



Stellenwert intravitrealer Steroide beim Management des diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Prof. Dr. Nicolas Feltgen, Basel (Schweiz)

Zusammenfassung

Knapp ein Viertel der Patienten mit Diabetes mellitus entwickelt nach 20 Jahren ein diabetisches Makulaödem (DMÖ) – einer der Hauptgründe für ausgeprägte Visusminderungen bei Menschen im erwerbsfähigen Alter. Bei rascher und konsequenter Therapie können die Seh- und Lebensqualität vieler Betroffener langfristig erhalten werden. Da entzündliche Mechanismen eine Schlüsselrolle spielen, gewinnt neben der Anti-VEGF-Therapie (VEGF, „vascular endothelial growth factor“) zunehmend auch die intravitreale Kortikosteroidtherapie an Relevanz.

Erfahren Sie hier, welche Therapieoptionen bei DMÖ bestehen, wann der Einsatz von Kortikosteroiden vorteilhaft sein kann und welche Effekte mit lang wirksamen Kortikosteroiden im klinischen Alltag erreicht werden können.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Bedeutung entzündlicher Mechanismen bei DMÖ,
- ✓ verfügbare Therapieoptionen und deren Effekte,
- ✓ mögliche Biomarker für Entzündung, Chronizität und Visusprognose,
- ✓ mögliche Effekte lang wirksamer Kortikosteroide auf Befundstabilität und Behandlungslast.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download 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 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Fortbildungspartner

Alimera Sciences Ophthalmologie GmbH



DIABETES IST AUF DEM VORMARSCH

Weltweit stellt Diabetes mellitus eine der größten Herausforderungen für die Gesundheitssysteme dar – und die Anzahl der Betroffenen wird weiter steigen: Für Europa rechnet die International Diabetes Federation (IDF) bis 2045 mit einem Anstieg um 13 % auf 69 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus [1]. Derzeit liegt Deutschland im europäischen Vergleich weit vorn und weist die dritthöchste Anzahl an Erwachsenen (20 bis 79 Jahre) mit Diabetes innerhalb der IDF-Region Europa auf, die 60 Länder und Regionen umfasst [1]. Erhebungen der Deutschen Diabetischen Gesellschaft zufolge waren in Deutschland im Jahr 2022 etwa 8,7 Millionen Menschen von Diabetes betroffen, wobei zusätzlich von einer hohen Dunkelziffer von etwa zwei Millionen Menschen auszugehen ist, die nichts von ihrer Erkrankung wissen [2]. Auch in Deutschland ist die Zahl der Fälle stark ansteigend: ca. 565.000 GKV-Versicherte (GKV, Versicherte der gesetzlichen Krankenkassen) erhalten jährlich die Diagnose Typ-II-Diabetes [2].

DIABETISCHES MAKULAÖDEM – HÄUFIGSTE URSCHE FÜR SEHVERSCHLECHTERUNG

Ein Diabetes mellitus hat auch für das Auge weitreichende Folgen, da sich mikrovaskuläre Veränderungen manifestieren und zu okulären Komplikationen führen können. Systematische Literaturrecherchen zur Inzidenz und Prävalenz in Europa lassen erwarten, dass die Zahl der Menschen mit diabetischen Augenerkrankungen von aktuell 6,4 Millionen bis zum Jahr 2050 auf 8,6 Millionen zunehmen wird – und Schätzungen zufolge wird knapp ein Drittel dieser Patienten eine engmaschige Überwachung und/oder Behandlung benötigen [3] (Abb. 1). Eine der häufigsten mikrovaskulären okulären Komplikationen ist die diabetische Retinopathie (DR), von der weltweit etwa 35 % der Menschen mit Diabetes mellitus betroffen sind [4, 5]. Im Verlauf einer DR kann außerdem in jedem Stadium ein diabetisches Makulaödem (DMÖ) auftreten und das Sehvermögen bedrohen. Nach Angaben der Barometer-Umfrage haben etwa 23 % der Patienten mit Diabetes mellitus nach mindestens 20 Jahren Krankheitsdauer ein DMÖ entwickelt [6]. Damit ist das DMÖ eine der häufigsten Ursachen für schwerwiegende Sehbeeinträchtigung und Erblindung bei Menschen im Erwerbsalter in der westlichen Welt [7].

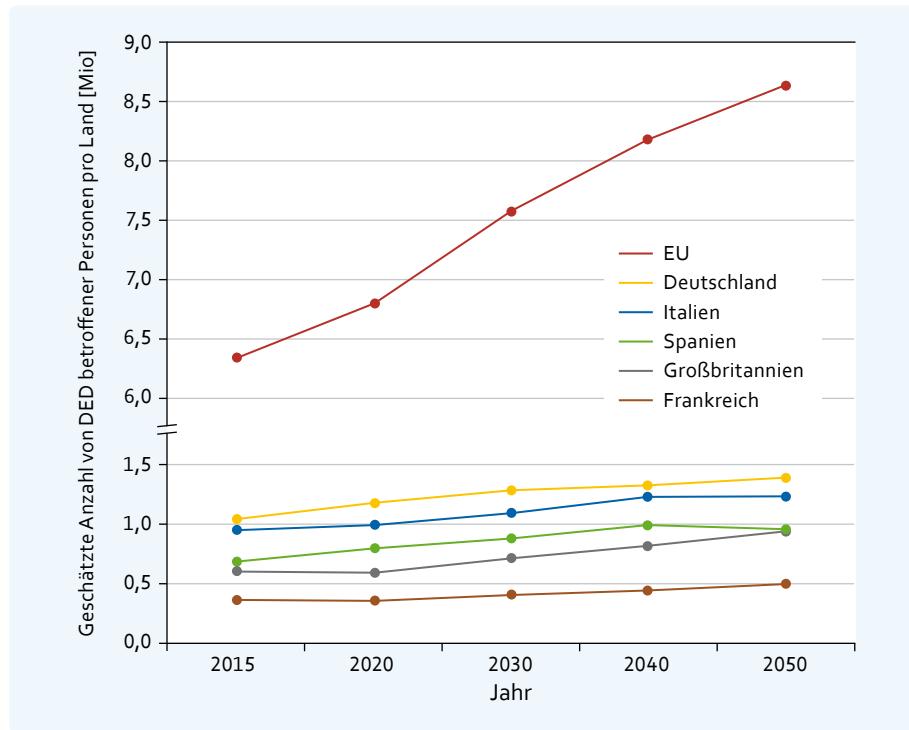


Abbildung 1

Es wird erwartet, dass die Zahl der Patienten mit diabetischen Folgerkrankungen des Auges (DED, diabetic eye disease) in Europa bis 2050 auf 8,6 Millionen ansteigen wird. Daten nach [3]

HOHE BEHANDLUNGSLAST DER PATIENTEN – BEI THERAPIEWAHL BEDENKEN

Die heute zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Behandlung eines DMÖ sind exzellent und bieten eine umfangreiche Palette aus intravitrealen Injektionstherapien mit verschiedenen Anti-VEGF-Wirkstoffen (VEGF, „vascular endothelial growth factor“) oder intravitrealen Kortikosteroiden sowie Lasertherapien [8]. Bei der Auswahl der im individuellen Fall bestmöglichen Therapie spielt auch deren Auswirkung auf die Lebensqualität des Patienten eine wichtige Rolle. Eine intensive Injektionsbehandlung kann für die Patienten oftmals eine große Belastung darstellen, wie eine europäische Umfrage unter 131 Patienten zeigt [9] (Abb. 2): Im Mittel dauerte jeder Termin für eine intravitrale Injektion (einschließlich Anfahrtszeit) 4,5 Stunden, sodass sich die Gesamtbelastung durch Arzttermine über einen Zeitraum von sechs Monaten auf 20 Stunden belief. Dies bedeutet eine erhebliche zeitliche Belastung für die Patienten und kann die Einhaltung der Termine erschweren. Tatsächlich mussten 53 % der berufstätigen Patienten pro Termin mindestens einen Tag freinehmen, und 71 % der Patienten benötigten die Hilfe einer Begleitung (etwa 6,3 Stunden pro Injektion).

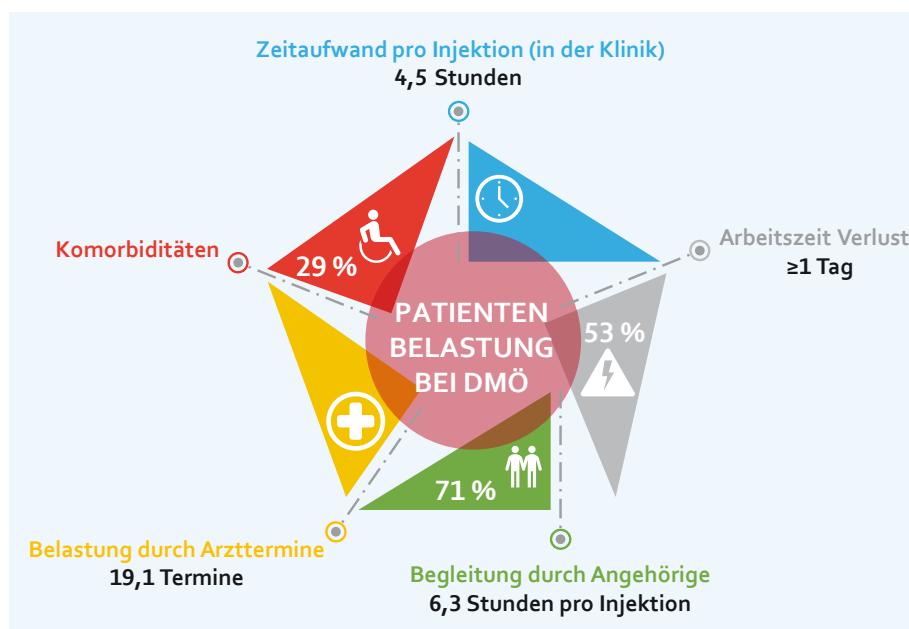


Abbildung 2
Belastung von Patienten mit DMÖ durch eine intensive intravitreale Injektionstherapie. Daten nach [9]

INJEKTIONSTHERAPIE UND WOHLBEFINDEN – WÜNSCHE DER PATIENTEN

Zusätzlich zur zeitlichen Belastung fühlen sich viele Patienten auch in ihrem emotionalen Wohlbefinden und in ihrer Lebensqualität durch die Injektionstherapie beeinträchtigt [9]. So gaben drei Viertel der Patienten an, Angst vor ihrem letzten Injektionstermin gehabt zu haben, und bei über der Hälfte der Patienten trat diese bereits mindestens zwei Tage vor dem Termin auf. Viele Patienten fühlten sich angespannt vor der letzten Injektion und konnten kaum an etwas anderes denken (Abb. 3). Auch Schlafstörungen, Unausgeglichenheit und nachlassende Konzentration wurden von einigen Patienten berichtet. Entsprechend war auch die von den Patienten am häufigsten gewünschte Behandlungsverbesserung, das gleiche Sehergebnis mit weniger Injektionen und weniger Terminen zu erzielen.

ENTZÜNDUNG ALS SCHLÜSSELFATOR – DUALE WIRKUNG DER STEROIDE

In den letzten Jahren sind vermehrt Zusammenhänge zwischen Diabetes und einer hohen entzündlichen Aktivität beschrieben worden [10, 11]. So liegt bei Patienten mit Diabetes eine Reihe von Entzündungsparametern permanent erhöht vor, und

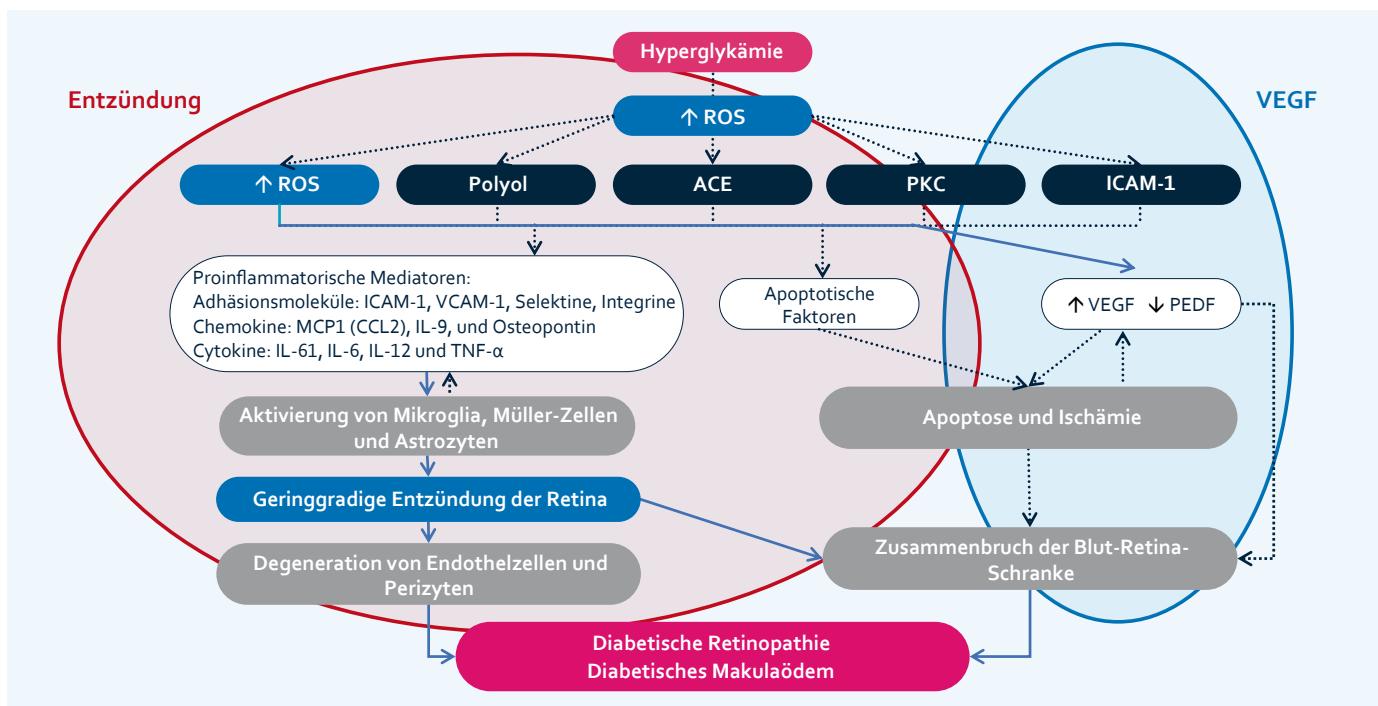


Abbildung 3
Auswirkungen der Angst vor
Injektionen und gewünschte
Verbesserungen im Behandlungs-
alltag bei Patienten mit DMÖ.
Daten nach [9]

der Schweregrad der DR korreliert mit den erhöhten Werten von Entzündungsmediatoren im Kammerwasser. Auch bei der Entstehung eines DMÖ, das auf einem komplexen, multifaktoriellen Geschehen beruht, spielen nach aktuellem Kenntnisstand entzündliche Prozesse eine zentrale Rolle und stellen ein wichtiges therapeutisches Ziel dar [12, 13] (Abb. 4). So kommt es infolge diabetesbedingter Gefäßveränderungen zunächst zu einer verminderten Durchblutung, was wiederum einen Anstieg verschiedener Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren in der Retina zur Folge hat. In der Folge wird die Blut-Retina-Schranke geschwächt, sodass Flüssigkeit aus den Gefäßen in die Netzhaut austreten kann. Darüber hinaus kommt es zu einer Störung der Kalium-Wasser-Kanäle in den Müller-Zellen, sodass auch der Abtransport der Flüssigkeit aus diesen Zellen nicht mehr adäquat reguliert wird und es zum Ödem kommt [14]. Während Anti-VEGF-Therapien zwar die VEGF-Expression senken, aber nur einen geringen Einfluss auf Entzündungsmediatoren und die Funktion der Müller-Zellen haben, wirken Steroide breiter: Sie reduzieren entzündliche Prozesse und unterstützen die Regeneration der Müller-Zellen. Dadurch tragen sie sowohl zur Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke als auch zu einem verbesserten Flüssigkeitsabtransport aus der Retina bei [12, 14].

THERAPIEZIELE UND -EMPFEHLUNGEN

Die Behandlung von Patienten mit DMÖ zielt im Wesentlichen darauf ab, das Ödem auszutrocknen, den Visus der Betroffenen zu verbessern oder langfristig zu stabilisieren, Rezidive zu verhindern und dabei gleichzeitig die Belastung der Patienten, etwa durch eine hohe Injektionsfrequenz oder durch Nebenwirkungen, möglichst gering zu halten [8, 15]. Dazu steht heute – wie bereits beschrieben – eine große Bandbreite an Optionen zur Verfügung. Liegt ein DMÖ mit fovealer Beteiligung und Visusbeeinträchtigung vor, so werden üblicherweise regelmäßige intravitreale Anti-VEGF-Injektionen verabreicht. Wichtig für den Therapieerfolg ist dabei ein früher und intensiver Therapiebeginn sowie eine anhaltend konsequente Therapie [8]. Sprechen die Patienten gut auf diese Behandlung an, so können die Injektionsintervalle im weiteren Verlauf ausgedehnt und so die Behandlungslast verringert werden. Da allerdings nicht alle DMÖ-Patienten ausreichend auf eine Anti-VEGF-Therapie ansprechen [16], kann bei fehlender Visusverbesserung oder unzureichender Befundstabilisierung ein Wechsel zu einer intravitrealen Kortikosteroidtherapie sinnvoll sein.



ANTI-VEGF-WIRKSTOFFE – GUTER VISUSERHALT, HOHE BEHANDLUNGSFREQUENZ

Inzwischen stehen verschiedene Anti-VEGF-Präparate zur Verfügung, darunter auch Wirkstoffe mit verlängerter Wirkdauer sowie Biosimilars. In randomisiert kontrollierten Studien erreichen Patienten bei Behandlung mit Anti-VEGF-Wirkstoffen im Mittel einen guten Visuserhalt oder sogar eine Besserung ihres Sehvermögens [17–22]. Dabei bieten moderne Anti-VEGF-Wirkstoffe vielen Patienten die Aussicht auf längere Intervalle und eine reduzierte Behandlungslast [21, 22]. Aber auch unter manchen lang wirksamen Anti-VEGF-Wirkstoffen zeigt sich im Mittel noch ein „Sägezahnmuster“ der Netzhaut, d. h. eine fortwährende Ab- und Zunahme der Netzhautdicke [21]. Große Schwankungen der Netzhautdicke können im Verlauf zu schlechteren Visusergebnissen führen, wie eine Analyse von >1100 Augen der Protocol-T- und Protocol-V-Studien zeigt [23]. Im klinischen Alltag bleiben die Ergebnisse mit Anti-VEGF-Wirkstoffen zudem oftmals hinter denen aus randomisiert kontrollierten Studien zurück, wobei Unterbehandlung ein häufiger Grund ist [24]. Versorgungsdaten aus den USA zeigen, dass sich nur bei den Patienten, die im Mittel fünf oder mehr Anti-VEGF-Injektionen jährlich erhielten, der Visus über einen langen Zeitraum stabilisieren ließ [25]. Allerdings brachen 52 % der Patienten mit DMÖ die Anti-VEGF-Behandlung bereits nach durchschnittlich sechs Monaten wieder ab [25]. Und auch wenn etwa ein Drittel die Therapie wieder aufnahm, so gefährden diese Behandlungsunterbrechungen langfristig doch die Sehschärfe und erhöhen das Risiko für eine Progression der Erkrankung [26].

PERSISTIERENDES DMÖ BEI 30 BIS 65 % DER PATIENTEN

Zudem sprechen selbst in den randomisiert kontrollierten Studien nicht alle Patienten mit DMÖ gleichermaßen gut auf die Anti-VEGF-Therapie an. Im Gegenteil: Etwa 50 % der Patienten weisen trotz strenger Behandlungsschemata nach zwölf Monaten noch intraretinale Flüssigkeit in der optischen Kohärenztomografie (OCT) auf [17, 22, 27–32]. Auch aus dem Praxisalltag ist bekannt, dass einige Patienten mit DMÖ „einfach nicht trocken“ werden. Eine nachträgliche Analyse der Protocol-T-Studie zeigt, dass ein gewisser Anteil der Patienten mit DMÖ unzureichend oder nur stark verzögert auf die Anti-VEGF-Behandlung anspricht: Selbst nach intensiver

Abbildung 4

Pathogenese des DMÖ – Rolle der Entzündung vs. VEGF. Daten nach [12]

Abkürzungen
 ACE = Angiotensin converting enzyme
 ICAM = intrazelluläres Adhäsiomolekül
 IL = Interleukin
 MCP1 = Monocyte Chemoattractant Protein-1, auch bekannt als CCL2
 PEDF = Pigment Epithelium-Derived Factor
 PKC = Phosphokinase C
 ROS = reaktive Sauerstoffspezies
 TNF = Tumornekrosefaktor
 VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Behandlung mit sechs monatlichen Injektionen weisen je nach Wirkstoff 30 bis 65 % der Patienten weiterhin ein persistierendes DMÖ auf [33]. Auch unter den kürzlich eingeführten Anti-VEGF-Wirkstoffen mit längerer Wirkdauer scheint ein gewisser Anteil der Patienten weiterhin intraretinale Flüssigkeit aufzuweisen [34, 35, 36]. Anhaltende oder wiederkehrende Entzündungszustände werden mit strukturellen und funktionellen Veränderungen der Netzhaut in Verbindung gebracht, die wiederum zu fortschreitenden Schäden und schließlich zu einem irreversiblen Verlust der Sehkraft führen können (● Abb. 5) [37, 38].

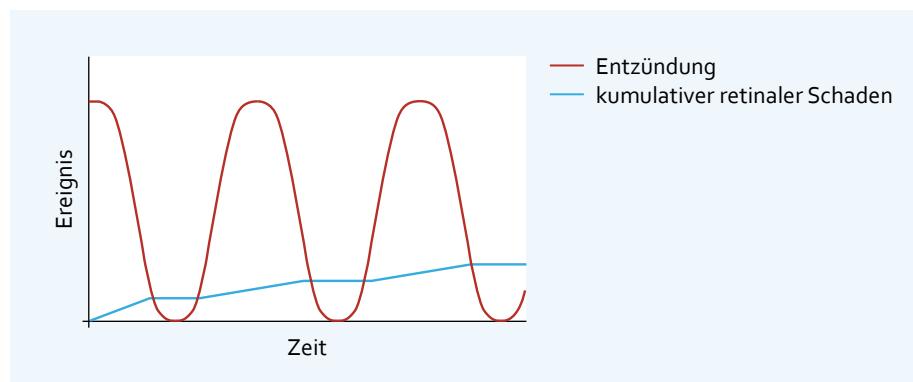


Abbildung 5

Anhaltende oder wiederkehrende Entzündungszustände können einen kumulativen Netzhautschaden zur Folge haben. Daten nach [37]

KORTIKOSTEROIDE ADRESSIEREN MULTIFAKTORIELLE PATHOGENESE DES DMÖ

Insgesamt ist somit festzuhalten, dass die Anti-VEGF-Therapie in der Regel als First-Line Behandlung bei DMÖ eingesetzt wird und ein rasches Ansprechen sowie gute anatomische und funktionelle Ergebnisse bei geringer Komplikationsrate liefert. Zu den Nachteilen der Anti-VEGF-Therapie zählen allerdings, dass die entzündliche Komponente des DMÖ nicht beeinflusst wird und ein hoher Anteil der Patienten nicht ausreichend anspricht. Zudem sind aufgrund der begrenzten Wirkdauer wiederholte Injektionen notwendig, was mit einer hohen Therapiebelastung verbunden ist. Dies kann die Therapieadhärenz beeinträchtigen und zu Unterbehandlung führen – ein möglicher Grund dafür, dass die Ergebnisse aus randomisierten Studien im klinischen Alltag häufig nicht erreicht werden. Wie bereits beschrieben, wird das pathogenetische Geschehen bei DMÖ nicht nur durch VEGF, sondern auch durch verschiedene weitere Entzündungsfaktoren aufrechterhalten und vorangetrieben, wobei mit zunehmender Krankheitsdauer der Einfluss der Inflammation auf die Erkrankung zu steigen scheint [39, 40, 41] (● Abb. 6). Untersuchungen zeigen, dass die Konzentration verschiedener Entzündungsmarker im Kammerwasser mit dem Schweregrad der DR und mit der Ausprägung des DMÖ korreliert [39, 42, 43]. So stieg etwa bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Konzentration von Entzündungsmediatoren wie z. B. IL-6 und IL-8 im Kammerwasser mit zunehmendem Schweregrad der DR an, während sich die VEGF-Konzentration mit

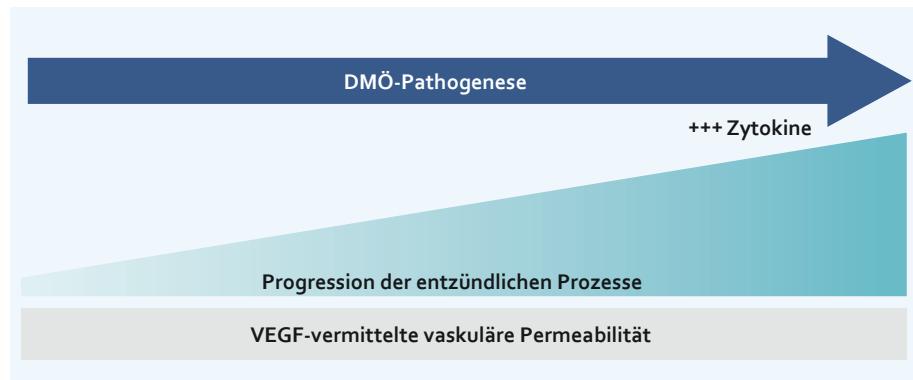


Abbildung 6

Zunehmender Einfluss von Entzündungsprozessen im Verlauf der DMÖ-Pathogenese. Daten nach [39, 40, 41]

unterschiedlichem Schweregrad nicht signifikant veränderte [39]. Im Vergleich zur Anti-VEGF-Therapie beeinflussen Kortikosteroide die inflammatorische Komponente der Erkrankung umfassender, indem sie auf multiple Entzündungsmediatoren wirken [44]. So wurde unter Kortikosteroidtherapie die Kammerwasserkonzentration sowohl von VEGF als auch von verschiedenen Entzündungsmediatoren signifikant reduziert, wohingegen unter Anti-VEGF-Therapie nur die VEGF-Werte signifikant gesenkt wurden [44].

KORTIKOSTEROIDE RECHTZEITIG ERWÄGEN

Daher kann insbesondere bei stärkeren inflammatorischen oder chronischen Verläufen eines DMÖ ein zeitnäher Wechsel auf eine Behandlung mit Kortikosteroiden für die Patienten eine echte Chance darstellen, da Kortikosteroide einen multifaktoriellen Wirkansatz entfalten und mehrere Ziele adressieren, während eine Anti-VEGF-Therapie vorwiegend auf die Senkung der VEGF-Spiegel abzielt [13, 44–47]. Ein aktuelles Konsensuspapier sowie auch ein Expertenkonsortium der EURETINA empfehlen, bei unzureichender Visusbesserung bereits nach drei bis sechs Anti-VEGF-Injektionen auf eine Kortikosteroidtherapie umzustellen und diese bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko oder mit einem Risiko für unzureichende Adhärenz bereits als Erstlinientherapie zu erwägen [48, 49]. Zudem wurden in den letzten Jahren verschiedene morphologische Merkmale in der OCT identifiziert, die als Biomarker Hinweise auf Inflammation, Chronizität und Prognose liefern und so eine wichtige Unterstützung bei der Wahl der Therapie und für die Abschätzung des Behandlungsbedarfes bieten [45, 46, 47, 50–53].

BIOMARKER FÜR ENTZÜNDUNG

So gelten viele hyperreflektive Foci (HRF), d. h. kleine scharf begrenzte, punktförmige Läsionen mit hoher reflektiver Dichte, als Biomarker für Inflammation [50, 52] (● Tab. 1). Sie können auf eine eher schlechtere Prognose und erhöhten Behandlungsbedarf hindeuten, und einige Studien empfehlen daher bei deren gehäuftem Auftreten den Einsatz von Kortikosteroiden. Ebenso scheint subretinale Flüssigkeit (SRF) mit verstärkter Inflammation einherzugehen, sodass bei deren Vorliegen der Einsatz von Kortikosteroiden ebenfalls als vorteilhaft erachtet wird [46, 47, 49, 51, 52]. Auch wenn eine Desorganisation innerer Netzhautschichten (DRIL) unter initialer Anti-VEGF-Therapie bestehen bleibt, sollte ein frühzeitiger

Tabelle 1

OCT-Biomarker für Inflammation, Chronizität und Visusprognose bei DMÖ und Hinweise zur Therapiewahl. Daten nach [46, 47, 50, 53]

	Inflammationsmarker	Prognose	Chronizitätsmarker	Prädiktor für Ansprechen auf Steroide	Kandidat für 1 st -Line Steroide
SRF	JA	+/- (abhängig von zeitlichem Verlauf, weitere Biomarker)	NEIN	JA	JA
Zysten	NEIN (stärkerer entzündlicher Anteil bei Zysten mit hyperreflektivem Material)	+/- (abhängig von Anzahl, Größe, Lage und Chronizität)	JA (große Zysten)	JA (intraretinale inflammatorische Zysten)	JA
HRF	JA	–	JA	JA	JA
DRIL	NEIN	–	JA	NEIN	NEIN (bei fehlender Verbesserung von DRIL unter anti-VEGF kann Wechsel auf Steroide sinnvoll sein)
CMT	NEIN	– (v. a. bei fehlender Abnahme nach Therapiestart)	NEIN	NEIN	JA (in Fällen mit hohem gesamten Makulavolumen)

Switch auf Kortikosteroide erwogen werden, da diese als Marker für Chronizität und eine tendenziell schlechtere funktionelle Prognose gelten [46, 50–52]. Des Weiteren werden große intraretinale Zysten (IRC, >250 µm Durchmesser) als Hinweis für ein chronisches DMÖ gewertet, wobei angenommen wird, dass Patienten mit chronischen Ödemen stärker von intravitrealen Steroiden als von Anti-VEGF profitieren [46, 47, 50–52]. Demgegenüber liefert die zentrale Netzhautdicke keine Aussagen zur inflammatorischen Aktivität, zur Chronizität oder zur Prognose [50, 51].

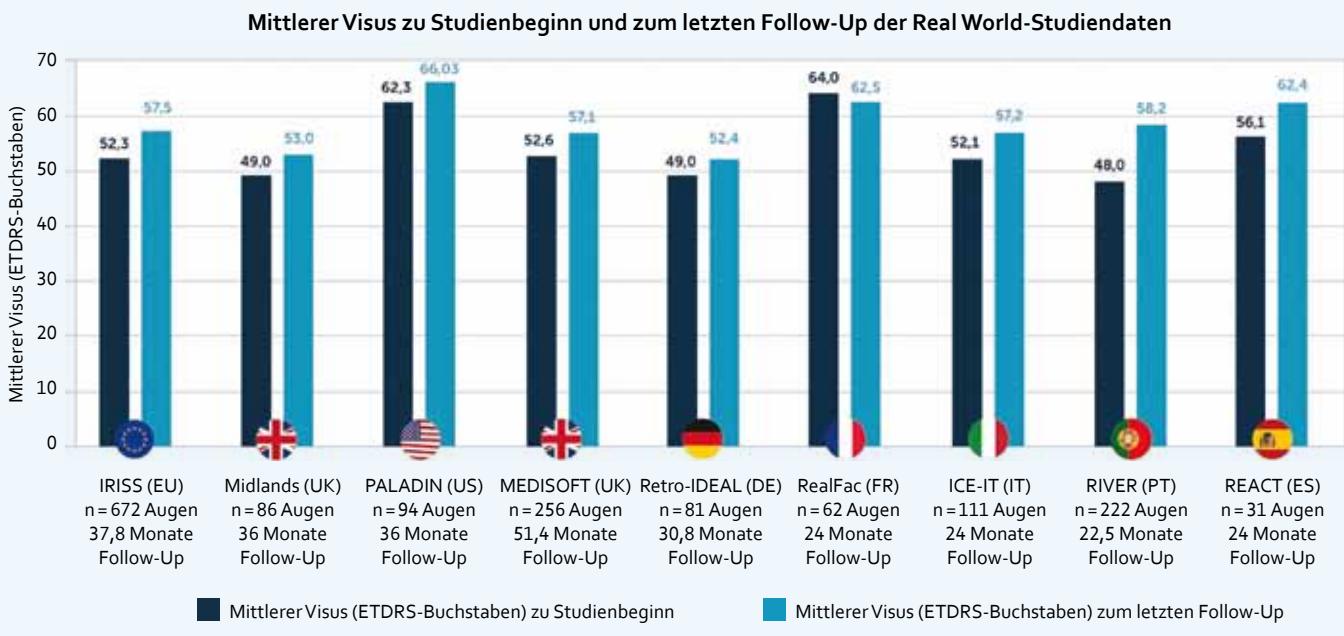
UMFASENDE ERFAHRUNG ZUR LANG WIRKSAMEN KORTIKOSTEROID-THERAPIE

In Deutschland sind zur Behandlung von Patienten mit DMÖ mit Dexamethason und Fluocinolonacetonid (FAc) zwei intravitreale Kortikosteroidimplantate zugelassen, die sich hinsichtlich Wirkstoff(-menge), Pharmakokinetik und Behandlungsfrequenz unterscheiden [54, 55]. Das Dexamethason-Implantat enthält 700 µg Wirkstoff und setzt diesen über etwa sechs Monate (mit einem maximalen Spiegel nach sechs Wochen) frei [56], wobei das Implantat im klinischen Alltag meist für drei bis vier Monate wirksam ist [57]. Das FAc-Implantat gibt 190 µg Fluocinolonacetonid kontinuierlich über bis zu drei Jahre in einer Dosis von 0,2 µg/Tag ab und kann so lang wirksame Effekte entfalten. Eine aktuelle Übersichtsarbeit fasst die umfangreichen Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit des FAc-Implantates bei Patienten mit DMÖ aus randomisiert kontrollierten Studien sowie zahlreichen Real-World-Studien aus verschiedenen Ländern zusammen [58]. Die Daten zeigen, dass mit dem FAc-Implantat im klinischen Alltag vergleichbare visuelle und anatomische Ergebnisse wie in randomisiert kontrollierten Studien erzielt werden, bei gleichzeitig besseren Sicherheitsergebnissen. So erreichten die Patienten im klinischen Alltag, bei denen das FAc-Implantat gemäß Indikation meist als Zweit- oder Drittlinienbehandlung eingesetzt wurde und die daher meist intensiv vorbehandelt waren, über zwei Jahre oder länger eine deutliche Reduktion des Ödems sowie eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung ihres Sehvermögens (Abb. 7). Zudem deuten die Erfahrungen aus dem klinischen Alltag darauf hin, dass das FAc-Implantat im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien seltener zu Komplikationen im Zusammenhang mit dem Augeninnendruck (IOD) führt. Die meisten Fälle mit IOD-Anstieg ließen sich in der Regel mit medikamentöser Behandlung gut

Abbildung 7

Überblick über die mittlere Sehschärfe zu Baseline und beim letzten Nachuntersuchungstermin nach FAc-Injektion aus verschiedenen Real-World-Studien.

Daten nach [58]



kontrollieren. Dennoch ist es wichtig, Patienten über einen möglichen IOD-Anstieg zu informieren und den IOD nach FAc-Implantation regelmäßig zu kontrollieren. Gleichzeitig zeigten die Studien einheitlich, dass ein Teil der Patienten nach FAc-Injektion über einen langen Zeitraum (≥ 2 Jahre) keine zusätzlichen intravitrealen Injektionen benötigte – wodurch letztlich die Gesamtbelastung durch die Behandlung erheblich verringert wird, was gerade für Patienten mit Diabetes mellitus eine deutliche Erleichterung darstellen kann [9, 58].

EIN FALL AUS DEM KLINISCHEN ALLTAG

Auch ein Fall aus unserer Klinik zeigt, welche Möglichkeit das FAc-Implantat bietet, bei DMÖ gute funktionelle und morphologische Ergebnisse zu erzielen und bei hoher Befundstabilität gleichzeitig die Behandlungslast zu reduzieren. Eine Patientin mit bilateralem DMÖ hatte in beiden Augen bereits mehrfache Laserbehandlungen sowie eine intensive intravitreale Injektionstherapie erhalten (zwölf Anti-VEGF-/zwei Triamcinolon-Injektionen im rechten Auge; neun Anti-VEGF-/eine Triamcinolon-Injektionen im linken Auge). Dennoch konnte das Ödem nicht kontrolliert werden, und der Visus war entsprechend beeinträchtigt. Die Patientin, die für alle Termine eine Begleitung benötigte und zudem eine lange Anreise hatte, wurde langsam behandlungsmüde und erwog einen Therapieabbruch. Nach FAc-Injektion trat eine anhaltende Verbesserung der Morphologie ein. Knapp ein Jahr später war der Visus (Dezimal) von 0,6 auf 0,8 angestiegen, die Patientin war durch die deutlich geringere Behandlungsfrequenz sehr glücklich. Nach etwa zwei Jahren hatte die intraretinale Flüssigkeit bei gleichzeitiger Visusverschlechterung wieder zugenommen. Die daraufhin verabreichte zweite FAc-Injektion führte erneut zur Ödemreduktion und einem Visusanstieg auf 0,9 Dezimal. Insgesamt konnte so im linken Auge im Verlauf von vier Jahren mit zwei Injektionen das Ödem anhaltend reduziert und der Visus deutlich verbessert werden (Abb. 8). Auch im rechten Auge war zwei Jahre nach FAc-Injektion das Ödem vollständig resorbiert und der Visus von 0,6 auf 1,0 gestiegen.

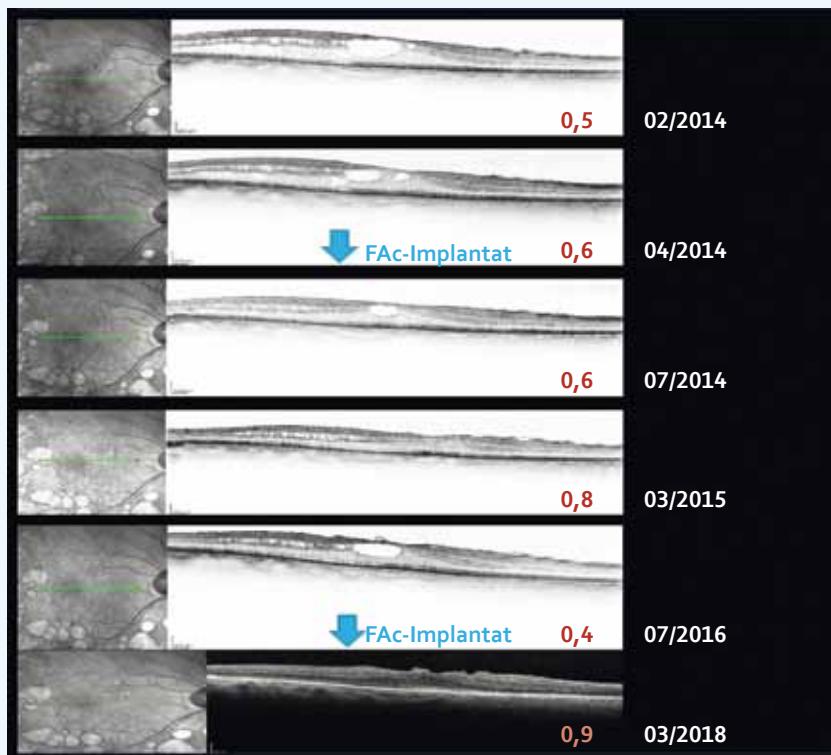


Abbildung 8
Fall einer Patientin mit DMÖ unter FAc-Therapie
(Bilder mit freundlicher Genehmigung von Prof. N. Feltgen, Basel)

NEW DAY: LANG WIRKSAMES FAc-IMPLANTAT BEI FRÜHEM DMÖ

Erste Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studie NEW DAY in den USA legen nun nahe, dass das FAc-Implantat auch schon bei therapienavivem, frühem DMÖ eine gute Therapieoption darstellen kann. Die Studie untersuchte den Einsatz des FAc-Implantates bei 300 Patienten über 18 Monate im Vergleich zu Aflibercept 2 mg [59, 60]. In der Initialphase wurden im Verum-Arm eine FAc-Injektion sowie vier monatliche Sham-Injektionen verabreicht, im Kontrollarm fünf monatliche Injektionen Aflibercept 2 mg. Anschließend konnte bei Bedarf (monatliche Kontrollen) in beiden Armen eine zusätzliche Anti-VEGF-Injektion gegeben werden. Die vorläufigen Ergebnisse des Gesamtanalysesets („intention to treat“, ITT) ergaben keine signifikanten Unterschiede in der mittleren Anzahl notwendiger zusätzlicher Injektionen zwischen beiden Behandlungsarmen. Gleichwohl ist hervorzuheben, dass im FAc-Arm die Gesamtzahl intravitrealer Injektionen im Vergleich zum Aflibercept-Arm in klinisch relevantem Umfang reduziert war (im Mittel 3,4 vs. 7,5 Injektionen). Zudem benötigte etwa ein Drittel der Patienten mit dem FAc-Implantat bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit gar keine zusätzliche Injektion. Die funktionellen Ergebnisse waren vergleichbar: Der mittlere Visusgewinn unter FAc erwies sich als nicht unterlegen gegenüber Aflibercept. Auch eine morphologische Stabilität wurde in beiden Gruppen erreicht. Das Sicherheitsprofil entsprach dem aus früheren FAc-Implantatstudien: Eine Kataraktentwicklung trat erwartungsgemäß häufiger bei phaken Patienten in der FAc-Gruppe auf, Augeninnendruckanstiege waren überwiegend moderat und konnten gut kontrolliert werden. Insgesamt sprechen die bisherigen Daten dafür, dass das FAc-Implantat beim frühen DMÖ eine wirksame Therapieoption mit deutlich reduzierter Injektionslast bei vergleichbarer funktioneller Wirksamkeit darstellt, sofern steroidtypische Risiken berücksichtigt und regelmäßig kontrolliert werden.

FAZIT

- DMÖ ist die häufigste Ursache für schwere Sehverschlechterungen im erwerbsfähigen Alter.
- Es stehen vielfältige Therapieoptionen zur Verfügung, die rasch und konsequent angewendet werden sollten.
- Entzündungsmechanismen spielen eine zentrale Rolle, Kortikosteroide adressieren die multifaktorielle Pathogenese des DMÖ.
- Biomarker für Inflammation, Chronizität und Prognose können bei der Therapiewahl unterstützen.
- Bei Patienten, die auf Anti-VEGF-Therapie nur unzureichend ansprechen, können lang wirksame Kortikosteroide vorteilhaft sein und bei reduzierter Behandlungslast zu Befundstabilität oder -verbesserung führen.

LITERATUR

1. IDF DIABETES ATLAS 10th edition 2021. Available at: <http://diabetesatlas.org> (Zugriff: Dezember 2025)
2. DDG und DiabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2023. Die Bestandsaufnahme. 2022; ISSN 1614-824X
3. Li JQ et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2020;35:11–23
4. Antonetti DA et al. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1227–1239
5. Leasher JL et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care* 2016;39:1643–1649
6. The diabetic Retinopathy Barometer Report Germany. <https://drbarometer.com/wp-content/uploads/2022/08/dr-barometer-germany-report.pdf> (Zugriff: Dezember 2025)
7. Im JHB et al. Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol* 2022;67:1244–1251
8. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Therapie des diabetischen Makulaödems. Stand 2019
9. Sivaprasad S et al. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2016; 1:939–946
10. Donath MY et al. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11:98–107
11. Feltgen N et al. Antiinflammatorisch vs. antihormonell beim diabetischen Makulaödem: Umdenken? *Diabetes Stoffw Herz* 2018;27:75–84
12. Romero-Aroca P et al. Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res* 2016. 2016:2156273
13. Vujosevic S et al. Role of inflammation in diabetic macular edema and neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2024;870–881
14. Reichenbach A, et al. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:627-36.
15. Estebainha R et al. A New Approach for Diabetic Macular Edema Treatment: review of clinical practice results with 0.19 mg fluocinolone acetonide intravitreal implant including vitrectomized eyes. *Curr Ophthalmol Rep* 2020;8:1–10
16. Bressler NM et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Persistent Macular Thickening Following Intravitreous 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
17. Korobelnik JF et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247–2254
18. Brown DM et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013–2022
19. Heier JS et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2016;123:2376–2385
20. Brown DM et al. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2022;238:157–172
21. Wykoff CC et al. YOSEMITE and RHINE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet* 2022;399:741–755
22. Brown DM et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet* 2024;403:1153–1163
23. Starr M et al. Fluctuations in Central Subfield Thickness Associated With Worse Visual Outcomes in Patients With Diabetic Macular Edema in Clinical Trial Setting. *AJO* 2021; 232:90–97
24. Eichenbaum DA et al. When and How to Incorporate Steroids for Persistent Diabetic Macular Edema: A Discussion of Real-World Treatment Optimization Strategies. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49:S5–S15

25. Kuo BL et al. Long-term Treatment Patterns for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Retina*;2024;11:1074–1082
26. Angermann R et al. The impact of compliance among patients with diabetic macular oedema treated with intravitreal afibercept: a 48-month follow-up study. *Acta Ophthalmol* 2022;100:e546–e552
27. Wells JA et al. Afibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193–203
28. Pearce I et al. Ranibizumab 0.5 mg for Diabetic Macular Edema with Bimonthly Monitoring after a Phase of Initial Treatment: 18-Month, Multicenter, Phase IIIB RELIGHT Study. *Ophthalmology* 2015;122:1811–1819
29. Elman MJ et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064–1077.e35
30. Rodríguez FJ et al. Intravitreal afibercept for the treatment of patients with diabetic macular edema in routine clinical practice in Latin America: the AQUILA study. *Int J Retina Vitreous* 2022;8:52.
31. Wong TY et al. Faricimab Treat-and-Extend for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from the Randomized Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. *Ophthalmology* 2024 Jun;131:708–723
32. Pichi F et al. Switch to faricimab after initial treatment with afibercept in eyes with diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2024 Jun;44:275
33. Bressler N et al. Persistent Macular Thickening Following Intravitreous Afibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:257–269
34. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04429503>; Results posted, outcome measures 5
35. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03622580>; Results posted, outcome measures 52
36. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03622593>; Results posted, outcome measures 52
37. Bodaghi B et al. Preventing relapse in non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye – evaluating the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN). *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2020;10:32
38. Pelosini L et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2741–2748
39. Dong N et al. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vis* 2013;19:1734–1746
40. Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend? *Curr Diab Rep* 2012;12:364–375
41. Prasad S, et al. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: role of chronic inflammation. *Prev Med*. 2012;54(Suppl):S29–37
42. Lee WJ et al. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1426–1430
43. Funatsu H et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:73–79
44. Sohn H J et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *AJO* 2011;152:686–694
45. Boscia F et al. Management of treatment-naïve diabetic macular edema patients: Review of real-world clinical data. *Eur J Ophthalmol* 2024;1:1120671214123679
46. Salvetat ML et al. Emerging biomarkers in diabetic macular edema: structural and functional correlation. *J Clin Med* 2024;13:1327
47. Taloni A et al. Safety and Efficacy of Dexamethasone Intravitreal Implant Given Either First-Line or Second-Line in Diabetic Macular Edema. *Patient Prefer Adherence* 2023;17:3307–3329
48. Augustin A et al. Clinical Decision Making for Treatment of Diabetic Macular Oedema with DEX Implant: a Consensus Paper. *Klin Monbl Augenheilkd* 2021;238:73–84
49. 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
50. Munk MR et al. Retinal layer segmentation in diabetic macular edema: repeatability and clinical relevance. *Int J Mol Sci* 2022;23:7585

51. Udaondo P et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual outcome in diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2021;15:3183–3191
52. Vitiello L et al. The role of retinal biomarkers in predicting response to therapy in diabetic macular edema. *Life* 2024;14:725
53. Markan A et al. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol* 2020;12:2515841420950513
54. ILUVIEN® 190 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator; August 2024
55. OZURDEX® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator; Juni 2024
56. Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica* 2010;224 (Suppl1):25–30
57. Pacella F et al. Intravitral injection of Ozurdex implant in patients with persistent diabetic macula edema, with six months follow-up. *Ophthalmol Eye Dis* 2016;8:11–16
58. Kodjikian L et al. What have we learned from a decade treating patients with diabetic macular oedema with 0.19 mg fluocinolone acetonide intravitreal implant? *Eye* 2025; 39:1238–1248
59. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04469595. A Study of Intravitreal ILUVIEN® Implant as Baseline Therapy in Patients With Early Diabetic Macular Edema (DME) (NEW DAY).
60. Wykoff C, et al. ePoster presented at EURETINA 2025; 4-7 September, Paris, France

Referent

Prof. Dr. Nicolas Feltgen
Klinischer Chefarzt
Universitätsspital Basel - Augenklinik
Mittlere Strasse 91
4031 Basel

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Alimera Sciences Ophthalmologie GmbH

Transparenzinformation

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

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titel: NDABCREATIVITY – stock.adobe.com

CME-Test

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

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).



? Wie viele Patienten mit Typ-2-Diabetes entwickeln nach 20 Jahren ein DMÖ?

- Unter 10 %
- Über ein Drittel
- Etwa 23 %
- Über die Hälfte
- Alle

? Bitte beenden Sie den Satz korrekt:
Bei DMÖ ...

- nehmen Entzündungsmechanismen mit zunehmender Dauer des DMÖ ab.
- sind im Kammerwasser keine Entzündungsmarker nachweisbar.
- sind neben VEGF auch vielfältige Entzündungsmarker deutlich erhöht.
- ist nur VEGF im Kammerwasser erhöht.
- ist eine Kortikosteroidtherapie kontraindiziert.

? Welche Aussage ist korrekt?

- Mit steigendem Schweregrad der DR sinkt die Konzentration von Entzündungsmediatoren im Kammerwasser.
- Die Anti-VEGF-Therapie senkt neben VEGF auch multiple Entzündungsfaktoren signifikant.
- Kortikosteroide haben einen multifaktoriellen Wirkansatz und senken verschiedene Entzündungsmediatoren und VEGF.
- Mit steigendem Schweregrad der DR steigt auch die VEGF-Konzentration im Kammerwasser.
- Eine Kortikosteroidtherapie kann den Entzündungsstatus nicht beeinflussen.

? Bitte beenden Sie den Satz korrekt:
Ausgeprägte Fluktuationen der Netzhautdicke („Sägezahnmuster“) ...

- lassen sich bei der Behandlung eines DMÖ nicht vermeiden.
- zeigen ein gutes Ansprechen auf die Therapie an.
- sind langfristig mit einem guten Visus assoziiert.
- können im Verlauf zu schlechteren Visusergebnissen führen und sollten vermieden werden.
- haben keinen Einfluss auf den Visus.

? Wie hoch ist gemäß einer nachträglichen Analyse der Protokoll-T-Studie der Anteil an Patienten, bei denen trotz Anti-VEGF-Therapie (sechs monatliche Injektionen) das DMÖ weiter persistiert?

- 5 bis 15 %
- 12 bis 30 %
- 20 bis 40 %
- 30 bis 65 %
- 90 %

? Welche Biomarker gelten als Prädiktoren für ein Ansprechen auf Kortikosteroide?

- Bislang sind dazu keine Biomarker bekannt.
- Nur anhaltende subretinale Flüssigkeit (SRF)
- Nur viele hyperreflektive Foci (HRF)
- Nur Desorganisation der inneren Netzhautschichten (DRIL)
- SRF, HRF und große intraretinale Zysten

? Welche Aussage zu DRIL ist korrekt?

- Bei persistierenden DRIL kann ein frühzeitiger Wechsel auf intravitreale Kortikosteroide sinnvoll sein.
- Sie zeigen eine gute Visusprognose an.
- Sie sprechen besonders gut auf Anti-VEGF-Therapie an.
- Eine anatomische Erholung von DRIL ist nicht möglich.
- DRIL sind kein Biomarker für Chronizität.

? Welche Bedeutung haben hyperreflektive Foci (HRF)?

- Sie gelten als Biomarker für Entzündung und Chronizität und sind ein Prädiktor für ein Ansprechen auf Kortikosteroide.
- Keine
- Ihre Zunahme unter Therapie deutet auf ein Ansprechen hin.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

- Sie gelten als Biomarker für VEGF-Hochregulation und gute Visusprognose.
- Bei Auftreten von hyperreflektiven Foci sollte die Therapie abgebrochen werden.

? Welche Fortsetzung der Therapie ist zu erwägen:
65-jährige, pseudophake DMÖ-Patientin, zahlreiche HRF und subretinale Flüssigkeit ohne Befundverbesserung nach sechs monatlichen Anti-VEGF-Injektionen?

- Auf ein anderes Anti-VEGF-Medikament switchen
- Injektionsfrequenz erhöhen
- Auf intravitreale Kortikosteroidtherapie umstellen
- Monatliche Anti-VEGF-Therapie mindestens noch bis zu Monat 12 fortsetzen
- Therapie abbrechen

? Eine aktuelle Übersichtsarbeit hat umfassende Ergebnisse zum FAc-Implantat zusammengefasst.
Welche Aussage ist falsch?
Mit dem FAc-Implantat ...

- werden im klinischen Alltag vergleichbare visuelle und anatomische Ergebnisse wie in randomisiert kontrollierten Studien erzielt bei besseren Sicherheitsergebnissen.
- erreichen Patienten eine deutliche Reduktion des Ödems sowie eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung ihres Sehvermögens bei reduzierter Behandlungslast.
- traten im klinischen Alltag IOD-bezogene Komplikationen seltener auf als in randomisiert kontrollierten Studien.
- benötigt ein Teil der Patienten über einen langen Zeitraum gar keine zusätzlichen Injektionen.
- sind regelmäßige IOD-Kontrollen nicht erforderlich.