

Das diabetische Makulaödem – Patientenkollektiv und Behandlungsrealität in einem deutschen Universitätsklinikum

Diabetic Macular Oedema – Patient Characteristics and the Reality of Treatment in a German University Hospital

Autorinnen/Autoren

Anna Mareike Eder, Walter Sekundo, Volker Besgen, Stephan Schulze

Institut

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Gießen und Marburg – Standort Marburg, Deutschland

Schlüsselwörter

Retina, diabetisches Makulaödem, IVOMs, Pharmakologie

Keywords

pharmacology, retina, diabetic macular oedema, IVOM therapy

eingereicht 17.5.2024
angenommen 16.9.2024
online publiziert 18.11.2024

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2025; 242: 22–30

DOI 10.1055/a-2419-1794

ISSN 0023-2165

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Anna Mareike Eder
Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Gießen und Marburg – Standort Marburg
Baldingerstraße, 35033 Marburg, Deutschland
Tel.: + 49 (0) 1601 84 17 84
annamareike.eder@gmx.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Das diabetische Makulaödem (DMÖ) ist mit einem relevanten Visusverlust assoziiert. Den aktuellen Goldstandard zur Behandlung dieser Erkrankung stellen intravitreale Injektionen mit einem VEGF-Inhibitor dar, die Zweitlinientherapie eine Behandlung mit intravitrealen Steroiden. Diese Therapie wurde in großen randomisierten Studien bereits umfangreich untersucht. In dieser Arbeit sollen die Patientinnen und Patienten sowie die Therapiemöglichkeiten in einem Real-World-Setting evaluiert werden.

Material und Methoden Es wurden Daten von 176 Augen von 114 Patienten der Augenklinik des Universitätsklinikums

Marburg, die im Jahr 2018 mindestens eine intravitreale Injektion bei der Diagnose DMÖ erhalten haben, retrospektiv ausgewertet. Untersucht wurden dabei demografische Charakteristika, Vorbehandlung, durchgeführte Therapien sowie die Entwicklung des Visus und die der zentralen Netzhautdicke. Mithilfe multipler linearer Regressionsanalysen wurde der Einfluss der verschiedenen Variablen auf die abhängigen Variablen Visusänderung (logMAR), Netzhautdickenänderung (μm) sowie Injektionsanzahl untersucht. Dabei wurden ebenso die Einflüsse der Variablen untereinander berücksichtigt.

Ergebnisse Patienten waren durchschnittlich $64,45 \pm 13,79$ Jahre alt und überwiegend männlich (61,93%). Mit 71,59% war ein Großteil bereits bez. des DMÖs vorbehandelt. Der Ausgangsvisus lag bei durchschnittlich $0,42 \text{ logMAR} \pm 0,34$, der Ausgangswert der zentralen Netzhautdicke bei $369,1 \mu\text{m} \pm 118,81$. Im beobachteten Zeitraum wurden insgesamt 688 intravitreale Injektionen verabreicht, pro Auge durchschnittlich $3,91 \pm 2,22$. Es zeigte sich eine durchschnittliche Visusverbesserung um $0,04 \text{ logMAR} \pm 0,18$, wobei Augen mit einem schlechteren Ausgangsvisus eine stärkere Visuszunahme verzeichneten. Bezüglich des CRT-Wertes kam es zu einer durchschnittlichen Reduktion um $44,54 \mu\text{m} \pm 133,95$. Augen mit einem höheren Ausgangswert zeigten eine stärkere Reduktion. In den Regressionsanalysen konnte außerdem erstmalig gezeigt werden, dass bereits vorbehandelte Augen weiterhin vermehrt Injektionen benötigen könnten.

Fazit In dieser Arbeit konnte die Behandlungsrealität des DMÖs in einem deutschen Universitätsklinikum detailliert dargestellt werden. Es konnte aufgezeigt werden, welche Unterschiede zu RCTs existieren und was das Patientenkollektiv charakterisiert.

ABSTRACT

Background Diabetic macular oedema (DME) is associated with significant loss of visual acuity. Intravitreal VEGF inhibitor injection is the gold standard in treating this disease; second-line treatment consists of intravitreal steroid injections. This treatment has already undergone extensive investigation in large randomised controlled trials. The aim of this study is to evaluate patient population and treatment options in a real-world setting.

Material and Methods A retrospective analysis was conducted on data from 176 eyes in 114 patients diagnosed with diabetic macular oedema who had received at least one intravitreal injection during 2018 at Marburg University Hospital Department of Ophthalmology. The analysis examined demographic characteristics, prior treatment, and treatments performed as well as visual acuity and central retinal thickness development during therapy. Multiple linear regression analyses were used to investigate the influence of different variables on changes in dependent variables in visual acuity (logMAR), changes in retinal thickness (μm), and number of injections, while also taking interactions between the independent variables themselves into account.

Results Patients were on average 64.45 ± 13.79 years old and predominantly male (61.93%). Most (71.59%) had already been treated for DME. Baseline visual acuity averaged

$0.42 \log\text{MAR} \pm 0.34$; baseline central retinal thickness averaged $369.1 \mu\text{m} \pm 118.81$. A total of 688 intravitreal injections were administered at 3.91 ± 2.22 per eye during the study period. Visual acuity improved by $0.04 \log\text{MAR} \pm 0.18$ on average; eyes with poorer baseline visual acuity showed a greater increase in visual acuity. CRT values decreased by $44.54 \mu\text{m} \pm 133.95$ on average. Eyes with higher baseline values showed greater reduction. Using regression analysis, this is the first study to demonstrate that eyes may continue to require additional injections after prior treatment.

Conclusion This study demonstrated the reality of treatment for patients with diabetic macular oedema at a German university clinic as accurately as possible. We were able to demonstrate the differences from RCTs and the characteristics of the patient cohort.

Einleitung

Die diabetische Retinopathie (DR) ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für eine Erblindung im erwerbsfähigen Alter [1]. Dabei ist das diabetische Makulaödem (DMÖ) die Hauptursache für den Visusverlust bei der DR [2]. Beim DMÖ kommt es durch erhöhte Blutzuckerspiegel zu Veränderungen der kleinen Blutgefäße der Netzhaut, was bei diesen zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und zu einem Durchbruch der Blut-Retina-Schranke mit einem Austritt von extrazellulärer Flüssigkeit und Proteinen in die Makula und einer dadurch bedingten Makulaschwellung führen kann [3, 4]. An diesem Prozess sind u. a. vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF), Zytokine und Entzündungsreaktionen beteiligt [5, 6].

Es wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz von Diabeteserkrankungen weltweit weiter steigen wird [7]. Damit steigt voraussichtlich auch die Prävalenz des DMÖs, was die Relevanz einer adäquaten augenärztlichen Behandlung dieser Erkrankung unterstreicht.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass VEGF pathophysiologisch eine große Rolle bei der Erhöhung der Gefäßpermeabilität der Netzhautgefäße spielen. Dies kann zur Entstehung eines DMÖs führen. Weiterhin korreliert die VEGF-Konzentration im diabetischen Auge signifikant mit der Schwere des Ödems [5, 6, 8–10]. Diese Beobachtungen haben maßgeblich dazu beigetragen, dass die Therapie mit intravitrealen VEGF-Inhibitoren zur Behandlung des DMÖs an Bedeutung gewonnen hat. Die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie im klinischen Alltag eingesetzten Substanzen waren Ranibizumab (Lucentis, Novartis, Basel, Schweiz), Aflibercept (Eylea, Bayer, Leverkusen, Deutschland) und Bevacizumab (Avastin, Roche, Basel, Schweiz) [11]. Als Second-Line-Therapie kommen intravitreale Steroide zum Einsatz. Diese verbleiben als Depotpräparate vorerst im Bulbus [12]. Die verwendeten Substanzen sind dabei Dexamethason (Ozurdex, Abbvie, Ludwigshafen, Deutschland) und Fluocinolonacetonid (Iluvien, Alimera Sciences Europe Limited, Dublin, Irland). Als Off-Label-Medikament kann außerdem noch Triamcinolon verabreicht werden [12–15].

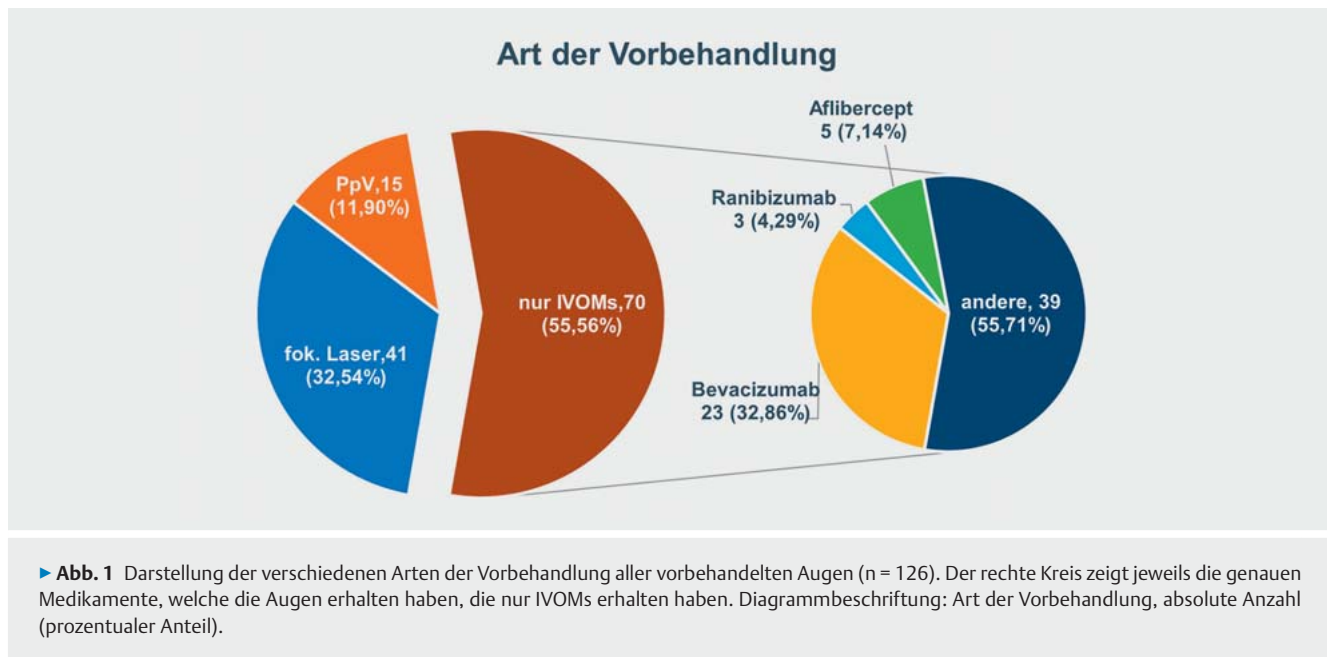
Die Effektivität der Behandlung mit IVOMs (IVOM: intravitreale operative Medikamentenapplikation) wurde bereits in zahlreichen großen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) untersucht. Dabei sind sowohl eine signifikante Visusverbesserung als auch eine signifikante Abnahme der zentralen Netzhautdicke (CRT) bei der Mehrheit der Patienten festgestellt worden [16–20]. Des Weiteren konnte eine Überlegenheit der IVOM-Behandlung mit VEGF-Inhibitoren gegenüber der alleinigen fokalen Lasertherapie zur Behandlung eines DMÖs nachgewiesen werden [16–18].

Allerdings lassen sich diese RCTs aus verschiedenen Gründen nur beschränkt auf den klinischen Alltag übertragen. Dies liegt zum einen an dem abgebildeten Patientenspektrum. In vielen der RCTs zur Behandlung des DMÖs gibt es sehr strenge Exklusionskriterien bei den Studienteilnehmern, u. a. bez. bestehender Vorerkrankungen, des HbA_{1c}-Wertes und des Ausgangsvisus. Dies macht eine Übertragung auf den klinischen Alltag problematisch. Hier haben es Ärzte mit einem sehr viel heterogeneren Patientenspektrum zu tun [12, 16–21].

Auch in Real-World-Studien (RWS) zur Behandlung des DMÖs mit intravitrealen VEGF-Inhibitoren konnten signifikante Visusverbesserungen durch die Behandlung gezeigt werden. Im Vergleich zu den RCTs sind die Veränderungen allerdings weniger ausgeprägt. Des Weiteren ließen sich niedrigere Injektionszahlen in Real-World-Settings im Vergleich zu RCTs feststellen [22–25].

Dies zeigt, dass die Ergebnisse der IVOM-Behandlung bei Patienten mit DMÖ im klinischen Alltag von denen in Zulassungsstudien abweichen. Eine Erklärung könnte ein heterogenerer Patientenpool sein, bspw. durch Patienten mit okulären Vorerkrankungen, schlechter eingestelltem Diabetes und diverseren Visuswerten. Außerdem könnte man aufgrund der niedrigeren Injektionszahlen davon ausgehen, dass die Einhaltung des Behandlungsplans weniger stringent befolgt wurde.

Allerdings bilden auch diese RWS die klinische Realität ebenfalls nur begrenzt ab. In diesen Studien gab es z. T. ebenfalls strikte Inklusionskriterien. So wurden bspw. nur Patienten inkludiert, die bez. ihres DMÖs nicht vorbehandelt waren [26, 27] oder nur solche, die nicht mit einem VEGF-Inhibitor vorbehandelt waren [23, 28]. Dies entspricht jedoch nicht der Realität des klinischen



Alltags, in dem auch Patienten behandelt werden, die oft schon viele Vorbehandlungen für ihr DMÖ erhalten haben. Außerdem wurden bei keiner der erwähnten RWS alle VEGF-Inhibitoren zur Behandlung des DMÖs verwendet, sondern die Behandlung war auf nur eine oder 2 der 3 zum damaligen Zeitpunkt im klinischen Alltag verwendeten Substanzen begrenzt [22–25]. In RWS zur Behandlung des DMÖs mit Dexamethason-Implantaten ist dies ähnlich [13, 29].

Da es somit unseres Wissens an generalisierbaren Daten fehlt, welche die klinische Praxis bei der Behandlung des DMÖs realitätsgetreu abbilden, wurden in dieser Arbeit retrospektiv die Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem DMÖ einer Universitätsklinik innerhalb eines Kalenderjahres analysiert. Ziel war es, dieses Patientenkollektiv und dessen klinische Behandlung in einem Universitätsklinikum so realitätsgetreu wie möglich abzubilden.

Methodik

Es wurde eine retrospektive Analyse von 176 Augen von 114 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2018 am Universitätsklinikum Marburg bei der Diagnose diabetisches Makulaödem mit mindestens einer IVOM behandelt wurden, durchgeführt. Dabei wurden die Augen ausgeschlossen, deren Visus sich während des Beobachtungszeitraums durch eine Augenoperation, die unabhängig vom DMÖ durchgeführt wurde, verbessert oder verschlechtert hat, sowie Augen, die eine Glaskörperblutung erlitten. Abgesehen davon gab es keine spezifischen Ein- oder Ausschlusskriterien.

Erhoben und statistisch ausgewertet wurden Geschlecht (weiblich/männlich) und Alter (Jahre) der Patienten, ein aktueller HbA_{1c}-Wert (%), die Vorbehandlung (keine, intravitreale Injektionen, Laser, Pars-plana-Vitrektomie), im untersuchten Zeitraum erfolgte intravitreale Injektionen mit Datum und Präparat, erfolgte

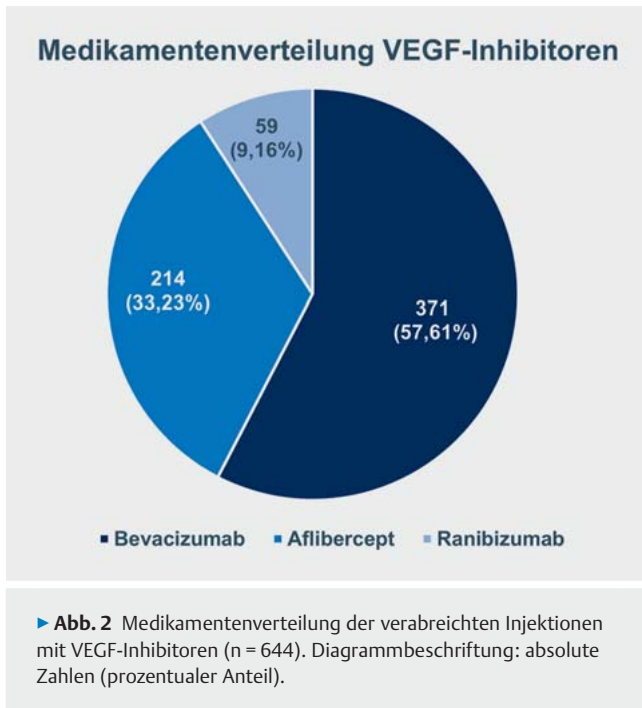
fokale Laserbehandlungen und Operationen. Außerdem die jeweiligen Visuswerte (logMAR) sowie der CRT-Wert (μm) vor und nach der durchgeführten Behandlung. Bei der Analyse der Zeitabstände zwischen 2 aufeinanderfolgenden Injektionen wurden lediglich die Augen miteinbezogen, die ausschließlich VEGF-Inhibitoren injiziert bekamen.

Um bei den Analysen zwischen Augen mit einem guten Ausgangsvisus und solchen mit einem schlechteren Ausgangsvisus unterscheiden zu können, wurden sie nach ihrem ersten Visuswert vor Beginn der Injektionen in 2 Gruppen aufgeteilt: Augen mit einem schlechteren Ausgangsvisus und Augen mit einem besseren Ausgangsvisus. Um möglichst gleiche Gruppengrößen zu gewährleisten, orientierte man sich hierbei am Median des ersten Visuswertes der ausgewerteten Augen. Dieser lag bei 0,3 logMAR. Eine solche Unterteilung wurde auch beim ersten CRT-Wert durchgeführt. Hier orientierte man sich ebenfalls wieder am Medianwert, der bei 333 μm lag. Zur Berechnung der Signifikanz beim Vergleich dieser Gruppen wurde bei fehlender Normalverteilung sowie unabhängigen Stichproben mithilfe von SPSS ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Beim Vergleich mehrerer Gruppen wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Mithilfe multipler linearer Regressionsanalysen wurde außerdem der Einfluss der verschiedenen Variablen auf die abhängigen Variablen Visusänderung (logMAR), Netzhautdickenänderung (μm) sowie Injektionsanzahl untersucht. Dabei wurden gleichzeitig die gegenseitigen Einflüsse der Variablen untereinander berücksichtigt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 176 Augen von 114 Patienten in die Untersuchung miteinbezogen. 71 der insgesamt 114 Patienten waren männlich (109 Augen; 61,93%), 43 Patienten waren weiblich (67 Augen; 38,07%). Das durchschnittliche Alter der Patientinnen



und Patienten dieser Studie lag bei $64,45 \pm 13,79$ Jahren (24–86, Median: 67).

Von 87 Patienten (134 Augen; 76,14%) konnte ein HbA_{1c} -Wert ermittelt werden, dieser lag im Durchschnitt bei $7,2\% \pm 1,13$ (5,5–11,3, Median: 7).

Der durchschnittliche Ausgangsvisus lag bei $0,44 \log\text{MAR} \pm 0,36$, ($-0,08$ – $1,54$, Median: 0,4).

Der durchschnittliche CRT-Wert lag bei $362,42 \mu\text{m} \pm 116,75$, (125–790, Median: 331).

Von den 176 inkludierten Augen wurden 126 (71,59%) schon in der Vergangenheit bez. des diabetischen Makulaödems vorbehandelt. 50 Augen (28,41%) wurden hingegen vorher noch nicht behandelt (► **Abb. 1**).

Behandlung im Untersuchungszeitraum

In dem analysierten Zeitraum wurden insgesamt 688 Injektionen verabreicht. 644 davon entfielen auf VEGF-Inhibitoren, 44-mal wurden Steroidpräparate injiziert (► **Abb. 2**). Im Durchschnitt wurden pro Auge $3,91 \pm 2,22$ (1–12, Median: 3) Injektionen verabreicht (► **Abb. 3**). Zwischen der 1. und der 2. Injektion mit einem VEGF-Inhibitor lagen durchschnittlich $36,19 \pm 20,73$ Tage (21–203, Median: 28). Dies war der durchschnittlich kürzeste Abstand zwischen 2 Injektionen mit $67,19 \pm 40,75$ Tagen (28–211, Median: 56; ► **Abb. 4**).

Outcome

Der durchschnittliche Visuswert beim ersten Besuch betrug $0,42 \log\text{MAR} \pm 0,34$, beim letzten $0,38 \log\text{MAR} \pm 0,31$, (n = 147). Der Median lag jeweils bei 0,3. Es zeigte sich somit eine durchschnittliche Visusverbesserung um $0,04 \log\text{MAR} \pm 0,18$.

Augen mit einem schlechteren Ausgangsvisus ($>0,3 \log\text{MAR}$, n = 71) zeigten dabei eine bessere Visusentwicklung als Augen

mit einem besseren Ausgangsvisus ($\leq 0,3 \log\text{MAR}$, n = 75). Bei ihnen kam es durchschnittlich zu einer Visusverbesserung um $0,1 \log\text{MAR} \pm 0,22$, wohingegen es bei Augen mit einem besseren Ausgangsvisus durchschnittlich zu einer Verschlechterung des Visus um $0,01 \log\text{MAR} \pm 0,1$ kam (► **Abb. 5**).

Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Bezüglich des jeweils verwendeten Medikaments zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Visusentwicklung ($p = 0,428$).

Der durchschnittliche erste CRT-Wert lag bei $369,1 \mu\text{m} \pm 118,81$ (n = 142). Der durchschnittliche letzte CRT-Wert betrug $324,56 \mu\text{m} \pm 105,41$. Es zeigte sich somit eine Reduktion um $44,54 \mu\text{m} \pm 133,95$. Augen mit einem höheren CRT-Wert zu Beginn der Behandlung ($\geq 333 \mu\text{m}$, n = 71) zeigten dabei mit einer durchschnittlichen Reduktion um $98,31 \mu\text{m} \pm 143,91$ im Vergleich zu Augen mit einem niedrigeren Wert ($< 333 \mu\text{m}$, n = 71) eine bessere Entwicklung im Verlauf. Bei Letzteren kam es sogar durchschnittlich zu einer Zunahme um $9,24 \mu\text{m} \pm 96,92$ (► **Abb. 6**).

Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Bezüglich der jeweils verwendeten Medikamente zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung der zentralen Netzhautdicke ($p = 0,208$).

Regression

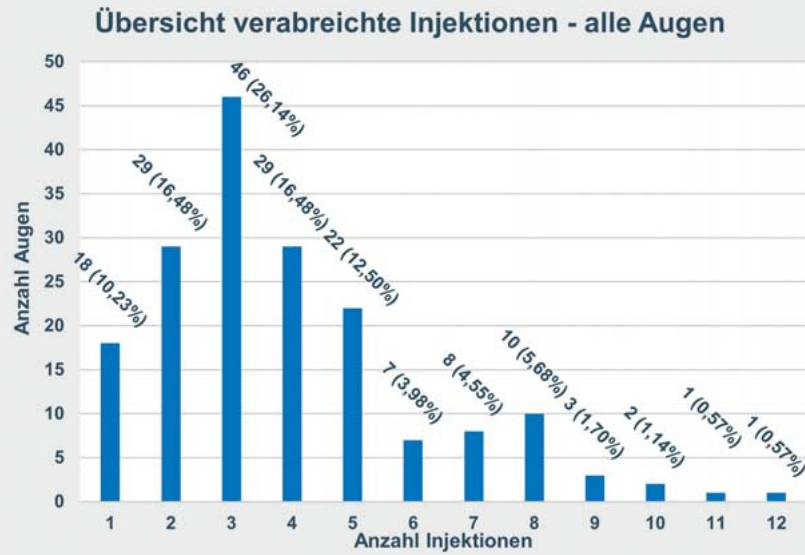
In den von uns berechneten Regressionsanalysen zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Variable „erster CRT-Wert“ ($p = 0,001$) auf die Entwicklung des CRT-Wertes im Verlauf. Der Zusammenhang war wie auch zuvor beschrieben negativ: Höhere erste CRT-Werte bedingen eine stärkere Reduktion des Wertes im Verlauf. Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Variablen „Vorbehandlung mit IVOMs“ ($p = 0,006$) im Vergleich zu keiner Vorbehandlung, erster CRT-Wert ($p = 0,001$) und erster Visuswert ($p = 0,007$) auf die abhängige Variable „Injektionsanzahl“. Das Modell stützt also die Annahme, dass ein besserer Ausgangsvisus und ein höherer erster CRT-Wert eine höhere Injektionsanzahl bedingen. Auch zeigte sich der Zusammenhang, dass eine Vorbehandlung mit IVOMs im Vergleich zu keiner Vorbehandlung mit einer höheren Injektionsanzahl assoziiert ist.

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

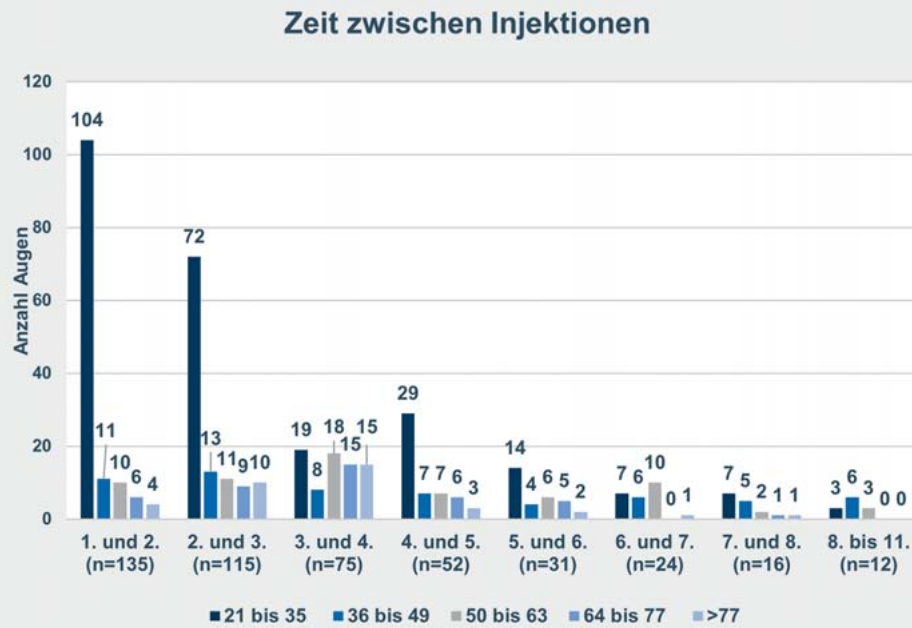
Diskussion

Mit einem durchschnittlichen Alter von 64,45 Jahren und einem Anteil von 61,93% an männlichen Patienten ähnelte das hier beschriebene Patientenkollektiv demografisch den Kollektiven anderer RWS sowie denen großer RCT [17–20,30]. Mit 71,59% wurde ein Großteil der untersuchten Augen in der Vergangenheit bereits aufgrund ihres DMÖs vorbehandelt. Bezüglich des HbA_{1c} -Wertes zeigte sich bei unserem Patientenkollektiv ein Durchschnitt von 7,2% mit einem Minimum von 5,5% und einem Maximum von 11,3%. Im Vergleich zu anderen Studien stellte dies eine etwas bessere Blutzuckerkontrolle dar [17, 19, 20, 30].

Der Ausgangsvisus der Patienten dieser Arbeit lag bei durchschnittlich $0,44 \log\text{MAR}$. Dies entspricht umgerechnet etwa 64 ETDRS-Buchstaben. Damit ist er besser als bei anderen untersuchten RWS [22–24, 27, 28]. Die großen RCTs berichten Werte zwischen 54,7 und 64,8 Buchstaben [17–20,30]. Somit lag der



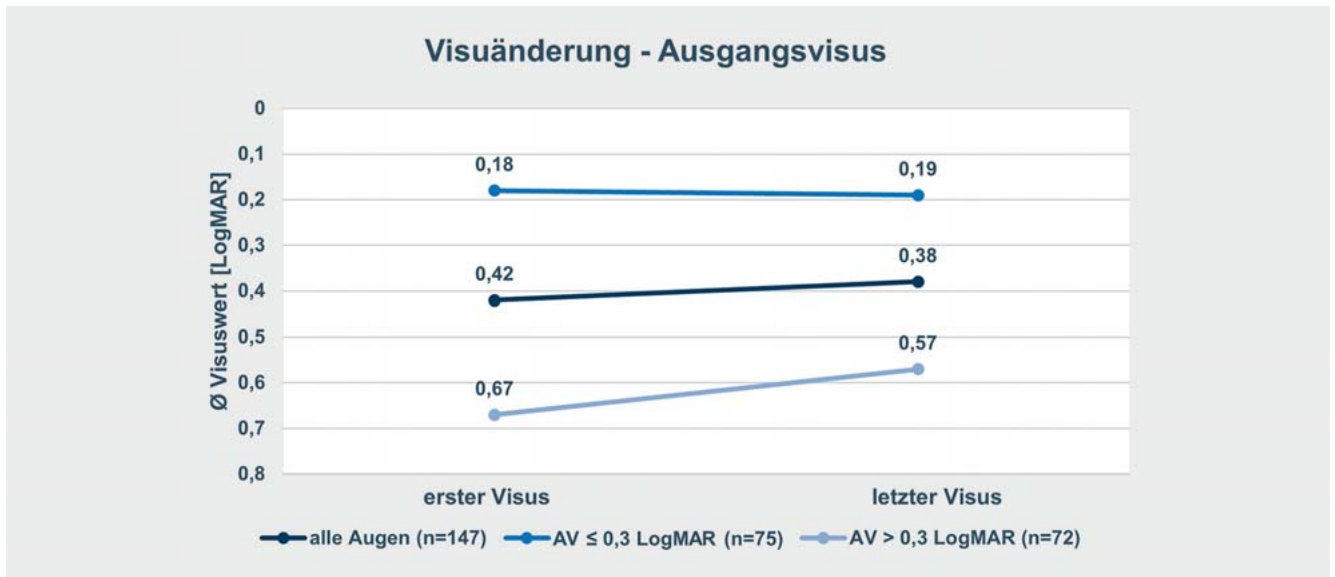
► **Abb. 3** Übersicht über die Anzahl verabreichter Injektionen für alle Augen (n = 176); x-Achse: Injektionsanzahl, welche die Augen insgesamt über den untersuchten Zeitraum erhalten haben; y-Achse: Anzahl der Augen. Balkenbeschriftung: absolute Anzahl der Augen (prozentualer Anteil).



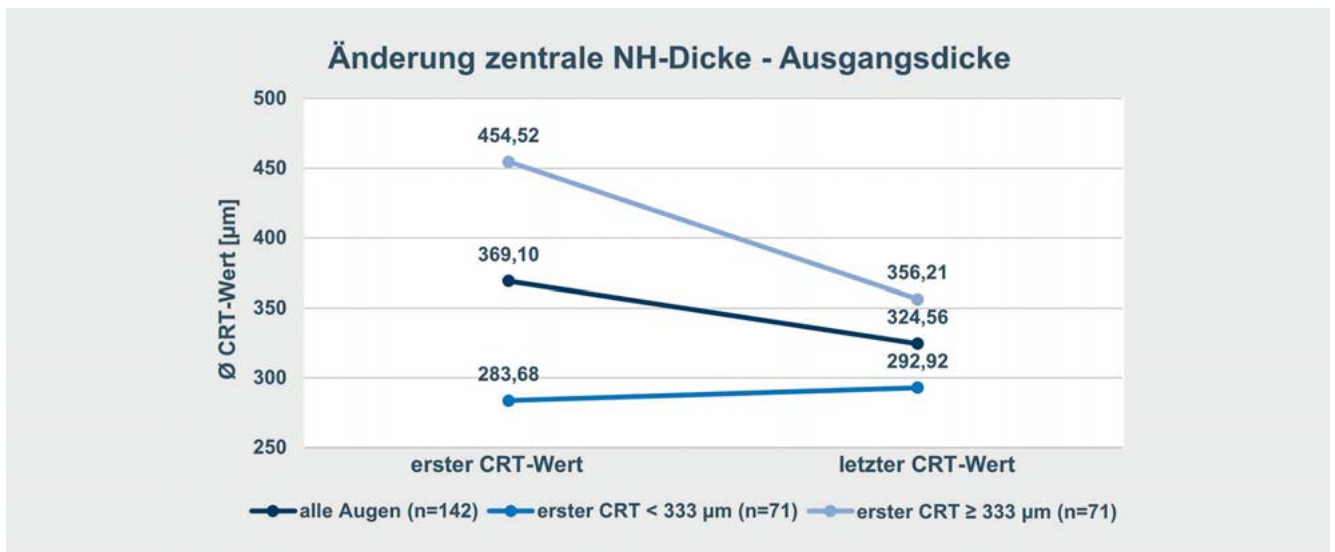
► **Abb. 4** Zeit, die zwischen den jeweiligen Injektionen lag. Inkludiert wurden die Augen, die ausschließlich mit einem VEGF-Inhibitor behandelt wurden (n = 135); x-Achse: Injektionen; y-Achse: absolute Anzahl der Augen. Die Untergruppen zeigen die Anzahl der Tage zwischen den Injektionen.

Durchschnittswert dieser Arbeit auch hier im oberen Bereich. Mit 362,42 µm war der durchschnittliche CRT-Wert der Augen zu Beginn der Behandlung deutlich niedriger als Werte anderer RWS [23, 24, 28]. Auch bei den RCTs lagen die Werte mit 412–540 µm höher als bei dem hier beschriebenen Kollektiv [17–20, 30].

Betrachtet man von den untersuchten Augen nur solche, die ausschließlich mit VEGF-Inhibitoren behandelt wurden, ist die durchschnittliche Injektionsanzahl verglichen mit großen RCTs in dieser Arbeit deutlich niedriger. Bei diesen lagen die Werte zwischen 6,8 und 12,2 Injektionen im ersten Jahr. Diese Diskrepanz



► **Abb. 5** Visuänderung gruppiert nach Ausgangsvisus. Es wurden alle Augen inkludiert, von denen ein erster und letzter Visuswert vorlag (n = 147); x-Achse: Zeitverlauf zwischen erstem und letztem Wert; y-Achse: Visuswert. Untergruppen: Ausgangsvisus für alle Augen, ≤ 0,3 logMAR (besserer Visus) sowie > 0,3 logMAR (schlechterer Visus). Da niedrigere logMAR-Werte bessere Visuswerte bedeuten, ist die y-Achse invertiert dargestellt.



► **Abb. 6** Durchschnittliche Änderung der zentralen Netzhautdicke (CRT), gruppiert nach Ausgangsdicke. Es wurden die Augen analysiert, bei denen ein erster und letzter CRT-Wert vorlag (n = 142); x-Achse: Zeitverlauf zwischen erstem und letztem CRT-Wert; y-Achse: durchschnittlicher CRT-Wert. Untergruppen: Ausgangs-CRT-Wert.

lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass die großen RCTs im Gegensatz zu der hier dargestellten Arbeit feste Behandlungsschemata mit regelmäßigen Kontrollterminen sowie eine festgelegte Beobachtungsdauer implementiert haben [17–20, 30].

Andere RWS verzeichneten im Vergleich zu den RCTs niedrigere Werte: Eine große Metaanalyse verschiedener RWS konnte eine durchschnittliche Injektionsanzahl mit VEGF-Inhibitoren von

5,3 Injektionen pro Auge feststellen [24]. Stefanickova et al. (2018) dokumentierten eine durchschnittliche Injektionszahl von 4,9 über 12 Monate nach Ausschluss der Augen, die nicht mindestens 12 Monate beobachtet wurden, sowie 4,5 bei Inklusion aller Augen [23]. Es zeigt sich, dass die in dieser Arbeit durchschnittlich applizierte Anzahl an Injektionen auch im Vergleich zu anderen RWS eher niedrig ist. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären,

dass bez. der Abbildung der Behandlungswirklichkeit ein anderer Ansatz verfolgt wurde als bei allen anderen RWS: Der Fokus lag vor allem auf dem untersuchten Zeitraum selbst und weniger auf der Entwicklung der einzelnen Augen. Deshalb wurde in dieser Arbeit anders als in anderen Studien keine Mindestbeobachtungsdauer der untersuchten Augen vorausgesetzt. Viele RWS untersuchten nur Augen, die über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten beobachtet wurden. Dadurch kommt häufig auch eine höhere Injektionsanzahl zustande [22–24, 27, 28, 30].

Zeit zwischen Injektionen

Die Zeit zwischen 2 aufeinanderfolgenden Injektionen mit einem VEGF-Inhibitor bei dieser Arbeit ähnelt Daten anderer RWS [22, 23, 28]. Grundsätzlich war die durchschnittliche Zeit zwischen den Injektionen mit einem VEGF-Inhibitor besonders bezogen auf die ersten 3 Injektionen in dieser Studie kurz. Der Großteil der beobachteten Augen hat die darauffolgende Injektion innerhalb von maximal 5 Wochen erhalten. Allerdings gab es jeweils auch einen Anteil an Augen, der die folgende Injektion erst sehr verzögert erhalten hat.

Visus

Die durchschnittliche Visusänderung mit einer Verbesserung um ca. 2,17 Buchstaben, die in dieser Arbeit festgestellt werden konnte, bleibt deutlich hinter den Ergebnissen der RCTs zurück. Hier kam es zu durchschnittlichen Visusgewinnen zwischen 5,6 und 13,3 Buchstaben [17–20, 30].

Auch andere RWS konnten insgesamt höhere Visusgewinne verzeichnen [22–28].

Zentrale Netzhautdicke

In Hinblick auf die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke kam es zu einer Reduktion um durchschnittlich 44,54 µm.

Dieser Wert liegt ebenfalls deutlich unter denen anderer Studien. Die RCTs zeigten Reduktionen zwischen 102 und 169 µm nach 1 Jahr [17, 18, 20, 30]. In anderen RWS konnten ebenfalls bessere Ergebnisse beobachtet werden [23, 24].

Einordnung der Ergebnisse

Im Vergleich zu anderen Studien unterscheiden sich die Ergebnisse dieser Studie somit sowohl bez. der Visusentwicklung als auch bez. der Entwicklung der zentralen Netzhautdicke. Dafür gibt es mehrere mögliche Gründe. Zum einen haben andere Studien deutlich striktere Ein- und Ausschlusskriterien [17, 19, 20, 27, 30].

Ein weiterer möglicher Grund ist die z. T. limitierte Beobachtungsdauer in dieser Arbeit. Viele Studien beobachteten die untersuchten Patienten über einen Zeitraum von mindestens 6–12 Monaten [17–20, 22–24, 27, 28, 30]. In dieser Studie wurde auf diese Bedingung verzichtet, da es das vorrangige Ziel war, eine möglichst realistische Abbildung des durchschnittlichen DMÖ-Patienten und der erfolgten Behandlung darzustellen und nicht, die Behandlungseffektivität zu evaluieren. Somit wurden auch Augen mit einer deutlich kürzeren Beobachtungszeit in die Analyse mit aufgenommen. Dementsprechend war deren Behandlungsdauer ebenfalls kürzer und die Anzahl der erhaltenen Injektionen gerin-

ger. Man könnte vermuten, dass dies zu weniger prägnanten Ergebnissen führte.

Hierbei ist es jedoch wichtig zu beachten, dass es das Ziel dieser Arbeit war, ein möglichst realistisches Bild eines DMÖ-Patienten sowie der Behandlung der Erkrankung im klinischen Alltag darzustellen. Die Ergebnisse ermöglichen es in der Zusammenschau mit anderen RWS, Patienten eine realistische Perspektive bez. des zu erwartenden Outcomes zu geben und somit im Behandlungsverlauf die Compliance möglicherweise zu fördern.

Ergebnisse der Regressionsrechnungen

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

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

Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Baseline-Visus und Injektionsanzahl feststellen [22, 27]. Ein höherer erster CRT-Wert zeigte in dieser Studie ebenfalls einen positiven Zusammenhang mit der Anzahl der verabreichten Injektionen. Dieser war jedoch schwach. Der festgestellte Zusammenhang zwischen einer höheren Injektionszahl und einer Vorbehandlung mit intravitrealen Injektionen im Vergleich zu nicht vorbehandelten Augen wurde unseres Wissens in dieser Arbeit erstmalig festgestellt. Augen, die aufgrund ihres DMÖs bereits intravitreale Injektionen in der Vergangenheit erhalten haben, brauchten somit im Behandlungsverlauf vermehrt weitere Injektionen. Wie sich dies auf die Entwicklung des Visus sowie der zentralen Netzhautdicke der Augen auswirkt, sollte in weiterführenden Studien untersucht werden. Es unterstützt jedoch die Annahme, dass die Behandlung des DMÖs eine dauerhafte Therapie erfordert. Eine entsprechende Aufklärung der Patienten diesbezüglich könnte die Compliance fördern.

Bewertung der Arbeit

Diese Arbeit weist einige Limitationen auf. Durch die Heterogenität des Patientenkollektivs ist oft nicht eindeutig nachvollziehbar, ob eine Visusveränderung aufgrund einer vermehrten Krankheitsaktivität des DMÖs entstand oder durch eine andere Augenkrankung bedingt wurde. Um dies noch besser beurteilen zu können, braucht es weitere Studien dieser Art, sodass größere Datenquellen zur Verfügung stehen. Auch die retrospektive Art der Analyse bringt limitierende Faktoren mit sich.

Trotzdem konnte mit dieser Arbeit die wirkliche Behandlungsrealität der DMÖ-Patienten in der Ambulanz eines Universitätsklinikums detailliert abgebildet werden. Somit stellt sie nach unserem Kenntnisstand die erste Arbeit dar, die auf diese Art durchgeführt wurde. Aufgrund der wenigen Ein- und Ausschlusskriterien konnte ein besonders repräsentatives Bild des klinischen Alltags in Deutschland dargestellt werden.

Die Prävalenz des DMÖs in unserer Gesellschaft ist hoch und wird voraussichtlich in der Zukunft weiter steigen, sodass eine kontinuierliche Optimierung der augenärztlichen Versorgung sowie der Zusammenarbeit zwischen Behandlern und Patienten an-

gestrebt werden sollte. Dafür ist es elementar, Daten zu erheben, die alle und nicht nur ausgewählte Patienten abbilden. Dies ist in der dargestellten Studie gelungen.

In der Zukunft könnten weitere RWS durchgeführt werden, die ähnlich wie diese Arbeit die realen Bedingungen und den realen DMÖ-Patienten darstellen, ohne einen Großteil an Augen aufgrund von Vorerkrankungen, Vorbehandlungen o.Ä. auszuschließen. So können breite realistische Daten bez. der Behandlung des DMÖs im klinischen Alltag gewonnen und die Behandlung der Patienten verbessert werden. Außerdem kann so untersucht werden, welche Visusentwicklung im Rahmen der Behandlung des DMÖs im klinischen Alltag realistisch ist und welche Faktoren diese beeinflussen, um den Patienten realistische Perspektiven vermitteln zu können und so optimalerweise die Therapieadhärenz zu steigern.

FAZIT

Bereits bekannt:

- IVOMs mit VEGF-Inhibitoren und Steroiden können den Visus und die zentrale Netzhautdicke bei Augen mit einem diabetischen Makulaödem verbessern.
- Eine Überlegenheit einzelner Medikamente konnte bisher nicht eindeutig gezeigt werden.

Neu beschrieben:

- Das reale Patientenkollektiv in einem deutschen Universitätsklinikum ist deutlich komplexer als das in RCTs. Dies hat einen Einfluss auf die zu erwartenden Ergebnisse.
- Augen, die aufgrund ihres DMÖs bereits intravitreale Injektionen in der Vergangenheit erhalten haben, brauchten im Behandlungsverlauf vermehrt weitere Injektionen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556–564. DOI: 10.2337/dc11-1909
- [2] Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984; 91: 1–9
- [3] Cohen SR, Gardner TW. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol* 2016; 55: 137–146. DOI: 10.1159/000438970
- [4] Grehn F. *Augenheilkunde*. 32. Aufl. Heidelberg: Springer; 2019
- [5] Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy – ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015; 6: 489–499. DOI: 10.4239/wjd.v6.i3.489
- [6] Shaya FT, Aljawadi M. Diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2007; 1: 259–265
- [7] Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1047
- [8] Bandello F, Cicinelli MV, Parodi MB. Anti-VEGF Molecules for the Management of Diabetic Macular Edema. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 4731–4737. DOI: 10.2174/1381612821666150909095756
- [9] Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013; 4: 151–169. DOI: 10.1177/2042018813512360
- [10] Fogli S, Mogavero S, Egan CG et al. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacol Res* 2016; 103: 149–157. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.11.003
- [11] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237: 185–222. DOI: 10.1159/000458539
- [12] Boyer DS, Yoon YH, Belfort R jr. et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1904–1914. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
- [13] Bucolo C, Gozzo L, Longo L et al. Long-term efficacy and safety profile of multiple injections of intravitreal dexamethasone implant to manage diabetic macular edema: A systematic review of real-world studies. *J Pharmacol Sci* 2018; 138: 219–232. DOI: 10.1016/j.jphs.2018.11.001
- [14] European Medicines Agency (EMA). Ozurdex: EPAR – Product Information (20.07.2022). Im Internet (Stand: 28.09.2023): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_en.pdf
- [15] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237: 185–222. DOI: 10.1159/000458539
- [16] Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015; 122: 2044–2052. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017
- [17] Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010; 117: 1078–1086.e2. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.045
- [18] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615–625. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031
- [19] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119: 789–801. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039
- [20] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016; 123: 1351–1359. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022
- [21] Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119: 2125–2132. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.030
- [22] Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L et al. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther* 2018; 9: 2271–2289. DOI: 10.1007/s13300-018-0513-2
- [23] Stefanickova J, Cunha-Vaz J, Ulbig M et al. A noninterventional study to monitor patients with diabetic macular oedema starting treatment with ranibizumab (POLARIS). *Acta Ophthalmol* 2018; 96: e942–e949. DOI: 10.1111/aos.13771
- [24] Mehta H, Nguyen V, Barthelmes D et al. Outcomes of Over 40,000 Eyes Treated for Diabetic Macula Edema in Routine Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther* 2022; 39: 5376–5390. DOI: 10.1007/s12325-022-02326-8

- [25] Best AL, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S et al. Treatment Efficacy and Compliance in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab in a Real-Life Setting. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 4610129. DOI: 10.1155/2018/4610129
- [26] Campos Polo R, Rubio Sanchez C, Garcia Guisado DM et al. Aflibercept for clinically significant diabetic macular edema: 12-month results in daily clinical practice. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 99–104. DOI: 10.2147/OPTH.S154421
- [27] Ciulla TA, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 216–221. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-315933
- [28] Blinder KJ, Dugel PU, Chen S et al. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO Study Report 1). *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 393–401. DOI: 10.2147/OPTH.S128509
- [29] Chhablani J, Bansal P, Veritti D et al. Dexamethasone implant in diabetic macular edema in real-life situations. *Eye (Lond)* 2016; 30: 426–430. DOI: 10.1038/eye.2015.246
- [30] Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 2247–2254. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006