombinantes Fusionsprotein, Brolucizumab, ein monoklonaler Antikörper (Sacconi, 2019), oder das neu eingeführte Faricimab, ein humanisierter Antikörper (Shirley, 2022).

### *Steroid-Medikamente*

Wie bereits beschrieben, galt eine Anti-VEGF-Behandlung bis zur Einführung von Kortikosteroiden als Goldstandard. Kortikosteroide reduzieren nachweislich die Entzündung, indem sie die Bildung von Ödemen, Fibrinablagerungen, Kapillarlecks und die Phagozytenmigration der Entzündungsreaktion unterdrücken. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor ist ein Zytokin, das bei Makulaödemen in erhöhter Konzentration exprimiert wird und die Gefäßpermeabilität stark fördert. Kortikosteroide hemmen die Expression von VEGF und verringern dadurch die Gefäßpermeabilität, stabilisieren die Blut-Retina-Schranke und wirken antiproliferativ. Darüber hinaus verhindern Kortikosteroide die Freisetzung von Prostaglandinen, von denen einige als Mediatoren des zystoiden Makulaödems identifiziert wurden (Sacconi, 2019).

### *Weitere Therapien*

Nichtsteroidale entzündungshemmende Augentropfen hemmen das Enzym Cyclooxygenase, das die Produktion von Prostaglandinen verringert und dadurch die Entzündung reduziert (Flach, 1991).

Die retinale Laserphotokoagulation wurde bei choroidalen Neovaskularisationen eingesetzt, um undichte Stellen mit Flüssigkeitsaustritt abzudichten, und gilt nach wie vor als nützliche Behandlung des Makulaödems an sich oder als ergänzende Therapie (Dombrow, 2011).

Eine Vitrektomie (= Glaskörperoperation) kann zur Behandlung des traktiven Makulaödems durchgeführt werden, indem Mikroplasmin injiziert wird, um eine hintere Glaskörperablösung zu bewirken, oder indem die innere Grenzmembran entfernt wird (Fung, 1985; Lewis, 1992). Es gibt auch Berichte über die Vitrektomie bei entzündlichen Makulaödemen, die auf eine medikamentöse Therapie nicht ansprechen, aber auch bei diabetischem Makulaödem, um möglicherweise die

perifoveale Mikrozirkulation zu verbessern, bei aphakem/ pseudophakem Makulaödem und bei retinalen Venenastverschlüssen (Tranos, 2004).

### 3.4 Therapie des Makulaödems

Zu den heute bei der Behandlung des Makulaödems am häufigsten verwendeten Steroiden gehören:

- Triamcinolonacetonid subtenon (TMC ST)
- Triamcinolonacetonid intravitreal (TMC IVOM)
- Dexamethason intravitreal (DXM IVOM)
- Fluocinolonacetonid intravitreal (FA IVOM)

Vergleich jedes Steroidpräparats mit seinem Wirkstoff, seiner Anwendungsform, seiner Wirkungsdauer, seiner maximalen Konzentration (sofern verfügbar), seiner Konzentration am Ende der Wirkungsdauer (sofern verfügbar), seiner zugelassenen und seiner Off-Label-Verwendung ist in der **Tabelle 1** zu finden.

Handelsname	Wirkstoff	Anwendungsform	Wirkungsdauer	Maximale Konzentration im Glaskörper	Konzentration am Ende der Wirkungsdauer	Zugelassene Verwendung	Off label use
VOLON A	Triamcinolonacetonid	Intravitreale Injektion	3 Monate	2,15 to 7,20 µg/ml		-	DMÖ PMÖ RVV Uveitis
VOLON A	Triamcinolonacetonid	Subtenon Injektion	3 Monate	KA		-	DMÖ PMÖ RVV
OZURDEX	Dexamethason	Intravitreale Injektion	6 Monate	0,094 ng/ml	0,05 ng/ml	DMÖ RVV Uveitis	PMÖ
ILUVIEN	Fluocinolonacetonid	Intravitreale Injektion	36 Monate	7. Tag	100 pg/mL	DMÖ Uveitis	-

**Tabelle 1:** Vergleich von Steroidpräparaten (Malclès, 2017; Sobrin, 2005; Beer, 2003; Shen, 2010; Thomas, 2006; Inoue, 2004; Haller, 2009; Schmitz, 2014; ILUVIEN Fachinformation; Massa, 2019; Schmitt-Eilenberger, 2013)

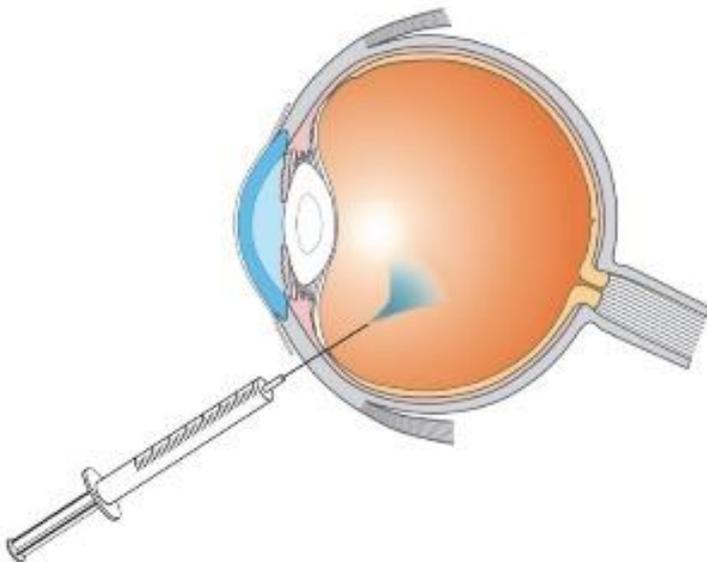
DMÖ = diabetisches Makulaödem, RVV = retinaler Venenverschluss, PMÖ = postoperatives Makulaödem, KA = keine Angabe

### 3.4.1 Triamcinolonacetonid als intravitreale Injektion

#### *Physikalisch-chemische Eigenschaften*

Triamcinolonacetonid (TMC) ist ein synthetisches Steroid aus der Familie der Glucocorticoide. Sein Molekulargewicht beträgt 434,50 g/mol und seine Molekülformel lautet  $C_{24}H_{31}FO_6$ . Es ist in Alkohol und Chloroform als weißes Pulver löslich und als Ester im Handel erhältlich. Es hat entzündungshemmende, antiallergische, immunsuppressive und antiproliferative Eigenschaften. Da Triamcinolonacetonid praktisch unlöslich in Wasser ist, wird es als Suspension angewendet (Sobrin, 2005). Es wird in einer Vielzahl von medizinischen Fachrichtungen zu entzündungshemmenden Zwecken eingesetzt, z. B. in der Orthopädie, Dermatologie oder Allergologie. In der Augenheilkunde wird es zur Behandlung von Makulaödemen verschiedener Ätiologien eingesetzt (Handzel, 2009).

Nach einmaliger 4 mm von Limbus (**Abbildung 12**) entfernter intravitrealer Injektion von in der Regel 4 mg erreicht Triamcinolonacetonid eine Spitzenkonzentration im Kammerwasser von 2,15 bis 7,20  $\mu\text{g/ml}$ , Halbwertszeiten von 76 bis 635 Stunden und das Integral der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ( $AUC_{0-1}$ ) von 0,23 bis 1,91  $\mu\text{g/h}$  pro Milliliter (Beer, 2003). Die mittlere Eliminationshalbwertszeit im Glaskörper nach einer einzigen intravitrealen Injektion beträgt 18,6 Tage bei nicht vitrektomierten und 3,2 Tage bei postvitrektomierten Patientenaugen. Es wird erwartet, dass die messbare Konzentration von intravitrealem TMC etwa 3 Monate lang anhält ( $93 \pm 28$  Tage). Studien zeigen, dass TMC im nichtvitrektomierten Auge für mehrere Monate eine Depotwirkung hat, aber auch, dass die Wirksamkeit bereits nach 12 Wochen reduziert war (Bae, 2011).



**Abbildung 12:** Intravitreale Applikation 4 mm vom Limbus entfernt (Honda, 2013)

## Anwendungen

Triamcinolonacetonid ist für die Anwendung am Auge nicht zugelassen und kann daher nur off-label angewendet werden (Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Ophthalmologen, 2014). Zahlreiche Studien zeigten jedoch, dass TMC bei Makulaödemen unterschiedlicher Ursache eingesetzt werden kann. Es wurde bei diabetischem Makulaödem, Venenast- und Zentralvenenverschluss, postoperativem zystoiden Makulaödem, Uveitis und vielen anderen eingesetzt. Darüber hinaus kann TMC auch intraoperativ bei der Pars-plana Vitrektomie eingesetzt werden, um den Glaskörper sichtbar zu machen (Spaide, 2005; Kimura, 2004; Yamamoto, 2004; Yamamoto, 2004).

Bei Patienten mit diabetischem Makulaödem wird TMC IVOM seit Jahrzehnten eingesetzt, um die Sehschärfe zu verbessern und das Makulaödem zu reduzieren, wobei klinischen Studien zufolge gute Ergebnisse erzielt wurden (Sutter, 2004; Ciardella, 2004). Die geeigneten Dosen von intravitreal verabreichtem Triamcinolonacetonid sind Gegenstand von Diskussionen, wobei 1-, 2-, 4- und 8-mg-Dosen verwendet werden und es verschiedene Vor- und Nachteile der einzelnen Therapien gibt (Audren, 2006; Hauser, 2008; Lam, 2007; Jonas, 2004).

Auch für den Venenastverschluss zeigen klinische Studien, dass TMC IVOM erfolgreich die Sehschärfe erhöht und die zentrale Foveadicke verringert (Jonas, 2005; Özkiris, 2005). Da diese Pathologie eine ischämische Komponente aufweist, sollte im Behandlungszeitraum gleichzeitig eine retinale Laserphotokoagulation durchgeführt werden, um gute Ergebnisse zu erzielen (Riese, 2008; Parodi, 2008). Bei einem Zentralvenenverschluss beeinflusst die TMC IVOM-Behandlung nicht nur die Sehschärfe und die Makuladicke (Bashshur, 2004; Jonas, 2005; Wakabayashi, 2004). Ein zusätzlicher positiver Effekt von TMC IVOM könnte eine antiangiogene Wirkung sein, die das Risiko einer Neovaskularisation verringern könnte (Peyman, 2000; Folkman, 1987).

Ein Makulaödem kann eine Komplikation der Phakoemulsifikation mit der Implantation einer Intraokularlinse sein, die als pseudophakes zystoides Makulaödem oder Irvine-Gass-Syndrom (Irvine, 1953) bekannt ist. Es wird in der Regel mit topischen, peribulbären und systemischen Steroiden oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern behandelt. Wenn diese Behandlungen jedoch versagen, kann TMC IVOM eingesetzt werden, um die Sehschärfe der Patienten zu verbessern (Conway, 2003; Jonas, 2003).

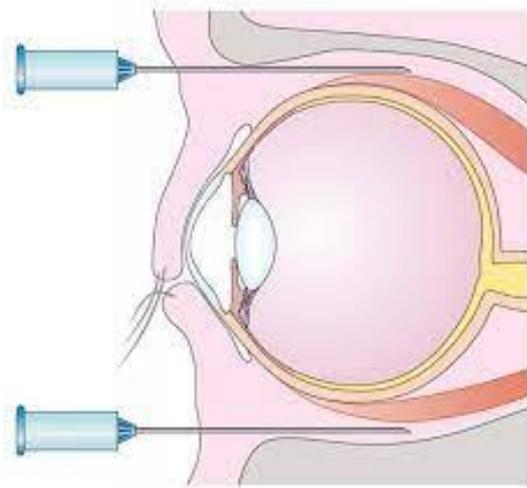
Eine weitere Operation, die ein zystoides Makulaödem verursachen kann und mit TMC IVOM behandelt werden kann, ist die perforierende Keratoplastik (Jonas, 2006).

TMC IVOM wurde auch bei Augen mit Uveitis verschiedener Ursachen angewandt, wenn die topische und systemische Behandlung nicht ausreichte, oder als adjuvante Therapie (Marullo, 2004; Kramer, 2004; Young, 2001) mit guten Ergebnissen in Bezug auf die Sehschärfe.

### 3.4.2 Triamcinolonacetonid als subtenon-Injektion

#### *Physikalisch-chemische Eigenschaften*

Bei dieser Methode werden 20-40 mg Triamcinolonacetonid als länger wirksames Glaskörperdepot als Subtenoninjektion verabreicht (**Abbildung 13**). Seine therapeutische Wirkung ist im Glaskörper zu finden und hält etwa 8 bis 12 Wochen an (Shen, 2010; Thomas, 2006). Es unterscheidet sich auch von intravitreal appliziertem Triamcinolonacetonid, da seine Konzentration nach der subtenon-Applikation mit  $< 0,001 \mu\text{g/ml}$  gegenüber  $1,22 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$  deutlich geringer ist (Inoue, 2004).



**Abbildung 13:** Applikation subtenon (Waxweiler, 2016)

#### *Anwendungen*

Aus der Literatur geht hervor, dass die subtenonale Anwendung von TMC bei Venenast- und Zentralvenenverschluss (Wakabayashi, 2004), bei diabetischem Makulaödem (Tunc, 2005; Sun, 2019), bei postoperativem Makulaödem nach Kataraktoperation, Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty oder Pars-plana Vitrektomie (Paganelli, 2004; Ching, 2021; Busquets, 2020) sowie bei Patienten mit uveitischem Makulaödem (Ferreira, 2018) angewendet werden kann. Es wird spekuliert, dass sie im Vergleich zur intravitrealen Anwendung die Sehschärfe erhöhen und gleichzeitig die Risiken eines Anstiegs des IOD vermeiden könnte (Cardillo, 2005; Mora, 2005; Tunc, 2005).

### 3.4.3 Dexamethason als intravitreale Injektion

#### *Physikalisch-chemische Eigenschaften*

Dexamethason (DXM), ein starkes Kortikosteroid, wirkt nachweislich entzündungshemmend. 6-Monats-Wirksamkeitsstudien zeigen, dass rund 90% der Patienten eine Dexamethason-Plasmakonzentration von 0,05 ng/ml aufwiesen, wobei die höchste Konzentration bei 0,094 ng/ml lag. Es gab keine Hinweise darauf, dass die Dexamethason-Plasmakonzentration mit dem Alter, dem Körpergewicht oder dem Geschlecht der Patienten zusammenhing.

In einer 6-monatigen Studie an Affen nach einmaliger intravitrealer Injektion von OZURDEX betrug der Cmax-Wert von Dexamethason im Glaskörper am Tag 42 nach der Injektion 100 ng/ml und am Tag 91 5,57 ng/ml. Dexamethason konnte noch 6 Monate nach der Injektion im Glaskörper nachgewiesen werden. Die Rangfolge der Dexamethason-Konzentration war wie folgt: Netzhaut > Iris > Ziliarkörper > Glaskörper > Kammerwasser > Plasma (OZURDEX Zusammenfassung der Produktmerkmale).

Dexamethason ist an eine selbstauflösende Matrix aus Polymilchsäure und Polyglykolsäure gebunden. Im Laufe von bis zu 6 Monaten löst sich die Matrix auf und gibt in dieser Zeit den Wirkstoff in den Glaskörper ab (Haller, 2009).

Dexamethason wird schließlich in Lipide und wasserlösliche Metaboliten umgewandelt, die über die Galle und den Urin ausgeschieden werden können. Die OZURDEX-Matrix wird langsam durch einfache Hydrolyse zu Milchsäure und Glykolsäure und dann weiter zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut.

Laut der offiziellen Fachinformation von OZURDEX® werden 700 Mikrogramm Dexamethason als intravitreales Implantat durch einen Einwegapplikator appliziert. Das Implantat ist stäbchenförmig, im Glaskörper sichtbar, hat einen Durchmesser von etwa 0,46 mm und eine Länge von 6 mm (**Abbildung 14**).



**Abbildung 14:** Ozurdex Injektionssystem (<https://www.allergan.co.in/hi-in/products/list/ozurdex>)

#### *Anwendungen*

Laut der offiziellen Fachinformation ist das Dexamethason-Implantat zur Behandlung eines diabetischen und uveitischen Makulaödems, sowie Makulaödems aufgrund eines retinalen Zentral- oder Venenastverschlusses zugelassen.

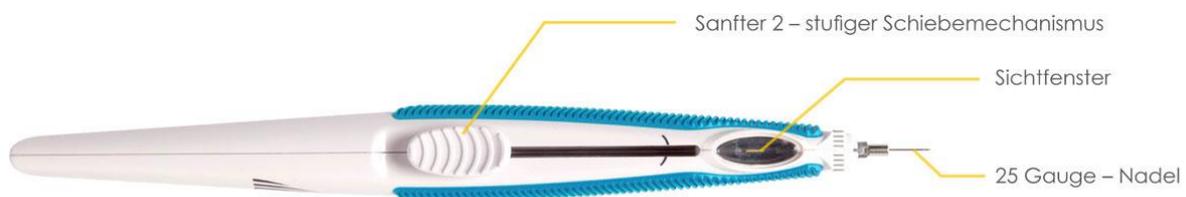
Laut der ZERO-Studie (Schmitz, 2014) wird Dexamethason seit August 2010 als Slow-Release (DEX)-Implantat zur Behandlung des Makulaödems nach retinalen Venenverschlüssen eingesetzt. Danach wurden auch das diabetische Makulaödem, das postoperative Makulaödem und die Uveitis zu den Hauptindikationen für diese Behandlung gezählt (SAFODEX-Studie, Malclès, 2017). Was das postoperative Makulaödem betrifft, so wurde das Dexamethason-Implantat in seiner Off-Label-Behandlung nach der Pars-plana Vitrektomie (Chatziralli, 2021; Chatziralli, 2019) und Kataraktoperation (Landré, 2016), bekannt als Irvine-Gass-Syndrom, eingesetzt.

### 3.4.4 Fluocinolonacetonid als intravitreale Injektion

#### *Physikalisch-chemische Eigenschaften*

Fluocinolonacetonid (FA) ist ein Kortikosteroid, das in Form eines 700 µg- oder neuerdings 450 µg-Implantats intravitreal appliziert wird und die Entzündung reduziert (ILUVIEN Zusammenfassung der Produktmerkmale). Es hat eine Länge von 3,5 mm und einen Durchmesser von 0,37 mm (**Abbildung 15**) (Massa, 2019; Schmitt-Eilenberger, 2013). Das zugelassene Implantat (ILUVIEN®) enthält 0,19 mg FA, das mit einer anfänglichen Freisetzung von 0,25 µg/Tag (mit einem Durchschnitt von 0,2 µg/Tag) über die Pars plana in den Glaskörperraum injiziert wird (Alimera Sciences Inc. Iluvien, 2014).

In einer pharmakokinetischen Studie am Menschen lag die FA-Plasmakonzentration vom ersten Tag bis zum 36. Monat unter der unteren Bestimmungsgrenze des Assays von 100 pg/mL. Die FA-Konzentrationen im Kammerwasser nahmen in den ersten 3-6 Monaten ab und blieben bis zum 36. Monat gleich, wobei die maximale Konzentration am 7. Tag ermittelt werden konnte. Der Behandlungseffekt hält bis zu drei Jahre an (Zusammenfassung der Produktmerkmale von ILUVIEN), was einen kontinuierlichen Langzeitschutz gegen Entzündungen und die Behandlung der Erkrankung des hinteren Auges ermöglicht.



**Abbildung 15:** Iluvien Injektionssystem (<https://iluvien.de/ueber-iluvien/>)

## Anwendungen

Fluocinolonacetonid als intravitreales Implantat wurde hauptsächlich zur Behandlung des diabetischen Makulaödems eingesetzt (Alfaqawi, 2017; Pacella, 2021). Seine intravitreale Anwendung wurde in Europa auch zur Behandlung einer nicht-infektiösen Uveitis zugelassen, die den hinteren Augenabschnitt betrifft (Bodaghi, 2020).

### 3.4.5 Unerwünschte Wirkungen

Alle vorgenannten intravitreal injizierten Steroide können einige unerwünschte Wirkungen hervorrufen, darunter infektiöse Endophthalmitis nach der Injektion, sekundäre okuläre Hypertension oder sekundäres steroidinduziertes Offenwinkelglaukom, rhegmatogene Netzhautablösung, steroidinduzierte Katarakt nach der Injektion und zentrale seröse Chorioretinopathie (Scott, 2009; Ip, 2009; Tao, 2011; Jonas, 2005).

Was die subtenon-Anwendung von TMC betrifft, so ist das Risiko eines Anstiegs des Augeninnendrucks aufgrund der geringeren intraokularen Konzentration und der kürzeren Wirkungsdauer im Vergleich zur intravitrealen Injektion geringer (Cardillo, 2005; Mora, 2005). Zu den Nebenwirkungen können jedoch Ptosis und orbitaler Fettprolaps gehören (Tunc, 2005).

Intravitreale Dexamethason-Implantate können zur Bildung von Katarakten (meist vom hinteren subkapsulären Typ), erhöhtem Augeninnendruck mit SIOH und SIG sowie sekundären Augeninfektionen führen (OZURDEX Zusammenfassung der Produktmerkmale). Laut der offiziellen Zusammenfassung der Produktmerkmale trat bei jedem Besuch eine Erhöhung des Augeninnendrucks um  $\geq 10$  mmHg gegenüber dem Ausgangswert bei 28 % und ein Augeninnendruck von  $\geq 30$  mmHg bei 15 % der Patienten auf, die Gegenstand einer Beobachtungsstudie waren und DXM erhielten.

Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Fluocinolonacetonid, das intravitreal injiziert wird, gehören das Risiko eines erhöhten Augeninnendrucks sowie die Entwicklung von Katarakten (Massa, 2019). Laut der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ILUVIEN ist die Erhöhung des Augeninnendrucks eine sehr häufige Nebenwirkung mit einem IOD  $> 25$  mmHg bei 21 % und  $> 30$  mmHg bei 14 % der Probanden der Beobachtungsstudie. 38 % der Probanden benötigten ein IOD-senkendes Medikament, während 5,6 % operiert wurden, um den IOD zu senken.

## 3.5 Therapie der steroidinduzierten okulären Hypertension

### 3.5.1 Konservative Therapie

Die in unserer Abteilung angewandte Therapie der ersten Wahl zur Senkung des Augeninnendrucks waren lokal verabreichte Medikamente. Dazu gehörten  $\alpha$ 2-selektive adrenerge Agonisten,  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten, Karboanhydrase-Hemmer und Prostaglandinanaloga. Zunächst verordneten wir eine Monotherapie. Wurde das Medikament nicht vertragen, wurde es gewechselt, und wenn der angestrebte IOD nicht erreicht werden konnte, wurde ein anderes Medikament hinzugefügt.

### 3.5.2 Chirurgische Therapie

Wenn ein Patient einen weiter erhöhten IOD aufwies, entschieden wir uns für einen chirurgischen Eingriff zur Senkung des IOD. Zu den in unserer Studie durchgeführten Eingriffen gehörten eine Zyklophotokoagulation, eine Trabekulektomie und eine Vitrektomie zur Entfernung des Steroidträgers.

Bei den Patienten in unserer Studie wurde eine topische, retrobulbäre, subtenon und allgemeine Anästhesie durchgeführt. Das in unserer Abteilung verwendete topische Anästhetikum ist Proparacain, es können jedoch auch Lidocain und Bupivacain als Komplexpräparat eingesetzt werden. Bei einer retrobulbären Anästhesie kann durch eine Nervenblockade im retrobulbären Raum hinter dem Augapfel eine Bewegungsunfähigkeit des Augapfels erreicht werden. Bei der Subtenonblockade wird das Anästhetikum unter die Tenonkapsel, die das Auge umgibt, appliziert, wodurch eine Bewegungslosigkeit erreicht wird. Eine Vollnarkose ist meist Patienten vorbehalten, die unkooperativ sind, während der Operation nicht kommunizieren können und/oder geistig oder körperlich beeinträchtigt sind (American Academy of Ophthalmology, AAO).

Da CPK schmerzhaft ist, wurde eine örtliche und regionale – retrobulbäre oder subtenonale – Anästhesie sowie in einigen Fällen eine kurze Vollnarkose durchgeführt. Die anfänglich verwendete Energie betrug 1250 Milliwatt (mW) und die Dauer 4 Sekunden. Die Leistung wurde in Schritten von 150 mW bis zu einer Höchstleistung von 2250 mW erhöht, bis ein "Popeffekt" zu hören war. Es handelt sich um ein hörbares Geräusch, das eine Explosion des Ziliarkörpers anzeigt; in diesem Fall musste die Energie verringert werden. Der Laserstrahl wurde 8- bis 12-mal in verschiedenen perilimbale Positionen eingesetzt, durfte aber nicht in den Positionen 3:00 und 9:00 angewendet werden, da hier die Ziliarnerven liegen.

Bei Patienten, die sich einer Trabekulektomie unterzogen, wurde meist eine Vollnarkose oder seltener eine retrobulbäre Anästhesie durchgeführt.

In seltenen Fällen, in denen der IOD mit konservativer Therapie und/oder CPK nicht gesenkt werden konnte und eine filtrierende Operation bei diesen Patienten nicht angebracht war, führten wir eine Vitrektomie, um einen Steroidträger zu entfernen (OZURDEX Zusammenfassung der Produktmerkmale), obwohl es nicht viele Studien gibt, die diese Methode beschreiben. Agrawal et al. berichteten über die Entfernung von Triamcinolonacetonid aus dem Glaskörperraum durch Vitrektomie zur Behandlung der okulären Hypertension (Agrawal, 2014). Wie beschrieben, sorgte dieses Verfahren für eine Normalisierung eines erhöhten IOD. Die Vitrektomie wurde entweder in retrobulbärer oder in Vollnarkose durchgeführt.

## 4 Ziele der Studie

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Anstieg des Augeninnendrucks nach der Verabreichung von Steroiden bei unterschiedlichen Netzhauterkrankungen, den Zeitpunkt des Auftretens sowie die Wirksamkeit der verabreichten augendrucksenkenden Therapien zu ermitteln. Ein weiteres Ziel ist es herauszufinden, ob die Augeninnendruckerhöhung einen Einfluss auf den Nervenfasernverlust und die Papillenexkavation – Cup-to-Disc Ratio (CDR) – hat, was normalerweise bei Glaukompatienten zu finden ist.

## 5 Patienten und Methodik

### 5.1 Studiendesign und Datenbank

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.08.2021 und umfasste 428 Augen von 349 Patienten. Die Studie wurde in einem IVOM-Zentrum (Abdin, 2020), der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar, durchgeführt. Die Patienten wurden anhand der FIDUS- und SAP-Patientendatenbanken identifiziert. Einschlusskriterium für diese Studie war die Diagnose eines Makulaödems als Folge einer Augenoperation, eines Diabetes mellitus, eines retinalen Venenverschlusses oder einer Uveitis. Auch Patienten mit nachgewiesenem Glaukom wurden in die Studie aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Minderjährige und Patienten mit unklarer Ursache des Makulaödems (z. B. Vorhandensein eines Diabetes mellitus und Zustand nach Venenverschluss). Zu den durchgeführten Operationen gehörten die Kataraktoperation, die Pars-plana Vitrektomie (PPV), die Kombination dieser beiden Verfahren, die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) und die perforierende Keratoplastik (PK). Zu den retinalen Venenverschlüssen gehörten sowohl der Zentral- als auch der Venenastverschluss. Das Makulaödem wurde anhand von Fundoskopie, optischer Kohärenztomographie und Fluoreszenzangiographie diagnostiziert, die allesamt vor der ersten Anwendung eines steroidalen Medikamentes durchgeführt wurden. Das Makulaödem wurde mit Triamcinolonacetonid als intravitreale Injektion oder subtenon, Dexamethason und Fluocinolonacetonid intravitreal einmal oder mehrmals sowie mit einem oder mehreren Steroiden behandelt. Wenn bei einem Probanden eine Steroidresponse, d. h. ein IOD-Anstieg, auftrat, dokumentierten wir die Zeit nach der ersten Steroidanwendung und die verabreichte Therapie. Eine okuläre Hypertension wurde als  $\geq 25$  mmHg beschrieben (Malclès, 2017). In unserer Studie wurden folgende Therapien bei der okulären Hypertension angewandt: (1) konservativ mit Augentropfen und (2) chirurgisch, einschließlich Zyklphotokoagulation, filtrierender Operation und Entfernung des Steroidträgers. Anschließend dokumentierten wir, ob sich die gewählte Behandlung positiv auf den Augendruck auswirkte oder nicht. Bei Erreichen eines Augeninnendrucks von  $\leq 20$  mmHg betrachteten wir ihn als gut reguliert und notierten die Zeit nach Einleitung der Therapie sowie im Falle einer konservativen Augentropfenbehandlung, ob der Patient die Einnahme absetzen konnte.

Alle Untersuchungsprotokolle wurden vom Universitätsklinikum des Saarlandes sowie von der örtlichen Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Nr. 123/20, Datum: 16.06.2020). Alle Methoden wurden in Übereinstimmung mit den einschlägigen Richtlinien und Vorschriften durchgeführt.

## 5.2 Methodik und Diagnostik

Die folgenden Untersuchungsverfahren, die an der Klinik für Augenheilkunde des UKS durchgeführt werden, sind diagnostisch relevant für die Beurteilung des Makulaödems und seiner Entwicklung im Laufe der Zeit. Darüber hinaus dokumentieren wir das Exkavationsverhältnis, die zentrale Hornhautdicke und die Augenachsenlänge als weitere wichtige Parameter für diese Studie. Sie werden nun vorgestellt, um einen Überblick über die Diagnostik des Makulaödems zu geben.

### 5.2.1 Standarduntersuchungen: Sehschärfe und Tonometrie

Wir haben die bestkorrigierte Sehschärfe verwendet, die anhand von Sehtafeln ermittelt wurde.

Alle Druckwerte wurden mit der Goldmann-Appplanationstonometrie gemessen. Der Augeninnendruck wird unter örtlicher Betäubung und nach Verabreichung von Fluoreszenz-Augentropfen bestimmt. Dabei wird gemessen, wie viel Druck erforderlich ist, um die Hornhaut abzuflachen. Der Druck wird durch ein Gerät erzeugt, das mit einem Prisma verbunden ist, das auf das Auge gesetzt wird. Unter der Spaltlampe kann die Fläche mit einem kobaltblauen Filter sichtbar gemacht werden. Der Prüfer sieht zwei gegenüberliegende Halbkreise, deren Innenkanten sich berühren, wenn die Fläche flach ist. Dann kann der Untersucher den Druck auf das Gerät ablesen. Es gibt jedoch mehrere Faktoren, die das Ergebnis verfälschen können. Erstens ist diese Messung bei idealen kugelförmigen Strukturen am genauesten, aber die Form des Auges entspricht nicht genau einer idealen Kugel. Zweitens ist die Hornhaut an verschiedenen Stellen unterschiedlich dick, und der erforderliche Druck ist daher an dünneren Stellen geringer als an dickeren. Daher ist vor der Appplanationstonometrie eine Bestimmung der Hornhautdicke erforderlich.

### 5.2.2 Spaltlampen- und Funduskopieuntersuchungen

Die Spaltlampe kann zur Beurteilung der vorderen Augenabschnitte (Bindehaut, Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Linse und Ziliarkörper) verwendet werden. Darüber hinaus können postoperative Komplikationen wie Hornhauterosionen oder Vorderkammerreizungen beurteilt werden.

Die Funduskopie ermöglicht die Untersuchung des Augenhintergrundes und des Sehnervenkopfes des Auges. Die Beurteilung der Makula und der Exkavation des Sehnervenkopfes ist von besonderer Bedeutung für die Diagnose eines Makulaödems und einer möglichen Progression des Verhältnisses von Exkavation und Papillengröße (CDR) aufgrund der Erhöhung des Augeninnendrucks. Ein Anstieg der CDR weist auf ein Fortschreiten der Erkrankung hin.

### 5.2.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Unser Kriterium für ein Makulaödem war das Vorhandensein von intraretinaler und/oder subretinaler Flüssigkeit im OCT. Wir untersuchten die Dicke der Netzhaut sowie die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und der Ganglienzellschicht (Abu Dail, 2023).

### 5.2.4 Fluoreszenzangiographie (FA)

In der Regel führten wir diese diagnostische Bildgebung zu Beginn einmal durch, um die Diagnose zu bestätigen. Wenn nötig, wurde sie wiederholt.

### 5.2.5 Pentacam mit "OCULUS Pentacam® HR"

Die am UKS eingesetzte "OCULUS Pentacam® HR" besteht aus einer Scheimpflugkamera und einer Spaltlampe und liefert ein dreidimensionales Bild des vorderen Augenabschnitts. Die Messung dauert nur wenige Sekunden und berechnet die Hornhautdicke, den Kammerwinkel, das Kammervolumen, die Kammertiefe und den Korrekturfaktor. Die Hornhauttopografie gibt Aufschluss über die gesamte Oberfläche der vorderen und hinteren Hornhaut. Der Korrekturfaktor, der einen Wert angibt, der von einem auf der Hornhautdicke basierend gemessenem IOD abgezogen werden muss, ist in dieser Studie besonders wichtig.

## 5.3 Zielgrößen

Alle Patienten wurden 24 Monate lang nachbeobachtet, mit Besuchen am Tag 1 (erste Steroidverabreichung), nach 6-8 Wochen, 6, 12, 18 und 24 Monaten.

Die allgemeine Anamnese umfasste Geschlecht, Allergien, Antikoagulation, Hypertonie (auch hoher Blutdruck = hoher BD), Diabetes mellitus (DM), dessen Erstdiagnose und HbA1C. Zu der ophthalmologischen Anamnese gehörte Definition des betroffenen Auges, Amblyopie, Status nach Pars-plana Vitrektomie oder Kataraktoperation, Trauma oder Vorhandensein des primären Offenwinkelglaukoms. Zum besseren Verständnis der Wirkung von Steroiden wurden zusätzliche Patientendaten erhoben, darunter die Augenlänge, die zentrale Hornhautdicke (CCT) und das Vorliegen eines Glaukoms in der Familie.

Die folgenden Parameter wurden zu jedem der genannten Zeitpunkte in der Datenbank erfasst:

- Best-korrigierte Sehschärfe (BCVA)
- Intraokulärer Druck (IOD, mmHg)

- Optische Kohärenztomographie mit:
  - o Zentraler Makuladicke (CMT)
  - o Retinale Nervenfaserschichtdicke
  - o Ganglienzell-Schichtdicke
- Cup-to-Disc Ratio (CDR)
- Vorhandensein einer Rubeosis iridis

#### 5.4 Applikation des Steroidträgers

In dieser Studie wurde in unserer IVOM-Ambulanz Makulaödem mit Triamcinolonacetonid intravitreal oder subtenon, Dexamethason intravitreal und Fluocinolonacetonid intravitreal behandelt. Die Patienten wurden vor jeder Anwendung eines Steroidträgers untersucht, um mögliche Kontraindikationen für die Injektion, wie z. B. jede Art von Augenentzündung und andere Pathologien, zu ermitteln. Auch die Anamnese und die derzeitige Therapie wurden erfragt, um eventuelle Änderungen der vom Augenarzt verabreichten Medikamente oder z. B. einen erhöhten Augeninnendruck, der extern behandelt werden musste, festzustellen. Vor der ersten Injektion wurde eine optische Kohärenztomographie zur Kontrolle eines Makulaödems durchgeführt. Wir untersuchten die bestkorrigierte Sehschärfe, den Augendruck, den vordere und hintere Augenabschnitt und klärten die Patienten über die Injektion, mögliche Risiken und Komplikationen auf und ließen sie die Einverständniserklärung unterschreiben. Anschließend wurde das zu injizierende Auge markiert und mit Tropicamid, Phenylephrin zur Pupillenerweiterung und Polyhexanid 0,02% Augentropfen als Antiseptikum getropft. Insgesamt wurde ein Auge zweimal vor und einmal nach einer Injektion mit Polyhexanid getropft (Abdin, 2020).

Wir applizierten Triamcinolonacetonid, Dexamethason und Fluocinolonacetonid intravitreal und Triamcinolonacetonid subtenon unter einer Tropfen-/Gel-Anästhesie mit Proparacain-Augentropfen und Xylocain-Gel für mindestens 10 Minuten vor der Injektion. 0,05 ml TMC, 700 µg DXM oder 190 µg FA wurden temporal inferior unter Verschiebung der Bindehaut 4 mm vom Limbus entfernt injiziert. Anschließend wurde die Lichtwahrnehmung überprüft und bei positivem Befund wurde der Patient aus unserer Ambulanz entlassen. Nach der intravitrealen Steroidapplikation empfahlen wir immer einen Kontrolltermin in den nächsten zwei bis drei Tagen in unserer Abteilung oder bei externen Ärzten zur Nachkontrolle. 0,15 ml subtenonales TMC wurde in Tropfen-/Gel-Anästhesie mit Proparacain-Augentropfen und Xylocain-Gel für mindestens 10 Minuten vor der Applikation unter die temporale inferiore Tenon verabreicht.

Bei DMÖ und Makulaödem nach Venenverschluss verabreichten wir standardmäßig zuerst eine TMC IVOM und wenn keine Komplikationen auftraten, führten wir nach mindestens 8 Wochen eine

intravitreale DXM-Eingabe durch. DXM wurde in der Regel alle 4-6 Monate appliziert, FA alle 2-3 Jahre. Bei ausbleibender Besserung nach lokaler und systemischer Therapie bei UMÖ wurde TMC subtenon gefolgt von einer intravitrealen Eingabe von DXM verabreicht. Das postoperative Makulaödem wurde prinzipiell mit TMC subtenon behandelt (Aljundi, 2022). Es wurde keine postoperative Standardtherapie verabreicht, insbesondere keine Antibiotika oder Steroide.

## 5.5 Statistik

Die Daten wurden in der Tabellenkalkulation Microsoft Excel 365 erfasst. Die deskriptive Analyse des Patientenkollektivs war mit Excel bereits möglich. Es wurden absolute (Anzahl der Fälle) und relative Häufigkeiten (Prozentsatz) berechnet. Darüber hinaus konnten für einige Parameter Maximum, Minimum, Mittelwert und Standardabweichung berechnet werden, um die Patientengruppen besser zu beschreiben. Als Mittelwert wurde immer das arithmetische Mittel berechnet und dokumentiert.

Für die statistische Analyse verwendeten wir IBM SPSS Statistics v27. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um kategoriale und ordinale Variablen zu vergleichen und um einen signifikanten Zusammenhang zwischen Gruppen und Kategorien aufzuzeigen. Für den Vergleich der kontinuierlichen Variablen im Zeitverlauf zwischen den einzelnen Kategorien wurde das Allgemeine Lineare Modell verwendet. Der paarweise Vergleich zwischen den Zeitpunkten wurde mit der Bonferroni-Korrektur angepasst. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikantes Ergebnis angesehen.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Studienkollektiv

#### 6.1.1 Demografische Daten, allgemeine Anamnese und Augenanamnese

Die Studie umfasste 428 Augen von 349 Patienten, von denen 188 (53,9 %) männlich und 161 (46,1 %) weiblich waren, mit einem Durchschnittsalter von 68 (Standardabweichung, SD  $\pm$  11.9) Jahren. Die allgemeine Anamnese ergab, dass 251 (71,9 %) der Probanden an Bluthochdruck litten, 146 (41,8 %) an Diabetes mellitus mit einem durchschnittlichen HbA1c-Wert von 7,5 ( $\pm$  7,2) % und 159 (45,6 %) nahmen zu diesem Zeitpunkt ein Antikoagulans ein. Diese Daten sind in der **Tabelle 2** präsentiert.

Die von uns durchgeführten Kreuztabellen ergaben, dass die meisten Patienten an Bluthochdruck (BHD, 251 von 349) litten. Genauere Zahlen lauten wie folgt: 82 von 121 in einer postoperativen Gruppe, 83 von 100 Patienten mit Diabetes, 61 von 81 Patienten nach einem retinalen Venenverschluss und 25 von 47 Uveitis-Patienten waren anamnestisch hypertensiv. An Diabetes mellitus litten 19 von 121 Patienten mit einem postoperativen Makulaödem, 20 von 81 nach einem Venenverschluss und 7 von 47 Uveitis-Patienten. In den Gruppen mit Diabetes mellitus (58 von 100) und mit Venenverschluss (48 von 81) waren die Patienten, die eine Antikoagulation einnahmen, in der Überzahl, während in der postoperativen Gruppe 35 von 121 und in der Uveitis-Gruppe 18 von 47 Patienten zum Zeitpunkt der Studie eine Antikoagulation einnahmen.

Wir führten auch Kreuztabellen durch, um Beziehungen zwischen den allgemeinen und den Augenparametern zu finden. Patienten mit postoperativem Makulaödem und Bluthochdruck waren in der Überzahl gegenüber Patienten, die keinen Bluthochdruck hatten. Diese Kreuztabelle wurde mit einem p-Wert  $<$  0,001 als statistisch signifikant eingestuft, ebenso wie das Vorkommen von Diabetes mellitus bei Patienten mit diabetischem Makulaödem mit einem p-Wert von  $<$  0,001. In den Gruppen mit Diabetes und Venenverschlüssen überwogen die Patienten, die eine Antikoagulation erhielten, gegenüber denen, die keine erhielten.

Laut Augenanamnese wurde bei 65 (15,2 %) Augen ein POWG diagnostiziert, wobei bei 58 Augen (13,6 %) Augentropfen zur Senkung des Augendrucks verwendet wurden und 7 (2 %) eine positive Familienanamnese des Glaukoms aufwiesen. 14 Augen waren amblyop (3,3 %), 8 Augen hatten ein Trauma in der Vorgeschichte (1,9 %), 328 Augen (76,6 %) waren einer Kataraktoperation und 135 Augen (31,5 %) einer Pars-plana Vitrektomie unterzogen worden. Von den 428 Augen waren 236 (55,1 %) rechte Augen und 192 (44,9 %) linke Augen.

<b>Demographische Daten und Anamnese</b>	
Anzahl von Patienten	Insgesamt 349 Männlich 188 (53,9 %) Weiblich 161 (46,1 %)
Durchschnittlicher Alter	68,4 ± 11,9 Jahre
Hypertension	251 (71,9 %)
Diabetes mellitus	146 (41,8 %)
HbA1c	7,5 ± 7,2 %
Antikoagulans	159 (45,6 %)
Anzahl von Augen	428
Rechtes Auge	236 (55,1 %)
Linkes Auge	192 (44,9 %)
Augen mit POWG	65 (15,2 %)
Drucksenkende Augentropfen	58 (13,6 %)
Positive Familienanamnese des Glaukoms	7 (2 %)
Amblyope Augen	14 (3,3 %)
Trauma	8 (1,9 %)
Zustand nach Katarakt-Operation	328 (76,6 %)
Zustand nach Pars-plana Vitrektomie	236 (31,5 %)

**Tabelle 2:** Demographische Daten, allgemeine Anamnese und Augenanamnese

### 6.1.2 Klassifizierung nach Diagnose

Wir schlossen 136 Augen (31,8 %) mit einem postoperativen Makulaödem, 148 (34,6 %) mit einem diabetischen Makulaödem, 83 (19,4 %) mit einem Makulaödem nach einem retinalem Venenverschluss und 61 (14,3 %) mit einem uveitischen Makulaödem ein (**Tabelle 3**). Bei einer Gruppe von Patienten mit postoperativem Makulaödem wurden folgende Verfahren angewandt: PPV (Anzahl der Augen = 50), Kataraktoperation (n = 48), PPV mit Kataraktoperation (n = 24), Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK, n = 7) und perforierende Keratoplastik (PK, n = 7). Von den Augen, die an einem Venenverschluss litten, hatten 37 einen Zentralvenenverschluss (ZVV) und 46 einen Venenastverschluss (VAV). Es gab ein breites Spektrum von Krankheitsentitäten, die ein uveitisches Makulaödem verursachen, mit Uveitis intermedia (n = 17), Uveitis posterior (n = 5) und Vaskulitis (n = 5) als Hauptdiagnosen.

Diagnose	Anzahl der Augen
Postoperatives Makulaödem	136 (31,8 %)
Pars-plana Vitrektomie	50
Katarakt-Operation	48
Pars-plana Vitrektomie mit Katarakt-Operation	24
Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty	7
Perforierende Keratoplastik	7
Diabetisches Makulaödem	148 (34,6 %)
Makulaödem nach Venenverschluss	83 (19,4 %)
Zentralvenenverschluss	37
Venenastverschluss	46
Uveitisches Makulaödem	61 (14,3 %)

**Tabelle 3:** Klassifizierung nach Diagnose

### 6.1.3 Klassifizierung nach dem verabreichten Steroid

Wie bereits erwähnt, wurde das Makulaödem mit Triamcinolonacetonid als intravitreale Injektion oder subtenon, Dexamethason und Fluocinolonacetonid intravitreal behandelt (**Tabelle 4**). In unserer Studie wurden 78 Augen mit TMC IVOM behandelt, davon 56 Augen einmal, 16 Augen zweimal, 3 Augen dreimal, 1 Auge viermal, 1 Auge fünfmal und 1 Auge sechsmal. 168 Augen erhielten TMC ST: 108 Augen wurden einmal, 33 zweimal und 15 dreimal, 10 viermal, 1 fünfmal und 1 sechsmal behandelt. 103 Augen erhielten einmal, 53 zweimal, 46 dreimal, 27 viermal, 14 fünfmal, 14 sechsmal, 2 siebenmal und 1 neunmal DXM, insgesamt also 260 DXM-Injektionen. FA wurde an 60 Augen verabreicht, wobei 53 Augen mit einer Injektion und 7 Augen mit zwei Injektionen behandelt wurden.

Anzahl der Injektionen mit steroidalen Medikamenten	Anzahl der Augen (n)
<u>Triamcinolonacetonid intravitreal</u>	<b>78</b>
1	56
2	16
3	3
4	1
5	1
6	1
<u>Triamcinolonacetonid subtenon</u>	<b>168</b>
1	108

2	33
3	15
4	10
5	1
6	1
<u>Dexamethason intravitreal</u>	<b><u>260</u></b>
1	103
2	53
3	46
4	27
5	14
6	14
7	2
9	1
<u>Fluocinolonacetonid intravitreal</u>	<b><u>60</u></b>
1	53
2	7

**Tabelle 4:** Klassifizierung nach dem verabreichten Steroid

Was die Verabreichung von Einzelmedikamenten und Medikamentenkombinationen anbelangt, so sind die genauen Daten in **Tabelle 5** dargestellt. So wurde FA an 16 Augen verabreicht, DXM an 133 Augen, DXM mit FA an 37 Augen, TMC ST allein an 130 Augen, TMC ST mit DXM an 33 Augen, TMC IVOM allein an 21 Augen, TMC IVOM mit DXM an 47 Augen. Andere Kombinationen wurden nicht oft genug angewendet, so dass sie keine statistische Bedeutung haben.

<b>Steroid als Monotherapie und in einer Kombination</b>	<b>Anzahl der Augen (n, %)</b>
Triamcinolonacetonid subtenon	130 (30,4 %)
Fluocinolonacetonid intravitreal	16 (3,7 %)
Dexamethason intravitreal	133 (31,1 %)
Triamcinolonacetonid intravitreal	21 (4,9 %)
Triamcinolonacetonid intravitreal + Dexamethason intravitreal	47 (11 %)
Dexamethason intravitreal + Fluocinolonacetonid intravitreal	37 (8,7 %)

Triamcinolonacetonid subtenon + Dexamethason intravitreal	33 (7,7 %)
Triamcinolonacetonid intravitreal + Dexamethason intravitreal + Fluocinolonacetonid intravitreal	6 (1,4 %)
Triamcinolonacetonid intravitreal + Triamcinolonacetonid subtenon + Dexamethason intravitreal	3 (0,7 %)
Triamcinolonacetonid subtenon + Dexamethason intravitreal + Fluocinolonacetonid intravitreal	1 (0,2 %)
Triamcinolonacetonid intravitreal + Triamcinolonacetonid subtenon	1 (0,2 %)
Insgesamt	428

**Tabelle 5:** Verabreichung der Steroide als Monotherapie oder in einer Kombination

#### 6.1.4 Follow-up

Alle Patienten erreichten eine Nachbeobachtungszeit von 6-8 Wochen, 386 (90,2 %) wurden nach 6 Monaten kontrolliert, 323 (75,5 %) erreichten eine Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr, 256 (59,8 %) erschienen nach 18 Monaten zur Kontrolluntersuchung, während 220 Patienten (51,4 %) eine vollständige Nachbeobachtung von 24 Monaten erreichten. Wir haben auch die ungeplanten Besuche berücksichtigt, da die Patienten häufig von einem Arzt wegen Problemen nach der Steroidverabreichung überwiesen wurden, meist wegen eines erhöhten Augeninnendrucks.

## 6.2 Best-korrigierte Sehschärfe und zentrale Makuladicke

Die bestkorrigierte Sehschärfe und die zentrale Makuladicke während des Nachbeobachtungszeitraums waren nicht das Hauptanliegen dieser Studie, dennoch stellen wir diese Parameter kurz vor.

### 6.2.1 Sehschärfe

Die Sehschärfe verbesserte sich bei Patienten mit postoperativem Makulaödem mit durchschnittlich 0,26 ( $\pm 0,2$ ) Snellen-Dezimal vor der ersten Steroidanwendung auf 0,4 ( $\pm 0,26$ ) nach 12 und 24 Monaten Nachbeobachtung, sowie bei Patienten mit uveitischem Makulaödem mit 0,25 ( $\pm 0,13$ ) präoperativ,

auf  $0,37 (\pm 0,2)$  nach 12 Monaten und  $0,42 (\pm 0,28)$  nach 24 Monaten. Bei Patienten mit diabetischem Makulaödem wurden im Durchschnitt  $0,43 (\pm 0,22)$  vor der Steroidanwendung, und  $0,46 (\pm 0,25)$  nach 12 Monaten und  $0,38 (\pm 0,25)$  nach 24 Monaten beobachtet. Patienten nach einem Netzhautvenenverschluss wiesen präoperativ einen durchschnittlichen BCVA von  $0,34 (\pm 0,2)$ , nach 12 Monaten von  $0,37 (\pm 0,24)$  und nach 24 Monaten von  $0,31 (\pm 0,26)$  auf.

### 6.2.2 Zentrale Makuladicke

Die CMT wurde in allen Gruppen unter der Steroidtherapie reduziert. Es betrug im Durchschnitt  $465 (\pm 138)$   $\mu\text{m}$  vor der ersten Steroidgabe,  $380 (\pm 120)$   $\mu\text{m}$  nach 6-8 Wochen,  $384 (\pm 117)$   $\mu\text{m}$  nach 6 Monaten,  $382 (\pm 124)$   $\mu\text{m}$  nach 12 Monaten,  $370 (\pm 110)$   $\mu\text{m}$  nach 18 Monaten und  $369 (\pm 115)$   $\mu\text{m}$  nach 24 Monaten. Die CMT in den verschiedenen Gruppen vor der Steroidanwendung und bei der letzten Kontrolle nach 24 Monaten betrug  $504 (\pm 109)$   $\mu\text{m}$  und  $384 (\pm 105)$   $\mu\text{m}$  in der postoperativen Gruppe,  $420 (\pm 119)$   $\mu\text{m}$  und  $362 (\pm 97)$   $\mu\text{m}$  bei Augen mit diabetischem Makulaödem,  $429 (\pm 129)$   $\mu\text{m}$  und  $386 (\pm 144)$   $\mu\text{m}$  bei Patienten nach retinalem Venenverschluss und  $497 (\pm 108)$   $\mu\text{m}$  und  $356 (\pm 125)$   $\mu\text{m}$  bei Uveitis-Patienten.

## 6.3 Axiale Augenachsenlänge, zentrale Hornhautdicke und Korrekturfaktor

Zum besseren Verständnis der Wirkung von Steroiden sammelten wir zusätzliche Patientendaten, darunter die Achsenlänge und die zentrale Hornhautdicke (CCT). Letztere verwendeten wir in dieser Studie zur Berechnung des Korrekturfaktors für jeden Fall, da die IOD-Messung durch unterschiedliche Hornhautdicken verfälscht werden kann.

### 6.3.1 Augenachsenlänge (AL)

Die durchschnittliche Achsenlänge betrug  $23,52 (\pm 1,34)$  mm, wobei das kürzeste Auge  $20,26$  mm und das längste  $28,80$  mm war. Die AL hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz des IOD-Anstiegs.

### 6.3.2 Zentrale Hornhautdicke (CCT)

Die zentrale Hornhautdicke wurde bei 361 Augen gemessen und betrug im Durchschnitt  $555 (\pm 41)$   $\mu\text{m}$ , mit einer minimalen CCT von  $356$   $\mu\text{m}$  und einer maximalen CCT von  $771$   $\mu\text{m}$ .

### 6.3.3 Korrekturfaktor (KF)

Bei 361 Augen konnte auch der Korrekturfaktor gemessen werden, der im Vergleich zu den Originalwerten einen Mittelwert von -0,22 ergab (-9,0 – 9,2).

### 6.4 Augeninnendruck

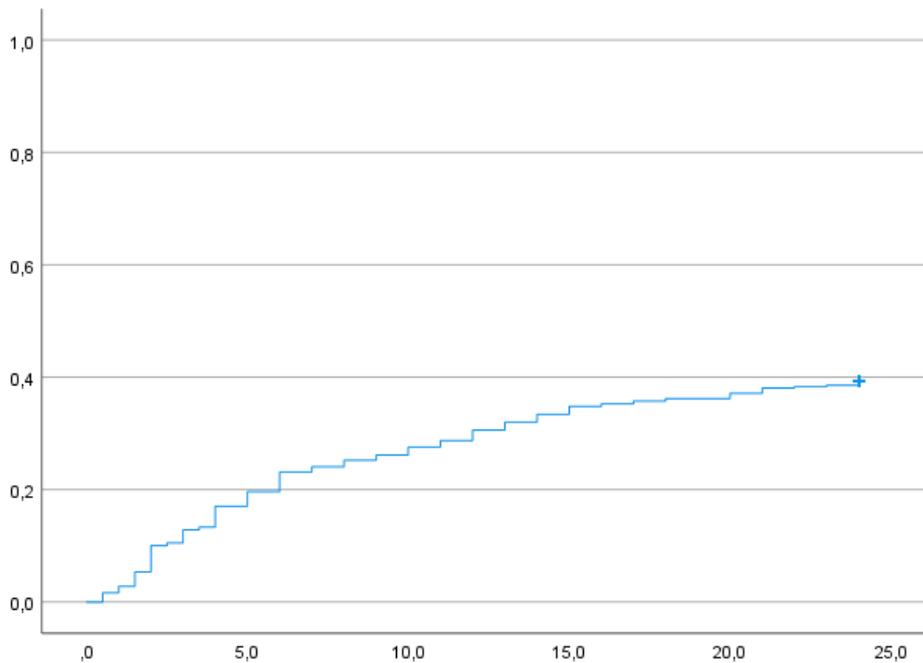
Der Augeninnendruck wurde bei jedem Besuch gemessen, mit einem Durchschnitt von 14,3 ( $\pm$  3,3) mmHg vor der ersten Steroidverabreichung, 15,7 ( $\pm$  4,6) mmHg nach 6-8 Wochen, 15,8 ( $\pm$  4,6) mmHg nach 6 Monaten, 15,3 ( $\pm$  4) mmHg nach 12 Monaten, 15,2 ( $\pm$  4,6) mmHg nach 18 Monaten und 15,5 ( $\pm$  5,4) mmHg nach 24 Monaten.

### 6.5 Steroidresponse

Wenn bei einem Patienten ein IOD-Anstieg auftrat, dokumentierten wir die Zeit nach der ersten Steroidverabreichung und die angewendete Therapie. Ein IOD-Anstieg wurde als  $\geq$  25 mmHg beschrieben.

#### 6.5.1 Allgemeine Werte

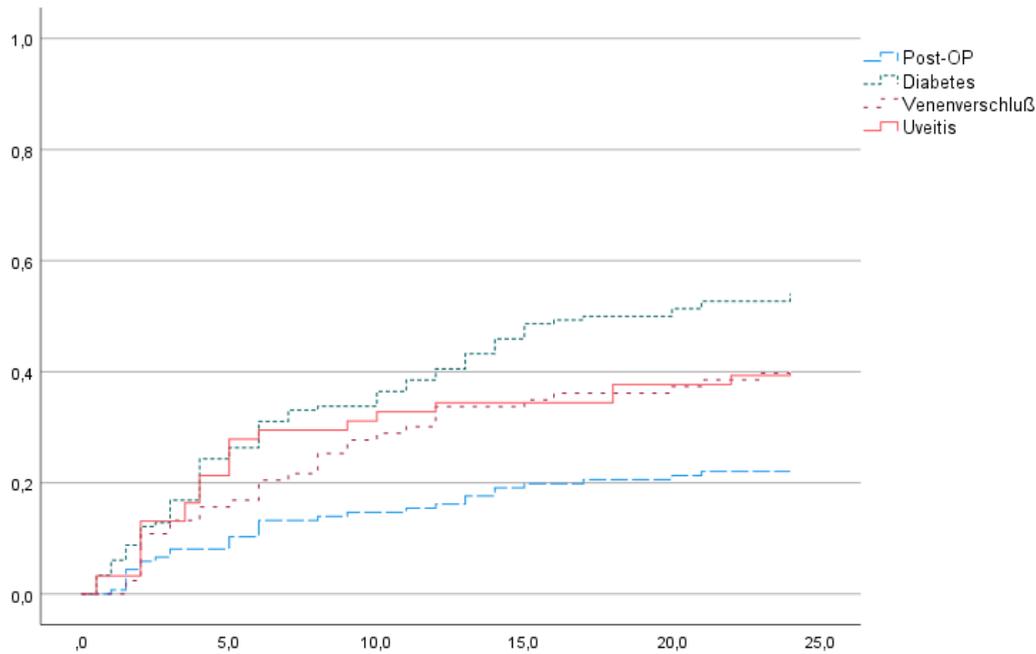
Von insgesamt 428 Augen wiesen 168 einen IOD-Anstieg von  $\geq$  25 mmHg auf, mit einem Mittelwert von 29,7 ( $\pm$  5,6) mmHg. Der Anstieg des Augendrucks trat im Durchschnitt 7,5 ( $\pm$  6,2) Monate nach der ersten Steroidverabreichung auf, mit einem Median von 5,5 Monaten (**Abbildung 16**). Die Probanden wiesen einen erhöhten Augendruck von  $\geq$  25 mmHg nach mindestens 2 Wochen und maximal 24 Monaten auf. Risikofaktoren für einen IOD-Anstieg waren ein höheres Alter ( $p = 0,019$ ), männliches Geschlecht (44,6 % vs. 32,8 %,  $p = 0,013$ ) und ein bereits bekanntes POWG ( $p = 0,003$ ).



**Abbildung 16:** Durchschnittlicher Zeitpunkt (Monate) eines IOD-Anstiegs ab der ersten Anwendung eines Steroidpräparats (Kaplan-Maier-Kurve)

### 6.5.2 IOD-Erhöhung bei Patienten nach Diagnose

Von den 168 Augen hatten 17,9 % (n = 30) ein postoperatives Makulaödem, 47,6 % (n = 80) ein diabetisches Makulaödem, 19,6 % (n = 33) litten unter einem retinalem Venenverschluss und 14,9 % (n = 25) hatten ein uveitisches Makulaödem. Der berechnete erhöhte Augeninnendruck betrug im Durchschnitt 30,3 mmHg in Augen mit PMÖ (mit einem minimalen Augeninnendruck von 25 mmHg und einem maximalen Augeninnendruck von 46 mmHg), 39 mmHg in Augen mit DMÖ (min. 25/ max. 54 mmHg), 29,1 mmHg in Augen nach RVV (min. 25/ max. 40 mmHg) und 28,7 mmHg in Augen mit UMÖ (min. 25/ max. 39 mmHg). Noch interessanter ist die Tatsache, dass bei mehr als der Hälfte aller Augen mit diabetischem Makulaödem (54,4 %), bei 41 % aller Uveitis-Patienten, bei 39,8 % der Augen nach Venenverschluss und bei 22,1 % der Augen mit postoperativem Makulaödem ein erhöhter IOD vorlag. Die Kaplan-Meier-Analyse und der Log-Rank-Test zeigten einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen der Ursache für Makulaödem (Diagnose) und dem Zeitpunkt, an dem der IOD bei dem Patienten anstieg. In Augen mit DMÖ kam es signifikant häufiger, während in Augen mit PMÖ signifikant seltener zum IOD-Anstieg. Bei Patienten mit postoperativem Makulaödem trat ein IOD-Anstieg im Durchschnitt nach 7,6 Monaten (Minimum 1 Monat/ Maximum 21 Monate) auf, bei Patienten mit diabetischem Makulaödem nach 7,7 Monaten (2 Wochen/ 24 Monate), bei Patienten mit Venenverschluss nach 7,7 Monaten (1,5 Monate/ 23 Monate) und bei Uveitis-Patienten nach 6,8 Monaten (2 Wochen/ 24 Monate) (**Abbildung 17**).



**Abbildung 17:** Durchschnittlicher Zeitpunkt (Monate) eines IOD-Anstiegs ab der ersten Anwendung eines Steroidpräparats je nach Diagnose.

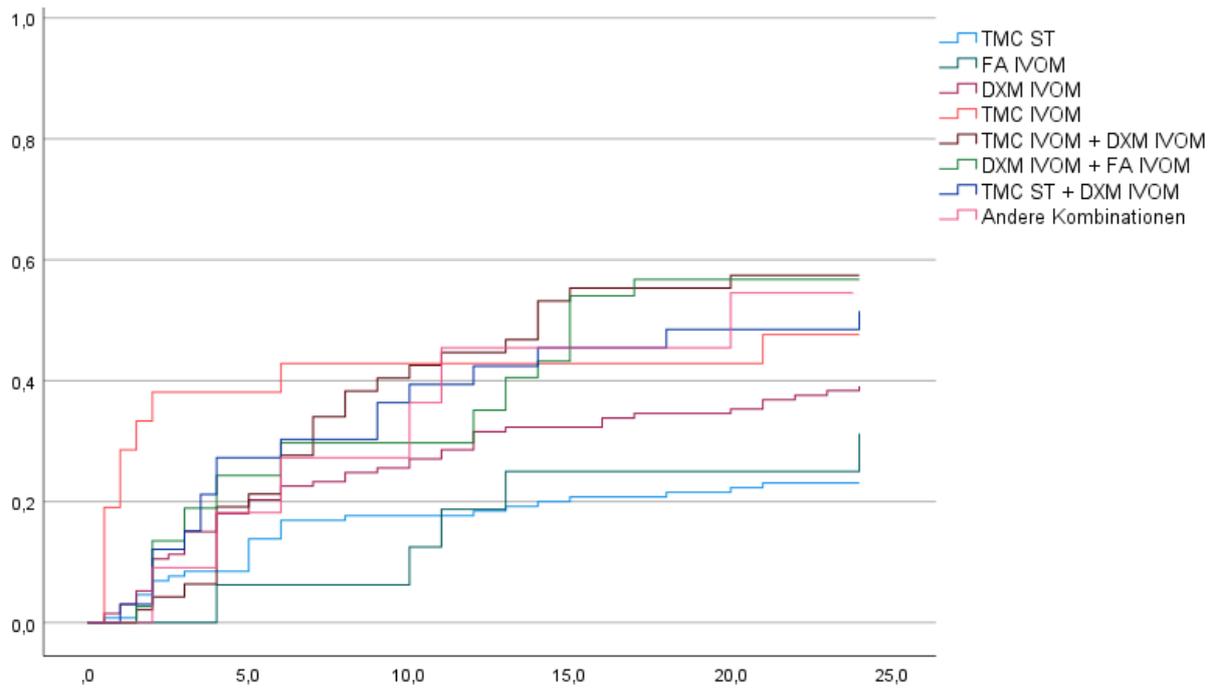
### 6.5.3 Erhöhung des Augeninnendrucks je nach Steroidträger

Es wurde die Tensioentgleisung und deren Zeitpunkt nach Verabreichung jeder Steroid-Monotherapie sowie Steroidkombination untersucht (**Tabelle 6**). Am häufigsten wurden TMC ST, DXM mit 30 und 31 % aller Augen, sowie Steroidkombination mit TMC IVOM und DXM mit 11 % aller Augen angewendet. Die Kaplan-Meier-Analyse und der Log-Rank-Test zeigten einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen der Art der verwendeten steroidal Medikamente und dem Zeitpunkt, an dem der IOD bei dem Patienten anstieg (**Abbildung 18**). Zusätzlich trennten wir Fälle mit einer IOD-Erhöhung nach nur einem Steroidträger und damit Augen, die mit einer Monotherapie behandelt wurden, von Fällen mit einem erhöhten IOD nach Anwendung von Steroidkombinationen. Hier wurden 57,7 % aller Augen mit einer Augeninnendruckerhöhung mit einer Steroid-Monotherapie behandelt, davon 5 Augen von 16 mit FA, 52 von 133 mit DXM, 30 von 130 mit TMC ST und 10 von 21 mit TMC IVOM, die einen Anstieg des Augeninnendrucks aufwiesen. Die Kaplan-Meier-Analyse und der Log-Rank-Test zeigten, dass auch Steroidmonotherapien signifikant unterschiedlich bezüglich des Zeitpunktes des Tensioanstiegs sind ( $p = 0,008$ ). Tensioanstieg wurde am frühestens nach (in Median) 1 Monat nach TMC IVOM-Monotherapie, nach 5 Monaten nach DXM-Monotherapie und TMC ST-Monotherapie und nach 11 Monaten nach FA-Monotherapie dokumentiert (**Abbildung 19**). Im Gegenteil führten die Steroidkombinationen in ähnlicher Weise zu dem IOD-Anstieg, ohne einen signifikanten Unterschied,

was die Kaplan Meier Analyse in **Abbildung 20** zeigt ( $p = 0,94$ ). 71 Augen (42,3 %) wurden mit Steroidkombinationen behandelt, die zu einer IOD-Erhöhung bei 51 bis 57 % von Augen mit dieser Therapie führten. Zu den am häufigsten angewandten Kombinationen gehörten TMC ST mit DXM, DXM mit FA sowie TMC IVOM mit DXM.

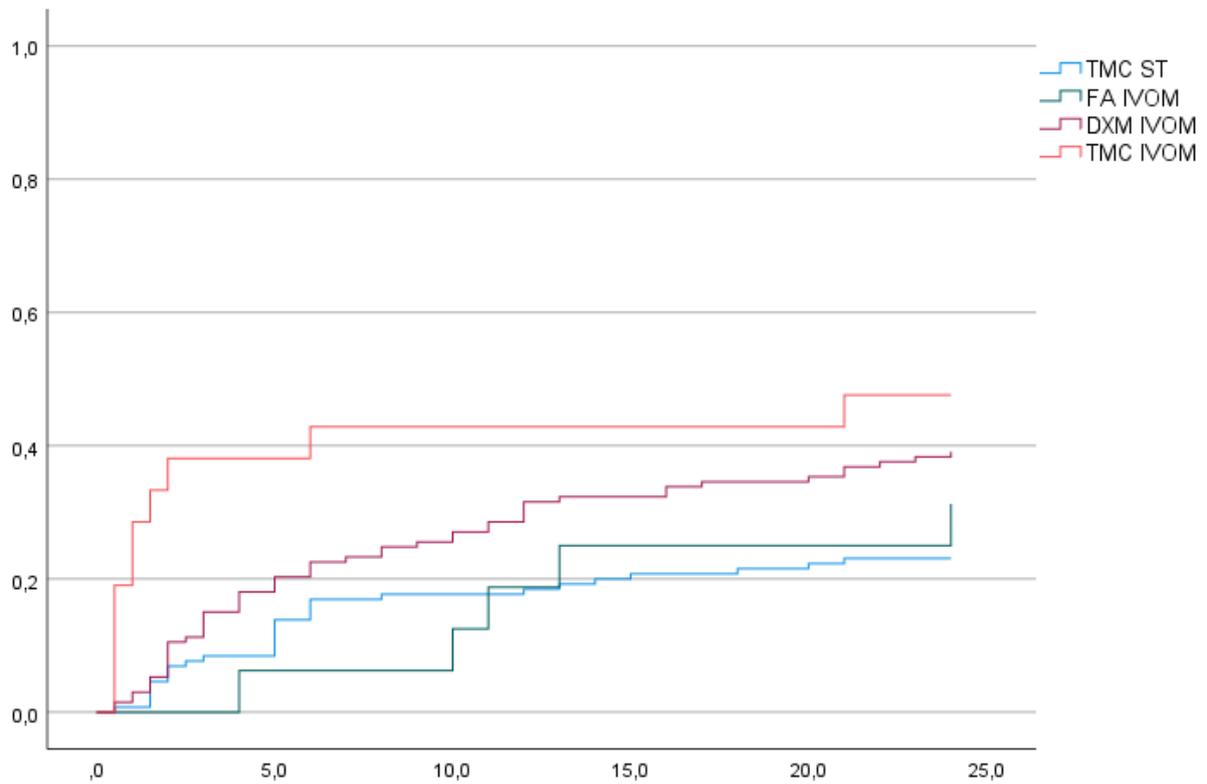
<b>Steroid als Monotherapie und in einer Kombination</b>	<b>Frequenz (n, % aller Steroidkombinationen)</b>	<b>IOD-Erhöhung (n, % jeder Kombination)</b>	<b>Zeitpunkt der IOD-Erhöhung in Median (Monate)</b>
Triamcinolonacetonid subtenon	130 (30,4 %)	30 (23,1 %)	5
Fluocinololacetonid intravitreal	16 (3,7 %)	5 (31,3 %)	11
Dexamethason intravitreal	133 (31,1 %)	52 (39,1 %)	5
Triamcinolonacetonid intravitreal	21 (4,9 %)	10 (47,6 %)	1
Triamcinolonacetonid intravitreal + Dexamethason intravitreal	47 (11 %)	27 (57,4 %)	7
Dexamethason intravitreal + Fluocinololacetonid intravitreal	37 (8,7 %)	21 (56,8 %)	6
Triamcinolonacetonid subtenon + Dexamethason intravitreal	33 (7,7 %)	17 (51,5 %)	4
Triamcinolonacetonid intravitreal + Dexamethason intravitreal + Fluocinololacetonid intravitreal	6 (1,4 %)	4 (66,7 %)	8
Triamcinolonacetonid intravitreal + Triamcinolonacetonid subtenon + Dexamethason intravitreal	3 (0,7 %)	1 (33,3 %)	8
Triamcinolonacetonid subtenon + Dexamethason intravitreal + Fluocinololacetonid intravitreal	1 (0,2 %)	1 (100 %)	8
Triamcinolonacetonid intravitreal + Triamcinolonacetonid subtenon	1 (0,2 %)	0 (0 %)	8

**Tabelle 6:** Erhöhung des Augeninnendrucks bei Augen, die mit einer Monotherapie oder einer Kombination von Steroidpräparaten behandelt wurden.



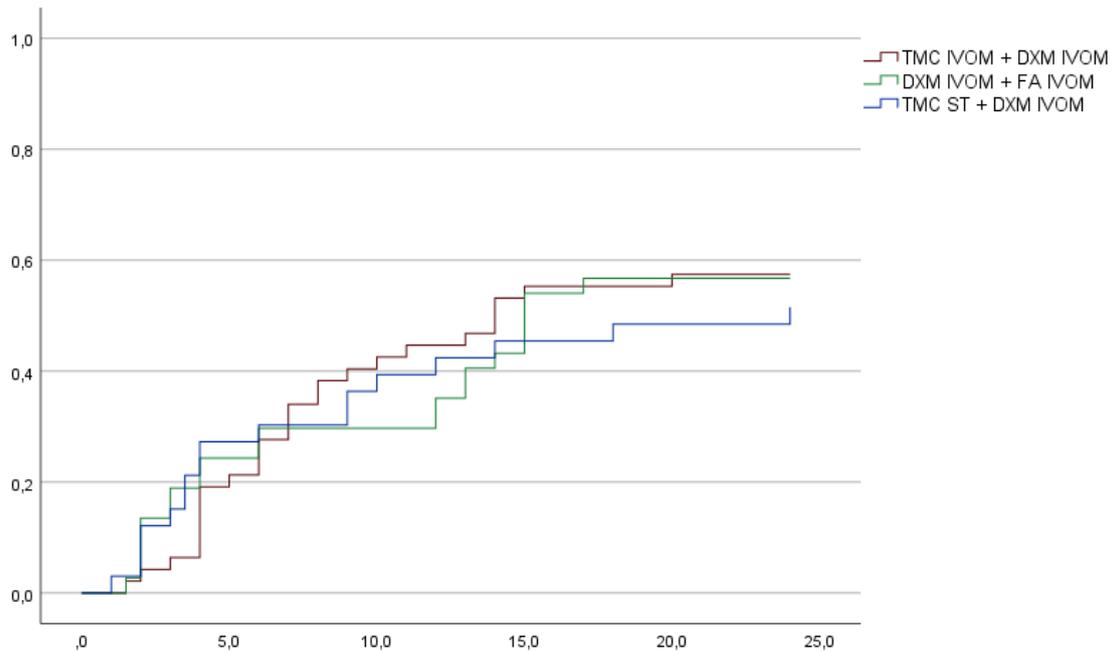
**Abbildung 18:** Durchschnittlicher Zeitpunkt (Monate) eines Augeninnendruckanstiegs ab der ersten Verabreichung eines steroidalen Medikaments je nach Medikament (Monotherapie, am häufigsten angewendete Steroidkombinationen und andere Steroidkombinationen zusammen).

(TMC ST = Triamcinolonacetonid subtenon; FA IVOM = Fluocinolonacetonid intravitreal; DXM IVOM = Dexamethason intravitreal; TMC IVOM = Triamcinolonacetonid intravitreal)



**Abbildung 19:** Durchschnittlicher Zeitpunkt (Monate) eines Augeninnendruckanstiegs ab der ersten Verabreichung eines steroidalen Medikaments in Monotherapie.

(TMC ST = Triamcinolonacetonid subtenon; FA IVOM = Fluocinolonacetonid intravitreal; DXM IVOM = Dexamethason intravitreal; TMC IVOM = Triamcinolonacetonid intravitreal)



**Abbildung 20:** Durchschnittlicher Zeitpunkt (Monate) eines Augeninnendruckanstiegs ab der ersten Verabreichung eines steroidalen Medikaments in den am häufigsten angewandten Steroidkombinationen.

#### 6.5.4 Glaukumpatienten

In unsere Studie wurden 65 Augen mit Diagnose eines POWG eingeschlossen. Bei 30 (46,2 %) war der Augeninnendruck nach Verabreichung eines Steroidträgers < 25 mmHg, mit 16,3 mmHg (min. 11, max. 21 mmHg). Bei 35 (53,8 %) war der Augeninnendruck mit 30,7 mmHg (min. 25, max. 42 mmHg) erhöht, was 20,8 % aller 168 Augen mit erhöhtem Augeninnendruck in dieser Studie ausmacht. So hatten Augen mit vorangegangenem POWG ein signifikant ( $p < 0,009$ ) erhöhtes Risiko, nach Steroidanwendung einen IOD-Anstieg zu entwickeln.

#### 6.5.5 Steroidresponse und Pars-plana Vitrektomie

Ein weiterer Faktor, der sich möglicherweise auf den IOD auswirkt, ist der Status nach der Pars-plana Vitrektomie. Von 135 Augen nach PPV hatten 41 (30,4 %) nach durchschnittlich 6,6 Monaten einen erhöhten IOD, was 24,4 % aller 168 Augen entspricht, die einen erhöhten IOD aufwiesen ( $p = 0,011$ ). Vergleicht man diese Augen mit den Augen, bei denen keine PPV durchgeführt wurde, so zeigt sich, dass 43,3 % aller Augen mit einer IOD-Erhöhung nach Steroiden keine PPV erhielten und nach durchschnittlich 7,8 Monaten einen Anstieg des IOD aufwiesen. Der IOD lag bei Augen nach PPV bei

30,1 mmHg (min. 18, max. 42 mmHg), während er bei Augen ohne PPV 29,5 mmHg (min. 16, max. 34 mmHg) betrug.

#### 6.5.6 Rubeosis iridis

Eine Rubeosis iridis als zusätzlicher Parameter, der einen Anstieg des Augendrucks verursachen kann, wurde bei einem Patienten vor der Steroidtherapie und bei zwei Patienten zusätzlich nach 6 Monaten dokumentiert. Die erste Patientin wies ein diabetisches Makulaödem und eine proliferative diabetische Retinopathie auf. Auch bei ihr war der Augeninnendruck auf maximal 40 mmHg erhöht. Der zweite Patient mit derselben Diagnose hatte zusätzlich eine ischämische Makulopathie und einen IOD-Anstieg auf maximal 33 mmHg. Der dritte Patient, der nach 6 Monaten eine Rubeosis iridis entwickelte, war ein Uveitis-intermedia-Patient mit einem IOD-Anstieg auf maximal 50 mmHg.

### 6.6 Therapie

Der IOD-Anstieg wurde bei 168 Augen dokumentiert und wie folgt behandelt: 119 konservativ (70,8 %), 21 chirurgisch (12,5 %) und 28 Augen erhielten keine Therapie (16,7 %).

#### 6.6.1 Konservative Therapie

Die 119 Probanden erhielten eine konservative Therapie mit IOD-senkenden Augentropfen. 24 von ihnen litten an einem postoperativen Makulaödem, 51 an einem diabetischen Makulaödem, 26 an einem retinalen Venenverschluss und 18 an einem uveitischem Makulaödem. Es gab kein Standardschema für die Verschreibung der Augentropfen, weder in unserer Abteilung noch in externen Arztpraxen. Zu den am häufigsten empfohlenen Behandlungen gehörten  $\alpha_2$ -selektive adrenerge Agonisten 2- oder 3-mal pro Tag, Karboanhydrase-Hemmer 2-mal pro Tag,  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten 2-mal pro Tag als Einzelmedikament oder als Kombinationspräparat. Wenn der Augeninnendruck nicht niedrig genug war, verschrieben wir Acetazolamid 250 mg oral in Dosen von 0,5, 1, 2 oder 3 pro Tag, je nach Bedarf des Patienten. Prostaglandinanaloga wurden nicht empfohlen. Wenn die Kontrollen einen guten IOD zeigten, konnte die konservative Therapie abgesetzt werden. Dies wurde jedoch nur bei 16 Augen dokumentiert – 5 postoperativ, 6 diabetisch, 2 nach Venenverschluss und 3 bei Uveitis.

#### 6.6.2 Chirurgische Therapie

Bei 21 Augen mit persistierend erhöhtem IOD und Zunahme von CDR wurde eine chirurgische Intervention durchgeführt. Von diesen 21 Fällen führten wir bei 14 Augen (8,3 %) eine

Zyklophotokoagulation durch, bei 3 Augen (1,8 %) eine filtrierende Operation und bei 4 Augen (2,4 %) entfernten wir einen Steroidträger. CPK wurde bei 4 Augen der postoperativen Gruppe (28,6 %), 7 Augen der diabetischen Gruppe (50 %) und 3 Augen der Uveitis-Gruppe (21,4 %) durchgeführt. 66,7 % der Augen, die mit einer filtrierenden Operation behandelt wurden, waren diabetische Augen (n = 2) und 33,3 % (n = 1) uveitische Augen. Bei 1 Auge, das wegen eines postoperativen Makulaödems behandelt wurde (25 %), bei 2 Augen, die wegen eines diabetischen Makulaödems behandelt wurden (50 %), und bei 1 Auge, das an einem Venenverschluss litt (25 %), wurde der Steroidträger entfernt.

### 6.6.3 Patienten, die keine Therapie erhalten haben

Von 28 Augen, die keine Therapie erhielten, hatte 1 ein postoperatives Makulaödem, 18 ein diabetisches Makulaödem, 6 einen Venenverschluss und 3 ein uveitisches Makulaödem. Es wurde angenommen, dass die Tensioerhöhung ein einmaliges Ereignis war und wegen spontaner Normalisierung des Augeninnendrucks ohne bestehenden glaukomatösen Optikusschäden, die Einleitung einer Lokalthherapie nicht erforderlich war.

### 6.6.4 Therapie-Erfolg

Nach Anwendung der Therapie dokumentierten wir, ob sich die gewählte Behandlung positiv auf den Augendruck auswirkte oder nicht. Bei Erreichen eines Augeninnendrucks von  $\leq 20$  mmHg betrachteten wir diesen als gut reguliert und notierten die Zeit nach Einführung der Therapie sowie im Falle einer konservativen Augentropfen-Therapie, ob ein Patient die Einnahme beenden konnte.

Bei 82 Augen (68,9 %), die mit einer konservativen Therapie behandelt wurden, konnte eine ausreichende IOD-Regulierung erreicht werden. Bei 37 Augen (31,1 %) mit anhaltend erhöhtem Augeninnendruck musste die konservative Therapie über die Nachuntersuchung hinaus fortgesetzt werden. 21 Fälle, die zur Senkung des IOD operiert wurden, betrachteten wir als „erfolglos“.

## 6.7 Retinale Nervenfaserschicht, Ganglienzellschicht und Cup-to-Disc Ratio

Die folgenden Parameter wurden in dieser Studie dokumentiert und beobachtet, um ihre Entwicklung im Laufe der Zeit zu bewerten: retinale Nervenfaserschicht, Ganglienzellschicht und Cup-to-Disc-Ratio.

### 6.7.1 Retinale Nervenfaserschicht (RNFL)

Was die RNFL-Dicke betrifft, so stellten wir im Durchschnitt  $94 (\pm 19) \mu\text{m}$  vor Beginn der Steroidtherapie,  $55 (\pm 17) \mu\text{m}$  nach 6-8 Wochen,  $57 (\pm 16) \mu\text{m}$  nach 6 Monaten,  $56 (\pm 14) \mu\text{m}$  nach 12 Monaten,  $51 (\pm 17) \mu\text{m}$  nach 18 Monaten und  $52 (\pm 16) \mu\text{m}$  nach 24 Monaten fest.

Die mittleren Werte der RNFL-Dicke nahmen zwischen der ersten und der letzten Kontrolle in jeder Gruppe ab, und zwar von  $113$  auf  $57 \mu\text{m}$  bei Patienten mit einem postoperativen Makulaödem, von  $63$  auf  $49 \mu\text{m}$  bei Patienten mit diabetischem Makulaödem, von  $80$  auf  $61 \mu\text{m}$  bei Personen, die an einem Venenverschluss litten, und von  $106$  auf  $48 \mu\text{m}$  bei Patienten mit einem uveitischen Makulaödem.

### 6.7.2 Ganglienzellschicht (GCL)

In unserer Studienaugen betrug die GCL-Dicke durchschnittlich  $38 (\pm 16) \mu\text{m}$  vor der ersten Steroidanwendung,  $31 (\pm 14) \mu\text{m}$  nach 6-8 Wochen,  $31 (\pm 14) \mu\text{m}$  nach 6 Monaten,  $30 (\pm 13) \mu\text{m}$  nach 12 Monaten,  $30 (\pm 13) \mu\text{m}$  nach 18 Monaten und  $29 (\pm 13) \mu\text{m}$  nach 24 Monaten.

Auch die mittleren Werte der GCL-Dicke verringerten sich in jeder Patientengruppe: postoperativ, mit Diabetes mellitus, nach retinalem Venenverschluss und mit Uveitis, von  $37$  auf  $32 \mu\text{m}$ , von  $34$  auf  $28 \mu\text{m}$ , von  $39$  auf  $28 \mu\text{m}$  bzw. von  $41$  auf  $30 \mu\text{m}$ .

### 6.7.3 Cup-to-Disc Ratio (CDR)

Wir beobachteten einen Anstieg der CDR-Werte über den Studienzeitraum von  $0,31$  auf  $0,36$  bei Patienten mit einem postoperativen Makulaödem, von  $0,26$  auf  $0,32$  bei Patienten mit diabetischem Makulaödem, von  $0,29$  auf  $0,34$  bei Personen, die an einem retinalem Venenverschluss litten, und von  $0,29$  auf  $0,34$  bei Patienten mit einem uveitischen Makulaödem. Im Allgemeinen wurden Durchschnittswerte von  $0,29 (\pm 19)$  vor der Steroidanwendung,  $0,3 (\pm 19)$  nach 6-8 Wochen,  $0,31 (\pm 19)$  nach 6 Monaten,  $0,32 (\pm 19)$  nach 12 Monaten,  $0,33 (\pm 2)$  nach 18 Monaten und  $0,34 (\pm 19)$  nach 24 Monaten dokumentiert.

## 7 Diskussion

### 7.1 Vergleich der Ergebnisse

Zu den häufigen Nebenwirkungen von intraokularen Glukokortikoiden gehören infektiöse Endophthalmitis nach der Injektion, sekundäre okuläre Hypertension oder sekundäres steroidinduziertes Offenwinkelglaukom, rhegmatogene Netzhautablösung, steroidinduzierte Katarakt und zentrale seröse Chorioretinopathie (Scott, 2009; Ip, 2009; Tao, 2011; Jonas, 2005; Hartmann, 2022). Der Anstieg des Augeninnendrucks ist jedoch eine der am häufigsten diskutierten Folgen, die sich in der Entwicklung eines sekundären steroidinduzierten Glaukoms niederschlagen kann. Was die subtenon-Anwendung von TMC betrifft, so ist das Risiko eines IOD-Anstiegs aufgrund der geringeren intraokularen Konzentration und der kürzeren Wirkungsdauer im Vergleich zur intravitrealen Injektion geringer (Cardillo, 2005; Mora, 2005).

In der Literatur wird eine hypertensive Reaktion bei bis zu 50 % der Augen beschrieben, denen ein Kortikosteroid injiziert wird (Jones, 2006; Razeghinejad, 2012). In unserer Studie waren 57,7 % aller Augen mit einer IOD-Erhöhung mit einer Steroid-Monotherapie behandelt worden. Laut der offiziellen Zusammenfassung der Produktmerkmale von OZURDEX® trat bei jedem Besuch ein IOD-Anstieg von  $\geq 10$  mmHg gegenüber dem Ausgangswert bei 28 % und ein IOD von  $\geq 30$  mmHg bei 15 % der Patienten auf, die Gegenstand einer Beobachtungsstudie waren und DXM erhielten. In unserer Studie wurde bei 39,3 % der Augen ein Anstieg des Augeninnendrucks, definiert als Einzelmessung von  $\geq 25$  mmHg (Malclès, 2017), dokumentiert. In ähnlicher Weise analysierten Rezkallah et al. 494 Augen nach einer intravitrealen Injektion von Dexamethason-Implantaten, von denen 32,6% eine OHT aufwiesen (Rezkallah, 2021). Die Hauptindikationen für die Behandlung waren retinale Venenverschlüsse, diabetisches Makulaödem, postoperatives Makulaödem und Uveitis. Die SAFODEX-Studie zeigte, dass das Dexamethason-Implantat, das in 421 Augen bei denselben Indikationen wie in der Studie zuvor injiziert wurde, in 28,5 % der Fälle eine OHT verursachte (Malclès, 2017). In der ZERO-Studie von Schmitz et al. wiesen weniger Augen nach Dexamethason-Injektionen bei Venenverschluss einen erhöhten IOD auf, nämlich 20 % (Schmitz, 2014).

Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Fluocinolonacetonid, das intravitreal injiziert wird, gehören das Risiko eines erhöhten Augeninnendrucks sowie die Entwicklung einer Katarakt (Massa, 2019). Laut der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ILUVIEN ist die Erhöhung des Augeninnendrucks eine sehr häufige Nebenwirkung mit einem IOD  $> 25$  mmHg bei 21 % und  $> 30$  mmHg bei 14 % der Probanden der Beobachtungsstudie. 38 % der Probanden benötigten ein IOD-senkendes Medikament, während 5,6 % operiert werden mussten, um den IOD zu senken. In unserer Studie mit Fluocinolonacetonid wiesen 5 von 16 Augen (31,3 %) mit dieser Monotherapie einen erhöhten IOD auf. In der FAME-Studie stieg der IOD bei 37,1 % der Augen nach einer FA-Injektion an

(Massa, 2019). Im Vergleich dazu dokumentierten Alfaqawi et al. bei 3 Augen (11 %) einen IOD-Anstieg von  $\geq 10$  mmHg (Alfaqawi, 2017).

Bei Tao et al. entwickelten etwa 40 % der Augen nach einer intravitrealen Triamcinolon-Therapie eine sekundäre OHT (Tao, 2011), während es in unserer Studie 47,6 % der Augen diese Komplikation hatten. Darüber hinaus verursachte die subtenonale Triamcinolonacetamid-Therapie bei 23,1 % der Augen eine IOD-Erhöhung. Sowohl Handzel et al. als auch Cardillo et al. stellen fest, dass es keinen signifikanten Anstieg des Augeninnendrucks nach subtenon-Triamcinolonacetamid gab, wobei Cardillo keinen Unterschied zwischen den beiden Formen von Triamcinolonacetamid (intravitreal versus subtenon) feststellte (Handzel, 2009; Cardillo, 2005).

Zu den Steroidkombinationen, die in der vorliegenden Studie am häufigsten zu einem IOD-Anstieg führten, gehörten intravitreales Triamcinolonacetamid in Kombination mit Dexamethason (57,4 %), Dexamethason mit Fluocinolonacetamid (56,8 %) und Triamcinolonacetamid subtenon mit Dexamethason (51,5 %) (**Tabelle 6 und Abbildung 18**). Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass eine Therapie mit Dexamethason entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Steroiden den IOD tendenziell erhöht.

## 7.2 Zeitpunkt der Tensioentgleisung

Der Anstieg des Augendrucks trat im Durchschnitt 7,5 Monate nach der ersten Steroidverabreichung ein, mit einem Median von 5,5 Monaten. Die Probanden wiesen einen erhöhten Augendruck von  $\geq 25$  mmHg nach mindestens 2 Wochen und maximal 24 Monaten auf. Bei intravitrealem Triamcinolonacetamid wurde der IOD-Anstieg im Median nach 1 Monat dokumentiert, wobei der erste IOD-Anstieg bereits nach 2 Wochen auftrat. Dies korreliert mit den Ergebnissen von Jonas et al., die einen IOD-Anstieg bereits in der ersten 2 Wochen nach der intravitrealen Injektion zeigen (Jonas, 2005). Der späteste mittlere Anstieg des IOD wurde nach Anwendung von Fluocinolonacetamid mit 11 Monaten beobachtet. Im Vergleich dazu dokumentierten Alfaqawi et al. einen IOD-Anstieg durchschnittlich 3 Monate nach der Anwendung (Alfaqawi, 2017).

## 7.3 Therapie des erhöhten Augeninnendrucks

Bei einem durch Steroide verursachten erhöhten Augeninnendruck ist eine Normalisierung des erhöhten Augeninnendrucks bereits nach Absetzen der Steroidtherapie möglich. Um jedoch eine strukturelle und/oder funktionelle Verschlechterung durch einen kontinuierlich erhöhten IOD zu verhindern, können Patienten mit SIOH oder SIG erfolgreich mit topischen Glaukom-Medikamenten behandelt werden, wie bei Patienten mit POWG und okulärer Hypertension. Gelingt es mit diesen

Behandlungen nicht, den Augeninnendruck zu kontrollieren, müssen sich die Patienten einem traditionellen glaukomchirurgischen Eingriff unterziehen, der jedoch nur selten erforderlich ist (in weniger 2 % der Fälle) (Jones, 2006). Laut der offiziellen Zusammenfassung der Produktmerkmale von OZURDEX® musste eine IOD-senkende Medikation bei 42 % der Fälle angewendet, während ein chirurgischer Eingriff bei erhöhtem IOD bei 1,2 % der Patienten durchgeführt wurde. In der MEAD-Studie benötigten über 40 % der Augen eine lokale Antiglaukomtherapie und 0,3 % der Augen wurden mit einer Glaukomoperation behandelt (Maturi, 2016).

Auch in der Retisert-FA-Implantatstudie wurde bei mehr als 60 % der Augen ein IOD-Anstieg von  $\geq 30$  mmHg festgestellt. Infolgedessen musste bei einem Drittel dieser Augen eine filtrierende Glaukomoperation durchgeführt oder das Implantat explantiert werden (Pearson, 2011). In unserer Studie gab es 168 Augen (39,3 %) mit einem OHT nach Steroidinjektion, die konservativ mit einer lokalen Antiglaukomtherapie behandelt wurden (70,8 %). Im Vergleich dazu benötigten in der EMR-Studie 10 % der Augen eine topische Glaukomtherapie nach einer IOD-Erhöhung (Bailey, 2017). Wir betrachteten einen IOD als gut reguliert, wenn unter einer lokalen Therapie ein IOD von  $\leq 20$  mmHg erreicht wurde, was bei 82 Augen (48,8 %) im Durchschnitt nach 4,5 Monaten gelang. Li et al. erreichten ebenfalls eine IOD-Normalisierung bis Monat 4 (Li, 2018). Ein chirurgischer Eingriff war bei 21 Augen (12,5 %) erforderlich, wobei bei 3 Augen (1,8 %) eine filtrierende Operation, bei 14 Augen (8,3%) eine Zyklphotokoagulation, und in 4 Fällen (2,4 %) eine Steroidträgerentfernung durchgeführt wurde. In der IRISS-Studie war bei 2 % der Augen eine Glaukomoperation erforderlich (Chakravarthy, 2018), in der EMR-Studie dagegen nur bei 0,3 % (Bailey, 2017).

Bei 28 Augen (16,7 %) haben wir keine Therapie zur Senkung des erhöhten Augendruckes eingesetzt. Es wurde angenommen, dass die Tensioerhöhung ein einmaliges Ereignis war und wegen spontaner Normalisierung des Augeninnendruckes ohne bestehenden glaukomatösen Optikussschäden, die Einleitung einer Lokalthherapie nicht erforderlich war. Wie die Ocular Hypertension Treatment Study feststellte (Kass, 2002), benötigt ein Patient mit einer OHT und gleichzeitig stabilen klinischen und diagnostischen Befunden nicht unbedingt eine drucksenkende Therapie. Es hat sich jedoch gezeigt, dass sie das Auftreten von SIOH bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck wirksam verzögern oder verhindern kann. Daher sollte bei einer (sekundären) OHT immer die Einleitung einer lokalen Antiglaukomtherapie erwogen werden.

#### 7.4 Vorvitrektomierte Augen

Die Vitrektomie führt im Falle von intravitrealem Triamcinolonacetonid zu einer schnelleren Medikamenten-Clearance aus dem Glaskörperraum (Chawan-Saad, 2019). Für Dexamethason und Fluocinolonacetonid zeigt die Literatur jedoch keine Unterschiede in den anatomischen und

funktionellen Ergebnissen zwischen zuvor vitrektomierten Augen und nicht vitrektomierten Augen mit diabetischem Makulaödem (Pessoa, 2018; Boyer, 2011). Eine weitere Studie von Zheng et al. zeigte, dass 1 von 14 Augen, die eine PPV in Kombination mit einer intravitrealen Dexamethason-Implantation erhielten, einen IOD-Anstieg von  $> 5$  mmHg aufwiesen (Zheng, 2016). In unserer Studie wiesen von 135 Augen nach PPV 41 (30,4 %) nach durchschnittlich 6,6 Monaten einen erhöhten IOD auf, was 24,4 % aller 168 Augen entspricht, die einen erhöhten IOD aufwiesen. Dies ist ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,011. Vergleicht man diese Augen mit den Augen, bei denen keine PPV durchgeführt wurde, so zeigt sich, dass 43,3 % aller Augen mit einer IOD-Erhöhung nach Steroiden keine PPV erhalten hatten und nach durchschnittlich 7,8 Monaten einen Anstieg des IOD aufwiesen. Der IOD lag bei Augen nach PPV bei 30,1 mmHg, während er bei Augen ohne PPV 29,5 mmHg betrug.

## 7.5 Glaukumpatienten

35 von 65 Augen mit Glaukom (53,8 %) wiesen einen erhöhten IOD auf, was 20,8 % aller 168 Augen mit einer OHT entspricht und sich mit einem p-Wert  $< 0,009$  als statistisch signifikant erwies. In ähnlicher Weise entwickelten in der Studie von Chin et al. 6 von 13 Augen mit vorbestehendem Glaukom eine OHT (46,2 %) (Chin, 2017). Darüber hinaus analysierten Levin et al. Patienten mit einer Vorgeschichte von kortikosteroidinduzierter IOD-Erhöhung und historische Non-Responder nach Kortikosteroidinjektionen subtenonal (Levin, 2002). Deren Ergebnisse zeigen, dass die Rate der rezidivierenden IOD-Erhöhung in den Augen der historischen Responder (44 %) höher war als in denen der Non-Responder (13 %).

## 7.6 Bestkorrigierter Visus

Bei Patienten mit postoperativem Makulaödem (von 0,26 Snellen-Dezimal im Ausgangswert auf 0,4 nach 24 Monaten) sowie mit uveitischem Makulaödem (von 0,25 im Ausgangswert vor der Operation auf 0,42 nach 24 Monaten) wurde eine Verbesserung des Visus festgestellt. Bei Patienten mit einem diabetischen Makulaödem lag der durchschnittliche Wert vor der Steroidanwendung bei 0,43, nach 12 Monaten bei 0,46 und nach 24 Monaten bei 0,38. Patienten nach einem retinalem Venenverschluss wiesen präoperativ einen durchschnittlichen Visus von 0,34, nach 12 Monaten von 0,37 und nach 24 Monaten von 0,31 auf. In ähnlicher Weise beschrieben Al-Khersan et al. eine Verbesserung der Sehschärfe bei Patienten, die wegen eines diabetischen Makulaödems mit Dexamethason behandelt wurden, vom Ausgangswert 0,25 auf 0,3 nach 3 Monaten und eine Verschlechterung nach 18 Monaten auf 0,2 (Al-Khersan, 2019). Alfaqawi et al. berichteten über eine Verbesserung des Visus von 0,16

(Ausgangswert) auf 0,25 nach 12 Monaten unter Fluocinolonacetonid bei DMÖ-Patienten (Alfaqawi, 2017).

### 7.7 Zentrale Makuladicke

Die mittlere CMT hat sich in allen Gruppen unter der Steroidtherapie verringert, mit einem Durchschnitt von 465 µm vor der ersten Steroidverabreichung, 382 µm nach 12 Monaten und 369 µm nach 24 Monaten. Alfaqawi et al. zeigen, dass der Ausgangswert von 494 µm auf 198 µm nach 12 Monaten gesunken ist, was ein wesentlich besseres Ergebnis ist als in der vorliegenden Studie (Alfaqawi, 2017). Unsere Hauptziele waren jedoch vor allem verschiedene Steroidtherapien und die Suche nach einer hypertensiven Reaktion danach. Daher wurden in unserer Studie viele Indikationen und Arzneimittelkombinationen angewandt.

### 7.8 Retinale Nervenfaserschicht

Die RNFL-Dicke betrug 94 µm vor Beginn der Steroidtherapie, 55 µm nach 6-8 Wochen, 57 µm nach 6 Monaten, 56 µm nach 12 Monaten, 51 µm nach 18 Monaten und 52 µm nach 24 Monaten. Sie zeigt eine signifikante Ausdünnung im Verlauf der Nachbeobachtung. Die Veränderungen der RNFL-Dicke wurden auch nach Anti-VEGF-Behandlung analysiert, die zur Abnahme der RNFL-Dicke führen kann (Abu Dail, 2023). Wannamaker et al. untersuchten in ihrer Studie, ob ein nach DXM-Implantation erhöhter Augeninnendruck eine signifikante Ausdünnung des RNFL verursacht (Wannamaker, 2019). Sowohl in der Querschnitts- als auch in der prospektiven Gruppe mit IOD-Spitzen  $\geq 22$  mmHg bis zu 16 Wochen nach der DXM-Implantation zeigte sich keine signifikante RNFL-Ausdünnung. Unsere Studie hatte jedoch eine längere Nachbeobachtungszeit, und es sind weitere Studien erforderlich, um diesen Aspekt zu klären.

### 7.9 Ganglienzellschicht

Die durchschnittliche GCL-Dicke betrug 38 µm vor der ersten Steroidanwendung, 31 µm nach 6-8 Wochen, 31 µm nach 6 Monaten, 30 µm nach 12 Monaten, 30 µm nach 18 Monaten und 29 µm nach 24 Monaten. Es gibt nicht viele Untersuchungen zu diesem Thema, aber eine Studie von Bonnin et al. verglich die durchschnittliche GCL-Dicke bei Patienten mit therapiertem diabetischem Makulaödem mit Patienten ohne Makulopathie (Bonnin, 2015). Die durchschnittliche GCL-Dicke war in der ersten Gruppe reduziert, während kein signifikanter Unterschied in der mittleren CMT festgestellt wurde. Bonnin et al. untersuchten auch die Beziehung zwischen der Dicke der GCL in Augen mit

abgeklungenem diabetischem Makulaödem und der Sehfunktion und kamen zu dem Schluss, dass Veränderungen der inneren Netzhaut, die bei Patienten mit DMÖ auftreten, zu einer Sehschwäche nach der Behandlung führen können. Dies könnte auch andere Makulopathien wie postoperatives Makulaödem, uveitisches Makulaödem und Makulaödem nach Venenverschlüsse betreffen, doch sind weitere Studien in diesem Bereich erforderlich.

### 7.10 Cup-to-Disc Ratio

Das Verhältnis von Cup-to-Disc Ratio stieg von durchschnittlich 0,29 vor der Steroidanwendung auf 0,34 nach 24 Monaten, was nicht signifikant war. Ähnlich wie die Ergebnisse von Chakravathy et al., die keine klinisch signifikanten Veränderungen des CDR von Baseline (0,36) bis Monat 24 (0,46) feststellten (Chakravathy, 2019).

### 7.11 Fazit

Jede Steroidtherapie, unabhängig von Wirkstoff oder Indikation, kann zur Entwicklung einer okulären Hypertension führen. Somit sind die Augeninnendruckanstiege nach Steroidgabe keine Seltenheit und treten hauptsächlich nach 4 bis 7 Monaten auf. Nach jeder Steroidgabe sind regelmäßige IOD-Kontrollen notwendig mit ggf. Einleitung einer längerfristigen konservativen und/oder chirurgischen Therapie. Dabei sollten Vorbehandlungen, Höhe des Augeninnendrucks und Dauer der Steroidtherapie berücksichtigt werden, da das Risiko diesbezüglich variieren kann. Risikofaktoren für IOD-Anstieg stellen mit statistischer Signifikanz ein höheres Alter, männliches Geschlecht, vorbekanntes Glaukom und Diabetes mellitus dar. Pars-plana Vitrektomie könnte ebenfalls ein Prädiktivfaktor für Tensioentgleisung nach Steroidgabe sein. Ein länger bestehender erhöhter IOD sollte behandelt werden, da er den Patienten für die Entwicklung einer sekundären steroidinduzierten Hypertonie sowie eines sekundären steroidinduzierten Glaukoms mit allen sehkraftbedrohenden Aspekten dieser Erkrankung prädisponiert. Jeder Patient sollte präoperativ intensiv über die möglichen Risiken der Steroidtherapie sowie die Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Abdin AD, Suffo S, Bischoff-Jung M, Daas L, Pattmüller M, Seitz B. Vorteile eines separierten IVOM-Zentrums an einer deutschen Universitäts-Augenklinik. *Ophthalmologe* 2020;117:50-57.
2. Abu Dail Y, Seitz B, Sideroudi H, Abdin AD. Impact of intravitreal ranibizumab, aflibercept and bevacizumab on retinal ganglion cell and nerve fibre layer thickness in Neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2023;101:330-341.
3. Agrawal S, Agrawal J, Agrawal T. Management of intractable glaucoma following intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2004;138:286-287.
4. Al-Khersan H, Hariprasad SM, Singh SR, Chhablani J. Dex Implant Study Group. Long-term outcomes after intravitreal dexamethasone treatment in steroid responders. *Acta Diabetol* 2019;56:675-680.
5. Alfaqawi F, Lip PL, Elsherbiny S, Chavan R, Mitra A, Mushataq B. Report of 12-months efficacy and safety of intravitreal fluocinolone acetonide implant for the treatment of chronic diabetic macular oedema: a real-world result in the United Kingdom. *Eye* 2017;31:650-656.
6. Aljundi W, Daas L, Abu Dail Y, Käsmann-Kellner B, Seitz B, Abdin AD. Topical NSAIDs and oral acetazolamide for macular edema after uncomplicated phacoemulsification: outcome and predictors of non-response. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11:5537.
7. Alimera. Iluvien 190 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator. Fluocinolonacetamid. <https://iluvien.de/ueber-iluvien/>. Zuletzt aufgerufen 02.03.2023 [Bild].
8. Allergan. Ozurdex. <https://www.allergan.co.in/hi-in/products/list/ozurdex>. Zuletzt aufgerufen 02.03.2023 [Bild].
9. American Academy of Ophthalmology. Cyclodestructive Procedures in Treatment of Glaucoma - EyeWiki (aao.org). Zuletzt aufgerufen 02.03.2023 [Bild].
10. American Academy of Ophthalmology. Ocular Anesthesia - EyeWiki (aao.org). Zuletzt aufgerufen 31.01.2023 [Bild].
11. Anderson DR. Normal-tension glaucoma (Low-tension glaucoma). *Indian J Ophthalmol* 2011;59:97-101.
12. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: I. The effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:482-491.
13. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: II. The effect of dexamethasone on the glaucomatous eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:492-499.
14. Audren F, Lecleire-Cottel A, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Bergmann JF, Gaudric A, Massin P. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg versus 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142:794-799.

15. Bae JH, Lee CS, Lee SC. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid edema. *Retina* 2011;31:111-118.
16. Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A, Menon G, Talks J. Medisoft Audit Group. *Eye (Lond)* 2017;31:1707-1715.
17. Bashshur ZF, Ma'luf RN, Allam S, Jurdi FA, Haddad RS, Nouredin BN. Intravitreal triamcinolone for the management of macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1137-1140.
18. Becker B, Hahn KA. Topical corticosteroids and heredity in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1964;54:543-551.
19. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters III GB, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-686.
20. Bodaghi B, Nguyen QD, Jaffe G, Khoramnia R, Pavesio C. Preventing relapse in non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye – evaluating the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN®). *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2020;10:32.
21. Bonnin S, Tadayoni R, Erginay A, Massin P, Dupas B. Correlation between ganglion cell layer thinning and poor visual function after resolution of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:978-982.
22. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, Liu CC, Lou J, Whitcup SM. Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. *Retina* 2011;31:915-923.
23. Busquets MA, Lutz CT, Zhao T. Management of Cystoid Macular Edema After Vitrectomy for Proliferative Vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2020;51:436-443.
24. Cairns J. Trabeculectomy: preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968;66:673-679.
25. Cardillo JA, Melo LA Jr, Costa RA, et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1557-1563.
26. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ, de Sousa JPC, Bailey C. ILUVIEN Registry Safety Study (IRISS) Investigators Group. *Br J Ophthalmol* 2019;103:1072-1077.
27. Chatziralli I, Dimitriou E, Theodossiadis G, Chatzirallis A, Kazantzis D, Theodossiadis P. Treatment of Macular Edema after Pars Plana Vitrectomy for Idiopathic Epiretinal Membrane Using Intravitreal Dexamethasone Implant: Long-Term Outcomes. *Ophthalmologica* 2019;242:16-21.

28. Chatziralli I, Theodosiadis G, Dimitriou E, Kazantzis D, Theodosiadis P. Macular Edema after Successful Pars Plana Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment: Factors Affecting Edema Development and Considerations for Treatment. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29:187-192.
29. Chawan-Saad J, Wu M, Wu A, Wu L. Corticosteroids for diabetic macular edema. *Taiwan J Ophthalmol* 2019;9:233-242.
30. Chin EK, Almeida DRP, Velez G, Xu K, Peraire M, Corbella M, Elshatory YM, Kwon YH, Gehrs KM, Boldt HC, Sohn EH, Russell SR, Folk JC, Mahajan VB. Ocular hypertension after intravitreal dexamethasone (Ozurdex) sustained-release implant. *Retina* 2017;37:1345-1351.
31. Ching G, Covello AT, Bae SS, Holland S, McCarthy M, Ritenour R, Iovieno A, Yeung SN. Incidence and Outcomes of Cystoid Macular Edema after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) and DMEK combined with Cataract Surgery. *Curr Eye Res* 2021;46:678-682.
32. Ciardella AP, Klancknik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004;8:1131-1136.
33. Clark AF, Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Kunkle M, Howe W. Glucocorticoid-induced formation of cross-linked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:281-294.
34. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman GA. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:27-33.
35. Davies TG. Tonographic survey of the close relatives of patients with chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1968;52:32-39.
36. Dombrow M, Adelman RA. Ocular Angiogenesis: The Science Behind the Symptoms. *Retinal Physician* 2011;January 1.
37. Doucette LP, Walter MA. Prostaglandins in the eye: Function, expression, and roles in glaucoma. *Ophthalmic Genet* 2017;38:108-116.
38. Düllli L, Winkler N, Tötenberg-Harms M, Funk J. Visusentwicklung nach Trabekulektomie – eine retrospektive Studie. *Klin Monatsbl Augenheild* 2015;232:399-404.
39. European Glaucoma Society. <https://www.eugs.org/eng/guidelines.asp>. Zuletzt aufgerufen 31.01.2023.
40. Ferreira BG, Marinho DR, Diligenti FT. Effect of sub-Tenon's triamcinolone injections in patients with uveitis. *Arq Bras Oftalmol* 2018;81:323-329.

41. Fini ME, Schwartz SG, Gao X, Jeong S, Patel N, Itakura T, Price MO, Price Jr FW, Varma R, Stamer WD. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. *Prog Retin Eye Res* 2017;56:58-83.
42. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, Kraff MC, Yannuzzi LA, Campo RV, Neumann AC, Cupples HP, Lefler WH, Pulido JS, Lavelle C. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol* 1991;112:514-519.
43. Folkman J, Ingber DE. Angiostatic steroids: method of discovery and mechanism of action. *Ann Surg* 1987;206:374-383.
44. Francois J. Cortisone et tension oculaire. *Ann D'Oculist* 1954;187:805.
45. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Sommers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1132-1140.
46. Fung WE. Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema. Results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation. *Ophthalmology* 1985;92:1102-1111.
47. Gatson H, Absolon MJ, Thurtie OA, Sattar MA. Steroid responsiveness in connective tissue diseases. *Br J Ophthalmol* 1983;67:487-490.
48. Gonioskopie. <https://ophtha.ch/wiki/gonioskopie>. Zuletzt aufgerufen 02.03.2023 [Bild].
49. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina* 1981;1:27-55.
50. Haller JA, Dugel P, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM. Evaluation of the safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina* 2009;29:46-51.
51. Handzel DM, Briesen S, Romanou-Papadopoulou V, Dardenne CM, Rimmel RM. [Behandlung des Irvine-Gass-Syndroms durch Sub-Tenon-Injektion von Triamcinolon]. *Acta Ophthalmol* 2009;87:102-104.
52. Hartmann M, Seitz B, Abdin A. Zentrale exsudative Netzhautablösung: eine seltene Komplikation nach intravitrealer Dexamethason-Injektion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2022;239:1471-1472.
53. Hauser D, Bukelman A, Pokroy R, Katz H, Len A, Thein R, Parness-Yossifon R, Pollack A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: comparison of 1, 2, and 4 mg. *Retina* 2008;825-830.
54. Hoffmann EM, Lamparter J. [Differentiation of ocular hypertension]. *Ophthalmologe* 2016;113:715-728.
55. Hoffmann EM, Pfeiffer N. [Trabeculectomy with mitomycin C]. *Ophthalmologe* 2018;115:521-523.

56. Honda M, Asai T, Oku N, Araki Y, Tanaka M, Ebihara N. Liposomes and nanotechnology in drug development: focus on ocular targets. *Int J Nanomedicine* 2013;8:495-503.
57. ILUVIEN Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27636>. Zuletzt aufgerufen 22.01.2023.
58. Inoue M, Takeda K, Morita K, Yamada M, Tanigawara Y, Oguchi Y. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am Ophthalmol* 2004;138:1046-1048.
59. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-1114.
60. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery; interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous; the Seventh Francis I. Proctos Lecture. *Am J Ophthalmol* 1953;35:599-619.
61. Johnson DH, Bradley JM, Acott TS. The effect of dexamethasone on glycosaminoglycans of human trabecular meshwork in perfusion organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2568-2571.
62. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kreissig I, Degenring RF. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye (Lond)* 2005;19:65-71.
63. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:751-758.
64. Jonas JB, Degenring RF, Kampeter BA, Kreissig I, Akkoyun I. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;138:158-160.
65. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kampeter BA. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005;112:593-598.
66. Jonas JB, Kampeter B. Intravitreal triamcinolone acetonide for persisting cystoid macular edema after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2006;25:240-241.
67. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;136:384-386.
68. Jones II R, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:163-167.
69. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish 2<sup>nd</sup> RK, Wilson MR, Gordon MO. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that

- topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-713 discussion 829-730.
70. Kim SJ, Bressler NM. Optical coherence tomography and cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20:46-51.
  71. Kimura H, Kuroda S, Nagata M. Triamcinolone-acetonide-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol* 2004;137:172-173.
  72. Koronis S, Stavrakas P, Balidis M, Kozeis N, Tranos PG. Update in treatment of uveitic macular edema. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:667-680.
  73. Kramer M, Ehrlich R, Snir M, Friling R, Mukamel M, Weinberger D, Axer-Siegel R. Intravitreal injections of triamcinolone acetonide for severe vitritis in patients with incomplete Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004;138:666-667.
  74. Kuppermann B. Understanding the pathophysiology of macular edema and molecular rationale for therapy. *Ret Phys* 2008;3-5.
  75. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med* 2009;360:1113-1124.
  76. Lam DSC, Chan CKM, Mohamed S, Lai TYY, Li KKW, Li PSH, Tsang CW, Chan WM, Shanmugam MP. A prospective randomized trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 2007;91:199-203.
  77. Landré C, Zourhani A, Gastaud P, Bailif S. [Treatment of postoperative cystoid macular edema (Irvine-Gass syndrome) with dexamethasone 0.7 mg intravitreal implant]. *J Fr Ophthalmol* 2016;39:5-11.
  78. Levin DS, Han DP, Dev S, Wirostko WJ, Mieler WF, Connor TB, George V, Eastwood D. Subtenon's depot corticosteroid injections in patients with a history of corticosteroid-induced intraocular pressure elevation. *Am J Ophthalmol* 2002;133:196-202.
  79. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99:753-759.
  80. Li X, Wang N, Liang X, Xu G, Li XY, Jiao J, Lou J, Hashad Y. China Ozurdex in RVO Study Group. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256:59-69.
  81. Lusthaus J, Goldberg I. Current management of glaucoma. *Med J Aust* 2019;210:180-187.
  82. Malclès A, Dot C, Voirin N, Vié AL, Agard É, Bellocq D, Denis P, Kodjikian L. Safety of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex). The SAFODEX study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension. *Retina* 2017;37:1352-1359.
  83. Marullo M, Perilli R, Balestrazzi E. Intravitreal triamcinolone in cystoid macular edema due to uveitis and repeated surgery after a penetrating trauma. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:581-583.

84. Massa H, Nagar AM, Vergados A, Dadoukis P, Patra S, Panos GD. Intravitreal fluocinolone acetonide implant (ILUVIEN®) for diabetic macular oedema: a literature review. *J Int Med Res* 2019;47:31-43.
85. Maturi RK, Pollack A, Uy HS, Varano M, Gomes AMV, Li XY, Cui H, Lou J, Hashad Y, Whitcup SM. Ozurdex MEAD Study Group. *Retina* 2016;36:1143-1152.
86. McLean JM. Use of ACTH and cortisone. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1950;48:293-296.
87. Mein OCT. [https://mein-oct.de/erkrankungen/#iLightbox\[Erkrankungen\]/4](https://mein-oct.de/erkrankungen/#iLightbox[Erkrankungen]/4). Zuletzt aufgerufen 02.03.2023 [Bild].
88. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59:455-467.
89. Mora P, Eperon S, Felt-Baeyens O, Gurny R, Sagodira S, Breton P, Guex-Crosier Y. Trans-scleral diffusion of triamcinolone acetonide. *Curr Eye Res* 2005;30:355-361.
90. Ndulue J, Rahmatnejad K. Evolution of Cyclophotocoagulation. *J Ophthalmic Vis Res* 2018;13:55-61.
91. Özkiris A, Evereklioglu C, Erkiliç K, İlhan O. The efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide on macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:96-101.
92. Ozurdex Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23422>. Zuletzt aufgerufen 22.01.2023.
93. 23422. Zuletzt aufgerufen 22.01.2023.
94. Pacella F, Pacella E, Trovato BE, Malvasi M, Scalinci SZ, Turchetti P, Salducci M, Lucchino L, Arrico L. Efficacy and safety of intravitreal Fluocinolone Acetonide microimplant (ILUVIEN®) in patients with chronic diabetic macular edema: 1 year follow-up. *Eur J Ophthalmol* 2021;Volume 32:Issue 2. doi: 10.1177/11206721211020203.
95. Paganelli F, Cardillo JA, Melo LAS Jr, Lucena DR, Silva AA Jr, Oliveira AG, Höfling-Lima AL, Nguyen QD, Kuppermann BD, Belfort R Jr, and the Brazilian Ocular Pharmacology and Pharmaceutical Technology Research Group (BOPP). A single intraoperative sub-Tenon's capsule triamcinolone acetonide injection for the treatment of post-cataract surgery inflammation. *Ophthalmology* 2004;111:2102-2108.
96. Parodi MB, Iacono P, Ravalico G. Intravitreal triamcinolone acetonide combined with subthreshold grid laser treatment for macular oedema in branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1046-1050.
97. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, Callanan D, Morse LS, Ashton P, Levy B, Mann ES, Elliott D. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118:1580-1587.

98. Pessoa B, Coelho J, Correia N, Ferreira N, Beirão M, Meireles A. Fluocinolone acetonide intravitreal implant 190 µg (ILUVIEN®) in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for the treatment of chronic diabetic macular edema. *Ophthalmic Res.* 2018;59:68-75.
99. Peyman GA, Cheema R, Conway MD, Fang T. Triamcinolone acetonide as an aid to visualization of the vitreous and the posterior hyaloid during pars plana vitrectomy. *Retina* 2000;20:554-555.
100. Podos SM, Becker B, Morton WR. High myopia and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966;62:1038-1043.
101. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmology* 2006;90:262-267.
102. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res* 2012;47:66-80.
103. Rezkallah A, Mathis T, Abukhashabah A, Voirin N, Malclès A, Agard É, Lereuil T, Denis P, Dot C, Kodjikian L. Long-term incidence and risk factors of ocular hypertension following dexamethasone-implant injections: the SAFODEX-2 Study. *Retina* 2021;41:1438-1445.
104. Riese J, Loukopoulos V, Meier C, Timmermann M, Gerding H. Combined intravitreal triamcinolone injection and laser photocoagulation in eyes with persistent macular edema after branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 2008;246:1671-1676.
105. Sacconi R, Giuffrè C, Corbelli E, Borrelli E, Querques G, Bandello F. Emerging therapies in the management of macular edema: a review. *F1000Res.* 2019;8:1413.
106. Schmidl D, Schmetterer L, Garhöfer G, Popa-Cherecheanu A. Pharmacotherapy of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:63-77.
107. Schmidl D, Werkeister R, Garhöfer G, Schmetterer L. Der okuläre Perfusionsdruck und seine Bedeutung für das Glaukom. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015;232:141-146.
108. Schmitt-Eilenberger VK, Augustin AJ. Early experience with Iluvien for the treatment of chronic DME. *Retina Today* 2013;34-37. <http://retinatoday.com/2013/08/early-experience-with-iluvien-for-the-treatment-of-chronic-dme/>.
109. Schmitz K, Maier M, Clemens CR, Höhn F, Wachtlin J, Lehmann F, Bertelmann T, Rüdiger K, Horn M, Bezatis A, Spital G, Meyer CH. German Retinal Vein Occlusion Group. Reliability and safety of intravitreal Ozurdex injections. The ZERO study. *Ophthalmologie* 2014;111:44-52.
110. Schultheiss M, Wenzel DA, Spitzer MS, Poli S, Wilhelm H, Tonagel F, Kelbsch C. Die optische Kohärenztomographie in der Differenzialdiagnostik wichtiger neuroophthalmologischer Krankheitsbilder. *Die Ophthalmologie* 2022;119:973-986.
111. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M. 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 versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-1128.
112. Shen L, You Y, Sun S, Chen Y, Qu J, Cheng L. Intraocular and systemic pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single 40-mg posterior subtenon application. *Ophthalmology* 2010;117:2365-2371.
113. Shirley M. Faricimab: First approval. *Drugs* 2022;82:825-830.
114. Sobrin L, D'Amico DJ. Controversies in intravitreal triamcinolone acetonide use. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45:133-141.
115. Spaide RF, Fisher Y. Removal of adherent cortical vitreous plaques without removing the internal limiting membrane in the repair of macular detachments in highly myopic eyes. *Retina* 2005;25:290-295.
116. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur intravitreal Therapie des Makulaödems bei Uveitis. Stand 02.07.2014.
117. Sun Z, Liu X, Bian C, Wu S, Cheng L. Sub-Tenon depository triamcinolone and glycaemic management in diabetic patients. *Acta Ophthalmol* 2019;97:1027-1028.
118. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004;111:2044-2049.
119. Tao Y, Jonas JB. Intravitreal Triamcinolone. *Ophthalmologica* 2011;225:1-20.
120. Terminologie und Leitlinien für das Glaukom. European Glaucoma Society. 5. Auflage. 2021; Seite 37.
121. Thomas ER, Wang J, Ege E, Madsen R, Hainsworth DP. Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2006;142:860-861.
122. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004;49:470-490.
123. Tunc M, Onder HI, Kaya M. Posterior sub-Tenon capsule triamcinolone injection combined with focal laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1086-1091.
124. Wannamaker KW, Kenny S, Das R, Mendlovitz A, Comstock JM, Chu ER, Bahadorani S, Gresores NJ, Beck KD, Krambeer CJ, Kermany DS, Diaz-Rohena R, Nolan DP, Sohn JH, Singer MA. The effects of temporary intraocular pressure spikes after intravitreal dexamethasone implantation on the retinal nerve fiber layer. *Clinical Ophthalmology* 2019;13:1079-1086.

125. Wakabayashi T, Okada AA, Morimura Y, Kojima E, Asano Y, Hirakata A, Hida T. Trans-Tenon retrobulbar triamcinolone infusion for schronic macular edema in central and branch retinal vein occlusion. *Retina* 2004;24:964-967.
126. Waxweiler S. Anästhesie in der Augenheilkunde. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016;233:757-784.
127. Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Clark AF. Dexamethasone induced ultrastructural changes in cultured human trabecular meshwork cells. *Curr Eye Res* 1993;12:783-793.
128. Yamamoto N, Ozaki N, Murakami K. Double visualisation using triamcinolone acetate and trypan blue during stage 3 macular hole surgery. *Ophthalmologica* 2004;218:297-305.
129. Yamamoto N, Ozaki N, Murakami K. Triamcinolone acetate facilitates removal of the epiretinal membrane and separation of the residual vitreous cortex in highly myopic eyes with retinal detachment due to a macular hole. *Ophthalmologica* 2004;218:248-256.
130. Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:2-6.
131. Zheng A, Chin EK, Almeida DRP, Tsang SH, Mahajan VB. Combined vitrectomy and intravitreal dexamethasone (Ozurdex) sustained-release implant. *Retina* 2016;36:2087-2092.

## 9 Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Kammerwinkel mit dessen Strukturen: (1) Schwalbe-Linie, (2) unpigmentierter und pigmentierter Teil des Trabekelwerks, (3) Sklerasporn, (4) Ziliarkörper und (5) Irisfortsätze

**Abbildung 2:** Papille mit kleinerer Cup-to-Disc Ratio in einem gesunden linken Auge

**Abbildung 3:** Papille mit einer glaukomtypischen höheren Cup-to-Disc Ratio in einem rechten Auge mit Glaukom

**Abbildung 4:** Amsler-Test bei einem Patienten mit normalem Sehen rechts und Metamorphopsien bei Makulaödem links

**Abbildung 5:** OCT-Bild der Netzhautschichten

**Abbildung 6:** OCT-Bild einer gesunden Makula

**Abbildung 7:** OCT-Bild eines Makulaödems mit intraretinaler Flüssigkeit (Pfeil)

**Abbildung 8:** Nervenfaserschicht (RNFL) in der OCT-Untersuchung

**Abbildung 9:** Ganglienzellenschicht (GCL) in der OCT-Untersuchung

**Abbildung 10:** Fluorescein-Angiographie: Frühphase mit vereinzelt Mikroaneurysmata (Pfeile)

**Abbildung 11:** Fluorescein-Angiographie: Spätphase mit Leckage im Makulabereich (Pfeil)

**Abbildung 12:** Intravitreale Applikation 4 mm vom Limbus entfernt

**Abbildung 13:** Applikation subtenon

**Abbildung 14:** Ozurdex Injektionssystem

**Abbildung 15:** Iluvien Injektionssystem

**Abbildung 16:** Durchschnittlicher Zeitpunkt (Monate) eines IOD-Anstiegs ab der ersten Anwendung eines Steroidpräparats (Kaplan-Maier-Kurve)

**Abbildung 17:** Durchschnittlicher Zeitpunkt (Monate) eines IOD-Anstiegs ab der ersten Anwendung eines Steroidpräparats je nach Diagnose.

**Abbildung 18:** Durchschnittlicher Zeitpunkt (Monate) eines Augeninnendruckanstiegs ab der ersten Verabreichung eines steroidalen Medikaments je nach Medikament (Monotherapie, am häufigsten angewendete Steroidkombinationen und andere Steroidkombinationen zusammen).

**Abbildung 19:** Durchschnittlicher Zeitpunkt (Monate) eines Augeninnendruckanstiegs ab der ersten Verabreichung eines steroidalen Medikaments in Monotherapie.

**Abbildung 20:** Durchschnittlicher Zeitpunkt (Monate) eines Augeninnendruckanstiegs ab der ersten Verabreichung eines steroidalen Medikaments in den am häufigsten angewandten Steroidkombinationen.

## 10 Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Vergleich von Steroidpräparaten

**Tabelle 2:** Demographische Daten, allgemeine Anamnese und Augenanamnese

**Tabelle 3:** Klassifizierung nach Diagnose

**Tabelle 4:** Klassifizierung nach dem verabreichten Steroid

**Tabelle 5:** Verabreichung der Steroide als Monotherapie oder in einer Kombination

**Tabelle 6:** Erhöhung des Augeninnendrucks bei Augen, die mit einer Monotherapie oder einer Kombination von Steroidpräparaten behandelt wurden

## 11 Publikationsverzeichnis

Ozimek M, Nowakowska D, Gajda B, Cisek E, **Wykrota A**, Choragiewicz T, Nowomiejska K, Rejdak R. [The use of minimally invasive techniques in cataract surgery and vitrectomy]. *OphthaTherapy* 2016;3:116-123

Knodel S, Roemer SN, Moslemani K, **Wykrota A**, Käsmann-Kellner B, Seitz B, Wagenpfeil G, Fassbender K, Naldi A, Kalampokini S, Lochner P. Sonographic and ophthalmic assessment of optic nerve in patients with idiopathic intracranial hypertension: A longitudinal study. *Journal of the Neurological Sciences* 2021;430:118069-118075

**Wykrota AA**, Löw U, Fries FN, Seitz B, Abdin AD. Unilaterale makuläre Pigmentepithelunregelmäßigkeiten bei einem 38-jährigen Patienten – “Akute retinale Pigmentepitheliitis”. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2022;239:304-307

Yaïci R, Roth M, Juergens L, Nawaiseh SA, Burkhard D, Besgen V, Fuest M, Girbardt C, Hampel U, Heichel J, Heiligenhaus A, Herwig-Carl MC, Kakkassery V, Kontopoulou K, Löffler KU, Maier PC, Nölle B, Pach J, Paul S, Pleyer U, Pöllmann M, Saeger M, Schmidt E, Siebelmann S, Sokolenko E, Strudel L, Stübiger N, Tarhan M, Theuersbacher J, van Oterendorp C, Walker M, Wiecha C, **Wykrota AA**, Geerling G. On the Current Care Situation and Treatment of Ocular Mucous Membrane Pemphigoid in Germany. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2022. Online ahead of print

Seitz B, Daas L, **Wykrota AA**, Flockerzi E, Suffo S. Transplantatversagen nach PKP und DMEK: Was ist die beste Option. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2022;239:775-785

**Wykrota AA**, Weinstein I, Hamon L, Daas L, Flockerzi E, Suffo S, Seitz B. Approval rates for corneal donation and the origin of donor tissue for transplantation at a university-based tertiary referral center with corneal subspecialization hosting a LIONS Eye Bank. *BMC Ophthalmol* 2022;22:17

**Wykrota AA**, Hamon L, Daas L, Seitz B. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty after failed penetrating keratoplasty – Case series and review of the literature. *BMC Ophthalmol* 2023: seit 06.01.2023 unter Revision

**Wykrota AA**, Abdin AD, Munteanu C, Löw U, Seitz B. Incidence and treatment approach of intraocular pressure elevation after various types of local steroids for retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 28.06.2023 akzeptiert für Publikation. Doi: 10.1007/s00417-023-06163-5

## 13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Ursula Löw, Herrn Dr. Alaa Din Abdin und Herrn Prof. Dr. Berthold Seitz, die mich während meiner Promotion unterstützt und betreut haben.

Herrn Cristian Munteanu für die Datenauswertung und Statistik, sowie Frau Laura Könnel und Frau Lena Kunz, die immer freundlich und hilfsbereit waren, möchte ich mich herzlich bedanken.

Last but not least, danke ich meinen Eltern, die mich von Anfang an unterstützt und motiviert haben, mich weiterzuentwickeln. Mamo, Tato – dziękuję Wam bardzo!

## 14 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht