



Individualisierte Therapie des diabetischen Makulaödems und der proliferativen diabetischen Retinopathie – ein Update

Prof. Dr. med. Antonia Jousen, Berlin; Dr. med. Georg Spital, Münster

Zusammenfassung

Eine der häufigsten mikrovaskulären Komplikationen eines Diabetes mellitus ist die diabetische Retinopathie (DR), eine der weltweit häufigsten Erblindungsursachen bei Menschen im erwerbsfähigen Alter. In ihrem Verlauf kann es in jedem Stadium zur Entwicklung eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) kommen. In den nächsten Jahren ist mit einem weiteren Anstieg der Patientenzahlen zu rechnen. Allerdings werden okuläre Diabetes-Folgeerkrankungen nicht selten erst verspätet erkannt und bergen so das Risiko deutlicher Sehverschlechterungen bis hin zur Erblindung – obwohl vielfältige Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Nachfolgend wird differenziert aufgezeigt, welche Behandlungsmöglichkeiten des DMÖ und der DR je nach Stadium und Ausprägung der Erkrankung eingesetzt werden können, welche Möglichkeiten dabei aktuell die Anti-VEGF-Therapie bietet, um das Sehvermögen der Patienten zu erhalten, und wann eine Laserbehandlung indiziert ist.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung wissen Sie ...

- ✓ welche Diagnostik für eine individualisierte Therapieplanung erforderlich ist,
- ✓ wie die verschiedenen Therapieoptionen wirken,
- ✓ welche Visusverbesserungen mit einer Anti-VEGF-Therapie erzielt werden können,
- ✓ was bei der Therapie des DMÖ hinsichtlich Therapiestart und -umsetzung im ersten Jahr zu beachten ist und wie die Therapielast anschließend reduziert werden kann,
- ✓ welche Möglichkeiten eine Anti-VEGF-Therapie bei PDR bietet und wann eine Laserbehandlung erfolgen sollte.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINLEITUNG

Die Zahl der Menschen mit Diabetes mellitus hat alarmierende Ausmaße angenommen: Weltweit waren im Jahr 2019 bereits fast eine halbe Milliarde Menschen von Diabetes betroffen – und die Tendenz ist steigend: Bis 2045 wird weltweit mit einem weiteren Anstieg der Diabetes-Prävalenz um 51 % gerechnet [1].

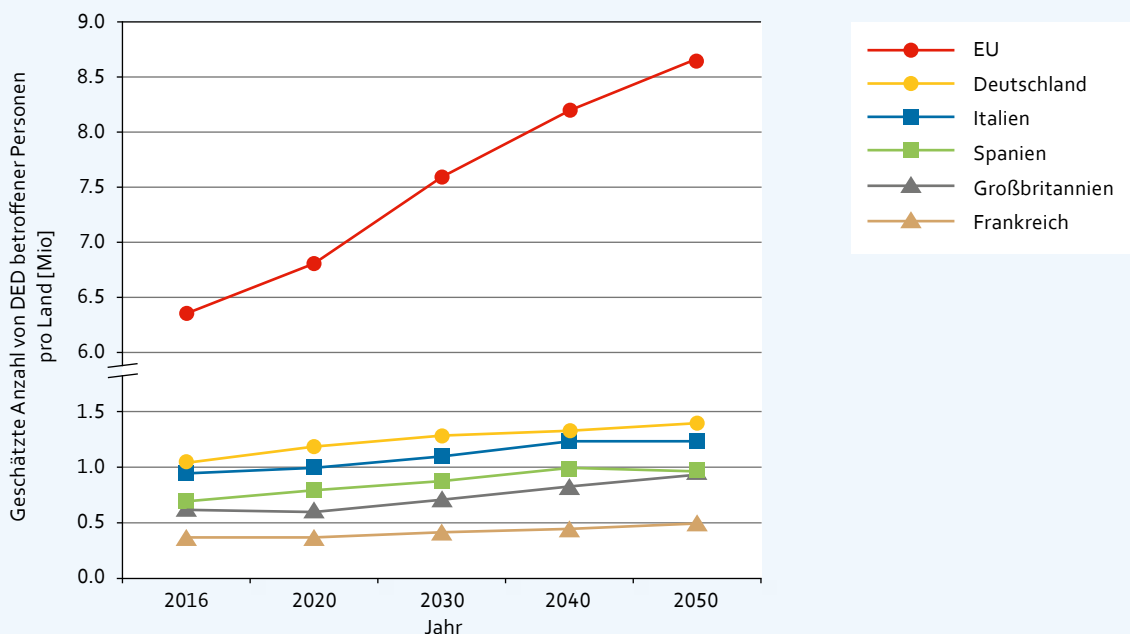
Dabei stellt auch die hohe Dunkelziffer – gemäß der Gutenberg-Gesundheitsstudie weiß etwa ein Viertel der Deutschen mit Diabetes nichts von ihrer Erkrankung [2] – ein erhebliches Problem dar und erhöht das Risiko von Komplikationen und Folgeerkrankungen: Vor allem nach längerer Dauer und bei schlechter Stoffwechsellage verursacht ein Diabetes mellitus makro- und mikroangiopathische Schäden an verschiedenen Organen. Auch im Auge manifestieren sich mikroangiopathische Veränderungen gehäuft, wobei insbesondere längere Diabetesdauer, unzureichende Blutzuckerkontrolle und ein erhöhter Blutdruck das Erkrankungsrisiko erhöhen [3]. Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit ist daher immens wichtig, um eine leitliniengerechte Betreuung der Patienten zu gewährleisten. Als Basis der interdisziplinären Kommunikation wurden in der Leitlinie entsprechende Formblätter ausgearbeitet: Im ersten Formblatt trägt der Diabetologe oder Hausarzt alle für den Augenarzt relevanten Informationen ein und liefert dabei eine Einschätzung der individuellen Risiken des Patienten für eine diabetische Retinopathie, das zweite Formblatt dient für den augenärztlichen Befundbericht als Mitteilung an den Hausarzt/Diabetologen [4]. Diese Bögen sind u. a. der aktuellen Praxisempfehlung der DDG zur diabetischen Retinopathie und Makulopathie zu entnehmen.

FOLGEERKRANKUNGEN DES AUGES HÄUFIG UNTERVERSORGT

Die steigenden Diabetes-Erkrankungen der letzten Jahrzehnte haben zu einem entsprechenden Anstieg diabetischer Folgekomplikationen der Augen geführt und lassen auch in Zukunft eine weitere Zunahme befürchten [5]: Basierend auf systematischen Literaturrecherchen zur europäischen Inzidenz und Prävalenz diabetischer Augenerkrankungen (diabetic eye disease, DED) ist davon auszugehen, dass die Zahl der Menschen mit einer DED in Europa von heute 6,4 Millionen auf 8,6 Millionen im Jahr 2050 ansteigen wird (● **Abb. 1**). Weiterhin wird geschätzt, dass etwa 30 % dieser Patienten eine engmaschige Überwachung und/oder eine Behandlung benötigen [6].

Abbildung 1

Es ist davon auszugehen, dass die Zahl der Patienten mit diabetischen Folgeerkrankungen des Auges in Europa bis 2050 auf 8,6 Millionen ansteigen wird [6]



Eine der häufigsten mikrovaskulären Komplikationen eines Diabetes mellitus ist die diabetische Retinopathie (DR), eine der weltweit häufigsten Erblindungsursachen bei Menschen im erwerbsfähigen Alter [7, 8]. In ihrem Verlauf kann es in jedem Stadium zur Entwicklung eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) kommen, das sich durch Kapillarleckagen, Flüssigkeitsansammlungen und durch eine Zunahme der Makuladicke auszeichnet. Ist die Fovea und damit das zentrale Sehvermögen durch das Ödem gefährdet oder bereits direkt betroffen, so liegt ein klinisch signifikantes DMÖ vor [9]. Da ein DMÖ bei etwa 60 % aller Patienten in beiden Augen auftritt, sollte bei Behandlung des einen Auges unbedingt auch die Kontrolle des Partnerauges regelmäßig weiter erfolgen, um gegebenenfalls rechtzeitig dessen Therapie einleiten zu können [10].

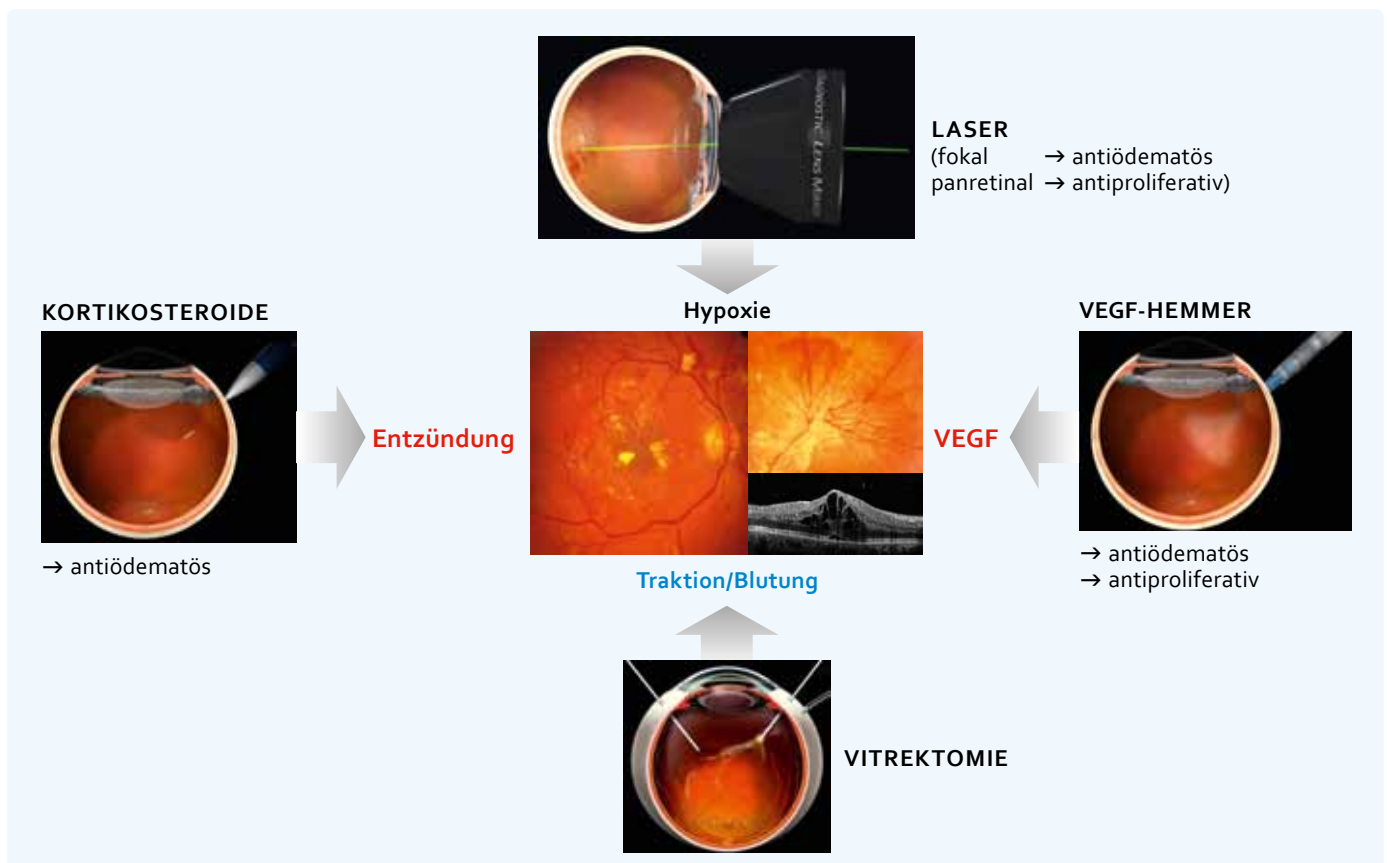
Allerdings bleiben nach wie vor viele ophthalmologische Folgekomplikationen bei Diabetes oftmals unerkannt. So haben Untersuchungen großer Krankenkassen ergeben, dass nur ein Drittel aller Menschen nach Neufeststellung eines Typ-2-Diabetes auch tatsächlich augenärztlich untersucht wird. Selbst nach etwa zweijähriger Erkrankungsdauer war nur bei jedem zweiten Diabetes-Patienten eine ophthalmologische Untersuchung erfolgt [5]. Auch die Diabetic-Retinopathy-Barometer-Studie ergab, dass etwa 40 % aller Menschen mit Diabetes nicht leitliniengerecht untersucht werden – und dementsprechend auch nicht angemessen behandelt werden können [1].

PRÄZISE DIAGNOSTIK VOR INDIVIDUELLER THERAPIEPLANUNG

Dabei steht zur Behandlung diabetischer okulärer Folgekomplikationen eine große Bandbreite verschiedener Therapieoptionen zur Verfügung, die unterschiedliche Ursachen der Erkrankung adressieren (■ **Abb. 2**) [10]. So kann mit Inhibitoren der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (vascular endothelial growth factor, VEGF) ein wesentlicher pathogenetischer Faktor in der Entstehung sowohl eines diabetischen Makulaödems als auch der proliferativen Diabetes-Folgen therapeutisch angegangen werden. Mittels lokaler Steroidapplikation können ferner

Abbildung 2

Multiple Therapieoptionen stehen zur Behandlung von DR und DMÖ zur Verfügung und können im Rahmen einer individuellen Therapie in unterschiedlichen Schemata, Abfolgen und Kombinationen eingesetzt werden



vielfältige inflammatorische Komponenten adressiert werden, die eine Rolle in der Entstehung der diabetischen Retinopathie und Makulopathie spielen. Ischämien und Leckagen können mittels Laserfotokoagulation behandelt werden, während bei ausgeprägter Traktion und Blutung eine Vitrektomie zu erwägen ist. Diese verschiedenen Therapieoptionen können je nach Stadium und Ausprägung der DR in unterschiedlichen Schemata, Abfolgen oder Kombinationen eingesetzt werden, um den Patienten möglichst langfristig ihr Sehvermögen bestmöglich erhalten zu können. Dabei gilt es, die Therapie individuell auf den Patienten anzupassen. Eine präzise Diagnostik ist daher vor der Therapieplanung unerlässlich. Dazu zählen neben einer Fundusspiegelung bei klinischem Verdacht auf ein diabetisches Ödem auch eine OCT-Diagnostik, um Lage und Ausmaß eines Ödems oder einer Traktion abzuschätzen, sowie eine Fluoreszenzangiografie, um ischämische Areale und möglicherweise sehr feine Proliferationen zu detektieren.

MEIST MITTEL DER ERSTEN WAHL BEI DMÖ: VEGF-INHIBITOREN

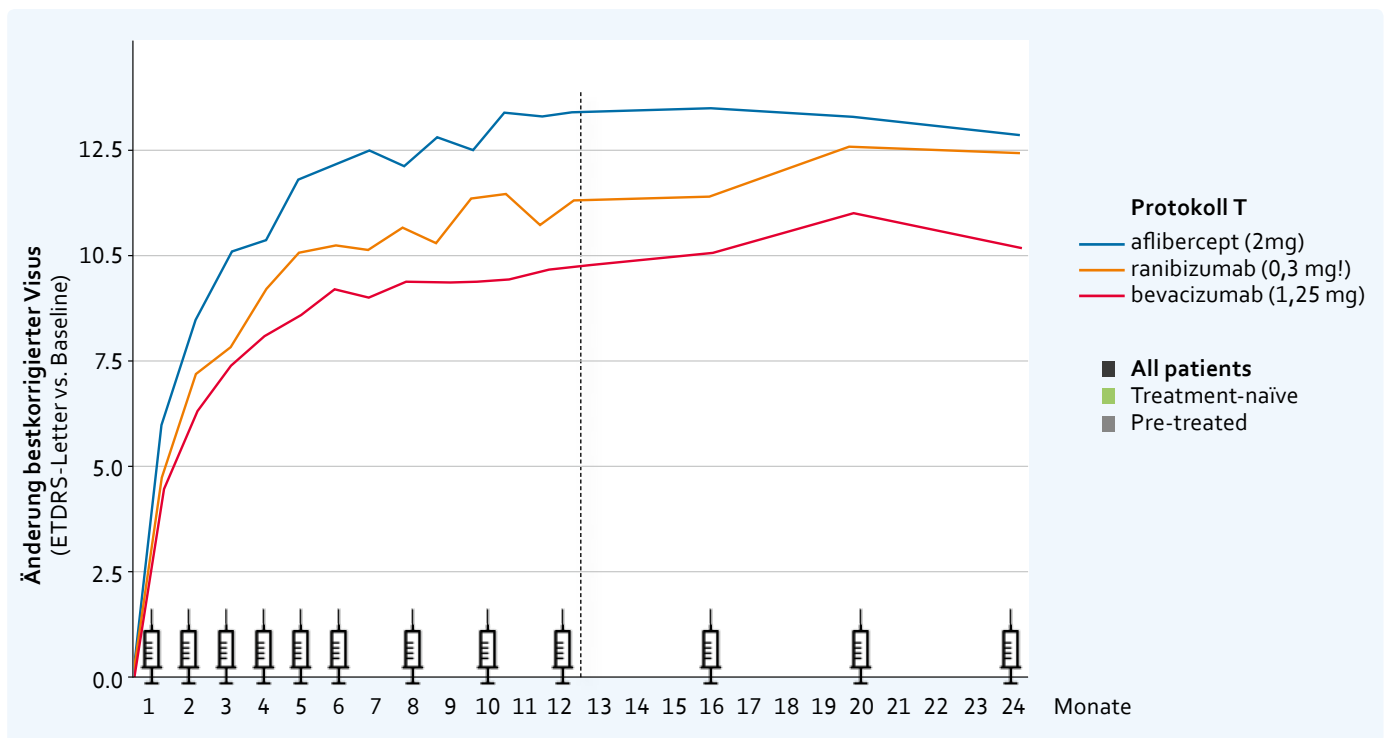
Liegt ein klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem mit fovealer Beteiligung und Visusminderung vor, so ist meist eine intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM) von VEGF-Inhibitoren die Therapie der ersten Wahl [10]. Derzeit sind in Deutschland mit Aflibercept und Ranibizumab zwei Medikamente zugelassen, deren Wirksamkeit und Sicherheit in mehreren prospektiven, randomisierten Studien gut dokumentiert sind [11, 12], während Bevacizumab und Brolucizumab als Off-Label-Therapie zum Einsatz kommen können. Für Faricimab und Brolucizumab werden demnächst Zulassungsverfahren erwartet. Hinsichtlich einer möglichen Kortikosteroidtherapie stehen derzeit neben Triamcinolon (off Label) zwei zugelassene intravitreale Implantate zur Verfügung, die Dexamethason oder Fluocinolonacetonid in den Glaskörper abgeben und so eine längere Wirkung als einzelne VEGF-Inhibitorinjektionen ermöglichen. Im Gegensatz zu den VEGF-Inhibitoren ist der antiödematöse Effekt der Steroide zwar ausgeprägt, jedoch besteht kaum antiproliferative Wirkung. Es ist zu beachten, dass das Fluocinolon-Implantat erst bei nachgewiesener Resistenz gegenüber vorherigen Therapien eingesetzt werden darf. Generell ist bei einer IVOM mit Steroiden zu bedenken, dass sie zwar nicht mit systemischen Nebenwirkungen assoziiert ist, jedoch im Gegensatz zu VEGF-Inhibitoren deutlich häufiger mit okulären Nebenwirkungen wie Induktion einer Katarakt und einem Augeninnendruckanstieg zu rechnen ist. Daher sind regelmäßige Augeninnendruckkontrollen unbedingt erforderlich, da es auch nach mehrfacher, bisher unauffälliger Tensio noch zu einem Augeninnendruckanstieg kommen kann. Zudem kann es bei Aphakie sowie bei Patienten mit iris- oder sklerafixierter Intraokularlinse und bekanntem Zonulafaserdefekt zu einer Dislokation des Kortikosteroidimplantates kommen, was wiederum die Gefahr der Hornhautdekomensation bei Endothelkontakt des Implantates birgt. Oftmals störend für den Patienten sind auch die Glaskörperfloater, die im Zusammenhang mit dem Dexamethason-Implantat bis zu 36 Monate nachgewiesen werden konnten [13]. Insgesamt schränken die genannten Nebenwirkungen die Indikation der Steroide in der IVOM-Behandlung eines diabetischen Makulaödems ein und sollten aufgrund der erforderlichen, regelmäßigen Augeninnendruckkontrollen auch nicht als bequeme Ausweichmedikation bei mangelnder Adhärenz des Patienten genutzt werden.

VEGF-INHIBITOREN WIRKEN ANTIPROLIFERATIV UND ANTI-ÖDEMATÖS

Zudem zielt die Anti-VEGF-Therapie im Vergleich zur breiten antiinflammatorischen Wirkweise der Kortikosteroide gezielt auf den zentralen Mediator der Pathogenese einer DR: So hat sich gezeigt, dass eine Hochregulation von VEGF bei Patienten mit DR sowohl Proliferation als auch Ödembildung befördert. Zudem ist bei Patienten mit Diabetes – und in noch stärkerem Umfang bei Patienten mit prolifere-

rativer DR – neben VEGF auch der Plazentawachstumsfaktor (PIGF) hochreguliert, und beide Wachstumsfaktoren scheinen sich bei der Ödembildung gegenseitig zu verstärken [14]. Eine Anti-VEGF-Therapie bewirkt eine Inhibition des VEGF-A und entfaltet dadurch sowohl eine antiproliferative als auch antiödematöse Wirkung, wobei Aflibercept als einziger verfügbarer Wirkstoff neben VEGF auch den PIGF inhibiert [15]. Die Wirksamkeit und Sicherheit der drei Anti-VEGF-Wirkstoffe Aflibercept, Ranibizumab und Bevacizumab (n = 660) wurde unter anderem in der Protokoll-T-Studie des Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) verglichen. Dabei war in der Gesamtkohorte kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den drei Wirkstoffen feststellbar. Mit allen drei Anti-VEGF-Wirkstoffen wurden bereits im ersten Jahr relevante Verbesserungen erzielt, die auch im zweiten Jahr aufrechterhalten wurden (■ **Abb. 3**) [16, 17]: Im Mittel gewannen Patienten nach zwei Jahren unter Aflibercept 12,8 Buchstaben, unter Ranibizumab 12,3 Buchstaben und unter Bevacizumab 10,0 Buchstaben. Bei Augen mit schlechtem Ausgangsvisus von $\leq 0,4$ wurden mit Aflibercept im ersten Behandlungsjahr signifikant bessere Effekte erzielt als mit den beiden anderen Wirkstoffen, wie eine vorab geplante Post-hoc-Analyse der Protokoll-T-Studie nahelegt [18, 19]. Im zweiten Jahr war der Unterschied zur Ranibizumab-Therapie nicht mehr signifikant. Die europäische Gesellschaft der Retinaspezialisten (EURETINA) hat diese Ergebnisse zum Anlass genommen, in ihren aktuellen Richtlinien zur Behandlung des DMÖ bei Augen mit schlechtem Ausgangsvisus von $\leq 0,4$ Aflibercept als First-Line-Therapie zu empfehlen [20].

Abbildung 3
Mittlere Visusgewinne mit verschiedenen Anti-VEGF-Wirkstoffen bei intensivem Therapiestart und konsequenter Behandlung im ersten Jahr. Daten nach [16, 17]



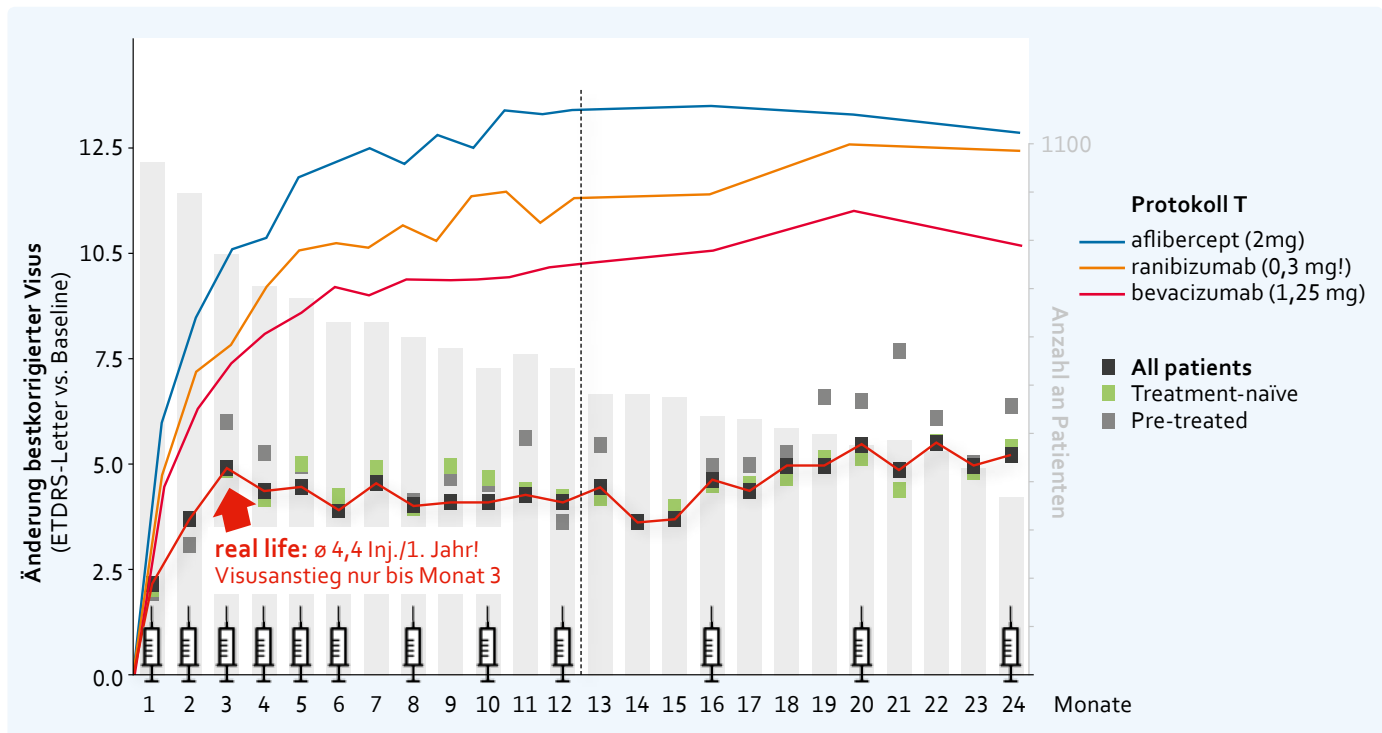
IM ERSTEN JAHR ENTSCHEIDEND: INTENSIVER START UND KONSEQUENTE THERAPIE

Entscheidend für gute Therapieerfolge bei der Behandlung eines DMÖ mit Anti-VEGF-Wirkstoffen ist ein rechtzeitiger und vor allem intensiver Therapiestart mit zunächst monatlichen Behandlungen. Dies wirkt sich positiv auf die Visusergebnisse der Patienten aus, wie neben der Protokoll-T-Studie eine wachsende Anzahl von Studien zeigt [19, 21, 22]. Im Mittel werden unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff etwa zwölf Monate und in dieser Zeit ungefähr acht bis zehn Injektionen benötigt, um den Visusanstieg zu maximieren. Gelingt dieser intensive Therapiestart, dann können die im ersten Jahr erzielten Visusgewinne bei vielen Patienten bereits

im zweiten Jahr oftmals mit weniger Injektionen aufrechterhalten werden. Allerdings wird diese insbesondere im ersten Jahr erforderliche, intensive und konsequente Behandlung im klinischen Alltag häufig nicht erreicht – mit weitreichenden Folgen für die Visusergebnisse. So hat die Beobachtungsstudie OCEAN mit initial 1226 Patienten mit DMÖ unter Anti-VEGF-Therapie ergeben, dass im Verlauf von zwei Jahren 40 % der Patienten im Praxisalltag der Behandlung „verloren gehen“. Im Mittel erhielten die Patienten ferner hier nur 4,4 Injektionen im gesamten ersten Jahr. Anders als in kontrollierten klinischen Studien, in denen bis zum Ende des ersten Behandlungsjahres noch im Mittel weitere Visussteigerungen erzielt wurden, wurde in der OCEAN-Studie nur bis zum dritten Monat ein mittlerer Visusanstieg festgestellt. Nach zwei Jahren fiel der mittlere Buchstabengewinn im Klinikalltag nur etwa halb so hoch aus wie in der Protokoll-T-Studie, was auf Therapiedefizite klar hinweist, auch wenn natürlich die Behandlungskollektive nicht direkt vergleichbar sind (● **Abb. 4**) [23]. Neben der wichtigen Quantifizierung des Makulaödems für Diagnose und Therapiemonitoring lassen OCT-Analysen auch mögliche Traktionen erkennen. Auch ermöglicht eine detaillierte OCT-Analyse Aussagen zur retinalen Integrität der inneren und äußeren Netzhaut und somit zur Therapieprognose [24, 25, 26]. Inwiefern Schwankungen intraretinaler Flüssigkeit während des Uploads als Folge oder Ursache einer retinalen Funktionsstörung zu bewerten sind, ist noch nicht abschließend geklärt [27]. Mittels einer OCT-Angiografie ist zusätzlich eine differenzierte Beurteilung der einzelnen Plexi möglich, wobei der oberflächliche Plexus vor allem das DMÖ-Risiko widerspiegelt, während der tiefe Plexus die Retinopathieprogression repräsentiert und daher für die Prognose des Therapieansprechens wichtig ist [24, 28]. Allerdings ist für solche Beurteilung eine exakte Segmentierung der Netzhautschichten unerlässlich, was gerade bei ausgeprägtem Ödem vor einer Behandlung bislang nicht immer einfach möglich ist.

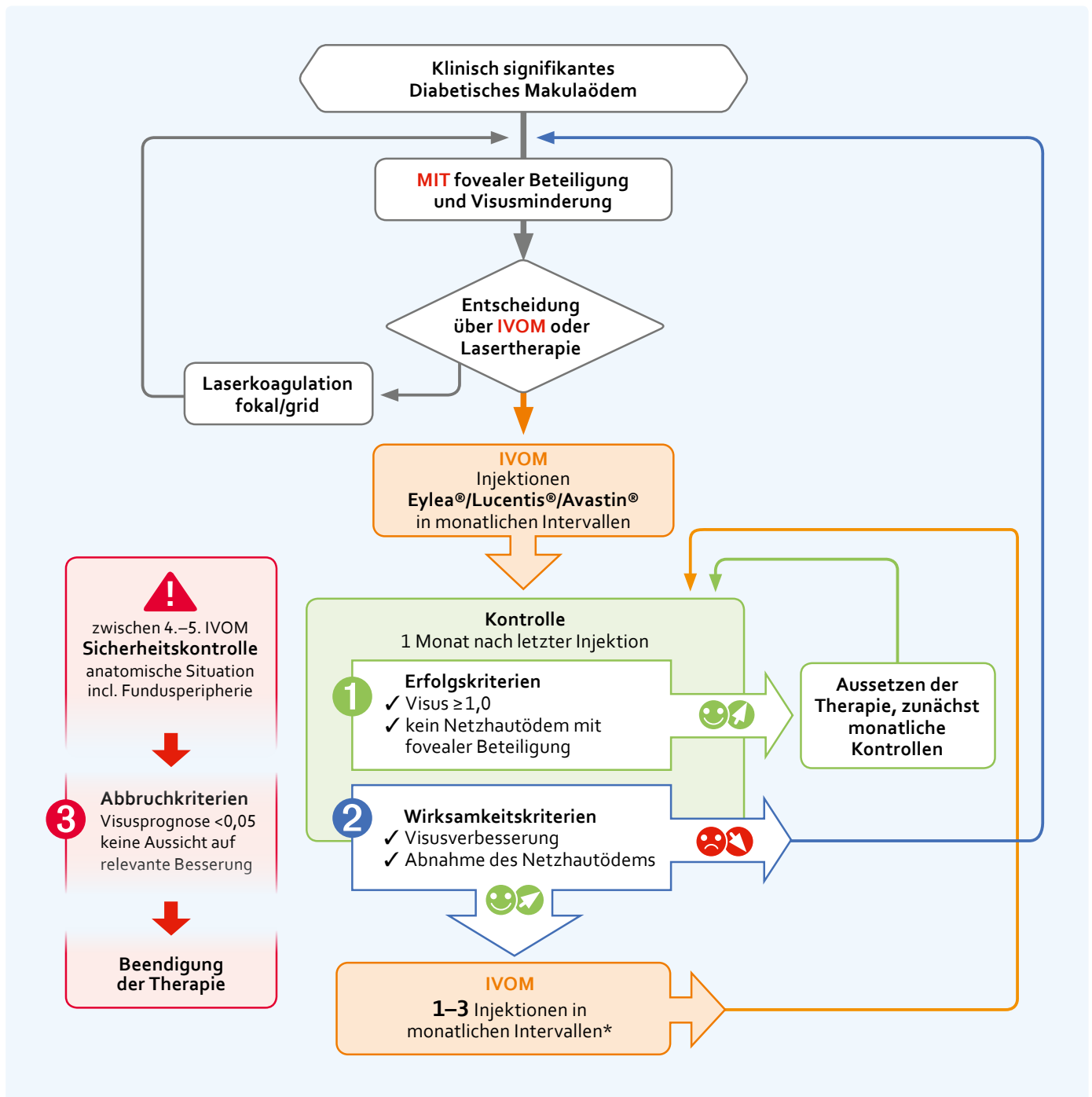
Abbildung 4

Im klinischen Alltag wird ein intensiver Therapiestart oftmals nicht erreicht. Dies resultiert im Mittel in geringeren Visusgewinnen als in klinischen Studien. Daten nach [16, 17, 23]



AKTUELLE THERAPIESCHEMATA GEMÄSS STELLUNGNAHME

Die Bedeutung eines intensiven Behandlungsstartes für die DMÖ-Therapie wird auch in der aktuellen Stellungnahme der deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften berücksichtigt, die eine intensive initiale Therapie mit sechs aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen empfiehlt – sowohl bei Erstindikationstellung als auch nach mindestens zwei Jahren Therapiepause (● **Abb. 5**) [10].



Dabei ist eine Sicherheitskontrolle zwischen der vierten und fünften Injektion empfohlen, um einerseits den Therapieerfolg zu kontrollieren und andererseits sicherzustellen, dass ein ausreichendes Monitoring der gesamten diabetischen Retinopathie erfolgt, um gegebenenfalls selbst unter medikamentöser Therapie gelegentlich auftretende neue Proliferationen rechtzeitig zu erkennen. Nach sechs initialen Injektionen kann anschließend je nach Bedarf (pro re nata, PRN) mit ein bis drei Injektionen weiter behandelt werden oder alternativ auf ein Treat-and-extend-(T&E-) Schema übergegangen werden. Bei der PRN-Behandlung erfolgen Injektionen, solange eine weitere Ödemreduktion oder Visusverbesserung unter Therapie festgestellt wird. Kommt es zu keinem weiteren Ansprechen oder liegt kein Ödem mehr vor bzw. ist der Visus $>1,0$, so wird die Behandlung pausiert unter Fortsetzung der Kontrollen. Bei einer Ödemzunahme bzw. einer ödembedingten Visusabnahme erfolgt eine erneute Injektionsbehandlung. Initial sind monatliche Kontrollen empfohlen, ab dem zweiten Jahr sind bei Befundstabilität auch Intervallverlängerungen möglich.

Abbildung 5

Schema zur Anti-VEGF-Therapie bei klinisch signifikantem Makulaödem gemäß aktueller Stellungnahme der Fachgesellschaften. Daten nach [9]

* Behandlungs- und Kontrollintervalle: Insbesondere ab dem zweiten Behandlungsjahr können die Kontrollintervalle nach Erreichen der Erfolgskriterien auf 2 Monaten und länger ausgedehnt werden. Für die Koordination der Termine ist die häufige Beteiligung beider Augen zu berücksichtigen.

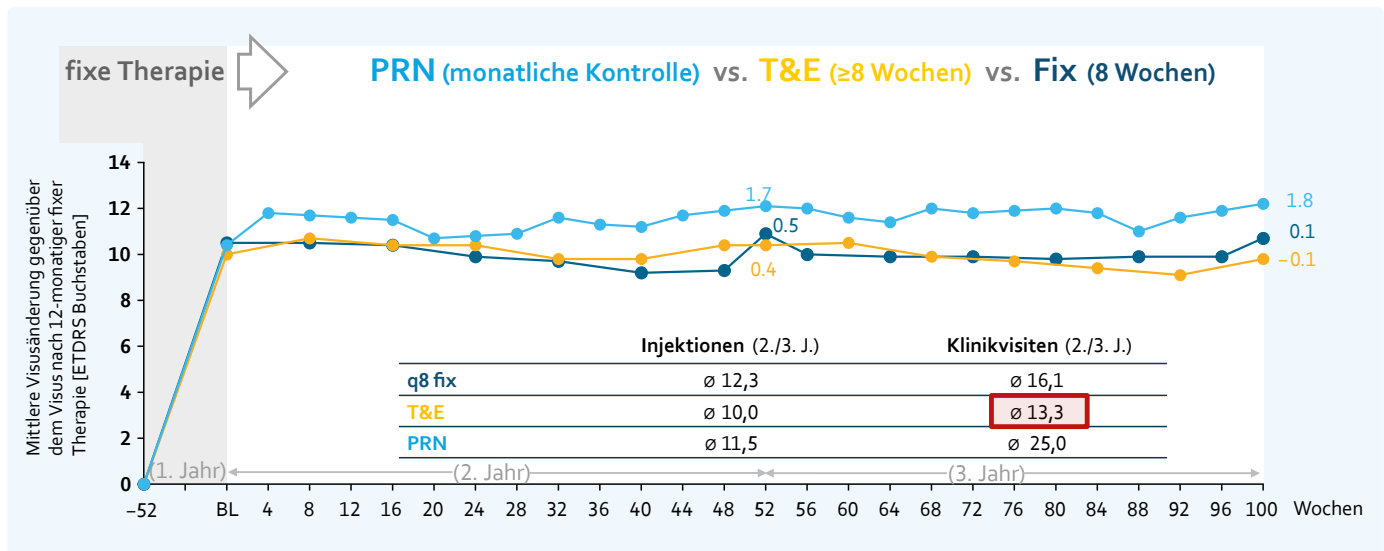
INDIVIDUALISIERUNG IM ZWEITEN JAHR – WENIGER BESUCHE

Im zweiten und in den anschließenden Therapiejahren kann bei Anwendung eines individualisierten Regimes die Zahl der Kontrollen bei gleichzeitigem Erhalt der im ersten Jahr erzielten Visusgewinne reduziert werden. Eine geringere Anzahl an erforderlichen Besuchen kann nicht nur unter Pandemiebedingungen von Vorteil sein und zu einer besseren Adhärenz der Patienten beitragen. Dies zeigen die Ergebnisse der randomisierten, aktiv kontrollierten, open-Label durchgeführten, Parallelgruppen-Phase-IIIb-Studie VIOLET, in der 490 Patienten mit DMÖ eingeschlossen wurden, die im Vorfeld mindestens ein Jahr Aflibercept gemäß den gültigen EU-Zulassungsbedingungen erhalten hatten [29]. Die Studie untersuchte somit Therapieoptionen ab dem zweiten Jahr. Für das zweite Behandlungsjahr wurden die Patienten in drei Behandlungsgruppen aufgeteilt und entweder mit einer fixen Therapie mit achtwöchigen Aflibercept-Injektionen oder nach einem PRN-Schema mit monatlichen Kontrollen oder mit einem T&E-Schema, das sich an Funktion und Morphologie orientierte, behandelt (● Abb. 6). Hinsichtlich der Visusentwicklung ergaben sich bis zum Studienende (100 Wochen) keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des erzielten Visusgewinnes; in allen Gruppen wurden die im Vorfeld der Studie erzielten Visusverbesserungen des ersten Behandlungsjahres aufrechterhalten. Hingegen war die Zahl der erforderlichen Klinikvisiten in der Gruppe, die nach dem T&E-Schema behandelt wurde, mit durchschnittlich 13,3 Visiten deutlich niedriger als in den beiden anderen Gruppen. Zwar liegt ein DMÖ sehr häufig bilateral vor und die erforderlichen Therapieintervalle stimmen natürlich nicht immer in beiden Augen überein, sodass das Potenzial des T&E-Schemas bei DMÖ-Patienten oftmals nicht voll ausgeschöpft werden kann. Dennoch kann insgesamt festgehalten werden, dass mittels Aflibercept unter Nutzung des T&E-Schemas ab dem zweiten Therapiejahr eine bedarfsgerechte Behandlung des DMÖ mit entsprechend deutlich reduzierter Visitenzahl umgesetzt werden kann.

Abbildung 6

Ergebnisse der Violet-Studie zeigen, dass mit Aflibercept unter T&E-Schema bei vergleichbaren Visusergebnissen eine Reduktion der Kontrollen möglich ist. Daten nach [29]

Abkürzungen:
 PRN = pro re nata
 q8w = fixe, achtwöchige Behandlung
 T&E = Treat and Extend



WAS TUN BEI DMÖ-PERSISTENZ UND DMÖ OHNE VISUSMINDERUNG?

Bei DMÖ-Persistenz, d. h. in der Regel nach den initial empfohlenen sechs Injektionen, sind unterschiedliche Vorgehensweisen gemäß der aktuellen Stellungnahme empfohlen, sofern noch ein relevantes DMÖ und kein wesentliches Ansprechen auf die initiale Therapie festzustellen ist. So kann nach sechs Monaten eine Lasertherapie additiv zur fortgeführten Therapie mit VEGF-Hemmern durchgeführt werden, um eine Ödemreduktion zu erreichen. Es kann je nach Ansprechen auch ein Wechsel auf ein anderes Anti-VEGF-Medikament oder direkt der Wechsel des Therapieprinzips durch eine Behandlung mit Kortikosteroiden erwogen werden [10].

Welche Therapie bei einem DMÖ mit fovealer Beteiligung, jedoch noch ohne damit verbundener relevanter Visusminderung, erfolgen sollte, wurde in der Protokoll-V-Studie des DRCR.net untersucht [30]. Eingeschlossen wurden Patienten, die trotz eines DMÖ mit fovealer Beteiligung einen Visus $>0,8$ aufwiesen. Je ein Drittel wurde zunächst ohne Behandlung weiter beobachtet oder erhielt eine initiale Laserbehandlung oder direkt beginnend eine monatliche Anti-VEGF-Therapie mit Aflibercept. In den beiden ersten Gruppen wurde erst bei Eintreten einer Visusreduktion mit einer Aflibercept-Behandlung begonnen. Die Analyse von 702 Patientendaten nach zweijähriger Beobachtungszeit ergab kaum Visusunterschiede und keine signifikanten Ödemunterschiede trotz der deutlich höheren Injektionsfrequenz in der Gruppe der sofort mit Aflibercept behandelten Patienten. Insgesamt kann daher festgehalten werden, dass ein diabetisches Makulaödem mit fovealer Beteiligung, aber ohne Visusminderung, unbedingt regelmäßig kontrolliert werden sollte und unter entsprechender Kontrolle dann nicht sofort mit einer VEGF-Behandlung begonnen werden muss, sondern abgewartet werden kann.

DMÖ UND PROLIFERATIVE RETINOPATHIE – „ZWEI FLIEGEN MIT EINER KLAPPE“

Wird eine VEGF-Inhibition bei gleichzeitig bestehendem DMÖ und einer proliferativen Retinopathie (PDR) durchgeführt, so können in einigen Fällen kosteneffektiv gewissermaßen „zwei Fliegen mit einer Klappe erschlagen“ werden, da die Anti-VEGF-Therapie sich häufig auch positiv auf die Retinopathie auswirkt. Allerdings ist in diesen Fällen sowohl die Stellungnahme für das diabetische Makulaödem als auch für die Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie zu berücksichtigen [10, 20]. Dabei ist es wichtig, im Blick zu haben, dass die beiden Erkrankungen nicht immer parallel verlaufen. So kann es unter monatlicher Anti-VEGF-Therapie zwar zu einer vollständigen Resorption des Ödems kommen, dennoch können gleichzeitig auch Proliferationen und sogar Glaskörperblutung auftreten. Daher sollten bei DMÖ und PDR die Makula und die Peripherie immer gemeinsam beurteilt werden, um dem Patienten eine individuelle und angemessene Behandlung sowohl des DMÖ als auch der PDR zuteilwerden zu lassen. Ferner kann die VEGF-Inhibition die für die VEGF-Freisetzung bei proliferativer DR mitverantwortliche retinale Ischämie nicht bekämpfen, sodass mittel- oder längerfristig eine additive panretinale Laserbehandlung erforderlich wird. Große periphere Ischämieareale bedürfen einer zeitnahen disseminierten Koagulation.

LASERBEHANDLUNG BEI DIABETISCHER RETINOPATHIE

Noch bis in die 60er-Jahre des letzten Jahrhunderts galt die DR als zwar meist vorhersagbare, allerdings nicht prinzipiell verhinderbare und nahezu unbehandelbare Erkrankung bei Patienten mit Diabetes. Ein wesentlicher Meilenstein in der Behandlung der proliferativen DR war die Etablierung der panretinalen Laserbehandlung basierend auf mehreren Studien der Diabetic Retinopathy Study Group [31, 32], in denen die Effekte einer retinalen Laserfotokoagulation im Vergleich zum Spontanverlauf bei Patienten mit proliferativer und nicht proliferativer DR verglichen wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Laserbehandlung der Netzhaut bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung das Risiko eines Visusverlustes halbieren konnte [32]. Auch in den Behandlungsempfehlungen der American Diabetes Association wird festgehalten, dass die Laserfotokoagulation das Risiko eines Sehverlustes sowohl bei Patienten mit PDR mit hohem Risiko als auch in einigen Fällen mit schwerer nicht proliferativer DR reduziert [33]. Bei der Laserkoagulation wird die abgegebene Lichtenergie von pigmentierten Strukturen wie dem retinalen Pigmentepithel absorbiert und in Wärme umgewandelt, die sich auf umliegende Strukturen von der Choriocapillaris bis zu den Fotorezeptoren ausdehnt und zu einer Narbenbildung führt. Dadurch sinkt der Sauerstoffverbrauch in diesen

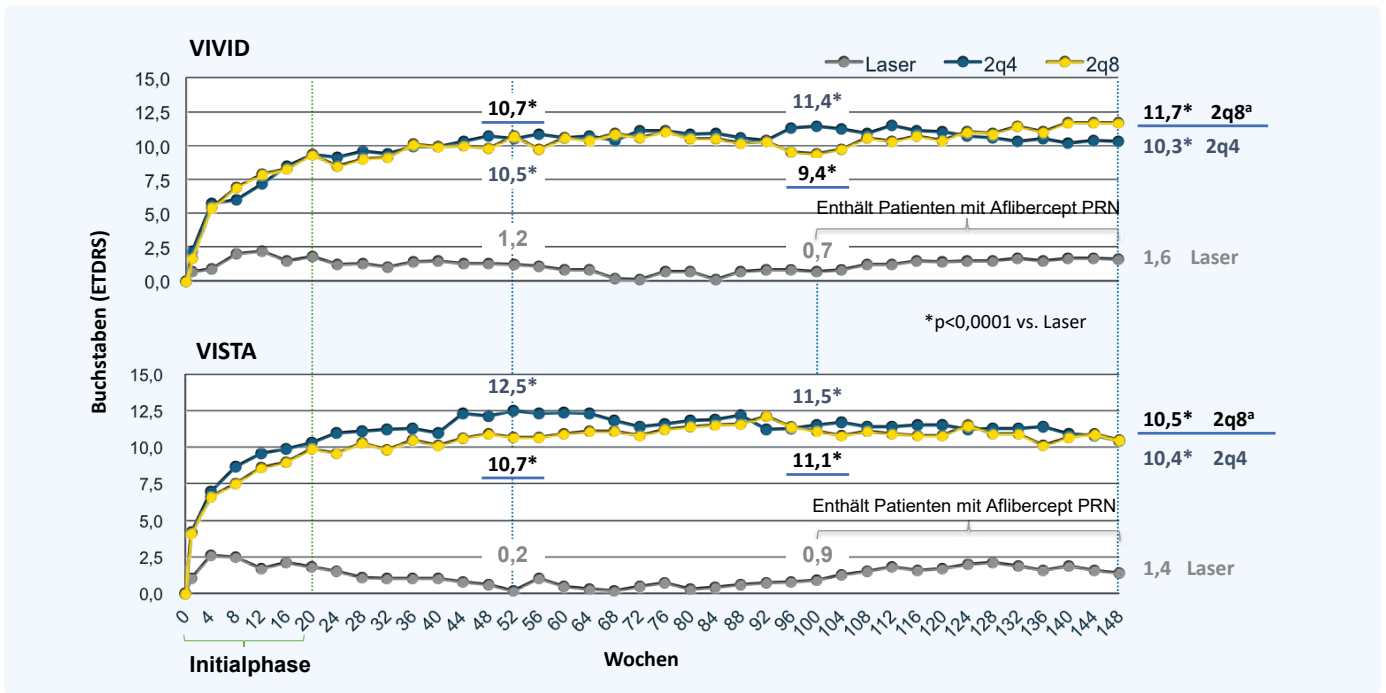
behandelten Arealen, sodass in den unbehandelten Bereichen die Sauerstoffversorgung indirekt verbessert und die Ischämie und ihre Auswirkungen direkt therapeutisch verringert werden können. Wesentlich für den Behandlungserfolg ist daher, dass die Koagulationsnarbe durchgreifend ist und auch sehr stoffwechselaktive Zellen wie Fotorezeptoren und Müller-Zellen umfasst, um so im Narbenbereich tatsächlich die gewünschte Verringerung des Sauerstoffverbrauches zu erzielen.

LASERTECHNIKEN IM VERGLEICH

Bei Verwendung von modernen Pattern-Scan-Lasersystemen, mit denen Mikrosekundenlaserpulse in einer vorbestimmten Musteranordnung abgegeben werden, ist der gewünschte Therapieeffekt nicht immer zuverlässig erzielbar. Zwar können mit dieser Technik in kurzer Zeit nahezu gleichzeitig viele Laserherde gesetzt werden, sodass die Lasertherapie aufgrund einer verkürzten Gesamtbehandlungszeit weniger schmerzhaft und ermüdend für die Patienten ist [34]. Allerdings sind aufgrund der kürzeren Pulsdauer die thermischen Schäden und die erzielten Narben oftmals nicht so durchgreifend wie gewünscht: Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Pattern-Scan-Lasern weniger thermische Schäden an der inneren Netzhaut verursacht werden und die Schädigung oftmals auf die äußere Netzhaut begrenzt ist [35, 36, 37]. In verschiedenen Studien erwies sich der Pattern-Scan-Laser als weniger wirksam im Vergleich zur konventionellen Einzelspot-Argon-Laserbehandlung [38]. So hat eine Studie ergeben, dass Patienten nach einer Pattern-Scan-Laserbehandlung ein deutlich höheres Risiko für eine Progression der PDR aufwiesen als Patienten, die mit konventioneller Argon-Laserkoagulation behandelt wurden (60 % vs. 39 %; Hazard Ratio: 2,04 [99%-KI, 1,02–4,08; p = 0,008] [39]. In einem Cochrane-Review wurden elf Studien, in denen verschiedene Laserverfahren und unterschiedliche Expositionsparameter zur Therapie der PDR angewendet wurden, im Rahmen einer Metaanalyse vergleichend ausgewertet [40]. Moderne Lasertechniken und -modalitäten erwiesen sich zwar als effektiv, allerdings besteht für diese alternativen Lasersysteme im Vergleich zur konventionellen Argon-Laserbehandlung gemäß ETDRS-Vorgaben (ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) nur eine begrenzte Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit. Somit besteht bislang kein evidenzbasierter Vorteil dieser alternativen Laserverfahren gegenüber der konventionellen Argon-Laserbehandlung.

LASERN, SPRITZEN ODER BEIDES?

Auch wenn sich mit einer panretinalen Laserfotokoagulation gute Effekte bei Patienten mit diabetischer Retinopathie erzielen lassen, so geht sie doch mit ausgedehnten thermischen Schäden auch in gesunden Bereichen der Netzhaut einher und kann zu dauerhaften peripheren Gesichtsfeldausfällen, vermindertem Nachtsehen und einer Verschlechterung eines DMÖ führen [41, 42, 43]. Anti-VEGF-Wirkstoffe adressieren – wie bereits beschrieben – die zentralen pathophysiologischen Mediatoren der Erkrankung und stellen daher auch eine potenzielle Behandlungsmöglichkeit bei DR dar. Bei konsequenter Anwendung reduzieren sie bei Behandlung von Patienten mit DMÖ auch das Risiko einer Verschlechterung der diabetischen Retinopathie, steigern die Chance auf eine Verbesserung des Schweregrades (diabetic retinopathy severity score, DRSS) und erzielen im Mittel bessere Visusergebnisse als die Laserfotokoagulation (● **Abb. 7**) [44, 45]. Verschiedene Studien liefern Hinweise darauf, dass auch bei PDR ohne DMÖ die Anti-VEGF-Therapie hilfreich eingesetzt werden kann [46, 47]. So deuten u. a. die Studienergebnisse der multizentrischen Phase-II-Studie CLARITY auf einen möglichen Vorteil von Aflibercept gegenüber der panretinalen Lasertherapie hin. In dieser Studie wurden 232 Patienten mit aktiver PDR und ohne DMÖ je zur Hälfte mit regelmäßigen Aflibercept-Injektionen oder einer panretinalen Fotokoagulation behandelt. In beiden Gruppen wurden in vergleichbarem Umfang sowohl therapienaive Patienten



eingeschlossen als auch Patienten, die bereits eine panretinale Fotokoagulation erhalten hatten [46]. Primärer Endpunkt war der adjustierte mittlere bestkorrigierte Sehschärfegewinn gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 52. Insgesamt ergaben sich über ein Jahr deutliche Vorteile für die Patienten der Injektionsgruppe: So war die Verbesserung der Sehschärfe (primärer Endpunkt) unter Aflibercept um vier Buchstaben signifikant größer als unter panretinaler Fotokoagulation ($p < 0,0001$) (■ **Abb. 8**). Zudem war die Rate an Patienten mit einer vollständigen Regression in der Gruppe mit Aflibercept höher als in der Fotokoagulationsgruppe (64 % vs. 34 %). Weiterhin verloren unter Aflibercept weniger Patienten zehn oder mehr Buchstaben zu Woche 52 und wiesen ein niedrigeres Risiko für Glaskörperblutungen sowie signifikant weniger Makulaödeme ($p = 0,007$) auf. So lag nach 53 Wochen der Anteil der Patienten ohne DMÖ in der Aflibercept-Gruppe bei 90 %, in der Fotokoagulationsgruppe hingegen nur bei 70 %. Nur etwa 2 % aller Patienten benötigten eine ergänzende panretinale Fotokoagulation. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die 2-Jahres-Daten der Protokoll-S-Studie des DRCR.net, allerdings liefern die 5-Jahres-Daten Hinweise auf lediglich vergleichbare Visusergebnisse beider Therapiemethoden [47, 48].

Abbildung 7

Bei Patienten mit DMÖ reduzieren Anti-VEGF-Injektionen bei konsequenter Anwendung das Risiko einer Verschlechterung der PDR, steigern die Chance auf Verbesserung, liefern bessere mittlere Visusgewinne als eine panretinale Fotokoagulation. Daten nach [12, 44, 45]

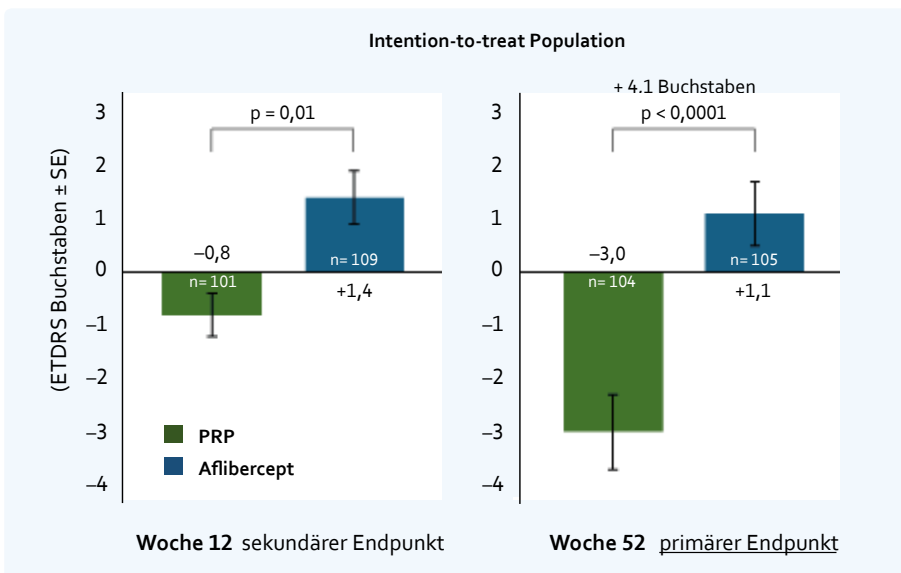


Abbildung 8

Adjustierte Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe gegenüber Baseline zu Woche zwölf und 52 in der CLARITY-Studie liefert Hinweis auf möglichen Vorteil von Aflibercept gegenüber PRP [46].

ENTSCHEIDUNGEN IM INDIVIDUELLEN FALL IM KLINISCHEN ALLTAG

Im klinischen Alltag ist im Zusammenhang mit einer Anti-VEGF-Therapie bei Patienten mit PDR allerdings immer auch zu berücksichtigen, dass diese konsequent tatsächlich durchgeführt werden muss und der Patient die dazu erforderliche Adhärenz aufweisen sollte. Zudem ist trotz vorübergehender Stabilisierung der Befunde durch die Anti-VEGF-Therapie häufig eine spätere Laserkoagulation erforderlich, da die Anti-VEGF-Therapie im Gegensatz zur Laserbehandlung die für die weitere VEGF-Freisetzung mit ursächliche retinale Ischämie nicht bekämpfen kann. Daher gilt es, mittels Angiografie immer auch das Ausmaß der peripheren Ischämie zu überprüfen, wie das Beispiel eines 36-jährigen Patienten zeigt, der im rechten Auge von „schwarzen Flecken und Punkten“ berichtete. Erst in der Angiografie wurde ein weitflächiges ischämisches Areal sichtbar, das eine Laserkoagulation erfordert. Bei sehr ausgeprägten Ischämien ist eine panretinale Laserkoagulation obligat und kann nicht durch eine Anti-VEGF-Therapie ersetzt werden, wie in der zusätzlichen Stellungnahme der Fachgesellschaften zur Anti-VEGF-Therapie bei diabetischer Retinopathie festgehalten wird. Auch die Gefahr einer traktiven Netzhautablösung sollte bei Patienten mit PDR immer im Blick behalten werden. Eine gemeinsame Analyse der Daten aus verschiedenen Studien des DRCR.net, in denen Augen mit PDR mittels Laserfotokoagulation oder Anti-VEGF-Therapie behandelt wurden, ergab kein erhöhtes Risiko für eine traktive Ablatio unter Anti-VEGF-Therapie [49]. Hierbei ist aber zu beachten, dass in diesen Studien relevante vorbestehende Traktionen meist ausgeschlossen waren. Im Klinikalltag sollte beachtet werden, dass PDR-Patienten mit ausgedehnten Proliferationen insbesondere im Bereich der Gefäßstraße bei insuffizienter Laserbehandlung und/oder mangelnder Adhärenz für eine Anti-VEGF-Therapie ein hohes Risiko für eine traktive Amotio aufweisen. Gerade unter Anti-VEGF-Therapie können sich solche Ablationen auf dem Boden vorbestehender Traktionen besonders rasch ausbilden. Daher ist bei Patienten mit ausgeprägten zentralen Proliferationen, auf eine ausreichende Laserbehandlung zu achten. Eine Anti-VEGF-Injektion sollte bei diesen Patienten möglichst kurzzeitig (wenige Tage oder am Vortag der OP) vor einer geplanten Vitrektomie erfolgen und kann die intraoperative Präparation von Membranen erheblich erleichtern. Zudem sollte intraoperativ eine Laserkoagulation zur Therapie der Ischämien erfolgen, um ein dauerhaft stabiles Ergebnis zu erzielen.

Insgesamt gilt es also, bei der Planung einer Therapie der proliferativen diabetischen Therapie die Aktivität von Proliferationen, das Ausmaß ischämischer Areale sowie ein gleichzeitig vorliegendes DMÖ zu berücksichtigen. Die Anti-VEGF-Therapie kann die panretinale Fotokoagulation zur Behandlung peripherer Ischämien nicht ersetzen. Bei ausgewählten Patienten mit PDR, bei denen eine ausreichende Adhärenz zu erwarten ist, kann sie allerdings – bei konsequenter Umsetzung – zu einer Regression der Proliferationen führen und einer Ödembildung entgegenwirken. Ist eine solche Adhärenz zu den erforderlichen engmaschigen Kontrolluntersuchungen nicht gegeben, so ist bei Patienten, die nur mit einer VEGF-Therapie behandelt wurden, deutlich häufiger mit schweren irreversiblen Komplikationen zu rechnen als wenn eine panretinale Laserbehandlung durchgeführt wurde.

FAZIT

- Diabetische Folgeerkrankungen des Auges sind nach wie vor häufig unterversorgt; eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit und ein höhere Screeningteilnahme sind wünschenswert.
- Vor Therapieplanung sollte eine präzise Diagnostik inklusive Funduspiegelung, OCT-Bildgebung und Fluoreszenzangiografie erfolgen, um Lage und Ausmaß eines Ödems, einer Traktion und ischämischer Areale abzuschätzen und die Aktivität von Proliferationen zu detektieren.

- Anti-VEGF-Therapien adressieren den zentralen Mediator in der Pathogenese der DR und des DMÖ und wirken somit antiproliferativ sowie anti-ödematös.
- Aflibercept inhibiert als einziger verfügbarer Wirkstoff neben VEGF auch PlGF.
- Bei Patienten mit klinisch signifikantem DMÖ mit fovealer Beteiligung und Visusminderung ist eine Anti-VEGF-Therapie meist das Mittel der ersten Wahl und erzielt bei konsequenter Umsetzung meist gute Visusgewinne.
- Wesentlich für den Therapieerfolg einer Anti-VEGF-Therapie sind ein intensiver Behandlungsstart und eine konsequente Therapie insbesondere im ersten Jahr, in dem im Mittel acht bis zehn Injektionen nötig sind.
- Nach initial empfohlenen sechs Injektionen mit einer eingehenden Netzhautkontrolle zwischen der vierten und fünften Injektion kann eine Therapiefortsetzung mit einem PRN-Schema oder alternativ mit einem Treat-and-extend-Schema erfolgen.
- Nach ausreichender initialer Therapie ist ab dem zweiten Jahr im Mittel mit deutlich reduzierter Behandlungsfrequenz zu rechnen, sodass bei stabilem Befund die Visitenintervalle unabhängig vom Therapieschema meist entsprechend verlängert werden können.
- Bei unzureichendem Therapieansprechen eines DMÖ können Präparatewechsel z. B. auf ein Steroid oder eine additive fokale Laserbehandlung sinnvoll sein.
- Ein DMÖ mit fovealer Beteiligung, aber ohne Visusminderung, erfordert zwar nicht unbedingt eine sofortige Therapie, aber regelmäßige Kontrollen.
- Eine panretinale Laserfotokoagulation kann das Risiko eines Sehverlustes bei Patienten mit PDR deutlich senken.
- Die panretinale Lasernarbe sollte möglichst durchgreifend sein und auch stoffwechselaktive, innere Schichten der Retina erfassen.
- Für alternative Pattern-Laserverfahren besteht bislang kein evidenzbasierter Vorteil gegenüber der konventionellen panretinalen Argon-Laserbehandlung.
- Trotz guter Effekte sind retinale Laserbehandlungen mit dauerhaften peripheren Gesichtsfeldausfällen, vermindertem Nachtsehen und einer Verschlechterung eines DMÖ assoziiert.
- Die Phase-II-Studie CLARITY hat für Aflibercept mögliche Vorteile gegenüber panretinaler Fotokoagulation bei PDR gezeigt: signifikant höherer mittlerer Visusgewinn und weniger MÖ zu Woche 52.
- Bei PDR ist eine panretinale Fotokoagulation der peripher ischämischen Areale weiterhin dringlich zu empfehlen, da eine VEGF-Hemmung eine fortgesetzte VEGF-Freisetzung in den Ischämiearealen nicht verhindern kann.
- Anti-VEGF-Therapie kann bei ausgewählten PDR-Patienten (insbesondere mit MÖ) erfolgen, kann allerdings die panretinale Fotokoagulation bei peripherer Ischämie nicht ersetzen (→ Kontrolle!) und erfordert eine konsequente Umsetzung.

REFERENZEN

1. <https://drbarometer.com/evidence/explore-the-data> (Zugriff 01. 06.2021)
2. Wild PS et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012
3. Mohamed Q et al. JAMA 2007;298:902–916
4. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungs-Leitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2015

5. <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/politik/veroeffentlichungen/gesundheitsbericht>
6. Li JQ et al. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35:11–23
7. Antonetti DA et al. *N Engl J Med* 2012;366:1227–1239
8. Leasher JL et al. *Diabetes Care* 2016;39:1643–1649
9. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft und Berufsverband der deutschen Augenärzte (BVA). Stellungnahme zur Therapie des diabetischen Makulaödems. Stand August 2019. <https://www.dog.org/?cat=199> (Zugriff: 01.06.2021)
10. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft und Berufsverband der deutschen Augenärzte (BVA). Ergänzende Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie. Stand November 2019. <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01116-3> (01.06.2021)
11. Brown DM et al. *Ophthalmology* 2013;120:2013–2022
12. Heier JS et al. *Ophthalmology* 2016;123:2376–2385
13. Kim JT et al. *Retina* 2020;40:2226–2231
14. Kovacs K et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:6523–6530
15. Fachinformation Aflibercept
16. Wells JA et al. *Ophthalmology* 2016;123:1351–1359
17. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *N Engl J Med* 2015;372:1193–1203
18. Jampol L et al. *JAMA Ophthalmol* 2016;134. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.3698
19. Cai S, Bressler N. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:636–643
20. Schmidt-Erfurth U et al. *Ophthalmologica* 2017;237:185–222
21. Ziemssen F et al. *Int J Retina Vitreous* 2016;2:16
22. Gonzales VH et al. *Am J Ophthalmol* 2016;172:72–79
23. Ziemssen F et al. *Diabetes Ther* 2018;9:2271–2289
24. Lee J, et al. *Ophthalmology* 2016;123:2368–2375
25. Busch C et al. *Sci Rep* 2019;9:1561
26. Winegarner A et al. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina* 2019;50:69–75
27. Ehlers JP et al. *Am J Ophthalmol* 2021 (in press) <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.11.010>
28. Sun Z et al. *Ophthalmology* 2019;126:1675–1684
29. Sivaprasad Et al. A Phase 3b, Randomized Study Comparing Three Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year of Treatment: Outcomes From the 100-Week VIOLET Study; Presented at the European Society of Retina Specialists (EURETINA) Virtual Meeting, 2–4 October, 2020
30. Baker CW et al. 2019;321:1880–1894
31. Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1976;81:383–396
32. Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1981;88:583–600
33. Solomom SD, et al. *Diabetes Care* 2017;40:412–418.
34. Muqit MM et al. *Arch Ophthalmol* 2010;128:525–533
35. Jain A et al. *Arch Ophthalmol* 2008;126:78–85
36. Sramek C et al. *J Biomed Opt* 2019;14, Article ID: 034007
37. Paulus YM et al. *Eye* 2013;27:995–996
38. Chappelow AV et al. *Am J Ophthalmol* 2012;153:137–142.e2
39. Bressler SB et al. *Ophthalmology* 2017;124:431–439
40. Moutray T et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018: CD012314
41. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmol* 1985;103:1796–1806
42. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Arch Ophthalmol* 2009;127:132–140
43. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Retina* 2011;31:1009–1027
44. Korobelnik J-F et al. *Ophthalmology* 2014;121:2247–2254
45. Brown DM et al. *Ophthalmology* 2015;122:2044–2052
46. Sivaprasad S et al. *Lancet* 2017;389:2193–2203
47. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *JAMA* 2015;314:2137–2146
48. Gross JG et al. *JAMA Ophthalmol* 2018:3255
49. Bressler NM et al. *Retina* 2020 Jun;40:1021–1102

Autoren

Prof. Dr. Antonia Jousen
Direktorin Klinik für Augenheilkunde
CBF und CVK,
Ärztliche Centrumsleitung CC 16
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Dr. med. Georg Spital
Augenzentrum am
St. Franziskus-Hospital Münster
Hohenzollernring 74
48145 Münster

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: Bill Oxford – istockphoto.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Wie viele Patienten erhalten nach Neufeststellung eines Diabetes mellitus eine augenärztliche Untersuchung nach etwa zweijähriger Erkrankungsdauer?

- Keine
- Alle
- Etwa ein Achtel
- Etwa die Hälfte
- Mehr als Dreiviertel

? Beenden Sie den Satz korrekt: Kortikosteroide gehen mit einer längeren Wirkdauer einher und ...

- ... sind daher das Mittel der ersten Wahl bei DR und DMÖ.
- ... sind nicht zur Behandlung von DMÖ zugelassen.
- ... sind nur zur Behandlung von jungen, phaken Patienten mit Glaukom zugelassen.
- ... sollten aufgrund ihrer längeren Wirkdauer vor allem bei Patienten mit mangelnder Adhärenz implantiert werden.
- ... sind durch ihre lokalen Nebenwirkungen eingeschränkt in ihrer Indikation, erfordern regelmäßige Augeninnendruckkontrollen und stellen keine empfohlene Ausweichmöglichkeit bei mangender Adhärenz dar.

? Worauf ist laut aktueller Stellungnahme der ophthalmologischen Fachgesellschaften beim Beginn einer indizierten Anti-VEGF-Therapie beim DMÖ zu achten?

- Wie bei der AMD ist initial ein fixes „Upload“ mit drei monatlich aufeinanderfolgenden Injektionen empfohlen.
- Im gesamten ersten Behandlungsjahr sollten monatliche fixe Injektionen erfolgen.
- Es sollte ein intensiver Therapiestart mit sechs monatlich aufeinanderfolgenden Injektionen erfolgen.
- Bei DMÖ ist nur eine einmalige Anti-VEGF-Injektion erforderlich.
- Nach dem Beginn kann der Patient die Therapie selbst zu Hause durchführen.

? Welche Aussage zur DMÖ-Therapie im klinischen Alltag ist gemäß den Ergebnissen der Real-World-Studie OCEAN falsch?

- Im Mittel werden im klinischen Alltag nur 4,4 Injektionen im ersten Jahr verabreicht (gegenüber acht bis zehn Injektionen in klinischen Studien).
- Im Verlauf von zwei Jahren gehen etwa 40 % der Patienten mit Anti-VEGF-Therapie „verloren“.
- Visussteigerungen werden hier im Mittel nur bis zum dritten Monat festgestellt (gegenüber Visusgewinnen bis zu Monat 12 in klinischen Studien).
- Der mittlere Buchstabengewinn am Ende des ersten Jahres fiel etwa halb so hoch aus wie in der Protokoll-T-Studie.
- Auch im klinischen Alltag werden vergleichbar gute Ergebnisse wie in den klinischen Zulassungsstudien regelmäßig erzielt.

? Was ist bei Augen mit schlechtem Ausgangsvisus ($\leq 0,4$) hinsichtlich der Wirkstoffwahl zu bedenken?

- Nichts Besonderes
- Es gibt Hinweise für ein relativ schlechteres Ansprechen auf Bevacizumab gegenüber Aflibercept.
- Mit der doppelten Dosis von Bevacizumab werden signifikant bessere Ergebnisse erzielt als mit Ranibizumab und Aflibercept.
- Intravitreale Kortikosteroidimplantate erzielen bessere Ergebnisse als Anti-VEGF-Wirkstoffe und eignen sich daher für junge Patienten.
- Bei schlechtem Ausgangsvisus sollte von Beginn an eine Kombinationstherapie erfolgen.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Therapie ist bei DMÖ mit fovealer Beteiligung *ohne* Visusminderung zu erwägen?

- Die Behandlung mit einem Fluocinolon-Implantat
- Es sollte sofort eine panretinale Laserfotokoagulation erfolgen.
- Es sollte sofort eine monatliche Anti-VEGF-Therapie begonnen werden.
- Es muss gar nichts getan werden.
- Eine sofortige Anti-VEGF-Therapie ist nicht unbedingt erforderlich, aber regelmäßige Kontrollen sind notwendig.

? Beenden Sie den Satz korrekt: Eine panretinale Laserfotokoagulation ...

- ... reduziert das Risiko eines Sehverlustes bei Patienten mit PDR mit hohem Risiko sowie in einigen Fällen mit schwerer nicht proliferativer DR deutlich.
- ... sollte nur bei DMÖ mit fovealer Beteiligung erfolgen.
- ... ist ausschließlich zur Behandlung der nicht proliferativen DR indiziert.
- ... ist nicht mehr „State-of-the-Art“.
- ... sollte niemals mit dem Argon-Laser, sondern ausschließlich mit moderneren Pattern-Lasersystemen erfolgen.

? Was hat die CLARITY-Studie bei Patienten mit PDR ohne DMÖ zum Einsatz von Aflibercept im Vergleich zur panretinalen Laserfotokoagulation ergeben?

- Bei Patienten mit PDR sollte grundsätzlich keine Anti-VEGF-Therapie erfolgen.
- Aflibercept ist einer panretinalen Laserfotokoagulation im Untersuchungszeitraum unterlegen.
- Unter Aflibercept wurden zu Woche 52 signifikant bessere mittlere Visusgewinne und signifikant seltener ein MÖ beobachtet.
- Unter Aflibercept wurde eine Regression aktiver Proliferationen beobachtet, allerdings kam es zur Entwicklung ausgeprägter, visusmindernder MÖ.
- Aflibercept und panretinale Laserfotokoagulation erzielten zu Woche 52 vergleichbare Ergebnisse.

? Worauf ist bei einer Anti-VEGF-Therapie bei Patienten mit PDR zu achten?

- Monatliche Injektionen für mindestens drei Jahre sind obligat.
- Es sollte grundsätzlich keine Anti-VEGF-Therapie bei PDR erwogen werden.
- Es sollten maximal drei Anti-VEGF-Injektionen erfolgen.
- Konsequente Umsetzung und unbedingt Kontrolle ischämischer Areale und ggf. Durchführung einer panretinalen Laserfotokoagulation
- Bei der PDR-Therapie sollte je Injektion nur die halbe Dosis des jeweiligen Anti-VEGF-Wirkstoffes verabreicht werden.

? Welche Aussage hinsichtlich einer Behandlung von Patienten mit PDR ist *falsch*?

- Bei PDR ist eine panretinale Fotokoagulation der peripher ischämischen Areale weiterhin empfohlen.
- Anti-VEGF-Therapie kann bei ausgewählten PDR-Patienten (insbesondere mit MÖ) erfolgen und erfordert eine konsequente Umsetzung und gute Therapieadhärenz.
- Durch Implantation von Kortikosteroiddepotimplantaten können/kann eine Laserfotokoagulation und/oder Anti-VEGF-Therapie vermieden werden.
- Anti-VEGF-Therapie kann bei konsequenter Umsetzung zur Regression der Proliferationen führen und einer Ödembildung vorbeugen.
- Eine Anti-VEGF-Injektion am Tag vor einer geplanten Vitrektomie kann die Präparation von Membranen erleichtern und das Risiko postoperativer Blutungskomplikationen senken; eine intraoperative Laserfotokoagulation ischämischer Areale ist hierbei empfohlen.