

Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie

J. Hillenkamp

Einleitung und epidemiologische Vorbemerkung

Die diabetische Retinopathie bleibt die häufigste Erblindungsursache in der erwerbsfähigen Bevölkerung der Industrienationen, auch wenn sich die Prognose der diabetischen Makulopathie durch bessere Blutzucker- und Blutdruckeinstellung gebessert hat. Für eine Zunahme der diabetischen Makulopathie ist nicht zuletzt die demografische Verschiebung der Alterspyramide verantwortlich. So nimmt die Anzahl von derzeit etwa sechs Mio. Betroffenen innerhalb der deutschen Bevölkerung mit einem bekannten Diabetes weiter zu [1]. Die Prävalenz des Diabetes ist in Deutschland von 4,9 % 1988, über 6,0 % 1998 und 6,9 % 2001 weiter angestiegen. Inzwischen wird davon ausgegangen, dass der von der WHO vorausgesagte Anstieg um 39 % bis 2030 deutlich überschritten wird [2, 3]. Aufgrund dieser Daten wird ein Anstieg der jährlichen Neuerblindungen durch Diabetes in Deutschland von 1728 im Jahr 2010 auf 2171 im Jahr 2030 prognostiziert [4].

In großen Querschnittstudien zeigen ca. 30 % der Menschen mit Diabetes Anzeichen einer Retinopathie (n = 251.386, Typ 1: 42 %, Typ 2: 28 %) [5]. Die diabetische Makulopathie ist dabei die häufigste Ursache einer dauerhaften Sehminderung [6]. Die Prävalenz des diabetischen Makulaödems liegt bei 20,1 % für Personen mit Typ 1 Diabetes und beträgt 13,9 % (ohne Insulin) bzw. 25,4 % (unter Insulin) bei Typ 2 Diabetes [7]. Das Risiko einer dauerhaften Sehminderung hängt entscheidend von der Diabetesdauer ab: Während in den ersten fünf Jahren der Erkrankung nur sehr wenige Betroffene (Typ-2-Diabetes: <5 %) unter einer Makulopathie leiden, steigt die Prävalenz 20 Jahre nach der Erstmanifestation auf über 30 % an [8]. Bei gleichem Visus entspricht die Einbuße an Lebensqualität der der altersabhängigen Makuladegeneration [9]. Mit entsprechenden Instrumenten (validierte Fragebögen: VF14, VFQ25, SF-36, ADREV) lassen sich die Einschränkungen in den verschiedenen Sehqualitäten und Aspekten des täglichen Lebens dokumentieren und quantifizieren [10, 11, 12].

Das Ausmaß des individuellen Verlustes an Lebensqualität kommt auch im resultierenden Leidensdruck zum Ausdruck: Wenn Patienten mit einer Sehschärfe von unter 0,1 (20/200) ein theoretisches Verfahren angeboten wurde, das eine Sehbesserung böte, aber mit einer kürzeren Lebenserwartung verbunden wäre, wird die Bereitschaft geäußert, dafür im Mittel auf 40 % der verbleibenden Lebenszeit verzichten zu wollen [13]. Damit wird von dem Betroffenen die Visusminderung auf 0,2–0,3 als so schwerwiegend eingestuft wie eine schwere Angina pectoris [14].

Aus der gesellschaftlichen Perspektive hat die diabetische Retinopathie erhebliche ökonomische Auswirkungen hinsichtlich direkter (Gesundheitssystem) und indirekter Kosten (Produktivität, Arbeitsunfähigkeit) [15]. Vor allem weil auch jüngere arbeitsfähige Menschen betroffen sind, wird davon ausgegangen, dass die indirekten Kosten nahezu die Hälfte der krankenhausbedingten Gesamtkosten ausmachen [16]. Daten für Deutschland von 2007 weisen direkte jährliche Gesundheitskosten von 4.457 € pro Diabetes-Patient aus. Von diesem Durchschnittswert waren 10 % (458 €) durch die Behandlung mikrovaskulärer Komplikationen (Auge/Niere) bedingt [17]. Deren Folgekosten betragen für insulinpflichtige Patienten über 1.500 €/Jahr. Am Beispiel der fokalen Lasertherapie wurde in Modellen aufgezeigt, dass die Behandlung Folgekosten erheblich reduzieren kann [18]. Weil die resultierenden Gesundheitskosten deutlich mit dem Schweregrad ansteigen und effektive Therapie-modalitäten vorliegen, erscheinen auch unter ökonomischen Gesichtspunkten Prävention und augenärztliche Früherkennungsuntersuchungen bei Diabetes besonders wichtig [19].

Klinisches Bild

In der Behandlung der diabetischen Makulopathie ist vor allem das frühzeitige Erkennen von Veränderungen im Makulabereich entscheidend. Nach der Nationalen Versorgungsleitlinie und der der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ist eine regelmäßige augenärztliche Untersuchung aller Diabetiker vorgesehen, weil insbesondere die frühen Stadien häufig keine oder nur milde Symptome verursachen [20, 21]. Typische Fundusveränderungen der diabetischen Makulopathie sind Mikroaneurysmen, Punktblutungen, Netzhautschwellung und Lipidablagerungen. Multiple kreisförmige Lipidatolle bilden sich häufig um leckende Mikroaneurysmen aus.

Zur Erkennung der Verdickung der Netzhaut in der Makula (Makulaödem) ist eine stereoskopische Funduskopie erforderlich. Terminologisch wird in Anlehnung an die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) dann von einem „klinisch signifikanten Ödem“ gesprochen, wenn bestimmte Charakteristika des Ödems in Bezug auf Fläche und Lokalisation erfüllt sind:

- Netzhautverdickung innerhalb der zentralen 500 µm
- Lipidablagerungen innerhalb der zentralen 500 µm mit einer Netzhautverdickung (weiter außerhalb)
- Netzhautverdickung innerhalb eines Papillendurchmessers zur Fovea mit der Ausdehnung von mindestens einer Papillenfläche

Viele aktuelle Studien beschränken sich allerdings auf solche klinisch signifikante Ödeme, die eine Netzhautverdickung unmittelbar im Bereich der Fovea aufweisen („center involving“, Verdickung des ‚central subfield‘).

In der klinischen Praxis teilt man die Makulaödeme in „fokal“ oder „diffus“ ein, je nachdem, ob begrenzte umschriebene Netzhautareale „fokal“ oder die gesamte Makula „diffus“ verdickt ist. Auch wenn Vermutungen auf unterschiedliche Prognosen und Ansprechen auf verschiedene Behandlungen zwischen fokalen und diffusen

Formen publiziert wurden, wurden solche Unterschiede in systematischen Studien nicht beschrieben [22]. Historisch waren Einteilungen vor allem aber auch dadurch limitiert, dass die Höhe des Ödems in der stereoskopischen Beurteilung nur grob abgeschätzt werden konnte [23, 24], während Fläche und Lokalisation eines Ödems besser zu beurteilen waren [25]. Andere Definitionsversuche schlossen neben Fundusfotos auch zunehmend OCT oder Kombinationen ein.

Die ETDRS differenzierte darüber hinaus nach der Angiographie „focal leakage“, wenn überwiegend Mikroaneurysmen leckten, von „diffuse leakage“, wenn der Fluoreszeinaustritt nicht den Mikroaneurysmen zuzuordnen ist [22, 26]. Die aktuelle DRCR.net-Studie überließ es der subjektiven Einschätzung des Untersuchers, ein diabetisches Makulaödem ohne weitere Vorgaben als „fokal“ oder „diffus“ zu charakterisieren [27].

Eine ischämische Komponente kann an einer Rarefizierung der perifovealen Kapillaren, einer Unterbrechung des perifovealen Randschlingennetzes oder einer Erweiterung der fovealen avaskulären Zone (FAZ) festgemacht werden, die in der Fluoreszeinangiographie sichtbar werden. Während der Durchmesser einer normalen FAZ 400 bis 500 μm beträgt, muss mit einer stark verbreiterten FAZ und/oder einer erheblichen Rarefizierung des perifoveolären Gefäßnetzes auch eine irreversible Visusreduktion erwartet werden: Während bei einem Makulaödem ein Erholungspotenzial vorausgesetzt werden kann, muss bei einer schweren Makulaischämie von einem irreversiblen Prozess ausgegangen werden. Im Rahmen der (chronischen) ischämischen diabetischen Makulopathie ist häufig kein ausgeprägtes Ödem mehr vorhanden.

Hintergrundinformationen zu den Therapiemodalitäten

Lasertherapie

Die Effektivität der Lasertherapie bei der diabetischen Makulopathie wurde erstmals in der multizentrischen „Early Treatment of Diabetic Retinopathy Studie“ nachgewiesen, in der 3928 Patienten eingeschlossen und über fünf Jahre nachuntersucht wurden. Patienten mit proliferativen Veränderungen bzw. einem erhöhten Risiko für Proliferationen wurden ebenso wenig eingeschlossen wie Patienten mit einer Sehschärfe unter 20/200 (0,1) [28]. 2998 Augen mit milder bis moderater nicht proliferativer Retinopathie wurden entweder beobachtet (1490) oder erhielten eine Photokoagulation (panretinal vor fokal: $n = 754$ oder sofort fokal: $n = 754$). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines schweren Sehverlusts (>3 Zeilen) konnte durch die sofortige fokale Laserbehandlung halbiert werden (12 % vs. 24 % nach drei Jahren).

Das Protokoll sah relativ intensive Herde (Weißfärbung) im Bereich der Mikroaneurysmen und im Bereich der Leckage vor. War der Visus schlechter als 20/40 (0,5), wurde auch eine Behandlung von Läsionen innerhalb von 500 μm vorgesehen (Aussparung der zentralen 300 μm). Ein gitterförmige Laserung („grid“) sollte nur in Arealen mit diffuser Leckage zur Anwendung kommen; diese Herde von max. 200 μm sollte jeweils den Abstand eines Herdes frei lassen und nicht näher als 500 μm an die

Fovea reichen. Eine spätere Auswertung mit längerer Nachbeobachtung zeigte, dass sich der Anteil von Patienten mit einer ausgeprägten Sehbehinderung (Visus unter 5/200, 0,025) in der Behandlungsgruppe und in der Kontrollgruppe nur geringfügig unterschied (2,6 % vs. 3,7 % nach fünf Jahren).

Besonders schlecht schnitten vor allem die Patienten der Behandlungsgruppe ab, die eine frühe panretinale Laserkoagulation erhalten hatten [29]. Patienten mit einem gering ausgeprägten, umschriebenen Ödem, das nah an der Fovea lokalisiert war, profitierten wegen des strukturellen Schadens der Laserherde kaum von einer fokalen Laserbehandlung [30]. Die Ausbildung einer subretinalen Fibrose war ein seltenes Ereignis, dessen Risiko bei ausgeprägten harten Exsudaten erhöht war. Aufgrund der Lokalisation der Fibrose wurde nur in neun von 109 Augen mit Fibrose ein ursächlicher Zusammenhang mit der Laserbehandlung diskutiert [31].

In einer späteren Studie, die 2006 vom Diabetic Retinopathy Clinical Research Network initiiert wurde, kamen deutlich mildere Laserenergien zur Anwendung. Die Parameter und die Zeitexposition wurden so gewählt, dass die Herde gerade noch sichtbar waren (Graufärbung) [32]. Für das flächige „Grid“-Muster im Bereich der verdickten Netzhaut sowie in nicht perfundierten Arealen (500 bis 3000 µm von der Fovea entfernt) war zwischen den einzelnen Herden ein Abstand von mindestens zwei Herden vorgesehen. Es wurden Wellenlängen im grünen oder gelben Bereich verwendet.

In der multizentrischen Studie erhielten 330 von 840 Augen eine „focal/grid“-Laserkoagulation [32]. Eingeschlossen wurden nur klinisch signifikante Makulaödeme mit einer zentralen Netzhautdicke von über 250 µm und einer Sehschärfe zwischen 20/40 (0,5) und 20/320 (0,06). In der Regel wurde die Behandlung in viermonatlichen Abständen wiederholt, solange nicht definierte Kriterien eine klinische Abbruchprüfung herbeiführten, z. B. das Fehlen eines fovealen Netzhautödems, ein Visus über 20/25 (0,8), eine besonders ausgeprägte Verbesserung, aber auch eine ausbleibende Wirkung einer bereits erfolgten Wiederholungsbehandlung. Ausdrücklich wurde das Stadium einer vollständigen Laserkoagulation („complete“) definiert, in dem keine weiteren Areale einer nochmaligen Laserbehandlung unterzogen werden sollten: Wenn alle Mikroaneurysmen im Bereich des Ödems fokal gelasert und alle Areale des Ödems mit einem „grid“ behandelt waren, wurde keine weitere Laserbehandlung durchgeführt. Die Behandlungsgruppe zeigte unter der wiederholten Behandlung eine langsame, aber kontinuierliche Verbesserung in den anatomischen und funktionellen Ergebnissen [33]. Es bestätigte sich auch, dass es nach einer einzelnen „focal/grid“-Lasertherapie über einen Zeitraum von über 16 bis 32 Wochen hinaus zu einer Abnahme des Ödems kommen kann [34].

Während der ersten zwei Jahre erfolgten im Mittel 3,1 „focal/grid“-Behandlungen. Darunter zeigten 31 % der Patienten einen Anstieg um mindestens zwei Zeilen, während ungefähr 19 % eine Verschlechterung um mindestens zwei Zeilen erfuhren. Obwohl die wiederholte Lasertherapie eine Sehverbesserung (Anstieg um ≥ 15 Buchstaben) in drei Jahren für nur 26 % der Patienten erreichen konnte, bestand der Haupterfolg in einer Stabilisierung der zentralen Sehschärfe. Eine Sehverschlechterung konnte in 84 % verhindert werden [32, 33].

Auch im Rahmen der vierarmigen Studie des DRCR.net 2010 erhielt die Lasergruppe im ersten Jahr einen Median von drei „focal/grid“-Laserungen [27]. Es wurde in dieser Gruppe weder ein rascher Visusanstieg noch ein anatomisches Austrocknen in den ersten zwölf Monaten erreicht, sodass nach dem Protokoll elf Placeboinjektionsbehandlungen erforderlich wurden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass auch eine fachgerecht durchgeführte Laserbehandlung einen thermischen Kollateralschaden verursachen kann. Histologische Studien und OCT-Bilder haben belegt, dass die Schädigung neben der gesamten neurosensorischen Netzhaut auch das Pigmentepithel und die Bruch'sche Membran umfassen kann [35]. Mögliche Nebenwirkungen umfassen daher Einschränkungen des Farbensehens, Skotome und choroidale Neovaskularisationen. Außerdem kann in extrem seltenen Fällen eine unbeabsichtigte (akzidentelle) Laserexposition der zentralen Fovea auftreten. In der Literatur wurde schließlich darüber berichtet, dass die durch Laserherde induzierten Skotome im zeitlichen Verlauf über viele Jahre progredient sein können mit Flächenausdehnungen von bis zu 300 % [36]. Trotz dieser Einschränkungen konnte die fokale Laserbehandlung in nahezu allen Kategorien der (visuell bedingten) Lebensqualität moderate, aber konsistente Verbesserungen über kurze Beobachtungszeiträume (drei Monate) erzielen [37]. In der Regel sollte vor einer panretinalen Laserkoagulation (z.B. zur Therapie einer proliferativen Retinopathie) zuerst die diabetische Makulopathie behandelt werden, bevor im zweiten Schritt die panretinale Laserkoagulation erfolgt [29, 30].

Intravitreale operative Medikamentenapplikation von VEGF-Inhibitoren

Als Vorbemerkung möchten wir drauf hinweisen, dass beim Einsatz der hier und nachfolgend diskutierten Präparate darauf zu achten ist, welche Substanzen zum Zeitpunkt der Anwendung zugelassen sind, da bei einem Off-label-Gebrauch erhöhte Anforderungen in Bezug auf Patientenaufklärung und Produkthaftung bestehen [38, 39].

In der Literatur der letzten Jahre finden sich zu der Substanzgruppe der VEGF-Inhibitoren zwar systematische Reviews, die allerdings durch die extrem dynamische Entwicklung der Publikation aktueller Studiendaten mit höherem Evidenzniveau nicht mehr aktuell sein können [40, 41, 42].

Das Durchschnittsalter der Patienten mit diabetischer Makulopathie liegt insgesamt unter dem der Patienten mit venösen Verschlüssen oder mit altersabhängiger Makuladegeneration. Die Sicherheitsdaten müssen daher über weitere Zeiträume beobachtet und Hinweise auf potenziell nachteilige Effekte einzelner Wirkstoffe ernst genommen werden [43, 44]. Es muss vor allem beachtet werden, dass die hohe Komorbidität zu einer erheblich reduzierten Lebenserwartung dieser Patientengruppe beiträgt. So war in der ETDRS-Studie die Mortalität nach 22 Jahren selbst in der jüngeren Altersgruppe (25 bis 54 Jahre) mit immerhin 33,7 % im Vergleich zu 10,2 % in entsprechenden Vergleichskollektiven ohne Diabetes erhöht [45]. Konkrete Hinweise auf schwerwiegende systemische Komplikationen der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie bei diabetischem Makulaödem gibt es jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht, auch wenn zurzeit keine ausreichenden systematischen Daten zur Medikamentensicherheit vorliegen.

Bevacizumab

Viele retrospektive Studien über kürzere Zeiträume weisen auf eine grundsätzliche Wirksamkeit der intravitrealen Bevacizumab-Therapie beim diabetischen Makulaödem hin [41, 46, 47, 48]. In der prospektiven BOLT-Studie erhielten alle Patienten eine primäre Laserbehandlung eines klinisch signifikanten Makulaödems, das mindestens 270 µm Netzhautdicke aufwies [49]. Danach wurden die 80 Patienten zufällig auf zwei Behandlungsarme aufgeteilt, von denen der eine sechswöchentliche Bevacizumab-Injektionen (mind. drei, max. neun/Jahr), der andere viermonatliche Laserbehandlungen (mind. ein, max. vier/Jahr) erhielten. Nach einem Jahr hatten die IVOM-Patienten nach im Mittel neun Injektionen acht Buchstaben gewonnen, während die Lasergruppe lediglich eine Stabilisierung (-0,5 Buchstaben) erreichte.

Kein Vorteil ergibt sich offensichtlich durch die Applikation einer höheren Dosis (2,5 mg) [50, 51]. Nach den Gesetzmäßigkeiten der Pharmakokinetik lässt sich die Wirkung dadurch um maximal eine Halbwertszeit verlängern, während das größere Volumen höhere Druckanstiege im Rahmen der intravitrealen operativen Medikamentenapplikation bewirkt [52]. Mehrere Arbeiten mit allerdings niedrigerem Evidenz-Level haben für VEGF-Inhibitoren mit im Mittel längeren Intervallen zwischen den Medikamentenapplikationen schlechtere Ergebnisse gezeigt [41, 42]. Bei der Behandlung mit VEGF-Inhibitoren muss deshalb derzeit davon ausgegangen werden, dass ein anatomischer und funktioneller therapeutischer Effekt nur durch häufige Medikamentenapplikationen erreicht werden kann. Ob das therapierefraktäre diffuse Ödem nach Laser schlechter auf Bevacizumab anspricht, lässt sich nach den bisherigen Fallserien noch nicht definitiv beantworten [53, 54].

Prospektiv wurde die Kombination von Bevacizumab und Triamcinolon untersucht, indem drei Studienarme (1,25 mg Bevacizumab, 1,25 mg Bevacizumab und 2 mg Triamcinolon, Laser) gebildet wurden. Nach 36 Wochen mit dreimonatlicher Wiederholungsbehandlung konnte in der Gruppe mit Bevacizumab-Monotherapie in 37 % ein Anstieg um mindestens zwei Zeilen erreicht werden, mit kombinierten Triamcinolon in 25 % und nach der fokalen Laserkoagulation in 15 % [55]. Die Kombination mit Triamcinolon scheint also kurzfristig keinen wesentlichen additiven Effekt zu bewirken.

Für Patienten ohne Vorbehandlung wurde beschrieben, dass sich kurzfristige Vorteile eines schnelleren Austrocknens des Ödems in der Kombination mit Steroiden bereits nach 24 Wochen nicht mehr nachweisen lassen. Die Aussagekraft solcher Daten ist jedoch durch die wahrscheinliche Unterbehandlung (nur einmalige Injektion über sechs Monate) sehr begrenzt [56, 57]. Aussagen über systemische Komplikationen unter Bevacizumab können wegen der relativ geringen Fallzahlen, meist unzureichender systematischer Erfassung und der noch fehlenden Langzeitbeobachtungen in prospektiven Studien vorerst nur mit Vorsicht getroffen werden.

Pegaptanib

In einer Phase-II-Studie wurde intravitreales Pegaptanib (0,3 mg, 1 mg und 3 mg) mit einer Placebogruppe für das bisher nicht behandelte diabetische Makulaödem verglichen [58]. Mehr Patienten in der mit 0,3 mg Pegaptanib behandelten Gruppe

wiesen nach 36 Wochen eine Visusbesserung von drei Zeilen (18 % im Vergleich zu 7 % nach Scheinbehandlung) auf. In der Behandlungsgruppe wurde dabei eine additive Laserkoagulation signifikant seltener durchgeführt (25 % im Vergleich zu 48 %).

Ranibizumab

Für das Antikörperfragment Ranibizumab (Lucentis[®], Genentech, CA, USA) liegen Ergebnisse aus Phase-II- und III-Studien vor.

In der READ-Studie („Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes“, Phase II) zeigten die Augen mit diabetischem Makulaödem nach sechs Monaten Ranibizumab-Behandlung einen mittleren Visusanstieg von sieben Buchstaben im Vergleich zur Laserkoagulation. Nach zwei Jahren war der Unterschied zwischen Laser- (+5 Buchstaben) und Ranibizumab-Gruppe (+8 Buchstaben) aber weniger ausgeprägt [59].

In die RESOLVE-Studie („Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema with Center Involvement“, Phase II) wurden 151 Patienten mit einem Visus zwischen 20/160 (0,125) und 20/32 (0,63) eingeschlossen [60]. Das Protokoll sah strenge Kriterien für die Unterbrechung (Netzhautdicke $\leq 225 \mu\text{m}$) und Dosisverdopplung (Reduktion des Ödems um weniger als $50 \mu\text{m}$) vor. So erhielten beide Gruppen mit Ranibizumab-Behandlung (0,3 und 0,5 mg Ranibizumab) relativ häufige Wiederholungsbehandlungen (im Mittel zehn über zwölf Monate) und zeigten darunter einen Visusanstieg von im Mittel neun bzw. zwölf Buchstaben.

Für die vom National Institute of Health (NIH) in den USA gesponserte Studie des DRCR-Netzwerks wurden die verwendeten Wirkstoffe kostenlos durch den Hersteller zur Verfügung gestellt [27]. Das Behandlungsschema sah vier Therapiearme vor, in denen die Wiederholungsbehandlungen durch einen relativ komplexen Algorithmus definiert waren. Während zwei Gruppen Ranibizumab mit sofortiger oder (bei Bedarf nach sechs Monaten) verzögerter Laserbehandlung erhielten, wurden die Triamcinolon-Injektion mit Laserkoagulation und die Laserkontrollgruppe mit Scheininjektionen kombiniert.

In den beiden Ranibizumab-Gruppen erfolgten während der ersten sechs Monate drei initiale Applikationen und später so lange erneute Behandlungen, bis strenge Erfolgskriterien (Visus $\geq 20/20$, Netzhautdicke des zentralen Felds $< 250 \mu\text{m}$) erreicht wurden. Auch danach erfolgten eher großzügig Re-Injektionen, falls keine Verbesserung ($\geq +5$ Buchstaben gegenüber dem Ausgangsvisus, Verdünnung der verdickten zentralen Netzhaut von weniger als 10 %) beobachtet wurde. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Visus zwischen 20/320 (0,06) und 20/32 (0,63) sowie einer fovealen Beteiligung des Ödems (Dicke $\geq 250 \mu\text{m}$). Die HbA1c-Werte (HbA1c: Glykohämoglobin) zwischen 6,5 und 8,6 (25. bzw. 75. Perzentile) deuten auf eine relativ gute Blutzuckereinstellung in der Kohorte hin [27]. Bisher sind erst die 12-Monats-Daten publiziert, die für beide Ranibizumab-Gruppen ein signifikant besseres Ergebnis (im Mittel +9 Buchstaben) gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Laser (im Mittel +3 Buchstaben) ausweisen – unabhängig davon, ob sofort oder erst nach sechs Monaten mit der „focal/grid“-Lasierung begonnen wurde. Mit im Median acht

bzw. neun Injektionen innerhalb der ersten 13 Monate konnte in den beiden kombinierten Gruppen gegenüber der Lasergruppe die Chance eines Visusanstiegs um ≥ 10 Buchstaben um 23 % bzw. 19 % erhöht und die Gefahr einer Sehverschlechterung von ≥ 10 Buchstaben um jeweils 10 % reduziert werden. Interessant war, dass in der Gruppe, die zuerst nur Ranibizumab-Injektionen erhielt, über 2/3 der Patienten auch im späteren Verlauf des ersten Jahres keine Laserkoagulation entsprechend der definierten Behandlungskriterien benötigten. In der Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die einen erhöhten Blutdruck (systolisch > 180 mmHg, diastolisch > 110 mmHg) bzw. kardiovaskuläre Ereignisse oder Schlaganfälle innerhalb der letzten vier Monate berichtet hatten. Darunter wurde in den Ranibizumab-Gruppe keine erhöhte Rate für systemische Komplikationen gesehen. Umfangreiche Sicherheitsdaten vor allem über einen längeren Verlauf liegen aktuell noch nicht vor.

Die Daten einer weiteren Phase-III-Studie (RESTORE) stellen die Basis der Zulassung von Ranibizumab für das diabetische Makulaödem dar. Neben der Monotherapie mit Ranibizumab (0,5 mg, $n = 116$) oder Laserkoagulation (Kontrollgruppe, $n = 111$) erfolgte in einem dritten Arm eine Kombinationsbehandlung (Ranibizumab und Laser, $n = 118$) [61]. Für den Einschluss war eine stabile Blutzuckereinstellung (keine Änderung der Medikation), ein HbA1C = 10,0 % und ein ETDRS-Visus zwischen 0,125 und 0,63 (39 und 78 Buchstaben) erforderlich. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte sowie erhöhten Blutdruckwerten.

In beiden Ranibizumab-Gruppen ließ sich nach zwölf Monaten ein mittlerer Visusgewinn um +6,8 Buchstaben (Monotherapie) bzw. +6,4 (Kombinationstherapie) gegenüber einer stagnierenden Funktion (+0,9 Buchstaben) in der Kontrollgruppe (konventionelle Laserbehandlung) erreichen. Die Wiederbehandlungskriterien sahen nach drei initialen Behandlungen eine Pausierung beim Ausbleiben einer weiteren Visusbesserung (in Bezug auf die letzten zwei Kontrolluntersuchungen) oder dem Erreichen eines Visus $\geq 1,0$ (> 84 Buchstaben) vor. Die Behandlung konnte nach dem Ermessen des Arztes dann wieder aufgenommen werden, wenn eine Sehverschlechterung auf eine Zunahme des Ödems zurückzuführen war. Mit diesem Algorithmus wurde im Mittel siebenmal (bzw. 6,8-mal) in den Ranibizumab-Gruppen während der ersten zwölf Monate behandelt. Die Lasergruppe erhielt im beschriebenen Zeitraum im Mittel 2,1 Laserbehandlungen und 7,3 Scheininjektionen [61].

Intravitreale operative Medikamentenapplikation von Steroiden

Pathophysiologisch wirken Steroide vor allem den Störungen der Blut-Netzhaut-Schranke entgegen, indem sie die Integrität der Gefäße verbessern, den intraretinalen Austritt von Flüssigkeit günstig beeinflussen und die inflammatorische Komponente kontrollieren [62]. Bei den Nebenwirkungen bleiben Kataraktbildung und Glaukom wichtige Nachteile. Innerhalb der DRCR.net-Studie 2006 betrug nach Triamcinolon (4 mg) die kumulative Wahrscheinlichkeit einer späteren Kataraktchirurgie 83 %; eine intraokuläre Druckerhöhung über 10 mmHg trat bei 33 % der Patienten auf [32]. Drug-Release-Systeme zeigen gegenüber Triamcinolon eine einheitlichere Pharmakokinetik und gleichmäßigere Wirkung.

In der sequenziellen Gabe haben Steroide und Laserbehandlung keine relevante synergistische Wirkung gezeigt [63, 64]. Die Zunahme eines Ödems nach einer pan-retinalen Laserkoagulation kann durch intravitreales Triamcinolon nicht verhindert werden [65].

Triamcinolon-Präparate

Während im amerikanischen Raum vorwiegend Kenalog[®] als Präparat eingesetzt wurde, wurde im europäischen Raum häufig Volon A[®] als Ausgangsprodukt verwendet. Wegen der intraokularen Anwendung muss die mögliche Toxizität von konservierungsmittelhaltigen Suspensionen bedacht werden [66]. Triesence[®] (40 mg/ml) wurde in den USA außer zur perioperativen Anwendung zur Behandlung der sympathischen Ophthalmie, der Arteriitis temporalis sowie anderer Entzündungszustände zugelassen, die nicht auf eine Lokalthherapie ansprechen. In der Studie des DRCR-Netzwerks wurde Triamcinolon in einer Hydrogel-Formulierung (Trivaris[®], 80 mg/ml) in einer Dosierung von 1 mg oder 4 mg verwendet [32]. Eine peribulbäre Gabe von Triamcinolon zeigte schlechtere funktionelle Ergebnisse als die intraokulare Anwendung [67].

Klinische Studien haben gezeigt, dass Triamcinolon vor allem in den ersten drei Monaten einen signifikanten Effekt auf das diabetische Makulaödem entwickeln kann [68, 69]. Die frühzeitige Abnahme der Netzhautdicke ist zwar teilweise ausgeprägter, als es innerhalb von drei Monaten nach Laserkoagulation oder kombinierter Behandlung beschrieben wurde [70]. In der Literatur finden sich aber auch zahlreiche Hinweise, dass die frühen Verbesserungen zumindest bei phaken Augen häufig nicht über eine Zeit von mehr als sechs Monaten gehalten werden können [71]. Das Nachlassen der Wirkung bestätigte sich auch in einer großen Studie des DRCR-Netzwerks 2008: Nach vier Monaten zeigte die Triamcinolon-Gruppe gegenüber den Laserpatienten eine deutliche funktionelle Überlegenheit, aber bereits nach zwölf Monaten fand sich kein Unterschied. Nach zwei Jahren war die Triamcinolon-Behandlung unterlegen [32].

Dagegen waren in einer Studie von Gillies et al., die bei ausgelaserten Augen Triamcinolon-Injektionen mit einer Placebothherapie verglich [72], der Visus und die Netzhautdicke im OCT nach zwei Jahren in der Triamcinolon-Gruppe signifikant besser als in der Placebogruppe. Allerdings musste in der Triamcinolon-Gruppe während der zwei Jahre bei 54 % eine Kataraktoperation erfolgen, während dies in der Placebogruppe bei keinem Patienten nötig war. Ähnliches zeigte sich in einer Studie des DRCR-Netzwerkes 2010: Triamcinolon-Injektion kombiniert mit sofortiger Laserkoagulation wurde verglichen mit einer Laserkontrollgruppe mit Scheininjektionen und zwei Ranibizumab-Gruppen kombiniert mit sofortiger oder um sechs Monate verzögerter Laserbehandlung [27]. Hierbei ergab sich über einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens zwölf Monaten (und bei 57 % der Patienten über 24 Monate), dass der Visus nach Triamcinolon innerhalb der ersten sechs Monate zwar besser wurde, dann aber wieder in den Bereich der funktionellen Ergebnisse der Lasergruppe abfiel. Der Effekt des Triamcinolon auf die Netzhautdicke war und blieb jedoch so gut wie bei der Ranibizumab-Gruppe.

Allerdings zeigte eine Subgruppenanalyse der bei Studienbeginn pseudophaken Augen, dass hier durch Triamcinolon ein ähnlich positiver Effekt sowohl auf die Netzhautdicke als auch den Visus zu erzielen war wie unter Ranibizumab. Dies legt nahe, dass für einen Teil der schlechteren funktionellen Ergebnisse die Kataraktprogression verantwortlich ist [72]. Daher besteht in der Kombination von Laser („focal/grid“) und Triamcinolon für pseudophake Patienten die Möglichkeit, einen größeren Visusanstieg zu erzielen als durch eine alleinige Laserbehandlung. Das Thema Linsentrübung ist außerdem vor allem dann relevant, wenn die Behandlung für junge Patienten mit Diabetes und noch bestehender Akkommodationsfähigkeit diskutiert wird.

Ein deutlicher Druckanstieg (>25 mmHg) wurde nach Triamcinolon in ca. 30 bis 40 % der Anwendungen beobachtet [73]. Höhere Dosierungen zeigen ähnliche therapeutische Effekte, allerdings hängt die Rate des Steroidglaukoms von der Dosis und Dauer der Steroidbehandlung ab [74]. Wenn eine medikamentöse Druckregulation nicht mehr möglich ist, wird ein operativer Eingriff erforderlich (1 bis 9 %) [71, 72, 73]. Selten können Triamcinolon-Kristalle in die Vorderkammer gelangen oder eine sterile Entzündung hervorrufen, deren Abgrenzung von einer infektiösen Endophthalmitis Schwierigkeiten bereitet [75]. Es scheint eine große interindividuelle Variabilität zu geben, wie lange die vollständige Resorption der Kristalle aus dem Glaskörperaum im Einzelfall dauert.

Fluocinolon-Präparate

Die kurze Wirkdauer der Steroidlösungen und Suspensionen hat zur Entwicklung von „Long-acting drug-delivery“-Implantaten geführt. Eine Formulierung mit anhaltender Wirkung stellt ein Fluocinolon-Implantat (Retisert[®], Bausch & Lomb, Rochester, NY) dar, das zur Behandlung von posterioren Uveitiden zugelassen ist. Das Präparat ist nicht vollständig biologisch abbaubar und enthält 0,59 mg des Kortikosteroids, das mit einer konstanten Rate über 30 Monate freigesetzt wird [76].

Eine Studie hat die Wirksamkeit für das diabetische Makulaödem mit der Standardtherapie verglichen [77]. Eine Verbesserung um drei Zeilen wurde nach drei Jahren für 28 % der Augen mit Implantat gegenüber 15 % nach Laserkoagulation erreicht. Die okulären Nebenwirkungen standen jedoch einer Zulassung für die Indikation entgegen. 95 % der ursprünglich phaken Augen benötigten eine Kataraktoperation. Eine Druckerhöhung (≥ 30 mmHg) wurde bei 35 % der Patienten festgestellt, eine filtrierende Operation war jedoch bei 28 % der implantierten Augen innerhalb von drei Jahren erforderlich. Das Implantat wurde zur Druckregulation bei 5 % der Augen entfernt.

Ein weiteres Implantat (Iluvien[®], Alimera Sciences, Alpharetta, GA) verwendet ein anderes Trägermaterial (Medidur; pSivida, Watertown, MA) und hat die Phase III der klinischen Entwicklung erreicht [78]. Zwei Dosierungen (0,5 μ g, 0,2 μ g) wurden bei 956 Patienten untersucht. Nach zwei Jahren haben 28,7 % der Patienten mindestens drei Zeilen gewonnen, im Vergleich zu 16,2 % nach der Scheinbehandlung ($P = 0,002$) [79].

Ungefähr 75 % mit der niedrigeren Fluocinolon-Dosierung erhielten eine Linsenoperation in den ersten zwei Jahren, dagegen nur 23 % in der Kontrollgruppe. Eine

Augeninnendrucksteigerung um ≥ 30 mmHg trat bei 16,3 % der Patienten in der Niedrigdosisgruppe gegenüber 2,7 % in der Placebogruppe auf.

Dexamethason-Präparate

Im direkten Vergleich mit Triamcinolon besitzt Dexamethason eine größere antiinflammatorische Potenz in seiner Wirkung auf die Kortikoid-Rezeptoren [80]. Außerdem zeigt Dexamethason in der Zellkultur eine geringere Toxizität auf retinale Zellen als Triamcinolon [81]. In einer Phase-II-Studie über sechs Monate zur Dosisfindung wurden 172 Patienten mit einem diabetischen Makulaödem eingeschlossen, das auf eine vorherige Behandlung nur unzureichend angesprochen hatte [82, 83]. Nach 90 Tagen wurde mit 0,7 mg eine Sehverbesserung von mindestens zwei (drei) Zeilen für 35 % (18 %) der Patienten erreicht. Trotz der Vorbehandlung zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen zentraler Sehkraft und gemessener fovealer Netzhautdicke [84]. Während der ersten sechs Monate zeigten 13,2 % der Augen einen Druckanstieg über 25 mmHg; ein relativer Anstieg um 10 mmHg wurde für 15 % beschrieben.

Eine weitere Phase-II-Studie (Champlain) untersuchte die Wirksamkeit für vitrektomierte Patienten. Die Hauptwirkung auf das diabetische Makulaödem wurde hier acht bis 13 Wochen nach der Injektion mit dem 22-Gauge-Applikator gesehen. Nach 26 Wochen entsprach der Visusgewinn dem Ausmaß, den man auch in nicht vitrektomierten Augen gesehen hatte (≥ 2 Zeilen: 21 %, ≥ 3 Zeilen: 11 %) [85]. Weil bei Verwendung eines Implantates die Elimination von Dexamethason nach einer Vitrektomie im Gegensatz zu Triamcinolon nicht erhöht ist, werden in vitrektomierten und in nicht vitrektomierten Augen ähnliche Konzentration über die Zeit gemessen [86].

Vitrektomie

Auch dem Glaskörper wird eine Rolle in der Pathophysiologie des diabetischen Makulaödems zugeschrieben. Diskutiert werden eine erhöhte vitreomakuläre Traktion (vermehrte Glykosylierung der Kollagenfasern), eine Akkumulation verschiedenster Faktoren im präretinalen Glaskörper, die eine Gefäßhyperpermeabilität bewirken und eine Zellmigration in den hinteren Glaskörper begünstigen können. Entsprechend ist der Effekt der Vitrektomie auf das diabetische Makulaödem bisher in einer Reihe von Fallserien untersucht worden. Es gibt Hinweise, dass manche Augen mit Makulaödem und vitreomakulärer Traktion von einer Vitrektomie profitieren können: bei vitreo-makulärer Traktion führte die Vitrektomie mit Induktion einer hinteren Glaskörperabhebung und Peeling von epiretinalen Membranen (so weit vorhanden) in einer prospektiven Studie ohne Kontrollgruppe bei den meisten Augen zu einer deutlichen Abnahme der zentralen Netzhautdicke. Die funktionellen Ergebnisse waren aber weniger konsistent: Die Sehschärfe hatte sich sechs Monate nach der Operation bei 28 % bis 49 % der Augen verbessert und bei 13 % bis 31 % der Augen verschlechtert [87].

Bisherige Studienergebnisse zur Vitrektomie mit oder ohne Peeling der Membrana limitans interna (ILM) bei diabetischem Makulaödem ohne vitreomakuläre Traktion sind widersprüchlich und haben kein hohes Evidenzniveau. Einige Autoren berichten

über funktionelle Verbesserung [88], andere berichten über eine Abnahme der Netzhautdicke jedoch ohne funktionelle Verbesserung [89]. Eine kürzlich veröffentlichte multivariate Analyse des DRCR.net von 241 Augen zeigte eine signifikante Abnahme der zentralen Netzhautdicke ohne signifikante funktionelle Verbesserung. Die Wahrscheinlichkeit, von der Operation funktionell zu profitieren, war größer bei schlechtem Ausgangsvisus und gleichzeitiger Entfernung von epiretinalen Membranen. Das Vorliegen vitreo-makulärer pathologischer Veränderungen vor der Vitrektomie war mit einer anatomischen, jedoch nicht mit einer funktionellen Verbesserung assoziiert [90]. Insgesamt bleibt die Rolle der Vitrektomie im Vergleich zu anderen Therapieansätzen bisher unklar, weil es keine prospektiven randomisierten Patientenstudien mit adäquater Fallzahl gibt, die es ermöglichen würden, alle relevanten Einflussgrößen des funktionellen Ergebnisses zu testen. Die aktuelle Studienlage ermöglicht es nicht, Augen zu identifizieren, die möglicherweise von einer Vitrektomie funktionell profitieren könnten [87, 91]. Bei der Abwägung der verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten sollte zudem an die Risiken einer Vitrektomie gedacht werden. Obwohl die Entfernung des Glaskörpers im Einzelfall zu einer besseren Oxygenierung und Normalisierung der Netzhautdicke führen kann [92, 93], erfordern die operativen Komplikationen eine kritische Diskussion der Indikation, wenn keine Glaskörperblutung, keine vitreomakuläre Traktion oder epiretinale Gliose bestehen [88, 94]. Es muss auch berücksichtigt werden, dass – abgesehen von Kataraktinduktion und sekundären Netzhautlöchern – bei Diabetes das Endophthalmitis-Risiko nach einer Vitrektomie erhöht ist.

Systemische Therapie

Selbstverständlich haben Qualität der Blutzuckereinstellung und Kontrolle weiterer Risikofaktoren – z. B. des Blutdrucks – einen Einfluss auf Inzidenz, Verlauf und Prognose der diabetischen Makulopathie. An dieser Stelle soll hierauf nicht detailliert eingegangen werden. Hier wird auch auf die Bedeutung von interdisziplinärer Kommunikation und Zusammenarbeit der beteiligten Fachdisziplinen hingewiesen [20].

Defizite bisheriger Studien

Es existieren noch keine Untersuchungen, in denen die unterschiedlichen VEGF-Präparate miteinander verglichen wurden. Eine Aussage, ob ein VEGF-Inhibitor einem anderen VEGF-Inhibitor überlegen ist, ist daher nicht möglich [42, 95]. Die relativ kurzen Verlaufszeiträume erschweren zudem die Einschätzung, ob die Behandlung mit Bevacizumab, Pegaptanib und Ranibizumab einen anhaltenden, klinisch relevanten Nutzen bietet und die IVOM-Frequenz auf lange Sicht reduziert werden kann.

Bisher sind kaum Daten zu Subgruppenanalysen publiziert. Weitere Studien müssen daher klären, ob die Analyse des Ödemtyps eine individuelle Beurteilung des Ansprechens einer Therapiemodalität ermöglicht. Hierbei ergibt sich die methodische Schwierigkeit, dass den Studien unterschiedliche Definitionen des diffusen Makulaödems zugrunde liegen [22, 96, 97]. Beim Vergleich der Studien müssen außerdem Unterschiede in wichtigen Parametern (Vorbehandlung, Dauer des Ödems, Güte der

Stoffwechselkontrolle) und unterschiedliche Kollektive berücksichtigt werden, die die direkte Vergleichbarkeit verschiedener Studienergebnisse einschränken. Es ist davon auszugehen, dass die selektionierten Studienpopulationen nicht notwendigerweise den Charakteristika der Patienten im klinischen Alltag entsprechen. Weiterhin sind therapiebedingte Auswirkungen auf Lebensqualität, Kontrastsensitivität und Folgekosten bisher noch unzureichend untersucht [15].

Empfehlungen

Indikationsstellung

Die stereoskopische Fundusuntersuchung (biomikroskopische Untersuchung der Netzhaut in Mydriasis) und Visusprüfung (bestkorrigiert bei spielender Pupille unter standardisierten Bedingungen) sind Basis jeder Therapieinitiierung für ein diabetisches Makulaödem. Zur Indikationsstellung und zur Dokumentation sollte darüber hinaus die Fluoreszeinangiographie erfolgen, um eine eventuelle Ischämie sowie Ursprung und Ausdehnung der Leckage beurteilen zu können. Eine Fotodokumentation ist zur Verlaufsbeobachtung sinnvoll. Zusätzlich stellt die Untersuchung mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) eine wesentliche diagnostische Untersuchung dar, ist aber als alleinige Untersuchung zur Indikationsstellung nicht ausreichend.

Die hochauflösende Spectral-Domain-OCT kann wichtige Informationen bieten, die für die Beurteilung der diabetischen Makulopathie auch im Verlauf von Bedeutung sind. Sie ermöglicht eine genaue Quantifizierung der makulären Netzhautdicke, eine qualitative Beurteilung verschiedener Netzhautschichten und eine genaue Lokalisation extrazellulärer Flüssigkeitsansammlungen. Zudem ist eine Verlaufskontrolle an identischen optischen Schnitten der Netzhaut möglich. So können die morphologischen Effekte einer Therapie besser beurteilt werden und die Entscheidung bezüglich einer eventuellen Wiederholungsbehandlung wird erleichtert [98]. Berücksichtigt werden muss allerdings, dass die Vergleichbarkeit der quantitativen Werte zwischen den verschiedenen Geräten sehr begrenzt ist. Weil die SD-OCT nicht jede Leckage, aber vor allem auch ischämische Areale nicht darstellen kann, ist auch die SD-OCT-Untersuchung kein Ersatz der Fluoreszeinangiographie, obwohl sie unter den Methoden der Bildgebung eine hohe Sensitivität auszeichnet [99, 100]. Die limitierte Korrelation zwischen den strukturellen Parametern und der Funktion muss beachtet werden. Laufende Untersuchungen befassen sich mit möglichen prädiktiven Merkmalen in der SD-OCT-Untersuchung – sowohl für den natürlichen Verlauf als auch für das Ansprechen auf therapeutische Interventionen.

Allgemeine Therapie (Blutzuckereinstellung) und interdisziplinäre Kooperation mit dem Diabetologen/Hausarzt sollten in enger Anlehnung an die entsprechende nationale Versorgungsleitlinie erfolgen [20, 21].

Therapieempfehlungen

Therapie der ischämischen Makulopathie

Für die überwiegend ischämische Makulopathie kann keine Behandlung empfohlen werden. Ist die foveale avaskuläre Zone (FAZ) im größten Durchmesser er-

heblich verbreitert oder ein schwerer Ausfall des perifovealen Kapillarnetzes in der Fluoreszeinangiographie vorhanden, gibt es nach übereinstimmender Ansicht keine Therapiemöglichkeit dieser Form der diabetischen Makulopathie. Allerdings kann dies durch bislang vorliegende Studien nicht belegt werden.

Für geringere Kapillarausfälle ist bei bestehendem Makulaödem zu berücksichtigen, dass negative Auswirkungen auf die zentrale retinale kapilläre Blutversorgung nach Anwendung von VEGF-Inhibitoren bei der Behandlung des nicht ischämischen diabetischen Makulaödems nicht beobachtet wurden [101, 102]. Wegen der geringen Aussicht auf eine Visusbesserung wurden in den prospektiven Studien mit Anti-VEGF-Präparaten nur Patienten eingeschlossen, bei denen die Ischämie für den Funktionsverlust keine Rolle spielte [27, 49].

Therapie des nicht ischämischen Makulaödems

Seit der ETDRS ist die fokale Laserkoagulation das etablierte Therapieverfahren des klinisch signifikanten Makulaödems [28, 32, 33]. Nach aktuellen Modifikationen sollte die Laserbehandlung des diabetischen Makulaödems mit einer Spotgröße von $\leq 100 \mu\text{m}$ und einer Expositionszeit von $\leq 100 \text{ms}$ im grünen oder gelben Wellenlängenbereich bis zu einer gerade sichtbaren, zarten Weißfärbung der behandelten Netzhaut durchgeführt werden. Zusätzlich kann bei diffuser Leckage eine „grid“-Laserkoagulation ergänzt werden, dessen Herde einen Abstand von mindestens zwei Spotgrößen aufweisen sollten. Diese Behandlung kann im Abstand von mindestens drei Monaten ergänzt werden.

Neuere Studien haben gezeigt, dass bei fokaler Laserkoagulation 44 % der Patienten innerhalb der ersten drei Jahre mehr als zwei Zeilen der ETDRS-Lesetafel gewinnen, während nur 12 % einen Verlust ≥ 10 Buchstaben haben [33]. Für die fokale Laserkoagulation konnte außerdem im Langzeitverlauf (13 bis 19 Jahre) nachgewiesen werden, dass der visusstabilisierende Effekt anhält (Verlust von drei Zeilen oder mehr für weniger als 20 % der Behandelten) [45]. Die fokale Lasertherapie bleibt die „first line“-Therapie bei klinisch signifikantem Makulaödem ohne foveale Beteiligung. Die foveale Beteiligung ist durch ein Ödem definiert, das im Bereich der Fovea-Arkade und der fovealen avaskulären Zone gelegen ist.

Bei klinisch signifikantem diabetischen Makulaödem mit fovealer Beteiligung (Ödem, das im Bereich der Fovea-Arkade und der fovealen avaskulären Zone gelegen ist) sind aufgrund neuerer Daten VEGF-Inhibitoren eine sinnvolle Therapieoption.

Die Ergebnisse aktueller prospektiver Studien weisen darauf hin, dass in Zeiträumen von zwölf bis 24 Monaten im Vergleich zu einer alleinigen Lasertherapie durch Ranibizumab bessere funktionelle Ergebnisse erreicht werden können [27, 49]. Allerdings konnte der mittlere Visusanstieg in den prospektiven Studien nur mit mehrfachen Behandlungen (sieben bis zehn intravitreale operative Medikamentenapplikationen im ersten Jahr) erreicht werden [27, 60, 61].

Obwohl zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abgeschätzt werden kann, ob das bessere Niveau auf Dauer (>24 Monate) nur durch eine häufige und damit relativ aufwendige Wiederholungsbehandlung – auch mit einer entsprechend hohen kumulativen Komplikationsrate – stabilisiert werden kann, erscheint der Einsatz der

VEGF-Inhibitoren als initiale Therapie auf der Basis der aktuellen Daten sinnvoll. Ein Vorteil der medikamentösen Ansätze gegenüber der Lasertherapie besteht zudem im Vermeiden von irreversiblen strukturellen Schäden der Netzhaut einschließlich der Photorezeptoren und damit von Einschränkungen des zentralen Gesichtsfeldes.

Die Daten des „Diabetic Retinopathy Clinical Research“-Netzwerks (DRCR.net) und der RESTORE-Studie belegen zudem, dass eine Kombination von Ranibizumab als Primärtherapie und der Lasertherapie erst als (bis zu sechs Monate) verzögerter Behandlung auch gute funktionelle Ergebnisse erreichen kann.

Der Langzeitnutzen der Anti-VEGF-Therapie über zwei Jahre hinaus muss durch zukünftige Studien noch bestätigt werden. Ebenso sollte eine weitere Optimierung der Indikationsstellung, der Injektionsfrequenzen und Behandlungsintervalle sowie der möglichen Kombinationsbehandlung angestrebt werden. Deswegen sollte jedem Patienten bei einem diabetischen Makulaödem mit fovealer Beteiligung (Ödem im Bereich der Fovea-Arkade und der fovealen avaskulären Zone) auch die Laserkoagulation („focal/grid“) bei gegebener Indikation angeboten werden. Die Entscheidung, ob eine Therapie mit wiederholten intravitrealen Injektionen von Anti-VEGF-Substanzen durchgeführt wird, muss mit jedem Patienten im Sinne einer individuellen Aufwand-Nutzen-Analyse besprochen werden. Die Chance, während der ersten zwei Jahre ein besseres funktionelles Ergebnis zu erreichen, gilt es dabei gegen den Aufwand häufiger Injektionen, häufiger Arztbesuche und gegen das kumulative Risiko der Behandlung abzuwägen.

Bisherige Untersuchungen zur intravitrealen Applikation von Steroiden zeigen eine Unterlegenheit der alleinigen, wiederholten intravitrealen Applikation von Triamcinolon gegenüber der „focal/grid“-Laserbehandlung im Langzeitverlauf (>12 Monate) [32]. Im Langzeitverlauf (>12 Monate) kann insgesamt kein zusätzlicher Gewinn durch eine häufige Applikation von Triamcinolon im Rahmen einer Kombinationstherapie aus „focal/grid“-Laserbehandlung und Triamcinolon erreicht werden. Diese Daten weisen in Übereinstimmung mit älteren Untersuchungen darauf hin, dass der Effekt der Laserbehandlung anhält, während der Effekt von intravitreal applizierten Steroiden mit der Zeit nachlässt [32]. Ob Dexamethason-Präparate als slow release Applikation in Bezug auf einen positiven Therapieeffekt und okuläre Nebenwirkungen Triamcinolon-Formulierungen überlegen sind, müssen zukünftige Studienergebnisse klären.

Bei der intraokularen Anwendung von Steroiden sprechen ansonsten Sekundärglaukom und Kataraktbildung vorerst gegen eine Rolle über den Status eines Reservetherapeutikums hinaus. Für pseudophake Augen können zwar ähnliche funktionelle Ergebnisse wie bei den VEGF-Inhibitoren erzielt werden. Es bleibt aber die Druckproblematik, die ebenso wie die geringere Anzahl von notwendigen Behandlungen pro Jahr (z. B. dreimal 4 mg Triamcinolon/Jahr) berücksichtigt werden muss [27].

Die Pars-Plana-Vitrektomie ist trotz fehlender Studien mit hoher Evidenz bei vitreo-fovealer Traktion eine Therapieoption. Wegen der möglichen Komplikationen und der beschleunigten Elimination der wasserlöslichen VEGF-Inhibitoren im vitrektomierten Auge sollte die Entscheidung zu einer Operation nur nach intensiver Abwägung und ausführlicher Beratung erfolgen.

Verlaufsuntersuchungen, Therapiehäufigkeit und -intervalle

Verlaufsbeobachtung

Im Rahmen der Verlaufsbeobachtung sollten Visus (unter standardisierten Bedingungen, bestkorrigiert, bei spielender Pupille) und Fundusbefund (biomikroskopische Untersuchung der Netzhaut in Mydriasis) vor jeder Therapie und nach Beendigung der Therapie zunächst monatlich und dann in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf dokumentiert werden. Diese Untersuchungen sind auch bei jeder subjektiven Verschlechterung erforderlich. Empfehlenswert ist die Dokumentation des Fundusbefundes durch Fundusfotos, um die Fundusveränderungen im Verlauf besser vergleichen zu können.

Eine SD-OCT-Untersuchung stellt eine wichtige Maßnahme im Hinblick auf eine quantitative Verlaufskontrolle und qualitative Beurteilung des Makulaödems dar. Die Information über die foveale Netzhautdicke spielt außerdem eine wichtige Rolle in der Diskussion der Therapiealternativen und der Bewertung eines eventuellen Ansprechens auf die gewählte Therapieoption. Eine Fluoreszeinangiographie ist im Verlauf sinnvoll u. a. bei Verdacht auf eine zunehmende ischämische Komponente im Fall von morphologischer Verbesserung im OCT und fehlendem Visusanstieg bzw. Visusabfall. Die Patienten müssen ausreichend darüber aufgeklärt werden, dass sie zu der empfohlenen Kontrolluntersuchung kommen oder möglichst bald, wenn sie subjektiv eine Verschlechterung feststellen.

Therapiehäufigkeit und Intervalle

Sinnvoll ist bei den VEGF-Inhibitoren zunächst eine Initiierungsphase mit drei Injektionen im monatlichen Intervall. Voraussetzung für eine Behandlung sollte ein Visus von mindestens 0,05 sein. Im Einzelfall kann allerdings eine Behandlung auch bei einem Visus unter 0,05 indiziert sein, z. B. wenn eine frische prämakuläre Blutung vorliegt und nach der Resorption der Blutung ein Visus von mehr als 0,05 zu erwarten ist.

Die Kriterien für eine Wiederbehandlung mit weiteren Injektionen werden danach unter Berücksichtigung der Befunde von Fundusuntersuchung, OCT, Fluoreszeinangiographie und des Visusverlaufes definiert. Eine sinnvolle Behandlungsstrategie sieht die Fortsetzung der Behandlung vor, bis eine Stabilisierung der Erkrankung zu einer Unterbrechung führt oder ein Abbruchkriterium vorliegt. Das Kriterium für eine Stabilisierung ist erfüllt, wenn bei den letzten drei monatlichen Kontrollen eine der folgenden Bedingungen zutrifft:

- kein weiterer Visusanstieg um mindestens eine Zeile [27]
- keine mit einem SD-OCT gemessene Abnahme der Netzhautdicke in der Fovea um mindestens 10 % [27]
- kein Ödem mit fovealer Beteiligung (Definition s.o.) in SD-OCT oder Fluoreszeinangiographie
- ein Visus von 1,0 und besser

Die Gabe der VEGF-Inhibitoren wird nach Unterbrechungen dann wieder aufgenommen, wenn im Rahmen der zunächst monatlichen Untersuchungen ein Hinweis auf eine erneute Aktivität festgestellt wird. Kriterien hierfür sind:

- signifikante Zunahme des Makulaödems mit fovealer Beteiligung im OCT
- signifikante Zunahme der angiographischen Leckage im Bereich der Fovea (Definition s.o.)
- ein klinisch relevanter Visusverlust

Weil sämtliche Verfahren keine kausale Behandlung darstellen, sind nach Ende der Therapie weitere Nachkontrollen dauerhaft unverzichtbar.

Therapieabbruch

Kriterien für einen Abbruch der Therapie mit intravitrealer Medikamenteneinbringung sind ein fehlendes Ansprechen der Therapie oder eine fehlende Aussicht auf eine relevante Besserung durch die Therapie. Ein Visusabfall gegenüber dem Ausgangsvisus um mindestens zwei Zeilen oder eine mit einem SD-OCT gemessene Zunahme der Netzhautdicke in der Fovea um mindestens 20 % nach einer intravitrealen operativen Medikamentenapplikation kann auf ein fehlendes Ansprechen hindeuten. Eine Alternative bleibt zu jedem Zeitpunkt der Wechsel zur bzw. die Ergänzung mit der fokalen und je nach Situation ggf. auch „grid“-Laserkoagulation.

Qualitätsanforderungen für die intravitreale operative Medikamentenapplikation

Die intravitreale medikamentöse Therapie des diabetischen Makulaödems ist eine neue, kostenintensive Therapie, für die eine effektive Qualitätssicherung durchgeführt werden sollte. Die Fachgesellschaften und der Berufsverband empfehlen den Kostenträgern folgende konsentrierte Anforderungen, wie die Eingangs-, Prozess- und Strukturqualität sinnvollerweise in Verträgen inhaltlich definiert werden können:

Eingangsqualität: Voraussetzungen an den Operateur

- Abgeschlossene Weiterbildung zum Facharzt für Augenheilkunde
- Selbstständige Auswertung von mindestens 500 Fluoreszenzangiographien (FLA) des Augenhintergrundes zur Diagnostik und Differenzialdiagnostik pathologischer Veränderungen der Netzhaut
- Erfolgreiche Teilnahme an einem von der Fachgesellschaft zertifizierten Kurs für die Durchführung der fotodynamischen Therapie und der IVOM (intravitreale okuläre Medikamentenapplikation) (vierstündig) mit Darstellung der aktuellen Indikationen, der Behandlungstechniken, des Managements von Komplikationen und der Voraussetzungen für die Genehmigung der intravitrealen Therapie im Rahmen der vertragsärztlichen Tätigkeit
- Nachweis von 100 intraokularen Eingriffen

Strukturqualität

Die Anforderungen an die räumlichen und apparativen Voraussetzungen sowie an den Ablauf der intravitrealen operativen Medikamentenapplikation sind an an-

derer Stelle ausführlich publiziert und auf den Webseiten der Fachgesellschaften in aktualisierter Form abrufbar [103]. Der Operationsraum, muss die Anforderungen nach § 6 Abs. 5 Nr. 1 der Qualitätssicherungsvereinbarung nach § 115b SGB V erfüllen sowie die hygienischen Anforderungen nach § 6 Abs. 3 der Qualitätssicherungsvereinbarung nach § 115b SGB V einhalten. Ferner muss der behandelnde Arzt eine Erlaubnis nach § 115b SGB V zur Durchführung ambulanter Operationen besitzen.

Dokumentation

Der Qualitätssicherung müssen objektivierbare Verfahren zugrunde liegen, die die Entscheidungskriterien zur Therapie nachvollziehbar machen. Dafür ist neben der Dokumentation des zentralen Fundusbefundes (z.B. mit Fotografie) die Dokumentation des SD-OCT-Befundes der relevanten Stellen (u.a. foveale Beteiligung) erforderlich, alternativ zum OCT-Befund kann auch bei gegebener Indikation als Dokumentation eine Fluoreszeinangiographie erfolgen. In standardisierten Dokumentationsbögen kann festgehalten werden, welche Stabilitätskriterien, Abbruchkriterien und Aktivitätskriterien in der entsprechenden Behandlungsphase zutreffen.

Ergebnisqualität

Zur Kontrolle der Ergebnisqualität durch Qualitätssicherungskommissionen wird ein Regelwerk in Zusammenarbeit von Retinologischer Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte und den Kostenträgern erstellt. Wesentliche Elemente sind dabei:

- eine Überprüfung der ärztlichen Dokumentation im Hinblick auf
 - die sachgerechte Indikationsstellung bei der Erst- und Weiterbehandlung,
 - die Qualität der OCT-Befunde, der Fluoreszeinangiogramme und Fundusfotografien,
 - die Zeitintervalle für die Wiederbehandlung nach Maßgabe des wissenschaftlichen Wissensstandes
- sowie die Festlegung adäquater Maßnahmen bei Auftreten von Mängeln.

Stand: Dezember 2010

Literatur

1. HAMMES HP, LEMMEN KD, JOCHMANN C, WIEDEMANN P: Diabetic retinopathy and maculopathy. Dtsch Med Wochenschr 2006;131:1173–1175
2. WILD S , ROGLIC G , GREEN A ET AL.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047–1053
3. LIPSCOMBE LL, HUX JE: Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995–2005: a population-based study. Lancet 2007;369:750–756
4. KNAUER C, PFEIFFER N: Blindness in Germany – today and in 2030. Ophthalmologie 2006;103: 735–741
5. HEINTZ E , WIREHN AB, PEEBO BB ET AL.: Prevalence and healthcare costs of diabetic retinopathy: a population-based register study in Sweden. Diabetologia 2010

6. GELISKEN F, ZIEMSEN F: Diabetic maculopathy. Diagnosis and treatment. *Ophthalmologie* 2010;107:775–786
7. KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE: The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:559–570
8. KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE ET AL.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464–1474
9. BROWN MM, BROWN GC, SHARMA S ET AL.: Quality of life with visual acuity loss from diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120:481–484
10. HARIPRASAD SM, MIELER WF, GRASSI M ET AL.: Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2008;92:89–92
11. CLARKE PM, SIMON J, CULL CA, HOLMAN RR: Assessing the impact of visual acuity on quality of life in individuals with type 2 diabetes using the short form-36. *Diabetes Care* 2006;29:1506–1511
12. WARRIAN KJ, LORENZANA LL, LANKARANIAN D ET AL.: The assessment of disability related to vision performance-based measure in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2010;149:852–860
13. SHARMA S, OLIVER-FERNANDEZ A, LIU W ET AL.: The impact of diabetic retinopathy on health-related quality of life. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:155–159
14. MIYAMOTO JM, ERAKER SA: Parameter estimates for a QALY utility model. *Med Decis Making* 1985;5:191–213
15. CHEN E, LOOMAN M, LAOURI M ET AL.: Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1587–1597
16. SMITH AF: The economic impact of ophthalmic services for persons with diabetes in the Canadian Province of Nova Scotia: 1993–1996. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:13–25
17. VON FERBER L, KOSTER I, HAUNER H: Medical costs of diabetic complications total costs and excess costs by age and type of treatment results of the German CoDiM Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:97–104
18. MATZ H, FALK M, GOTTINGER W, KIESELBACH G: Cost-benefit analysis of diabetic eye disease. *Ophthalmologica* 1996;210:348–353
19. LAMOUREUX EL, TAI ES, THUMBOO J ET AL.: Impact of diabetic retinopathy on vision-specific function. *Ophthalmology* 2010;117:757–765
20. BUNDESÄRZTEKAMMER, KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG UND ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen 2010: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_netzhaut/pdf/nvl_dm2netzhaut_lang.pdf
21. HAMMES HP, LEMMEN KD, BERTRAM B: Diabetische Retinopathie und Makulopathie (Praxis Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft). *Diabetologie* 2010;5:117–121
22. BROWNING DJ, ALTAWHEEL MM, BRESSLER NM ET AL.: Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol* 2008;146:649–55, 655
23. LEE CM, OLK RJ: Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Longterm visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594–1602
24. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991;98:786–806

25. GANGNON RE, DAVIS MD, HUBBARD LD ET AL.: A severity scale for diabetic macular edema developed from ETDRS data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5041–5047
26. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP: Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. *Ophthalmology* 1991;98:807–822
27. ELMAN MJ, AIELLO LP, BECK RW 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
28. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP: Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806
29. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP: Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766–785
30. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144–1155
31. FONG DS, SEGAL PP, MYERS F ET AL.: Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:873–877
32. DRCR.NET: A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447–1449
33. BECK RW, EDWARDS AR, AIELLO LP ET AL.: Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245–251
34. DRCR.NET: The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Retina* 2009;29:1436–1443
35. ROIDER J: Laser treatment of retinal diseases by subthreshold laser effects. *Semin Ophthalmol* 1999;14:19–26
36. SCHATZ H, MADEIRA D, McDONALD HR, JOHNSON RN: Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1549–1551
37. TRANOS PG, TOPOUZIS F, STANGOS NT ET AL.: Effect of laser photocoagulation treatment for diabetic macular oedema on patient's vision-related quality of life. *Curr Eye Res* 2004;29:41–49
38. ZIEMSEN F, WIEDEMANN P, KAMPIK A ET AL.: Intravitreal injections of medications in Germany. Contract situation and legal conditions. *Ophthalmologie* 2009;106:465–470
39. RETINOLOGISCHE GESELLSCHAFT, DEUTSCHE OPHTHALMOLOGISCHE GESELLSCHAFT UND BERUFSVERBAND DER AUGENÄRZTE: New aspects in the therapy of neovascular age related macular degeneration. Current position of the Retinological Society, the Germany Ophthalmologic Society and the Professional Union of Eye Doctors of Germany. *Ophthalmologie* 2009;106:457–464
40. NICHOLSON BP, SCHACHAT AP: A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:915–930
41. PARRAVANO M, MENCHINI F, VIRGILI G: Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007419

42. SALAM A, DACOSTA J, SIVAPRASAD S: Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1010;94:821–826
43. KLETTNER A, MOHLEF, ROIDER J: Intracellular bevacizumab reduces phagocytotic uptake in RPE cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:819–824
44. ZIEMSEN F, BARTZ-SCHMIDT KU, GRISANTI S: (Side) effects of VEGF inhibition. *Ophthalmologie* 2006;103:484–492
45. CHEW EY, FERRIS FL, III, CSAKY KG ET AL.: The long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy: the early treatment diabetic retinopathy follow-up study. *Ophthalmology* 2003;110:1683–1689
46. KOOK D, WOLF A, KREUTZER T ET AL.: Longterm effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:1053–1060
47. KARIM R, TANG B: Use of antivascular endothelial growth factor for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2010;4:493–517
48. GOYAL S, LAVALLEY M, SUBRAMANIAN ML: Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010
49. MICHAELIDES M, KAINES A, HAMILTON RD ET AL.: A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117:1078–1086
50. AREVALO JF, SANCHEZ JG, FROMOW-GUERRA J ET AL.: Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:735–743
51. LAM DS, LAI TY, LEE VY ET AL.: Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009;29:292–299
52. MEYER CH, ZIEMSEN F, HEIMANN H: Intravitreal injection. Monitoring to avoid postoperative complications. *Ophthalmologie* 2008;105:143–155, 157
53. SHIMURA M, NAKAZAWA T, YASUDA K ET AL.: Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:854–861
54. BIESTER S, ZIEMSEN F, BARTZ-SCHMIDT KU, GELISKEN F: Is intravitreal bevacizumab treatment effective in diffuse diabetic macular edema? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1575–1577
55. SOHELLIAN M, RAMEZANI A, OBUDI A ET AL.: Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:1142–1150
56. AHMADIEH H, RAMEZANI A, SHOEIBI N ET AL.: Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:483–489
57. FAGHIHI H, ROOHIPOOR R, MOHAMMADI, SF ET AL.: Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:941–948
58. CUNNINGHAM ET, JR., ADAMIS AP, ALTAWHEEL M ET AL.: A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747–1757

59. NGUYEN QD, SHAH SM, KHWAJA AA ET AL.: Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology* 2010;117:2146–2151
60. MASSIN P, BANDELLO F, GARWEG JG ET AL.: Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399–2405
61. MITCHELL P, BANDELLO F, SCHMIDT-ERFURTH U ET AL.; RESTORE STUDY GROUP: The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2011;118:615–625
62. FELINSKI EA, ANTONETTI DA: Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2005;30:949–957
63. GILLIES MC, McALLISTER IL, ZHU M ET AL.: Pretreatment with intravitreal triamcinolone before laser for diabetic macular edema: 6-month results of a randomized, placebocontrolled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2322–2328
64. STEIJNS D, DUIJVESZ D, BREEDIJK MA, VAN DER HEIJDEN GJ: Steroid injection in addition to macular laser grid photocoagulation in diabetic macular oedema: a systematic review. *Acta Ophthalmol* 2010;88:389–393
65. MIRSHAHI A, SHENAZANDI H, LASHAY A ET AL.: Intravitreal triamcinolone as an adjunct to standard laser therapy in coexisting high-risk proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema. *Retina* 2010;30:254–259
66. SPITZER MS, ZIEMSEN F, YORUK E ET AL.: Preservative-Free Triamcinolone versus Purified Triamcinolone Preparations. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010
67. CHEW E, STRAUBER S, BECK R ET AL.: Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetate with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. *Ophthalmology* 2007;114:1190–1196
68. MARTIDIS A, DUKER JS, GREENBERG PB ET AL.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920–927
69. SUTTER FK, SIMPSON JM, GILLIES MC: Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, doublemasked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004;11:2044–2049
70. LAM DS, CHAN CK, MOHAMED S ET AL.: Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes. *Ophthalmology* 2007;114:2162–2167
71. BATIOGLU F, OZMERT E, PARMAK N, CELIK S: Two-year results of intravitreal triamcinolone acetate injection for the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2007;27:299–30
72. GILLIES MC, SUTTER FK, SIMPSON JM ET AL.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533–1538
73. PARK HY, YI K, KIM HK: Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetate injection. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:122–127
74. AUDREN F, LECLEIRE-COLLET A, ERGINAY A ET AL.: Intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142:794–799
75. TABAN M, SINGH RP, CHUNG JY ET AL.: Sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone: a possible association with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2007;144:50–54

76. HSU J: Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:235–239
77. PEARSON P, LEVY B, CORNSTOCK T: Fluocinolone Acetonide Implant Study Group. Fluocinolone acetonide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 3-year results of a multicenter clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47
78. LIU Y, KE Q, CHEN J ET AL.: Sustained mechanical release of dexamethasone sodium phosphate from a foldable capsular vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1636–1642
79. SCHWARTZ SG, FLYNN HW, JR.: Fluocinolone Acetonide Implantable Device for Diabetic Retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol* 2010
80. CROXTALL JD, VAN HAL PT, CHOUDHURY Q ET AL.: Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells. *Br J Pharmacol* 2002;135:511–519
81. YEUNG CK, CHAN KP, CHAN CK ET AL.: Cytotoxicity of triamcinolone on cultured human retinal pigment epithelial cells: comparison with dexamethasone and hydrocortisone. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:236–242
82. KUPPERMANN BD, BLUMENKRANZ MS, HALLER JA ET AL.: Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309–317
83. HALLER JA, KUPPERMANN BD, BLUMENKRANZ MS ET AL.: Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128:289–296
84. BLUMENKRANZ MS, HALLER JA, KUPPERMANN BD ET AL.: Correlation of visual acuity and macular thickness measured by optical coherence tomography in patients with persistent macular edema. *Retina* 2010;30:1090–1094
85. BOYER DS, FABER D, GUPTA V: Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* [in press 2010]
86. LIN J, BURKE JA, PENG Q: Pharmacokinetics of a sustained release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [in press 2010]
87. HALLER JA, QIN H, APTE RS ET AL.: Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010;117:1087–1093
88. KUMAGAI K, FURUKAWA M, OGINO N ET AL.: Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse non-tractional diabetic macular edema. *Retina* 2009;29:464–472
89. PATEL JJ, HYKIN PG, SCHADT M ET AL.: Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:5–13
90. FLAXEL CJ, EDWARDS AR, AIELLO LP ET AL.: Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina* 2010;30:1488–1495
91. YAMAMOTO T, TAKEUCHI S, SATO Y, YAMASHITA H: Long-term follow-up results of pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:285–291
92. NAVARRO A, POURNARAS JA, HOFFART L ET AL.: Vitrectomy may prevent the occurrence of diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2010;88:483–485
93. PARK JH, WOO SJ, HA YJ, YU HG: Effect of vitrectomy on macular microcirculation in patients with diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1009–1017
94. LAIDLAW DA: Vitrectomy for diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2008;22:1337–1341
95. DOLGIN E: In vision trial, some researchers would rather see double. *Nat Med* 2010;16:611

96. LEE CM, OLK RJ: Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Longterm visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594–1602
97. FUNATSU H, NOMA H, MIMURA T ET AL.: Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:73–79
98. BASKIN DE: Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:172–177
99. VIRGILI G, MENCHINI F, DIMASTROGIOVANNI AF ET AL.: Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4963–4973
100. BROWNING DJ, MCOWEN MD, BOWEN RM, JR., O'MARAH TL: Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004;111:712–715
101. MICHAELIDES M, FRASER-BELL S, HAMILTON R ET AL.: Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): Report 1. *Retina* 2010;30:781–786
102. CHUNG EJ, ROH MI, KWON OW, KOH HJ: Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:957–963
103. Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI). 2007: <http://www.dog.org/publikationen>
104. SCOTT IU, EDWARDS AR, BECK RW ET AL.: A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860–1867
105. DEGHAN MH, AHMADIEH H, RAMEZANI A: A randomized, placebocontrolled clinical trial of intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2008;28:717
106. BRESSLER NM, EDWARDS AR, BECK RW: Exploratory analysis of diabetic retinopathy progression through 3 years in a randomized clinical trial that compares intravitreal triamcinolone acetonide with focal/grid photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1566–1571
107. GILLIES MC, SIMPSON JM, GASTON C ET AL.: Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:2182–2187
108. JAFFE GJ, MARTIN D, CALLANAN D ET AL.: Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:1020–1027