

OCT-basierte Entzündungs-Biomarker bei diabetischem Makulaödem und retinalen Venenverschlüssen

Marion R. Munk

Beim diabetischen Makulaödem und bei retinalen Venenverschlüssen weisen verschiedene OCT (optische Kohärenztomografie)-Biomarker auf eine deutlich entzündlich geprägte Komponente hin. Sie gelten als mögliche Prädiktoren des guten Ansprechens der Patienten auf ein intravitreales Steroid.

Pathologische Veränderungen bei diabetischer Retinopathie (DR), retinalem Venenverschluss (RVV) und nicht-infektiöser Uveitis können häufig zur Ausbildung eines Makulaödems führen. Bei allen drei Erkrankungen spielen Entzündungsprozesse eine Schlüsselrolle in der Pathogenese. Damit trägt Inflammation beim RVV-assoziierten Makulaödem, dem diabetischen Makulaödem (DMÖ) und bei der Uveitis wesentlich stärker zum Krankheitsgeschehen bei als bei der neovaskulären AMD (nAMD), bei der Angiogenese-induzierende Faktoren dominieren (►Abbildung 1)[1–3].

1. Pathogenese des diabetischen Makulaödems

Im Zuge der Pathogenese des DMÖ schwellen Müllerzellen unter Hyperglykämie an und durchlaufen gliotische Umbauprozesse[4]. Aktivierte Mikroglia setzt zytotoxische und pro-inflammatorische Mediatoren frei. Eine hieraus resultierende Destabilisierung der Blut-Retina-Schranke zieht u.a. die Akkumulation von subretinaler Flüssigkeit (SRF) und die Ausbildung intraretinaler Zysten (IRC) nach sich. Die Freisetzung von Wachstumsfaktoren wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) steigert die Gefäßpermeabilität und fördert so die Progression des diabetischen Makulaödems weiter[4].

2. Pathogenese retinaler Venenverschlüsse

Von der Pathophysiologie des DMÖ unterscheidet sich jene der RVV deutlich[5]. Ein RVV entsteht, wenn der Abfluss des venösen Bluts aus der Netzhaut behindert wird – entweder im Bereich der Zentralvene (Zentralvenenverschluss, ZVV) oder in einem Seitenast (Venenastverschluss, VAV).

Die häufigste Ursache ist eine Thrombose, meist begünstigt durch eine Gefäßveränderung der benachbarten Arterie (z.B. Arteriosklerose), die auf die Vene drückt. Dies führt zu einer Verlangsamung des Blutflusses, Schädigung des Endothels und vermehrter Gerinnungsneigung – die sogenannte Virchow-Trias. Der Verschluss führt zu einem Rückstau des Blutes, erhöhtem Kapillardruck, Austritt von Flüssigkeit und Blut in die Netzhaut und im Verlauf zu Akkumulation von intraretinaler Flüssigkeit (IRF) und Ischämie. All dies hat eine verstärkte Freisetzung inflammatorischer und angiogenetischer Marker zur Folge[5].

3. Entzündungsaktivität frühzeitig erkennen

Sowohl beim DMÖ- als auch beim RVV-assoziierten Makulaödem sieht die European Society of Retina Specialists (EURETINA) in ihren Guidelines bei inflammatorisch ge-

prägten Krankheitsverläufen den Einsatz intravitreal applizierter Steroide als sinnvoll an[6, 7]. Das intravitreale Dexamethason-Implantat wirkt gegen viele der erhöhten Entzündungsmediatoren und hemmt zudem auch VEGF (►Tabelle 1)[8–20]. Ein rechtzeitiger Wechsel zu Steroiden bei einem Anti-VEGF-resistenten und persistierenden Makulaödem ist deshalb unerlässlich, um den Outcome des Patienten bzw. der Patientin zu maximieren.[21]. Zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle können verschiedene Biomarker herangezogen werden, um entzündliche Aktivität zu erkennen[21, 22].

4. DMÖ kann trotz intensiver Anti-VEGF-Therapie persistieren

Chronische Hyperglykämie hat sowohl bei der DR als auch beim DMÖ eine Hochregulation des VEGF mit erhöhter Gefäßpermeabilität und Angiogenese zur Folge[21]. Aber auch Entzündungsmediatoren tragen wesentlich zur Ödembildung bei. First Line kommen beim DMÖ zumeist VEGF-Inhibitoren und erst in Second Line intravitreale Steroide in Form eines Dexamethason- oder Fluocinolonacetamid-Implantates zum Einsatz. In der Protocol T-Studie des Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) persistierte das

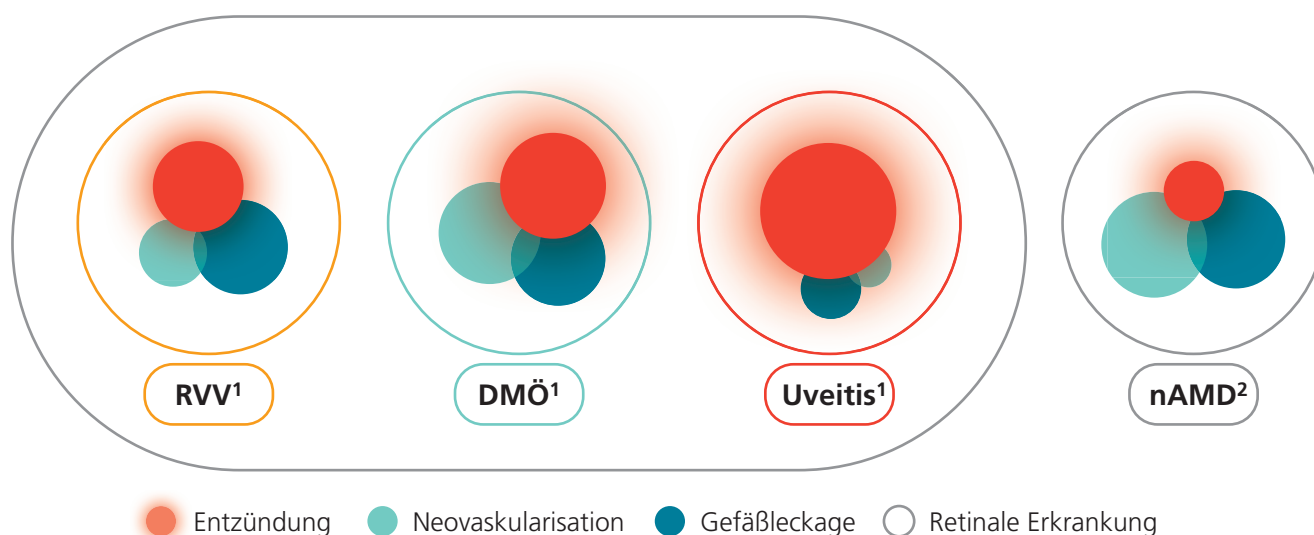


Abb. 1: Inflammation trägt beim RVV-assoziierten Makulaödem, dem diabetischen Makulaödem und bei Uveitis wesentlich stärker zum Krankheitsgeschehen bei als bei der neovaskulären AMD

Quelle: Autorin

DMÖ jedoch trotz 24-wöchiger intensiver Anti-VEGF-Therapie bei 65,6 Prozent der mit Bevacizumab (off-label), 31,6 Prozent der mit Aflibercept und 41,5 Prozent der mit Ranibizumab behandelten Patientinnen und Patienten [18]. Der Grund für dieses heterogene Ansprechen ist nicht vollständig geklärt. Das DMÖ ist eine multifaktorielle und komplexe Erkrankung, bei der Hypoxie, Entzündungsprozesse, Hyperpermeabilität und Angiogenese ineinandergreifen [16]. Studien zufolge sprechen insbesondere DMÖ-Patienten mit niedrigen bis normalen VEGF-Spiegeln und gleichzeitig erhöhten Entzündungsmarkern wie Interleukin (IL)-8, IL-6, IL-1b und ICAM (Intercellular Adhesion Molecule)-1 nicht ausreichend auf VEGF-Inhibitoren an. Bei bereits länger bestehenden, chronischen DMÖs scheint das Ansprechen auf antiangiogene Medikamente generell limitiert zu sein. Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Anti-VEGF-Medikamente können daher von einer Behandlung mit Steroiden profitieren, welche einen Effekt auf die erhöhte Entzündungskomponente haben [16].

5. OCT-Biomarker können Vorhersagen zum Ansprechen ermöglichen

Auf Grundlage der OCT-Untersuchung wurden bereits mehrere Biomarker identifiziert, mit denen Vorhersagen über das Ansprechen von Patienten mit DMÖ oder RVV auf die Behandlung möglich sind. [16, 17] Sie lassen sich als Orientierungshilfe für individuelle Therapieentscheidungen nutzen – einschließlich des frühzeitigen Wechsels zu einer entzündungshemmenden Therapie, um für die Patienten ein optimales Ergebnis zu erzielen.

Vier OCT-Biomarker gelten als wesentliche Indikatoren für ein durch eine chronische Entzündung angetriebenes DMÖ, das im Allgemeinen gut auf Steroide anspricht [16]:

- große IRC
- persistierende oder rezidivierende SRF
- hyperreflektive Foci (HRF)
- Disorganisation der inneren Netzhautschichten (DRIL).

Bei Makulaödem in Verbindung mit einem RVV sind drei relevante OCT-Biomarker mit einem erhöh-

ten Risiko für Rezidive und chronische Verläufe assoziiert:

- eine zentrale Netzhautdicke $\geq 570 \mu\text{m}$
- HRF
- persistierende oder rezidivierende SRF

Bei Vorliegen dieser Biomarker sind Patientinnen und Patienten geeignete Kandidaten für die (Erstlinien-) Behandlung mit einem Steroid [22].

6. Biomarker beim diabetischen Makulaödem

6.1. Intraretinale Zysten

IRC sind ein wesentliches OCT-Merkmal des DMÖ [21]. Große IRC $\geq 250 \mu\text{m}$ scheinen dabei mit längerer Krankheitsdauer und chronischem DMÖ assoziiert zu sein. Dies kann auf ein besseres Ansprechen auf ein intravitreales Steroid gegenüber einem VEGF-Inhibitor hinweisen. Studien haben gezeigt, dass DMÖ-Patienten mit großen intraretinalen Zysten und unzureichender Response auf eine Anti-VEGF-Therapie hinsichtlich der Verbesserung der Sehschärfe von einer Umstellung auf das Dexamethasonimplantat profitieren können [21].

	VEGF	IL-6	IL-8	ANG-2	MCP-1	ICAM-1
DMÖ	χ^{8-9}	χ^{8-9}	χ^{8-9}	χ^{19-20}	χ^{8-9}	
RVV	χ^{10}	χ^{10}	χ^{10}	χ^{20}	χ^{10}	χ^{10}
Uveitis	χ^{11}	χ^{11-12}	χ^{11}			
nAMD	χ^{20}				χ^{20}	

Tab. 1: In Studien erhöhte Entzündungsmediatoren der unterschiedlichen Krankheitsentitäten

Quelle: Autorin

6.2. Subretinale Flüssigkeit

SRF als wichtiger Biomarker des funktionellen und anatomischen Ansprechens liegt bei Behandlungsbeginn bei rund 25–30 Prozent der Patienten mit DMÖ vor [21]. SRF zeigt eine schnellere Resolution unter Steroiden als unter Anti-VEGF. Die Menge an SRF korreliert stark mit der Konzentration von pro-inflammatorischen Zytokinen, ist aber per se bei einem therapienaiven DMÖ noch kein eindeutiger Hinweis auf ein schlechtes Ansprechen auf Anti-VEGF. Während einige Studien keinen Zusammenhang zwischen SRF und dem Schweregrad des DMÖ fanden, korreliert SRF anderen Studien zufolge mit schwererem DMÖ, chronischeren Verläufen und höheren Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine. Erneutes Auftreten von SRF bei sich unter Therapie befindendem DMÖ wie auch verlangsamte Resolution unter Therapie sind ein Indikator für eine hohe Konzentration an pro-inflammatorischen Zytokinen und können somit ein Prädiktor für ein gutes Ansprechen auf Steroide sein [21].

6.3. Hyperreflektive Foci

HRF sind kleine, punktförmige, hyperreflektive Strukturen von wenigen bis etwa 20 μm Größe [22]. Beim DMÖ sind sie vermutlich Ausdruck lipidbeladener Makrophagen als Hinweis auf Entzündung [21]. Möglicherweise handelt es sich auch um aktivierte Mikrogliazellen, da von ihnen

freigesetztes CD14 in Anwesenheit von HRF im Kammerwasser erhöht ist. IL-1 β - und IL-6 sind bei Vorliegen von HRF ebenfalls erhöht, was die Bedeutung der Entzündung unterstreicht. Eine höhere Zahl an HRF ging in mehreren DMÖ-Studien mit einem schlechteren Ansprechen auf Anti-VEGF-Therapie einher. Im Rahmen einer retrospektiven Studie zur Anwendbarkeit struktureller retinaler Biomarker beim DMÖ ging das Dexamethasonimplantat bei therapienaiven Patienten ($n=81$) im Vergleich zu Ranibizumab ($n=75$) mit einer signifikant stärkeren Reduktion der HRF und der Höhe der SRF nach drei Monaten einher ($p=0,03$ bzw. $p=0,01$) [19].

6.4. Desorganisation der inneren retinalen Schichten

DRIL bezeichnet einen Zustand, in dem die Ganglienzellschicht, die innere plexiforme Schicht, die innere nukleäre Schicht und die äußere plexiforme Schicht im OCT nicht mehr klar voneinander abgrenzbar sind [16]. Trotz des degenerativen Charakters kann sich DRIL unter einer Therapie schon innerhalb der ersten drei Monate zurückbilden und die Sehschärfe sich anhaltend erholen. Anwesenheit oder Persistenz von DRIL sind Zeichen der Chronizität des DMÖ und weisen darauf hin, dass der frühzeitige Switch von einem VEGF-Inhibitor auf ein intravitreales Steroid erwogen werden sollte [16].

7. Retinale Venenverschlüsse

Ein zystoides Makulaödem (CMÖ) bei retinalem Venenverschluss entsteht hauptsächlich durch eine Kombination aus venösem Stau, hypoxieinduzierter VEGF-Überexpression und entzündlicher Mediatorfreisetzung, die gemeinsam die Blut-Retina-Schranke stören und zur Flüssigkeitsansammlung in der Makula führen [17]. 30 Prozent der Patienten mit einem RVV-assoziierten CMÖ sprechen nur unzureichend auf eine Anti-VEGF-Therapie an. Ist ein Makulaödem bei einem RVV nicht in erster Linie auf erhöhte VEGF-Spiegel zurückzuführen, ist Entzündungsaktivität der wichtigste Faktor. Hinweise auf eine zentrale Rolle der Entzündung ergeben sich auch durch erhöhte intraokuläre Spiegel verschiedener pro-inflammatorischer Zytokine, die bei ischämischen Verschlüssen tendenziell höher sind als bei nicht-ischämischen Verschlüssen. Anzeichen von Ischämie können im Rahmen der Diagnose eines RVV als prognostische Parameter herangezogen werden. Dies sind eine prominente mittlere Grenzmembran (PMLM), ein Verlust der ellipsoiden Zone (EZ) und eine parazentrale akute mittlere Makulopathie (PAMM) [17]. Desweiteren sind ein schlechter Visus, Cotton Wool Spots, ein RAPD und natürlich ein Nonperfusions-Areal von >10 Papillendurchmesser in der Fluoreszeinangiografie Marker für einen ischämischen RVV.

7.1. Zentrale Netzhautdicke

Eine größere Netzhautdicke (CRT) kann einen Hinweis für das Ansprechen auf Steroide bei refraktären RVV-Patienten geben, welche mit einer Anti-VEGF-Therapie behandelt wurden [17]. Generell korreliert die CRT positiv nicht nur mit der Höhe der VEGF-Spiegel, sondern auch mit jenen verschiedener proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, IL-8, MCP (Monocyte Chemo-

tactic Protein)-1, ICAM-1, IP (Interferon-gamma Induced Protein)-10 und ANG (Angiopoietin)-2 [22]. Bei Patienten mit VAV und Zentralvenenverschlüssen zeigte das Dexamethason-Implantat nach unzureichendem Ansprechen auf mindestens fünf Injektionen eines VEGF-Inhibitors eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, mit einem Rückgang der CRT von 482,9 µm auf 295,8 µm in der VAV-Gruppe und von 669,7 µm auf 549,9 µm in der ZVV-Gruppe [25].

7.2. Hyperreflektive Foci

Bei Makulaödemem infolge eines RVV geht das Vorhandensein von HRF mit einer Zunahme der CRT und der IRF sowie der Anwesenheit von SRF und Attenuierung der ellipsoiden Zone einher [22]. Die Akkumulation von HRF in der äußeren Retina war im Rahmen einer Studie mit einem schlechteren visuellen Outcome assoziiert. Bei RVV sind HRF ein möglicher Prädiktor des besseren Ansprechens auf Steroide im Vergleich zu einer Anti-VEGF-Therapie. Hinsichtlich der Reduktion der Zahl der HRF scheint das Dexamethason-Implantat gegenüber VEGF-Inhibitoren die effektivere Option zu sein [22].

7.3. Subretinale Flüssigkeit

SRF ist bei bis zu 70 Prozent der Patienten mit einem RVV-assoziierten Makulaödem in den OCT-Aufnahmen erkennbar [22]. Ebenso wie beim DMÖ ist ihr Vorliegen auch beim RVV mit erhöhten Konzentrationen inflammatorischer Zytokine assoziiert. Die Rückbildung der intra- und subretinalen Flüssigkeit scheint in Abhängigkeit vom Ausmaß der Entzündung zu variieren [22]. Nach Daten einer retrospektiven Studie bilden sich SRF und auch HRF bei Patienten mit RVV unter einer antiinflammatorischen Therapie mit dem Dexamethason-Implantat innerhalb von drei Monaten signifikant stärker zurück als unter einer Anti-VEGF-Therapie ($p=0,006$ bzw. $p=0,037$) [26].

8. Unterstützung durch künstliche Intelligenz

Durch Fortschritte im Bereich des Machine Learning werden OCT-Biomarker weiter an Relevanz gewinnen und zur Erkennung komplexer Zusammenhänge zwischen multiplen Biomarkern beitragen, von denen Ärzte und Patienten langfristig profitieren werden. Die Nutzung einer Vielzahl von Bio-

markern wird es ermöglichen, personalisierte Behandlungsstrategien zu entwickeln und durch die Gewichtung der Relevanz einzelner Merkmale und ihrer Wechselwirkungen die jeweils wirksamste Behandlungsoption zu ermitteln.

Fazit

Parallel zu Fortschritten in der Behandlung von Netzhauterkrankungen wurde die OCT-Bildgebung als wesentliche Grundlage der Diagnose und von Therapieentscheidungen immer weiter verfeinert. Ist im Rahmen der Diagnose ein DMÖ oder ein Makulaödem aufgrund eines RVV erkennbar, kommt in der Regel ein VEGF-Inhibitor zum Einsatz. Doch nicht alle Patienten sprechen darauf zufriedenstellend an. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene OCT-Biomarker identifiziert, die auf ein primär entzündliches Geschehen hinweisen können und damit für die zeitnahe Umstellung auf ein intravitreales Steroid wie das Dexamethason-Implantat sprechen. Die Biomarker bergen damit das Potenzial, in der täglichen Praxis für den individuellen Patienten bzw. die individuelle Patientin ein optimales Ergebnis

erzielen zu können und möglicherweise irreversiblen Visusverlusten infolge einer zu späten Therapieanpassung vorzubeugen. Von Fortschritten im Bereich des Machine Learning werden Ärzteschaft und Patienten langfristig profitieren.

Schlüsselwörter:

Diabetisches Makulaödem – retinaler Venenverschluss – optische Kohärenztomografie (OCT) – Biomarker – Entzündung – intravitreale Steroide – Dexamethason

Literatur:

- Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *AM J Ophthalmol.* 2009, 147: 11–21.
- Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep.* 2006; 58: 353–563.
- Yoshimura T et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS ONE.* 2009, 4: e8158.
- Nian S et al. Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutic targets. *Eye Vis (Lond)* 2021, 8:15.
- Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol* 2010, 30: 809–816.
- Schmidt-Erfurth U et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017, 237: 185–222.
- Schmidt-Erfurth U et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2019; 242: 123–162.
- Wu J et al. Aqueous Humor Mediator and Cytokine Aberrations in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2019: 6928524.
- Minaker SA et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in diabetic macular oedema: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2022, 100: e53–e70.
- Minaker SA et al. Changes in Aqueous and Vitreous Inflammatory Cytokine Levels in Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Vitreoretin Dis.* 2019, 4: 36–64.
- Ozdamar Y et al. Inflammatory mediators and posterior segment involvement in ocular Behçet disease. *Eur J Ophthalmol.* 2009, 19: 998–1003.
- Bonacini M et al. Cytokine Profiling in Aqueous Humor Samples From Patients With Non-Infectious Uveitis Associated With Systemic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2020, 11: 358.
- Minaker SA et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2021, 99: 134–155.
- Haller JA et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmol.* 2010, 117: 1134–1146.e3.
- Deobhakta A, Chang L. Inflammation in retinal vein occlusion. *Int J Inflamm.* 2013, 2013: 438412.
- Rezar-Dreindl S et al. Effect of intravitreal dexamethasone implant on intra-ocular cytokines and chemokines in eyes with retinal vein occlusion. *Acta ophthalmologica.* 2017, 95: e119–e127.
- Iovino C et al. Intravitreal Dexamethasone Implant as a Sustained Release Drug Delivery Device for the Treatment of Ocular Diseases: A Comprehensive Review of the Literature. *Pharmaceutics* 2020, 12: 703.
- Ozurdex Fachinformation, aktueller Stand.
- Rasol HAA, Azab A. Vitreous, Aqueous, and Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Angiopoietin-2 in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2007, 14: 3–6.
- Regula JT et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med.* 2016, 8: 1265–1288.
- Munk MR et al. The Role of Intravitreal Corticosteroids in the Treatment of DME: Predictive OCT Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2022, 23: 7585.
- Munk MR et al. Integrated Assessment of OCT, Multimodal Imaging, and Cytokine Markers for Predicting Treatment Responses in Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema: A Comparative Review of Anti-VEGF and Steroid Therapies. *Diagnostics.* 2024, 14: 1983.
- Bressler 2018: Bressler NM et al., Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Persistent Macular Thickening Following Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018, 136: 257–269.
- Ceravolo I et al. The Application of Structural Retinal Biomarkers to Evaluate the Effect of Intravitreal Ranibizumab and Dexamethasone Intravitreal Implant on Treatment of Diabetic Macular Edema. *Diagnostics (Basel).* 2020, 10: 413.
- Georgalas L et al. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion resistant to anti-VEGF therapy: A 12-month prospective study. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019, 38: 330–337.
- Ding X et al. Changes of Optical Coherence Tomography Biomarkers in Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion After Anti-VEGF and Anti-Inflammatory Therapies. *Drug Des Devel Ther.* 2022, 16: 717–725.

Interessenkonflikt:

Berater für Allergan/Abbvie (C), Alcon, Alimera (C), Apellis (C), Astellas, Avicenna Therapeutics, Bayer (C), Böhlinger-Ingelheim, Dandelion (C) Eyegnos consulting, Eyepoint (C), Gensight Therapeutics (C), Isarna Therapeutics (C), Iveric Bio (C), Kubota (C), Lumiterra (C) Novartis (C), Oculis (C), Ocuteerra (C), OD-OS, Retinal (C), Roche (C), Zeiss (C), ONL therapeutics, Ocular Therapeutics, Evolve Medical Education, UBS analytics

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. Marion R. Munk MD, PhD, FEBO, FMH
Leitende Ärztin, Head of Research
Augenarzt-Praxisgemeinschaft
Gutblick AG
Zentrum Staldenbach 8
CH-8808 Pfäffikon
Schweiz
ionuk@gutblick.ch



Prof. Dr. Dr.
Marion R. Munk