



Therapie des diabetischen Makulaödems im Wandel – ein Update

Prof. Dr. med. Albert J. Augustin, Karlsruhe

Zusammenfassung

Diabetes mellitus ist auf dem Vormarsch: Schon heute ist jeder 11. Erwachsene von Diabetes mellitus betroffen – Tendenz steigend. Das hat auch für die Augenheilkunde weitreichende Folgen: So ist die diabetische Retinopathie (DR) eine der häufigsten Erblindungsursachen bei Menschen im erwerbsfähigen Alter. Hauptursache für einen Visusverlust bei DR ist das diabetische Makulaödem (DMÖ), das in jedem Stadium einer DR auftreten kann.

Eine rechtzeitige, effektive Therapie ist außerordentlich wichtig, um die Seh- und Erwerbsfähigkeit der betroffenen Patienten möglichst langfristig zu erhalten. Als First-Line-Therapie kommen Anti-VEGF-Injektionen bzw. bei einem DMÖ ohne foveale Beteiligung auch eine Laserkoagulation zum Einsatz. Gleichwohl hat die Kortikosteroid-Therapie – auch aufgrund ihres multifaktoriellen Wirkmechanismus – zunehmend an Bedeutung gewonnen. Aktuelle Real-World-Studien belegen, dass viele Patienten selbst nach intensiver Vorbehandlung mit Kortikosteroid-Implantaten eine Verbesserung oder Stabilisierung ihres Sehvermögens erreichen.

Erfahren Sie hier, wie sich die in Deutschland zugelassenen Kortikosteroid-Implantate unterscheiden, bei welchen Patientengruppen ihr Einsatz auch als First-Line-Therapie erwogen werden kann und wann ein Therapiewechsel erfolgen sollte.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Auswirkung eines Diabetes mellitus auf das Sehvermögen Ihrer Patienten,
- ✓ den multifaktoriellen Wirkmechanismus von Kortikosteroiden und die Grenzen der Anti-VEGF-Therapie im Klinikalltag,
- ✓ aktuelle Therapieoptionen und wichtige Aspekte der Therapieplanung: Welche Patienten profitieren besonders von einer Kortikosteroid-Therapie, wann sollte ein Switch erfolgen, welche Nebenwirkungen sind abzuwägen?,
- ✓ die Unterschiede der in Deutschland zugelassenen Kortikosteroid-Implantate und ihre Bedeutung für Visuserhalt und Lebensqualität der Patienten,
- ✓ die Ergebnisse, die sich mit Kortikosteroid-Implantaten im Klinikalltag erzielen lassen (aktuelle Real-World-Studien).

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 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

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

Fortbildungspartner

Alimera Sciences Ophthalmologie GmbH



Jeder 11. Erwachsene ist von Diabetes mellitus betroffen.

Hauptursache für Sehbeeinträchtigungen bei DR ist das diabetische Makulaödem (DMÖ).

EINLEITUNG

Diabetes mellitus ist auf dem Vormarsch: Schon heute sind weltweit über 420 Millionen Menschen, d. h. jeder 11. Erwachsene, von Diabetes mellitus betroffen – und die Tendenz ist steigend [1]. So wird etwa in Europa bis zum Jahr 2045 mit einem weiteren Anstieg der Diabeteserkrankungen um 16 % gerechnet [2]. Insbesondere der Typ-2-Diabetes, der sogenannte „Altersdiabetes“, der eng mit Fettleibigkeit sowie körperlicher Inaktivität einhergeht und auf eine komplexe Pathophysiologie zurückzuführen ist, macht die Mehrheit der Menschen mit Diabetes mellitus weltweit aus [3].

Das hat auch für die Augenheilkunde weitreichende Folgen, denn vor allem nach längerer Dauer und bei schlechter Stoffwechsellage verursacht ein Diabetes mellitus makro- und mikroangiopathische Schäden. Diese können auch die Retina betreffen. So ist die diabetische Retinopathie (DR) die häufigste mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus und gleichzeitig eine der weltweit häufigsten Erblindungsursachen bei Menschen im erwerbsfähigen Alter [4–6].

DIABETISCHES MAKULAÖDEM (DMÖ) BEEINTRÄCHTIGT SEHVERMÖGEN ERHEBLICH

Hauptursache für einen Visusverlust bei DR ist das diabetische Makulaödem (DMÖ), das in jedem Stadium einer DR auftreten und zu ausgeprägten Sehbeeinträchtigungen führen kann [7]. Es zeichnet sich aus durch Kapillarleckagen, Flüssigkeitsansammlungen und eine Zunahme der Makuladicke als Folge einer gestörten Blut-Retina-Schranke der perifoveolären Gefäße. Ist das Makulazentrum (d. h. die Fovea und damit das Sehvermögen) durch das Ödem gefährdet oder bereits direkt betroffen, so liegt ein klinisch signifikantes DMÖ vor [8,9]. Gemäß einer großen Metaanalyse mit mehr als 14.000 Patienten sind 7,5 % aller Diabetiker zwischen 20 und 79 Jahren von einem klinisch signifikanten DMÖ betroffen [6].

Je nach Ausprägung kann ein DMÖ ein deutlich herabgesetztes oder verzerrtes Sehvermögen verursachen. Es kann insbesondere die Fähigkeit zu lesen, Auto zu fahren oder Feinarbeiten zu erledigen, beeinträchtigen [3] und schränkt somit die Lebensqualität der – meist erwerbstätigen – Patienten nachhaltig ein [2, 11]. Da zudem ein längerfristig bestehendes Ödem zu retinalen Schädigungen mit irreversiblen Zellverlust führt, sind eine rechtzeitige Diagnose und der Einsatz effektiver Therapieoptionen außerordentlich wichtig, um die Seh- und damit auch die Erwerbsfähigkeit der betroffenen Patienten möglichst langfristig zu erhalten [20].

KLINISCH SIGNIFIKANTES DMÖ SICHER DIAGNOSTIZIEREN

Ein klinisch signifikantes Ödem liegt vor, sobald eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

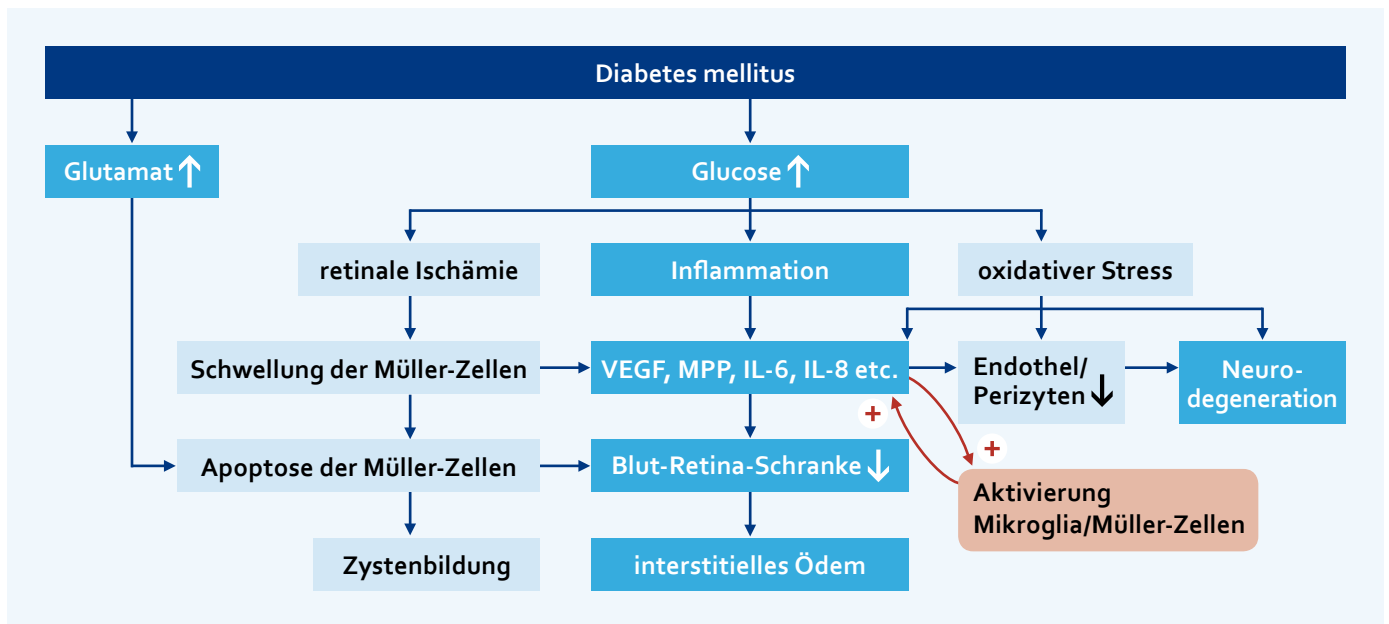
- Netzhautödem reicht bis in die Fovea.
- Netzhautödem reicht bis 500 µm zum Zentrum der Makula, evtl. mit harten Exsudaten.
- Netzhautödem reicht bis 1500 µm zum Zentrum der Makula und Fläche >1 Papille.

PATHOPHYSIOLOGIE DES DMÖ – HOHE ENTZÜNDLICHE KOMPONENTE

Der Zusammenhang von Diabetes mellitus und hoher Entzündungsaktivität – und dementsprechend auch die inflammatorische Komponente von diabetischen Folgeerkrankungen wie DR oder DMÖ – wurde in den letzten Jahren zunehmend besser verstanden. Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen einen grundsätzlich erhöhten Entzündungsstatus auf, der u. a. durch eine massive, endokrine proinflammatorische Aktivität des viszeralen Fettgewebes getriggert wird [12]. Im Bauch-

fett gebildete Entzündungsparameter entfalten im gesamten Körper ihre Wirkung und rufen eine chronisch systemische Inflammation hervor. Und auch in der komplexen Pathogenese des DMÖ scheint ein chronischer Entzündungsprozess eine maßgebliche Rolle zu spielen [13]: Nach aktuellem Verständnis (● **Abb. 1**) kommt es in der Netzhaut durch einen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel zur Entzündungsreaktion und Ausschüttung proinflammatorischer Moleküle wie u.a. vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) [14,15]. Dies resultiert in gesteigerter Gefäßpermeabilität sowie endothelialer Dysfunktion und führt schließlich zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke. Die dadurch gestörte Flüssigkeitsregulation der perifoveolären Gefäße zieht schließlich die Bildung eines Ödems nach sich. Gleichzeitig induziert der erhöhte Blutzuckerspiegel auch oxidativen Stress sowie eine retinale Ischämie, die ebenfalls zur Entstehung und Progression eines DMÖ beitragen. Zudem führt die oben beschriebene Ausschüttung proinflammatorischer Moleküle zu einer Aktivierung von Glia- und Müller-Zellen. Diese regen die Zytokinproduktion weiter an und bedingen so eine Verstärkung der Entzündungsreaktion [13].

Erhöhte Werte von Entzündungsmediatoren im Kammerwasser korrelieren mit der DR-Schwere.



Es wurde gezeigt, dass die Konzentration von Entzündungsmediatoren wie z. B. IL-6 und IL-8 im Kammerwasser mit zunehmendem Schweregrad der DR ansteigt, während sich die VEGF-Konzentration mit unterschiedlicher DR-Schwere nicht signifikant verändert [16].

Basierend auf diesem pathophysiologischen Verständnis ist daher zur Behandlung eines DMÖ sowohl der Einsatz von Anti-VEGF-Injektionen als auch von antiinflammatorischen Therapieansätzen wie der Injektion von Kortikosteroid-Implantaten gut begründet.

AKTUELLE THERAPIEOPTIONEN BEI KLINISCH SIGNIFIKANTEM DMÖ

Derzeit stehen je nach Ausprägung und Dauer der Erkrankung verschiedene Therapien zur Behandlung des DMÖ zur Verfügung [9, 17]. Wichtig für den Erfolg sämtlicher Therapieoptionen ist, dass der zugrunde liegende Diabetes mellitus behandelt und Blutzucker sowie ggf. Blutdruck gut eingestellt sind [18]. Liegt ein klinisch signifikantes DMÖ ohne Beteiligung der Fovea vor, kann eine Laserbehandlung erwogen werden. Diese kann das Risiko einer weiteren schweren Sehminderung etwa halbieren, zielt allerdings in erster Linie auf eine Visusstabilisierung ab [19, 20]. Hinsichtlich eines DMÖ mit fovealer Beteiligung bieten intravitreale

Abbildung 1

Schematische Darstellung des möglichen Zusammenwirkens verschiedener inflammatorischer und hormoneller Faktoren bei der Entstehung des diabetischen Makulaödems; mod. nach [15]

Injektionen von VEGF-Inhibitoren oder Kortikosteroid-Implantaten erheblich verbesserte Chancen, die auf eine Rückbildung des DMÖ und eine Visusverbesserung abzielen [18, 20].

WAS IST ZU TUN BEI DIABETISCHEM MAKULAÖDEM?

- **Überprüfung und Optimierung von Blutzucker und Blutdruck**
- **Therapiewahl auf Erkrankungsparameter abstimmen:**
 - Bei diabetischem Makulaödem *ohne Fovea-Beteiligung* kann eine fokale/ Grid-Laserbehandlung erwogen werden, um das Risiko weiterer Visusverluste zu reduzieren; nach unzureichendem Ansprechen auch Kortikosteroid-Gabe.
 - Bei diabetischem Makulaödem *mit Fovea-Beteiligung* ist in der Regel eine intravitreale Medikamenteneinbringung (IVOM) mit VEGF-Inhibitoren indiziert; nach unzureichendem Ansprechen auch Kortikosteroid-Gabe.

Eine Übersicht der Wirkstoffe zur intravitrealen Injektion (IVOM) ist in Tabelle 1 dargestellt (● **Tab. 1**). In der aktuellen Stellungnahme der Fachgesellschaften aus dem Jahr 2013, die derzeit überarbeitet werden, werden als First-Line-Therapie des DMÖ mit Foveabeteiligung Anti-VEGF-Injektionen und/oder Lasertherapie empfohlen. Eine intravitreale Kortikosteroid-Gabe wird vor allem aufgrund der Begünstigung einer Kataraktentwicklung und einem möglichen Augeninnendruckanstieg als Second-Line-Therapie genannt [17]. Gleichwohl bieten die Kortikosteroide aufgrund ihrer längeren Wirkdauer den Vorteil einer geringeren Behandlungsfrequenz und stellen daher eine geringere Belastung für die Patienten dar: Während Anti-VEGF-Präparate je nach Therapieschemata bis zu 12-mal jährlich injiziert werden müssen, liegen die Behandlungsintervalle der Kortikosteroide je nach Präparat zwischen 3 Monaten und 3 Jahren [F1–F5].

Tabelle 1
IVOM-Wirksamkeiten
im Vergleich [F1–F5]

VEGF-HEMMER (sog. Anti-VEGF-Therapie)				
Wirkstoff	Struktur/Charakteristika	Injizierte Dosis	Behandlungsintervalle	Zulassung für DMÖ
Ranibizumab	Antikörper-Fab-Fragment (48-dDa) → bindet VEGF A	0,5 mg / 0,05 ml	Etwa 4 Wochen	Ja (visusminderndes DMÖ)
Aflibercept	Fusionsprotein (115 kDa) aus VEGF-Rezeptor-1- und 2-Bindungsdomänen auf einem Antikörper-FC-Teil → bindet VEGF A + VEG B + PGF	2 mg / 0,05 ml	Etwa 4 Wochen	Ja (visusminderndes DMÖ)
Bevacizumab	Kompletter IgG-Antikörper (148 kDa) → bindet VEGF A	1,25 mg / 0,05 ml	Etwa 4 Wochen	Nein („off label“)
KORTIKOSTEROIDE				
Dexamethason	Bioerodierendes Implantatstäbchen (6 mm lang, mit Injektor appliziert, 22-Gauge-Nadel)	700 µg	Etwa 3–6 Monate	Ja; Sehbeeinträchtigung bei DMÖ als Therapiealternative
Fluocinolon-acetonid	Biologisch inerte Implantathülle (3,5 mm lang, mit Injektor appliziert, 25-Gauge-Nadel)	190 µg	Bis zu 3 Jahre	Ja; Second-Line-Therapie bei unzureichendem Ansprechen auf eine First-Line-Therapie

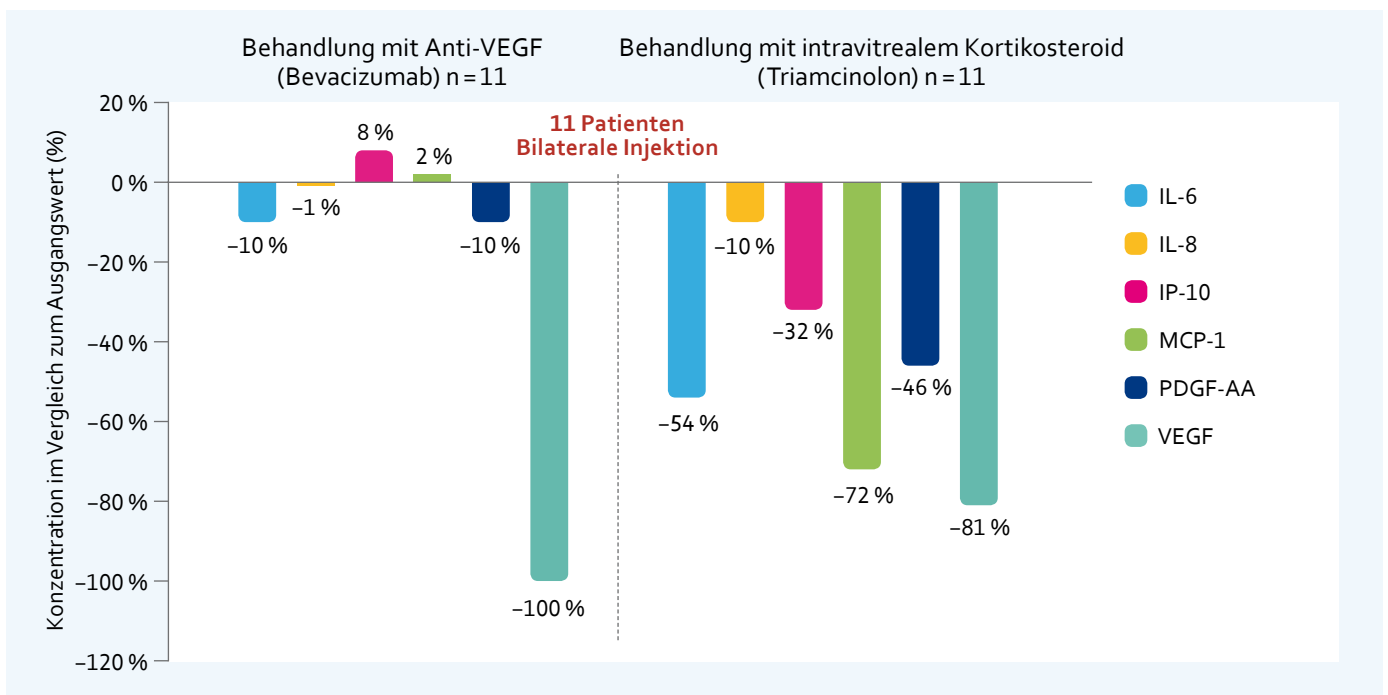
KORTIKOSTEROID-THERAPIE GEWINNT AN BEDEUTUNG

In den letzten Jahren ist die Kortikosteroid-Therapie zur DMÖ-Behandlung zunehmend in den Fokus gerückt [15]. Gründe dafür sind – trotz guter Erfolge – die Grenzen der Anti-VEGF-Therapie im Klinikalltag einerseits sowie ein zunehmend besseres Verständnis des multifaktoriellen Wirkmechanismus der Kortikosteroide und deren geringere Behandlungsfrequenz andererseits.

Zwar haben zahlreiche randomisiert kontrollierte Studien unter Anti-VEGF-Therapie deutliche Verbesserungen des Sehvermögens sowie eine Reduktion der Makuladicke belegt [21–25]. So wurde beispielsweise in einer DRCR.net-Vergleichsstudie mit 660 DMÖ-Patienten in 30 bis 40 % der Fälle eine relevante Sehverbesserung um mindestens 3 Zeilen erzielt [26]. Allerdings wurden die guten Ergebnisse nur unter einer hohen Behandlungsfrequenz erreicht: in den RIDE- und RISE-Studien erfolgten über einen Zeitraum von 3 Jahren monatliche Injektionen und in der o. g. Vergleichsstudie wurden immerhin noch 15 bis 16 Injektionen in 2 Jahren durchgeführt [21, 26]. In der Praxis stellen diese häufigen Injektionsintervalle allerdings eine erhebliche Belastung dar, sowohl für die behandelnden Ärzte als auch für die – mit Arztbesuchen meist ohnehin schon stark belasteten – Diabetespatienten. Dies wiederum kann zu mangelhafter Therapieadhärenz und erheblicher Untertherapie führen, sodass die Studienergebnisse im klinischen Alltag meist nicht erreicht werden [27–29]. Zudem sprechen selbst innerhalb klinischer Studien nicht alle Patienten ausreichend auf die Anti-VEGF-Therapie an: So lag im DRCR.net-Protokoll I der Visusgewinn bei 40 % der Augen bei unter 1 Zeile, und im DRCR.net-Protokoll T wiesen je nach Anti-VEGF-Präparat 34 bis 64 % der behandelten Augen noch eine zentrale Netzhautdicke von $\geq 250 \mu\text{m}$ und damit ein persistierendes DMÖ auf [30].

Die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studien (RCT) zur Anti-VEGF-Therapie werden im klinischen Alltag nicht erreicht.

Abbildung 2
Kortikosteroide beeinflussen multiple Entzündungsmediatoren; nach [31]



Ein möglicher Grund für das unzureichende Ansprechen mancher Patienten ist, dass die Anti-VEGF-Therapie nur eine – wenn auch wichtige – Komponente der DMÖ-Erkrankung adressiert [18, 30]. Kortikosteroide hingegen weisen einen multifaktoriellen Wirkansatz auf: Sie verbessern die Gefäßintegrität und beeinflussen die inflammatorische Komponente der Erkrankung umfassender, indem sie auf multiple Entzündungsmediatoren wirken [18, 31, 32]. So wurde unter Kortikosteroid-Therapie die Kammerwasserkonzentration sowohl von VEGF als auch von verschiedenen Entzündungsmediatoren signifikant reduziert, wohingegen unter Anti-VEGF-Therapie nur die VEGF-Werte signifikant gesenkt wurden (● Abb. 2) [31].

WARUM KORTIKOSTEROID-THERAPIE ERWÄGEN?

- **Diabetes mellitus ist eine Erkrankung mit hoher entzündlicher Aktivität.**
- **Zahlreiche Entzündungsmediatoren sind bei Diabetes mellitus dauerhaft erhöht.**
- **Die Konzentration vieler Entzündungsparameter korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung; VEGF hingegen bleibt konstant.**
- **Kortikosteroide adressieren die multifaktorielle Natur des DMÖ und weisen einen breiten Wirkmechanismus auf.**

Es gilt als gesichert, dass Kortikosteroide zusätzlich zu ihrer antiinflammatorischen Wirkung auch eine antiödematöse Wirkung und eine Reduktion der VEGF-Expression hervorrufen [33]. Insbesondere der breite Wirkansatz der Kortikosteroid-Therapie auf eine Vielzahl verschiedener Entzündungsmediatoren trägt zu einem effektiven Management von entzündlichen Erkrankungen wie DR oder DME bei und hat dazu geführt, dass die Kortikosteroid-Therapie zunehmend an Bedeutung gewinnt.

KORTIKOSTEROID-THERAPIE – WANN UND FÜR WELCHE PATIENTEN?

Aufgrund ihres multifaktoriellen Wirkansatzes kann die Kortikosteroid-Therapie selbst bei Non-Respondern einer Anti-VEGF-Therapie oft noch zu einem Behandlungserfolg führen. Wesentlich dafür ist ein rechtzeitiger Wechsel auf die Kortikosteroid-Therapie. In der Regel kann bereits nach 3 Anti-VEGF-Injektionen der zu erwartende Therapieerfolg abgeschätzt werden [15, 34]. Bleibt eine Visusbesserung aus, kann bereits dann der Wechsel auf eine Kortikosteroid-Therapie erfolgen, um den bestmöglichen Behandlungserfolg zu erreichen, wie zwei retrospektive Studien nahelegen [35, 36]. Auch die europäische Leitlinie empfiehlt, bei unzureichender Visusbesserung bereits nach 3 bis 6 Anti-VEGF-Injektionen (je nach individuellem Ansprechen des Patienten) auf eine Kortikosteroid-Therapie umzustellen [18]. Bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko ist eine Kortikosteroid-Therapie sogar als First-Line-Therapie zu erwägen, da für Patienten mit Anti-VEGF Therapie möglicherweise ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall besteht, wie die europäischen Leitlinien festhalten [18]. Daher gilt es, schon bei der Planung der DMÖ-Therapie zu bedenken, dass bereits beim Vorliegen einer Glukoseintoleranz das Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen um etwa 80 % erhöht ist [37].

Weiterhin kann auch bei Patienten mit schlechter Therapieadhärenz, die nicht bereit oder in der Lage sind, die initialen monatlichen Anti-VEGF-Injektionen einzuhalten, eine Kortikosteroid-Therapie als First-Line-Therapie erwogen werden, um den Behandlungserfolg zu sichern [18]. Aufgrund der erhöhten Neigung zur Kataraktentwicklung ist die Kortikosteroid-Therapie bevorzugt bei Pseudophakie oder absehbarer Kataraktoperation anzuwenden [18]. Ist eine Kortikosteroid-Therapie geplant, sollten alle Patienten über einen möglichen Augeninnendruckanstieg bzw. eine Kataraktentwicklung informiert und auf die Bedeutung regelmäßiger Kontrollen hingewiesen werden. Insbesondere bei jüngeren Patienten sollten diese Nebenwirkungen sorgfältig gegenüber einem irreversiblen Netzhautschaden bzw. einer Visusbeeinträchtigung durch das DMÖ abgewogen werden. Dabei ist auch zu bedenken, dass sich ein Augeninnendruckanstieg meist medikamentös gut behandeln lässt, bei Diabetikern das Kataraktisiko ohnehin um 20 % erhöht ist und sie nach Kunstlinsenimplantation in der Regel wieder den Visus vor Kataraktentwicklung erreichen [15].

Die europäische Leitlinie empfiehlt die Umstellung von Non-Respondern nach 3–6 Anti-VEGF-Injektionen.

WANN UND BEI WELCHEN PATIENTEN KORTIKOSTEROID-THERAPIE ERWÄGEN?

- Switch bei Anti-VEGF-Non-Respondern nach 3 bis 6 Injektionen
- Bei 40 % der Patienten ist bereits nach 3 Injektionen absehbar, ob Anti-VEGF die gewünschte Wirkung erzielt
- Methode der Wahl bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko
- Bei Patienten mit schlechter Compliance und zusätzlichen Hürden für eine Therapie mit frequenten Injektionen
- Bevorzugt bei Pseudophakie oder absehbarer Katarakt-OP

KORTIKOSTEROIDE IM VERGLEICH

In Europa sind zwei intravitreal injizierbare Kortikosteroid-Präparate zur DMÖ-Behandlung zugelassen, die sich hinsichtlich ihrer Konzentration, Pharmakokinetik und erforderlichen Behandlungsfrequenz unterscheiden (● **Tab. 1**). Bei einem Präparat liegen 700 µg Dexamethason an eine bioerodierende Matrix gebunden vor, die den Wirkstoff innerhalb von 3 bis 6 Monaten (mit einem maximalen Spiegel nach 6 Wochen) freisetzt [38]. Klinisch wirksam ist das Implantat in der Regel für 3 bis 4 Monate [39]. Bei dem anderen Präparat werden 190 µg Fluocinolonacetonid aus einem biologisch inerten Implantat über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren in therapeutischen Dosen von 0,2 µg/Tag kontrolliert freigesetzt. Diese lang anhaltende Wirkdauer von bis zu 3 Jahren bei nur geringer Wirkstoffmenge lässt sich mit der lokalen Pharmakokinetik von Fluocinolonacetonid und seiner im Vergleich zu Dexamethason um den Faktor 10 höheren Affinität für den Kortikosteroid-Rezeptor erklären [40–42]. Für die diabetischen Patienten, die in der Regel zusätzlich an weiteren chronischen, behandlungsbedürftigen Komorbiditäten leiden und ohnehin sehr stark mit Arztbesuchen belastet sind, stellt diese lange Wirkdauer und die damit einhergehende geringe Behandlungsfrequenz eine ganz erhebliche Entlastung dar [43].

Mit beiden Präparaten wurden in randomisiert kontrollierten Phase-III-Studien über eine Studiendauer von 3 Jahren signifikante Visussteigerungen erzielt (● **Tab. 2**). So verbesserte sich das Sehvermögen unter Dexamethason bei 22,2 % der Patienten um mehr als 3 Zeilen [44]. Eine Analyse der Subgruppe mit Vorbehandlungen aufgrund längerer Krankheitsdauer lieferte vergleichbare Ergeb-

Tabelle 1
Zulassungsstudien (FAME/MEAD); [15]

ERGEBNISSE DER ZULASSUNGSSTUDIEN

	Quelle	Zielsetzung	≥15 Buchstaben Gewinn (BCVA)	Studie	Studiendauer
Dexamethason	Boyer 2014	DEX vs. Placebo	22,2 % DEX 700 µg 12,0 % Placebo	MEAD	3 Jahre
Dexamethason	Augustin 2015	DEX vs. Placebo + Subgruppen mit Vorbehandlung	21,5 % DEX 700 µg 11,1 % Placebo	MEAD	3 Jahre
Fluocinolon-acetonid	Campochiaro 2012	FAC vs. Placebo	28,7 % FAC 0,2 µg/d 18,9 % Placebo	FAME	3 Jahre
Fluocinolon-acetonid	Cunha-Vaz 2014	FAC vs. Placebo bei nicht-chronischem/ chronischem DMÖ	Bei chronischem DMÖ: 34 % FAC 0,2 µg/d 13,4 % Placebo (p<0,01) Bei nicht-chronischem DMÖ 22,3 % FAC 0,2 µg/d 27,8 % Placebo (n. s.)	FAME	3 Jahre

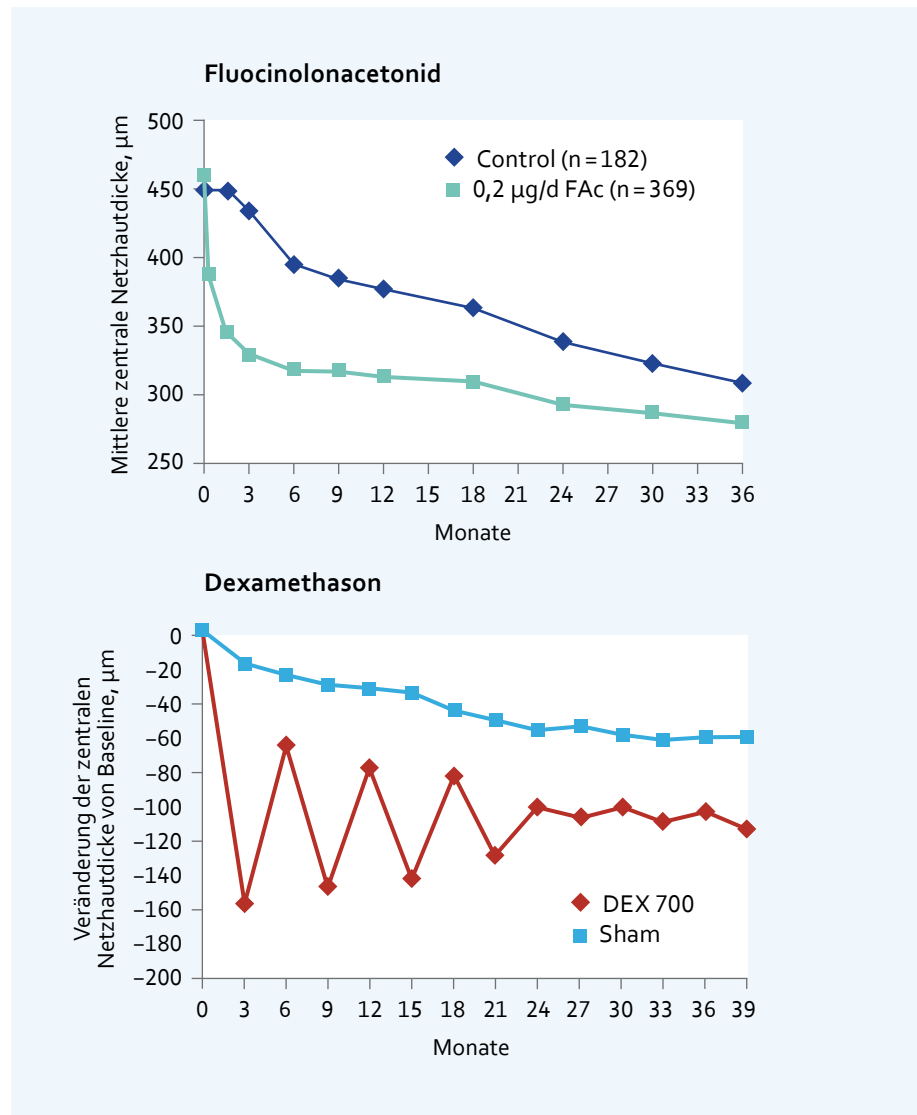
nisse [45]. Unter Fluocinolonacetonid erreichten 28,7% der Patienten nach 3 Jahren Visussteigerungen um mehr als 3 Zeilen [46]. Noch ausgeprägter waren die Visusgewinne in der Subgruppe mit chronischem DMÖ (cDMÖ): Hier verbesserte sich das Sehvermögen bei 34 % der Patienten um mehr als 3 Zeilen [42].

Die Visusverbesserungen gingen bei beiden Wirkstoffen einher mit einer signifikanten Abnahme der zentralen Netzhautdicke, wobei unter Dexamethason mehr Schwankungen der Netzhautdicke beobachtet wurden (● **Abb. 3**) [46, 47]. Diese unter Fluocinolon beobachtete höhere Retinastabilität stellt möglicherweise weniger Stress für die Netzhaut dar. Die bereits beschriebenen Kortikosteroid-typischen, okulären Nebenwirkungen wie Kataraktentstehung und Augeninnendruckanstieg wurden unter beiden Wirkstoffen beobachtet, ließen sich aber in der Regel gut beherrschen.

Abbildung 3

Abnahme der zentralen Netzhautdicke: Vergleich Fluocinolon mit Dexamethason; mod. nach [46, 47]

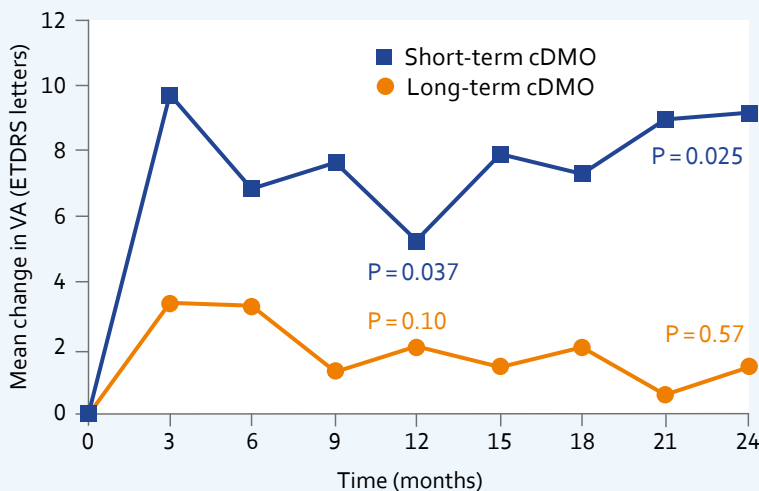
Unter Dexamethason wurden häufigere Schwankungen der Netzhautdicke beobachtet.



HOHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT DER KORTIKOSTEROIDE IM KLINISCHEN ALLTAG

Auch im Klinikalltag wird die in klinischen Studien belegte Wirksamkeit und Sicherheit der Kortikosteroid-Implantate erreicht – und dies selbst bei intensiv vorbehandelten oder vitrektomierten Patienten, die in der Regel nur schwer zu therapieren sind [48–53].

Wie positiv sich der Wechsel auf eine Kortikosteroid-Therapie für DMÖ-Patienten auswirken kann, die nicht ausreichend auf andere Therapien ansprechen, unterstreichen zwei aktuelle Studien aus dem Klinikalltag: So zeigt eine Zwischenauswertung (593 Augen, mittlere DMÖ-Dauer 4,5 Jahre) der auf 5 Jahre angelegten prospektiven IRISS-Studie, dass sich bei 75 % der Augen 1 Jahr nach Fluocinolonacetonid-Injektion das Sehvermögen verbessert oder stabilisiert hat. Über ein Viertel der behandelten Augen erreichten einen Visus von $\geq 0,5$ [53]. Dabei fielen die Visussteigerungen bei Augen mit kurzfristigem chronischen DMÖ im Mittel stärker aus als bei Augen mit längerfristigem chronischen DMÖ (● **Abb. 4**). Dies unterstreicht die Bedeutung eines frühzeitigen Therapiewechsels, da dieser mit einem besseren funktionalen Ergebnis verbunden ist. Zudem bestätigen die Ergebnisse das in den Zulassungsstudien ermittelte Sicherheitsprofil – und dies trotz stärker vorgeschädigter Patientenpopulation: Über die gesamte Nachbeobachtungszeit (im Mittel: 471 Tage) lag der mittlere Augeninnendruck der Gesamtpopulation im Normbereich, die überwiegende Mehrheit der Patienten (76,7 %) benötigte keine drucksenkende Therapie.



- 593 Augen mit cDMÖ (mittlere DMÖ-Dauer 4,5 Jahre) und zahlreichen Vorbehandlungen erhielten ein Fluocinolonacetonid-Implantat
- >75 % der Augen mit Visusverbesserung oder -stabilisierung nach 1 Jahr
- 76,7 % benötigten keine drucksenkende Therapie
- Signifikanter mittlerer Visusanstieg nach 3 Monaten ($p < 0.001$), der bis zu 24 Monate bestand
- Visussteigerungen fielen in Augen mit kurzfristigen chronischem DMÖ im Mittel stärker aus als in Augen mit längerfristigen chronischem DMÖ
- Spricht für frühen Therapiewechsel, da dieser mit besseren funktionellen Ergebnissen verbunden ist

Real-World-Daten sprechen für einen frühen Therapiewechsel, da dieser mit besseren funktionellen Ergebnissen verbunden ist.

Abbildung 4
Mittlere VA-Änderung nach cDMÖ Dauer; mod. nach [53]

Auch die Zwischenauswertung einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von 100 Patienten mit chronischem DMÖ in Deutschland, die trotz intensiver Vorbehandlungen mit Anti-VEGF- und anderen DMÖ-Therapien nur suboptimale Ergebnisse erzielt hatten, belegt nach Behandlung mit einem einzigen Fluocinolon-acetonid-Implantat nachhaltige Verbesserungen von bis zu 36 Monaten [52].

FAZIT

Mit den Kortikosteroid-Implantaten steht somit für DMÖ-Patienten bei unzureichendem Ansprechen auf die First-Line-Therapie eine wirksame Second-Line-Therapie zur Verfügung, mit der sich auch im klinischen Alltag bei einem relevanten Anteil der Patienten selbst nach intensiver Vorbehandlung eine Verbesserung oder Stabilisierung des Sehvermögens erzielen lässt. Die Langzeitwirksamkeit des Fluocinolonacetonid-Implantates mit einer Wirkungsdauer von bis zu 3 Jahren bestätigt sich auch im Klinikalltag.

LITERATUR

1. WHO 2019: https://www.who.int/diabetes/global-report/WHD2016_Diabetes_Infographic_v2.pdf?ua=1 (Zugriff: 20.01.2019)
2. IDF DIABETES ATLAS 8th edition 2017. Available at: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (Zugriff: 20.01.2019)
3. Gale R et al. Action on diabetic macular oedema: achieving optimal patient management in treating visual impairment due to diabetic eye disease. *Eye (Lond)*. 2017 May; 31(Suppl 1): S1–S20.
4. Antonetti DA et al. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012; 366 (13): 1227–39.
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 (9): 1643–9
6. Yau JWY et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35 (3): 556–64
7. Klein R et al. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984; 91:1–8
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796–806.
9. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes. Langfassung, 2. Auflage, 2015. Version 2 AWMF-Register-Nr.:nvl-001b.
10. Lopes de Faria JM et al. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:170–175
11. Stahl A. Supplement: Perspektiven der Diabetologie. Diabetisches Makulaödem: Eine Standortbestimmung. *Dtsch Arztebl* 2018; 115(17): [4].
12. Kintscher U et al. Kardiometabolie: Der aktuelle Stand. *Diabetes Stoffw Herz* 2006; 15 (1):31-45.
13. Romero-Aroca P et al. Diabetic macula edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res* 2016; 2016:2156273.
14. Ambrosini E, Aloisi F. Chemokines and glia cells: a complex network in the central nervous system. *Neurochem Res* 2004; 29:1017-1038.
15. Feltgen N et al. Antiinflammatorisch vs. antihormonell beim diabetischen Makulaödem: Umdenken? *Diabetes Stoffw Herz* 2018; 27:75-84.
16. 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.
17. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Therapie der diabetischen Makulopathie. Stand 2013. http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_zur_Therapie_der_diabetischen_Makulopathie_5.pdf (Zugriff: 22.01.2019)
18. 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.

19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987; 94:761–774.
20. Spital G. Therapie des diabetischen Makulaödems. *Diabetologie* 2018; published online. <https://doi.org/10.1007/s11428-018-0404-1> (Zugriff: 22.01.2019)
21. Nguyen QD et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119: 789–801.
22. Mitchell P et al. The RESTORE Study: Ranibizumab. Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615–625.
23. Schmidt-Erfurth U et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014; 121: 1045–1053.
24. Korobelnik JF et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 2247–2254.
25. Wells JA et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193–1203.
26. Wells JA et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016; 123: 1351–1359.
27. Wecker T et al. Five year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *Br J Ophthalmol* 2017; 101:353–359.
28. Wilke RGH et al. Real-life data on the treatment of diabetic macular oedema in Germany. *Klin Monbl Augenheilkd* 2017; 234:1502–1507.
29. Ziemssen F et al. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther.* 2018;9:2271-2289.
30. Coombs P, Chan P. Intravitreal Steroid Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema. *Curr Ophthalmol Rep* 2016; 4:56–60.
31. Sohn HJ et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 686–694.
32. Zhang W et al. Anti-inflammatory therapy for diabetic retinopathy. *Immunotherapy* 2011; 3:609-628.
33. Zhang X et al. Glucocorticoids: structure, signaling and molecular mechanisms in the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Mol Med.* 2014;14:376-84.
34. Dugel P et al. 2015. Long-Term Response to Anti-VEGF Therapy for DME Can be Predicted After 3 Injections – An Analysis of Protocol I Data. Presented at AAO 2015, Las Vegas, USA.
35. Cicinelli MV et al. Early response to ranibizumab predictive of functional outcome after dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:1689-1693.
36. Yucel OE et al. Dexamethasone Implant in Chronic Diabetic Macular Edema Resistant to Intravitreal Ranibizumab Treatment. *Ophthalmic Res.* 2017;57:161-165.
37. Quelle: <https://fet-ev.eu/diabetes-mellitus/> (Zugriff 22.01.2019)
38. Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica* 2010; 224 (Suppl1): 25-30.
39. Pacella F et al. Intravitreal injection of Ozurdex implant in patients with persistent diabetic macula edema, with six months follow-up. *Ophthalmol Eye Dis* 2016; 8:11-16.
40. Kane FE et al. Iluvien: a new sustained delivery technology for posterior eye disease. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5:1039-46.
41. Campochiaro PA et al. Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants, *Ophthalmology*, 2013;120:583–7.
42. Cunha-Vaz J et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121:1892-903.
43. Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology* 2016; 10: 939-946
44. Boyer DS et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121:1904-14.
45. Augustin AJ et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol.* 2015; 30;15:150.
46. Campochiaro PA et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119:2125-32.

47. EMEA/H/C/001140/II/0015. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/ozurdex-h-c-1140-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Zugriff: 25.01.2019)
48. Guigou S et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. 2015;233(3-4):169-75.
49. Bonnin S et al. Efficacy of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema. Eur J Ophthalmol. 2015; 25 (5): 448-453.
50. Mello Filho et al. Effectiveness and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in Patients with Diabetic Macular Edema: A Real-World Experience. Ophthalmologica. 2019;241(1):9-16.
51. Meireles A et al. Efficacy of 0.2µg/day fluocinolone acetonide implant (ILUVIEN) in eyes with diabetic macular edema and prior vitrectomy. Eye 2017; 31:684-690.
52. Augustin A et al. 3-Year Results from the Retro-IDEAL Study: Real-world data from DME patients treated with the 0.19 mg fluocinolone acetonide implant. European Journal of Ophthalmology EJO-D-18-00833R1, 2019. Paper accepted.
53. Chakravarthy U et al. Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. Br J Ophthalmol 2018;0:1–6.

Fachinformationen

- F1 Lucentis® Fachinformation, Stand August 2018 (Zugriff: 25.01.2019)
- F2 Eylea® Fachinformation, Stand Juli 2018 (Zugriff: 25.01.2019)
- F3 Avastin® Fachinformation, Stand März 2018 (Zugriff: 25.01.2019)
- F4 Ozurdex® Fachinformation, Stand November 2018 (Zugriff: 25.01.2019)
- F5 Iluvien® Fachinformation, Stand Januar 2016 (Zugriff: 25.01.2019)

Autor

Prof. Dr. Albert J. Augustin
Klinikdirektor
Städtisches Klinikum Karlsruhe Augenklinik
Moltkestr. 90
76133 Karlsruhe

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

Titelbild: © luckybusiness – Adobe Stock

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



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 Menschen sind nach WHO-Schätzung von Diabetes mellitus betroffen und warum betrifft dies auch das Auge?

- Etwa jeder 100. Erwachsene in Deutschland ist von Diabetes mellitus betroffen. Auf das Auge hat die Erkrankung keinerlei Auswirkung.
- Etwa jeder 2. Erwachsene weltweit ist von Diabetes mellitus betroffen. Die Erkrankung verursacht mikroangiopathische Schäden, die auch die Retina betreffen können.
- Etwa jeder 11. Erwachsene weltweit ist von Diabetes mellitus betroffen. Die Erkrankung führt zu sofortiger Erblindung.
- Etwa jeder 50. Erwachsene weltweit ist von Diabetes mellitus betroffen. Die Erkrankung verursacht mikroangiopathische Schäden, die auch die Retina betreffen können.
- Etwa jeder 11. Erwachsene weltweit ist von Diabetes mellitus betroffen. Die Erkrankung verursacht mikroangiopathische Schäden, die auch die Retina betreffen können.

? Wie viele Diabetiker sind von einem klinisch signifikanten diabetischen Makulaödem (DMÖ) betroffen, welche Symptome sind damit verbunden und was kann bei einem langfristig bestehenden DMÖ passieren?

- 7,5 % aller Diabetiker zwischen 20 und 95 Jahren sind von einem klinisch signifikanten DMÖ betroffen. Es führt zu herabgesetztem/verzerrtem Sehen und beeinträchtigt v. a. die Fähigkeit zu lesen, Auto zu fahren oder Feinarbeiten zu erledigen. Längerfristige DMÖ können irreversible Netzhautschäden hervorrufen.
- Weniger als 1 % aller Diabetiker zwischen 20 und 95 Jahren ist von einem klinisch signifikanten DMÖ betroffen. Es führt zu herabgesetztem/verzerrtem Sehen und beeinträchtigt v. a. die Fähigkeit zu lesen, Auto zu fahren oder Feinarbeiten zu erledigen. Längerfristige DMÖ können irreversible Netzhautschäden hervorrufen.
- Fast alle Diabetiker zwischen 20 und 95 Jahren sind zwischenzeitlich von einem klinisch signifikanten DMÖ betroffen. Es beeinträchtigt das Sehvermögen nur marginal und bildet sich meist spontan zurück.
- 10 % aller Diabetiker zwischen 20 und 95 Jahren sind zwischenzeitlich von einem klinisch signifikanten DMÖ betroffen. Es beeinträchtigt das Sehvermögen nur marginal und bildet sich meist spontan zurück.

- Nur Typ-1-Diabetiker sind von einem DMÖ betroffen. Es führt zu herabgesetztem/verzerrtem Sehen und beeinträchtigt v. a. die Fähigkeit zu lesen, Auto zu fahren oder Feinarbeiten zu erledigen. Längerfristige DMÖ können irreversible Netzhautschäden hervorrufen.

? Welche Therapieoptionen gibt es bei diabetischem Makulaödem?

- Es gibt keine.
- Eine strenge Kontrolle des Blutzuckers ist völlig ausreichend, zusätzliche Therapien bringen keine Visusverbesserungen.
- Optimierung von Blutzucker und Blutdruck; zusätzlich sollte sowohl bei klinisch signifikantem DMÖ mit Fovea-Beteiligung als auch bei DMÖ ohne Fovea-Beteiligung grundsätzlich eine Lasertherapie erfolgen, da deren Effektivität evidenzbasiert belegt ist.
- Optimierung von Blutzucker und Blutdruck; bei klinisch signifikantem DMÖ mit Fovea-Beteiligung ist in der Regel eine Anti-VEGF-Therapie indiziert, nach unzureichendem Ansprechen auch Kortikosteroide; bei DMÖ ohne Fovea-Beteiligung kann eine Laserbehandlung zur Visusstabilisierung erwogen werden; nach unzureichendem Ansprechen auch eine Kortikosteroid-Gabe.
- Es sollte eine Kataraktchirurgie erwogen werden, da diese das DMÖ positiv beeinflusst.

? Warum gewinnt die Kortikosteroid-Therapie zur DMÖ-Behandlung zunehmend an Bedeutung?

- Die Kortikosteroid-Therapie zur DMÖ-Behandlung hat zunehmend an Bedeutung gewonnen, da sich mit ihr bei allen Patienten bessere Visusergebnisse als unter einer Anti-VEGF-Therapie erzielen lassen.
- Gründe sind der multifaktorielle Wirkmechanismus der Kortikosteroide und deren geringere Behandlungsfrequenz einerseits und die Grenzen der Anti-VEGF-Therapie im Klinikalltag andererseits (hohe Anzahl Non-Responder; hohe Injektionsfrequenz; mangelnde Therapieadhärenz).
- Die Kortikosteroid-Therapie gewinnt derzeit grundsätzlich bei allen chronischen Erkrankungen an Bedeutung, so auch im Auge.
- Die Kortikosteroid-Therapie zur DMÖ-Behandlung hat nicht an Bedeutung gewonnen.
- Die Kortikosteroid-Therapie zur DMÖ-Behandlung hat zunehmend an Bedeutung gewonnen, da sie patientenfreundlich oral verabreicht werden kann.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aspekte sprechen für eine Kortikosteroid-Therapie bei DMÖ (Rationale der Kortikosteroid-Therapie)? Bitte *falsche* Antwort ankreuzen.

- Diabetes mellitus ist eine Erkrankung mit hoher entzündlicher Komponente.
- Kortikosteroide adressieren die multifaktorielle Natur des DMÖ mit einem breiten Wirkmechanismus (Vasokonstriktion, antiinflammatorische Wirkung, VEGF-Reduktion).
- Kortikosteroide rufen ausschließlich eine signifikante Reduktion des VEGF hervor, dem einzig relevanten Faktor für ein DMÖ.
- Unter Kortikosteroid-Therapie wird die Kammerwasserkonzentration sowohl von VEGF als auch von verschiedenen Entzündungsmediatoren signifikant reduziert.
- Bei Diabetes mellitus sind zahlreiche Entzündungsmediatoren dauerhaft erhöht – Kortikosteroide wirken dem entgegen.

? Wann kann abgeschätzt werden, ob Patienten ausreichend auf die Anti-VEGF-Therapie ansprechen, und wann sollte bei unzureichendem Ansprechen der Wechsel auf eine Kortikosteroid-Therapie erfolgen?

- Frühestens nach 1 Jahr regelmäßiger Anti-VEGF-Injektionen kann das Therapieansprechen abgeschätzt werden, ein Therapiewechsel sollte frühestens nach 18 Monaten erfolgen.
- Bereits nach nur einer Anti-VEGF-Injektion und ausbleibender Visusbesserung kann von einem unzureichenden Ansprechen ausgegangen werden; eine Therapieumstellung sollte direkt erfolgen.
- Bei 40 % der Patienten ist bereits nach 3 Injektionen absehbar, ob sie ausreichend auf die Anti-VEGF ansprechen. Ein Therapiewechsel sollte bei Non-Respondern nach 3 bis 6 Injektionen erfolgen.
- Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Anti-VEGF-Therapie sollte zunächst eine Lasertherapie erfolgen. Erst bei deren unzureichendem Ansprechen kann eine Kortikosteroid-Therapie erwogen werden.
- Bei 40 % der Patienten ist bereits nach 3 Injektionen absehbar, ob sie ausreichend auf die Anti-VEGF-Therapie ansprechen. Ein Therapiewechsel bringt dann allerdings nichts mehr.

? Wann und bei welchen Patienten sollte gemäß der europäischen Richtlinie (Eureta 2017) eine Kortikosteroid-Therapie erwogen werden? Welche Antwortmöglichkeit ist *falsch*?

- Switch bei Anti-VEGF-Non-Respondern nach 3 bis 6 Injektionen
- Bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko als First-Line-Therapie
- Bei Patienten mit schlechter Compliance und zusätzlichen Hürden für eine Therapie mit frequenten Injektionen
- Bei Patienten mit geringem kardiovaskulären Risiko als First-Line-Therapie
- Bevorzugt bei Pseudophakie oder absehbarer Katarakt-OP

? Was ist hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen einer Kortikosteroid-Therapie zu bedenken/mit dem Patienten zu besprechen? Bitte *falsche* Antwort ankreuzen.

- Eine Kortikosteroid-Therapie begünstigt einen Augeninnendruckanstieg bzw. eine Kataraktentwicklung.
- Insbesondere bei jüngeren Patienten gilt es, Nebenwirkungen wie Augeninnendruckanstieg und Kataraktentwicklung sorgfältig gegenüber einem irreversiblen Netzhautschaden bzw. einer Visusbeeinträchtigung durch das DMÖ abzuwägen.
- Hinsichtlich Nebenwirkungen gilt zu bedenken, dass sich ein Augeninnendruckanstieg meist medikamentös gut behandeln lässt.
- Hinsichtlich Nebenwirkungen gilt zu bedenken, dass bei Diabetikern das Kataraktrisiko ohnehin um 20 % erhöht ist und sie nach Kunstlinsenimplantation in der Regel wieder den Visus vor Kataraktentwicklung erreichen.
- Im Zusammenhang mit einer Kortikosteroid-Therapie zur DMÖ-Behandlung sind bislang keine Nebenwirkungen beobachtet worden, die vorab mit den Patienten zu besprechen wären.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Was ist *kein* wesentliches Ergebnis der IRISS-Studie, in der Patienten mit chronischem DMÖ (cDMÖ) und unzureichendem Ansprechen auf verschiedene DMÖ-Therapien auf ein Fluocinolonacetonid-Implantat umgestellt wurden?

- Stabilisierung oder Verbesserung des Sehvermögens bei 75 % der Augen 1 Jahr nach Fluocinolonacetonid-Injektion.
- Über ein Viertel der behandelten Augen erreichte Autofahrervisus.
- Augen mit kurzfristigem cDMÖ erreichten im Mittel stärkere Visussteigerungen als Augen mit längerfristigem cDMÖ.
- Die überwiegende Mehrheit der Patienten (76,7 %) benötigte keine drucksenkende Therapie – und dies trotz stärker vorgeschädigter Patientenpopulation.
- In der Regel wurden auch nach Therapieumstellung keine Verbesserungen festgestellt.

? Was zeigt die Zwischenauswertung der RETRO-IDEAL-Studie, die bei cDMÖ-Patienten mit nur suboptimalen Ergebnissen trotz intensiver Vortherapien (Anti-VEGF-/andere DMÖ-Therapien) eine Therapieumstellung auf ein Fluocinolonacetonid-Implantat im Klinikalltag untersuchte?

- Der Visus der cDMÖ-Patienten hatte sich zwar kurzfristig verbessert, allerdings wiesen alle Patienten einen massiven Augeninnendruckanstieg auf.
- Die cDMÖ-Patienten erzielten mit einem einzigen Fluocinolonacetonid-Implantat nachhaltige Verbesserungen von bis zu 3 Jahren.
- Die cDMÖ-Patienten erzielten auch nach der Therapieumstellung in der Regel keine Verbesserungen.
- Bei den cDMÖ-Patienten wurden zwar kurzfristig Verbesserungen erzielt, allerdings waren zahlreiche Injektionen erforderlich, um den Effekt nachhaltig zu erhalten.
- Die cDMÖ-Patienten hatten eine Therapieumstellung verweigert, es konnten keine Ergebnisse erhoben werden.