



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft

Gesellschaft
für Augenheilkunde

Stellungnahme

**der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft,
der Retinologischen Gesellschaft und
des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands**

**Ergänzende Stellungnahme zur Therapie der proliferativen
diabetischen Retinopathie**

Stand November 2019

2015 wurden in der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ unter anderem Kernaussagen zur Therapie der diabetischen Retinopathie konsentiert [1].

Aufgrund neuer Studienergebnisse u.a. zur Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie mit Anti-VEGF-Medikamenten und der entsprechenden Zulassung von Ranibizumab wurden die Empfehlungen zur Therapie der diabetischen Retinopathie überprüft und in dieser ergänzenden kurzen Stellungnahme von DOG, RG und BVA aktualisiert [2-4]:

- Die diabetische Retino- und/oder Makulopathie soll stadiengerecht durch den Augenarzt überwacht und behandelt werden. Erfolgt oder erfolgte bereits eine intravitreale operative Medikamentenapplikation, kann das Bild der Retinopathie vorübergehend beeinflusst sein, was für die Wahl der Kontrollintervalle und Aktivitätsbeurteilung zu beachten ist [5,6].
- Zur Bestimmung des Schweregrads einer diabetischen Retinopathie einschließlich des Nachweises von Proliferationen soll eine Fundusuntersuchung mit Ophthalmoskopie in Mydriasis erfolgen. Zur Dokumentation kann eine Fundusfotografie ergänzend durchgeführt werden [7,8]. In einigen Situationen reicht die Ophthalmoskopie zur Diagnostik und genauen Therapieplanung nicht aus. Die Aktivität von Proliferationen, das Ausmaß oder die Ausdehnung ischämischer Areale oder ein gleichzeitig vorliegendes diabetisches Makulaödem sollten für die Therapieplanung einer PDR berücksichtigt werden. Dazu sollten zumindest vor Beginn einer IVOM-Therapie diese zusätzlichen Informationen mit Fluoreszeinangiografie erhoben werden [9,10]. Additiv kann eine OCT-A hilfreich sein, wenn damit auch die Peripherie ausreichend dargestellt wird [11-15]. Die OCT soll bei Verdacht auf oder Vorliegen eines diabetischen Makulaödems erfolgen. Bei diabetischem Makulaödem soll entsprechend der Stellungnahme „Therapie des diabetischen Makulaödems“ verfahren werden [16].
- Bei einer milden oder mäßigen nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR) ohne diabetisches Makulaödem soll weder eine panretinale Lasertherapie noch eine IVOM-Therapie durchgeführt werden [17,18].
- Bei einer schweren nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR) kann eine panretinale Laserkoagulation erwogen werden, insbesondere falls Zweifel an der Adhärenz des Patienten bestehen [19,20]. Nur für den Fall eines begleitenden diabetischen Makulaödems mit fovealer Beteiligung (DMÖ) kann die Indikation zu einer IVOM-Therapie bestehen (s. Stellungnahme „Therapie des diabetischen Makulaödems“) [16].

-
- Bei einer proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) soll eine panretinale Laserkoagulation erfolgen.
Alternativ kann bei PDR bei ausgewählten Patienten eine IVOM-Therapie erfolgen, die eine konsequente Nachkontrolle und dauerhafte Wiederbehandlung erfordert, solange keine additive oder nachgelagerte Laserkoagulation erfolgt [22].
Vor der IVOM-Behandlung soll der Patient darauf hingewiesen werden, dass bei IVOM im Vergleich zur panretinalen Laserkoagulation-
 - es zwar zu weniger Narbenbildung in der Netzhaut kommt und entsprechend das Gesichtsfeld (vor allem in den ersten 2 Jahren) weniger beeinträchtigt wird und weniger Ödeme der Makula neu entstehen [23].
 - aber meist viele IVOM mit entsprechendem Aufwand (für Patienten, Behandler, Kostenträger) über Jahre und viel häufigere Nachkontrollen erforderlich sind [24], es häufig nach Absetzen der Therapie zur erneuten Verschlechterung kommt und ein Endophthalmitisrisiko besteht.
 - Eine IVOM soll nicht erfolgen, wenn voraussichtlich keine ausreichende Adhärenz vorliegt oder ausgeprägte zentrale Proliferationssegel mit der Gefahr einer Traktionsamotio vorliegen, es sei denn eine Vitrektomie ist zeitnah geplant.
 - Wenn wegen eines diabetischen Makulaödems mit fovealer Beteiligung eine IVOM mit VEGF-Inhibitoren erfolgt, kann unter engmaschiger Funduskontrolle zunächst auf die panretinale Laserkoagulation verzichtet werden.
 - Trotz Hinweisen auf eine *wahrscheinlich vorübergehende* stabilisierende Wirkung durch die anti-VEGF-Präparate ist eine spätere Laserkoagulation bei entsprechender Ischämie häufig notwendig [6,25].
 - Zur Evidenz des Nutzens einer kombinierten IVOM- und Lasertherapie sind die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten [26].
 - Bei der IVOM-Therapie der PDR sollen initial drei IVOM im monatlichen Abstand erfolgen. Danach soll bei aktiven Neovaskularisationen monatlich weiterbehandelt werden. Wenn entweder eine komplette Inaktivität oder über drei IVOM keine weitere Regression der Neovaskularisationen beobachtet wird, soll die Therapie unter regelmäßigen weiteren Kontrollen ausgesetzt werden [22]. Bei Wiederauftreten oder Verschlechterung von Neovaskularisationen soll entweder erneut mit IVOM behandelt werden oder eine panretinale Laserkoagulation durchgeführt werden. Bei mangelndem Therapieeffekt der IVOM soll eine Laserkoagulation erwogen werden.
 - Bei der Wahl der Kontrollintervalle nach Aussetzen der IVOM-Therapie sollen die Aspekte sowohl der PDR als auch einer diabetischen Makulopathie berücksichtigt werden, da sich beide unabhängig voneinander verändern können. Nach IVOM wegen PDR sollen die Kontrollen zunächst monatlich über

3 Monate erfolgen, danach können die Abstände bei stabiler Situation je nach Befund und Verlauf verlängert werden. Die Kontrolluntersuchungen sollen zumindest eine Funduskopie in Mydriasis umfassen.

- Nach panretinaler Laserkoagulation sollte, wenn kein diabetisches Makulaödem vorliegt, die erste Kontrolluntersuchung nach drei Monaten erfolgen, danach je nach Befund und Verlauf. Bei gleichzeitig vorliegendem diabetischem Makulaödem sollten die Kontrolltermine entsprechend der Stellungnahme zur „Therapie des diabetischen Makulaödems“ vereinbart werden.

Redaktionskomitee:

Prof. Dr. med. Hansjürgen Agostini

Prof. Dr. med. Bernd Bertram (federführend)

Prof. Dr. med. Nicolas Feltgen

Prof. Dr. med. Horst Helbig

Prof. Dr. med. Hans Hoerauf

Prof. Dr. med. Frank G. Holz

Prof. Dr. med. Gabriele E. Lang

PD Dr. med. Klaus-Dieter Lemmen

Dr. med. Georg Spital

PD. Dr. med. Joachim Wachtlin

Prof. Dr. med. Flocke Ziemssen

Angaben zu den Interessenkonflikten folgen noch

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015) Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes. (2. Auflage) <http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/netzhautkomplikationen> (Erstellt: September 2015). Zugegriffen: 17Dez2019
2. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW, Bressler NM, Elman MJ, Ferris FL, Gardner TW, Jampol LM, Martic DF, Melia M, Stockdale CR, Beck RW, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2018) Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 136:1138-1148. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.3255
3. Lang GE, Stahl A, Voegeler J, Quiering C, Lorenz K, Spital G, Liakopoulos S. Efficacy and safety of ranibizumab with or without panretinal laser photocoagulation versus laser photocoagulation alone in proliferative diabetic retinopathy - the PRIDE study. *Acta Ophthalmol.* 2019 Dec 6. doi: 10.1111/aos.14312
4. Sivaprasad S, Prevost AT, Bainbridge J, Edwards RT, Hopkins D, Kelly J, Luthert P, Murphy C, Ramu J, Sarafraz-Shekary N, Vasconcelos J, White-Alao B, Hykin P (2015) Clinical efficacy and mechanistic evaluation of aflibercept for proliferative diabetic retinopathy (acronym CLARITY): a multicentre phase IIb randomised active-controlled clinical trial. *BMJ Open.* 5(9):e008405. doi:10.1136/bmjopen-2015-008405
5. Gupta MP, Kiss S, Chan RVP. (2018) Reversal of Retinal Vascular Leakage and Arrest of Progressive Retinal Nonperfusion With Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Retina.* 2018 Sep;38(9):e74-e75. doi: 10.1097/IAE.0000000000002261.
6. Wykoff CC, Nittala MG, Zhou B, Fan W, Velaga SB, Lampen SIR, Rusakevich AM, Ehlers JP, Babiuch A, Brown DM, Ip MS, Sadda SR; Intravitreal Aflibercept for Retinal Nonperfusion in Proliferative Diabetic Retinopathy Study Group. (2019) Intravitreal Aflibercept for Retinal Nonperfusion in Proliferative Diabetic Retinopathy: Outcomes from the Randomized RECOVERY Trial. *Ophthalmol Retina.* 3(12):1076-1086. doi:10.1016/j.oret.2019.07.011
7. Ziemssen, F., Roeck, D., Marahrens, L., & Agostini, H. (2018). Bildgebung der diabetischen Retinopathie. *Der Diabetologe*, 14(8), 557-567.
8. Aiello LP, Oda I, Glassman AR, Melia M, Jampol LM, Bressler NM, Kiss S, Silva PS, Wykoff CC, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2019) Comparison of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Standard 7-Field Imaging With Ultrawide-Field Imaging for Determining Severity of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2019 Jan 1;137(1):65-73. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.4982
9. Nicholson L, Ramu J, Chan EW, Bainbridge JW, Hykin PG, Talks SJ, Sivaprasad S. (2019) Retinal Nonperfusion Characteristics on Ultra-Widefield Angiography in Eyes With Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Proliferative Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 137(6):626-631. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.0440

-
10. Ehlers JP, Jiang AC, Boss JD, Hu M, Figueiredo N, Babiuch A, Talcott K, Sharma S, Hach J, Le T, Rogozinski A, Lunasco L, Reese JL, Srivastava SK. Quantitative Ultra-Widefield Angiography and Diabetic Retinopathy Severity: An Assessment of Panretinal Leakage Index, Ischemic Index and Microaneurysm Count. *Ophthalmology*. 2019 Nov;126(11):1527-1532. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.05.034
 11. Couturier A, Rey PA, Erginay A, Lavia C, Bonnin S, Dupas B, Gaudric A, Tadayoni R (2019) Widefield OCT-Angiography and Fluorescein Angiography Assessments of Nonperfusion in Diabetic Retinopathy and Edema Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Ophthalmology*. 126(12):1685-1694. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.06.022
 12. Enders C, Baeurle F, Lang GE, Dreyhaupt J, Trick S, Kilani A, Lang GK, Werner JU (2019) Visualization of Retinal Neovascularization with Optical Coherence Tomography Angiography in Comparison with Fluorescein Angiography. *Klin Monbl Augenheilkd*. 236(11):1325-1330. doi: 10.1055/a-0983-2271
 13. Schwartz R, Khalid H, Sivaprasad S, Nicholson L, Anikina E, Sullivan P, Patel PJ, Balaskas K, Keane PA (2019) Objective Evaluation of Proliferative Diabetic Retinopathy Using OCT. *Ophthalmol Retina*. 2019 Sep 11. pii: S2468-6530(19)30554-8. doi: 10.1016/j.oret.2019.09.004
 14. Russell JF, Flynn HW Jr, Sridhar J, Townsend JH, Shi Y, Fan KC, Scott NL, Hinkle JW, Lyu C, Gregori G, Russell SR, Rosenfeld PJ (2019) Distribution of Diabetic Neovascularization on Ultra-Widefield Fluorescein Angiography and on Simulated Widefield OCT Angiography. *Am J Ophthalmol*. 207:110-120. doi: 10.1016/j.ajo.2019.05.031.
 15. Russell JF, Shi Y, Hinkle JW, Scott NL, Fan KC, Lyu C, Gregori G, Rosenfeld PJ. (2019) Longitudinal Wide-Field Swept-Source OCT Angiography of Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation. *Ophthalmol Retina*. 3:350-361. doi:10.1016/j.oret.2018.11.008
 16. Berufsverband der Augenärzte, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft (2019) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Therapie des diabetischen Makulaödems. *Ophthalmologe*; E-Pub
 17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):237-243
 18. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766-785.
 19. Zhou B, Mitchell TC, Rusakevich AM, Brown DM, Wykoff CC. (2019) Noncompliance in Prospective Retina Clinical Trials: Analysis of Factors Predicting Loss to Follow-up.
 20. *Am J Ophthalmol*. S0002-9394(19)30505-7. doi: 10.1016/j.ajo.2019.10.012

21. Obeid A, Gao X, Ali FS, Talcott KE, Aderman CM, Hyman L, Ho AC, Hsu J. (2018) Loss to Follow-Up in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation or Intravitreal Anti-VEGF Injections. *Ophthalmology*. 125(9):1386-1392. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.02.034
22. Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT, Stockdale CR, Bressler NM, Flaxel C, Gross JG, Shami M, Jampol LM, for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Rationale and Application of the Protocol S Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Algorithm for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2019 Jan; 126 (1): 87-95
23. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Trial. *JAMA*. 2015; 314(20):2137-2146. doi: 10.1001/jama.2015.15217
24. Hutton DW, Stein JD, Glassman AR, Bressler NM, Jampol LM, Sun JK; DRCR Retina Network (2019). Five-Year Cost-effectiveness of Intravitreal Ranibizumab Therapy vs Panretinal Photocoagulation for Treating Proliferative Diabetic Retinopathy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 24:1-9. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.4284
25. Sun JK, Wang PW, Taylor S, Haskova Z. (2019) Durability of Diabetic Retinopathy Improvement with As-Needed Ranibizumab: Open-Label Extension of RIDE and RISE Studies. *Ophthalmology*. 126(5):712-720. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.041
26. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Pijoán JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA, Evans JR (2014) Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. CD008721. doi: 10.1002/14651858.CD008721.pub2