



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft

Gesellschaft  
für Augenheilkunde

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

**Therapie der diabetischen Makulopathie**

**Stand April 2013**

## Kernaussagen / Fazit für die Praxis

### 1. Diagnostik und Indikationsstellung zur Primärtherapie:

Initial ist die Fluoreszein-Angiographie neben der sorgfältigen Bestimmung des bestkorrigierten Visus (unter Beachtung von Refraktionsschwankungen) und der binokularen Ophthalmoskopie (einschließlich Peripherie) auch weiterhin eine wichtige diagnostische Maßnahme im Rahmen der primären Indikationsstellung, um die Perfusion und das Ausmaß der fovealen und peripheren Ischämie beurteilen zu können. Die Spectral Domain (SD)-OCT-Untersuchung ist eine wichtige Basis-Untersuchung, um das Ausmaß der exsudativen Veränderungen zu erkennen und einen objektiven Vergleich bei späteren Verlaufskontrollen zu ermöglichen, aber auch um fortgeschrittene retinale Atrophien identifizieren zu können, die eine Behandlung im Sinne einer Visusverbesserung wenig aussichtsreich erscheinen lassen.

### 2. Therapiemodalitäten und Strategie:

#### a. Diabetisches Makulaödem mit fovealer Beteiligung:

Besteht eine foveale Beteiligung eines Makulaödems, kommen verschiedene Therapiemodalitäten sowie deren Kombination in Betracht, über die der Patient mit den entsprechenden Behandlungsfrequenzen und Komplikationshäufigkeiten informiert werden sollte:

- Die **Anti-VEGF**-Monotherapie besitzt die beste Wirksamkeit ein Makulaödem zurückzubilden und die bestmögliche Visusentwicklung zu ermöglichen. Allerdings sind viele Behandlungen - zumindest während der ersten Monate und gegebenenfalls auch über Jahre - mit den entsprechenden Konsequenzen erforderlich, d.h. häufigen Arztbesuchen und kumulativem Endophthalmitis-Risiko. Studien mit monatlicher Medikamenteneingabe haben gute Ergebnisse gezeigt; die (nach Upload mit mindestens drei Medikamenteneingaben) bedarfsabhängige Gabe nach morphologischen Kriterien zeigte in Studien eine im Mittel deutlich abnehmende Behandlungsnotwendigkeit über die Zeit (erstes Jahr: ca. 7-8, zweites Jahr: unter 4, drittes Jahr: unter 3). Langzeitentwicklung und Sicherheitsprofil der Anti-VEGF-Therapie können noch nicht endgültig beurteilt werden. Eine Evidenz aus Phase III-Studien gibt es nur zu Ranibizumab (*RESTORE*, *RIDE*, *RISE*, *DRCR*). Größere Vergleichsstudien mit

Bevacizumab - entsprechend *CATT* für die AMD - oder große Bevacizumab-Studien wurden bisher nicht publiziert. Nach positiven Daten über sechs Monate ist für Aflibercept eine Phase III-Studie (*VIVID-DME*) begonnen worden.

- Die **Laserbehandlung** zeigt in Vergleichsstudien schlechtere Visusergebnisse als die intravitreale Anti-VEGF-Therapie, aber einen klaren Nutzen gegenüber dem unbehandelten Spontanverlauf. Das Therapieziel der Lasertherapie ist vor allem eine Visus-Stabilisierung. Vorteile der Lasertherapie sind die erheblich niedrigere Behandlungsfrequenz und das Fehlen der potentiellen Komplikationen der intravitrealen Medikamentengabe, Nachteile sind die schlechteren Visusergebnisse und die durch die Lasereffekte verursachten Schädigungen der Sehzellen und des retinalen Pigmentepithels, selbst wenn bei einer Lasertherapie schonende 'energiearme' Einstellungen, die in Studien etabliert wurden (DRCR), verwendet werden. Eine fokal/grid-Laserkoagulation sollte frühestens nach drei Monaten wiederholt werden.

- Bisher gibt es keine eindeutigen Daten, die einen zusätzlichen Nutzen der gleichzeitigen **Kombination** von VEGF-Inhibition und Lasertherapie nach morphologischen Kriterien belegen. Insbesondere gibt es bei der Kombinationstherapie nach bisherigen Daten während des ersten Behandlungsjahres keinen Hinweis auf eine Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz. Eine sinnvolle Abfolge kann aber auch in der sequentiellen Anwendung von Anti-VEGF-Therapie und Lasertherapie oder umgekehrt bestehen.

- Die intravitreale Gabe von **Steroid-Präparaten** ist trotz eines positiven Effektes auf den Visus und einer im Vergleich mit den VEGF-Inhibitoren geringeren Injektionsfrequenz eine Reserveoption, vor allem weil relativ häufig Nebenwirkungen wie Druckerhöhung und Katarakt-Induktion bzw. -Progression zu beachten sind. Pseudophake Patienten zeigen ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil. Klare Kriterien, wann eine Steroidgabe als „second-line“-Therapie nach oder statt Anti-VEGF-Gabe sinnvoll sein kann, sind bisher noch nicht etabliert. Regelmäßige Kontrollen des Augendrucks sind bei dieser therapeutischen Option notwendig. Angesichts des Nebenwirkungsprofils von Fluocinolon sollten die therapeutischen Alternativen ausreichend erprobt und dokumentiert worden sein.

Für eine Kombinationstherapie aus VEGF-Inhibitoren und Kortikoiden liegen bisher noch keine ausreichenden Daten vor.

## **b. Diabetisches Makulaödem ohne foveale Beteiligung**

Die „fokal/grid“-Laserkoagulation ist alleiniger Standard für klinisch signifikante Ödeme (ETDRS-Kriterien) ohne foveale Beteiligung.

## **3. Diagnostik und Kriterien für eine Wiederbehandlung, Therapieintervall und -abbruch:**

Für die IVOM-Therapie, insbesondere bei PRN-gestützten Algorithmen, sind häufige Kontrollen zumindest des bestkorrigierten Visus und des Fundusbefundes erforderlich. Die Eignung des Visus als alleiniges Wiederbehandlungskriterium ist nicht ausreichend belegt. In den Studien wurden ETDRS-Sehtafeln verwendet (Problem der Übertragbarkeit in den Alltag), Patienten mit Diabetes unterliegen stärkeren Refraktionsschwankungen je nach Blutzuckerwerten und die genauere Zuordnung anderer Ursachen für eine Visusänderung (Benetzung, Katarakt, Glaskörpertrübungen) kann zusätzlich problematisch sein. Die SD-OCT-Bildgebung ermöglicht eine sichere Lokalisation und objektive Vergleichbarkeit der morphologischen Befunde im Verlauf und ist deswegen als Ergänzung zur binokularen Funduskopie erforderlich.

Für die Mehrzahl der Patienten muss die Therapie nach den ersten vier Injektionen von VEGF-Inhibitoren mit weiteren Behandlungen fortgesetzt werden, wenn aufgrund des Fundusbefundes und des Verlaufes eine weitere Verbesserung zu erwarten ist (s. Kriterien im Flussdiagramm). Die Therapie sollte beendet werden, wenn auf Grund einer ausgedehnten retinalen Atrophie oder einer irreversiblen zystoiden Degeneration keine weitere Verbesserung zu erwarten ist, wenn ein weiterer Visusverlust nicht aufgehalten werden kann, oder wenn der Visus unter 0,05 sinkt (mögliche Ausnahme: andere Ursachen wie z.B. eine Glaskörperblutung).

## **4. Bedeutung der internistischen Therapie:**

Die Qualität der Blutzuckereinstellung und die Kontrolle weiterer Risikofaktoren – z.B. des Blutdrucks – haben einen Einfluss auf Inzidenz, Verlauf und Prognose der diabetischen Makulopathie (Nationale Versorgungsleitlinien „Typ-2-Diabetes“ / „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen“). Wichtig ist die interdisziplinäre Kommunikation und Zusammenarbeit der beteiligten Fachdisziplinen.

Die gründliche Überprüfung der internistischen Faktoren ist nicht zuletzt dann besonders zu beachten, wenn es zu häufigen Rezidiven eines DMÖ unter einer Therapie kommt.

### **5. Beurteilung der Netzhautperipherie**

Neue Studiendaten (*RIDE*; *RISE*; *DA VINCI*) haben zwar gezeigt, dass sich eine begleitende nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR) während der ersten zwei Jahre monatlicher anti-VEGF-Injektionen für ein DMÖ signifikant seltener zu einem proliferativen Stadium (PDR) weiterentwickelt. Dennoch ist unter intravitrealer Medikamententherapie eine Untersuchung der gesamten Netzhaut in den üblichen Frequenzen (s. Nationale Versorgungsleitlinie) genauso erforderlich und ggf. eine Laserkoagulation der peripheren Netzhaut zu empfehlen wie bei Patienten mit gleichem Retinopathiestadium ohne intravitreale Therapie.

## 1. Einleitung

Neben der demographischen Entwicklung ist unter anderem eine Zunahme der Adipositas für eine **weitere Zunahme der Prävalenz** des Diabetes mellitus verantwortlich. Das Robert-Koch-Institut hat innerhalb einer aktuellen Studie zur Gesundheit Erwachsener (DEGS) repräsentative Gesundheitsdaten erhoben. Die aktuellen Analysen weisen eine weiterhin steigende, sehr hohe Prävalenz für Übergewicht ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , Männer: 67%, Frauen: 53%) und Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , Männer: 23%, Frauen: 24%) aus.[1] Aktuelle Vorhersagen gehen davon aus, dass die Zahl der Menschen mit Diabetes im Alter von 55 bis 74 Jahren um mehr als 1.5 Mio. auf über 3.9 Mio. im Jahr 2030 ansteigen wird.[2]

Dieser Empfehlung zur Behandlung der diabetischen Makulopathie durch intravitreale operative Medikamentengabe liegen gegenüber der letzten Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaft weitere Studiendaten zu Grunde.[3, 4] Neben dem Bericht über längere Verlaufsintervalle stehen neue Informationen über die monatliche Gabe der anti-VEGF-Therapie zur Verfügung.[5, 6] Außerdem wurde nach Österreich und Portugal die Marktautorisierung für ein langwirkendes Fluocinolon-Implantat als Reserve-Therapie jetzt auch durch das deutsche Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte erteilt.

Die Wirksamkeit der beiden derzeit am häufigsten verwendeten Substanzen (Bevacizumab, Ranibizumab) kann weiterhin nicht abschließend bewertet werden, weil randomisierte, direkt vergleichende Studien (head-to-head Studien) oder aussagekräftige prospektive Daten für das diabetische Makulaödem noch gänzlich fehlen. Ähnlich wie bei anderen Indikationen sind für die Wiederbehandlungsstrategie morphologische Kriterien gegenüber funktionellen Kriterien sensitiver („Morphologie vor Funktion“). Die Einschätzung einer Wiederbehandlung beinhaltet aber bisher sowohl morphologische als auch funktionelle Parameter. Während des ersten Behandlungsjahres wurde innerhalb von Studien ein vierwöchentliches Kontrollintervall in der Regel nicht überschritten. Daher sollte dieses auch in der Praxis angestrebt werden, um die möglichen Effekte der beschriebenen Algorithmen übertragen zu können und die Gefahr einer Unterbehandlung zu minimieren. Obwohl weitere Studien mit längeren Verlaufszeiträumen dringend erforderlich scheinen, erschien es sinnvoll, die aktuelle Evidenz der Therapiealternativen zusammenzufassen und so Hilfestellung für die Entscheidungsfindung für den individuellen Patienten zu geben anhand dessen, wie sich das Nutzen/Risiko-Profil konkret darstellt.

## 2. Diagnostik und Indikationsstellung

Als Basisdiagnostik ist die Erhebung der Anamnese mit besonderer Beachtung der internistischen Risikofaktoren, des bestkorrigierten Visus, (bei geplanter Steroidtherapie) des Augeninnendrucks, der Ophthalmoskopie in Mydriasis und eine Spectral-Domain (SD)-OCT Untersuchung unverzichtbar.

Eine Therapie mit intravitrealer Eingabe eines VEGF-Inhibitors kann indiziert sein, wenn es durch ein diabetisches Makulaödem mit fovealer Beteiligung zu einer relevanten Visusverschlechterung kommt. Ist unter Verlaufskontrollen trotz einer guten Sehschärfe von 1,0 von einer drohenden Verschlechterung wie z.B. durch eine Zunahme des Ödems auszugehen, kann ein Behandlungsversuch sinnvoll sein. Allerdings besteht dann angesichts der guten Ausgangssituation eine besondere Anforderung, mögliche Nebenwirkungen – unabhängig von der jeweiligen Therapie - intensiv im ärztlichen Beratungsgespräch zu thematisieren. Insbesondere sollte auch darauf hingewiesen werden, dass auf Grund der funktionellen Obergrenze in vielen Studien (20/32: *DRCR*[7], *RESTORE*[8]; 20/40: *RIDE/RISE*[5], *BOLT*[6]) nur wenig verlässliche Aussagen zu Ansprechen und Dauer der Behandlung in diesem Fall getroffen werden können.

Behandlungen bei einer Sehschärfe unter 0,05 sollten nur erfolgen, wenn aufgrund des morphologischen Befundes noch berechnete Hoffnung auf eine therapiebedingte Besserung der Sehschärfe auf über 0,05 bzw. eine belegbare Verbesserung der visuellen Lebensqualität besteht.

Die scharfe Abgrenzung eines Makulaödems mit ischämischer Komponente von der (chronischen) ischämischen Makulopathie mit schlechter Prognose ist nicht immer einfach. Ischämische Anteile, wie die Rarefizierung der perifovealen Kapillaren, eine Unterbrechung des perifovealen Randschlingennetzes oder eine Erweiterung der fovealen avaskulären Zone (FAZ) werden in der **Fluoreszeinangiografie** sichtbar, weswegen diese bei der Stellung der Erstindikation zu einer intravitrealen Medikamenteneingabe erfolgen sollte. Mit zunehmender Verbreiterung der FAZ und/oder ausgeprägter Rarefizierung des perifoveolären Gefäßnetzes muss eine irreversible Visusreduktion erwartet werden. Nachdem es durch neue Techniken gelingt, auch die Ischämie der Netzautperipherie noch besser darzustellen, wird der Stellenwert der peripheren Ischämie für das Makulaödem und das Ansprechen einer Therapie noch intensiver diskutiert.[9]

Mögliche Hinweise auf eine dauerhafte Schädigung können in der SD-OCT-Untersuchung beurteilt werden: So weist eine starke Unterbrechung der äußeren Netzhaut-Architektur (ellipsoide Zone, Membrane limitans externa) auf eine schlechte Prognose hin.[10-13] Irreversible zentrale Makulaveränderungen mit ausgedehnter Atrophie oder Veränderungen im Bereich der Netzhautschichten lassen keine relevante Verbesserung der Funktion mehr erwarten.[14]

Eine **Spectral-Domain (SD)-OCT** ist vor Therapiebeginn unerlässlich, da der Verlauf des OCT-Befundes neben dem Visus das wichtigste Kriterium für eine Wiederbehandlung darstellt. Es gibt Anzeichen, dass außerdem geringe Ödeme ( $< 300\mu\text{m}$ ) nicht immer sicher funduskopisch erkannt werden.[15] Die Sensitivität der SD-OCT ist der Fluoreszeinangiographie darin überlegen, ein zystoides Netzhautödem und insbesondere geringe Flüssigkeitseinlagerungen zu erkennen.[16] Daher sollte eine sinnvolle Diagnostik bei der Erstindikationsstellung die Informationen der drei bildgebenden Verfahren (binokulare Ophthalmoskopie, Fluoreszeinangiographie, SD-OCT-Untersuchung) kombinieren.[17]

Die OCT-Untersuchung ermöglicht es außerdem, das Ansprechen einer Behandlung vor allem mit Hilfe der zentralen Netzhautdicke zu objektivieren. Häufig stellen sich frühe Effekte bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Medikamentenapplikation dar.[18,19] Allerdings sollte auch berücksichtigt werden, dass Netzhaut und retinale Ödeme deutliche zirkadiane Schwankungen aufweisen können.[20,21] Die absoluten Messwerte stimmen zwischen unterschiedlichen Geräten wegen verschiedener Orientierungen der Segmentierungslinien nicht überein.[22]

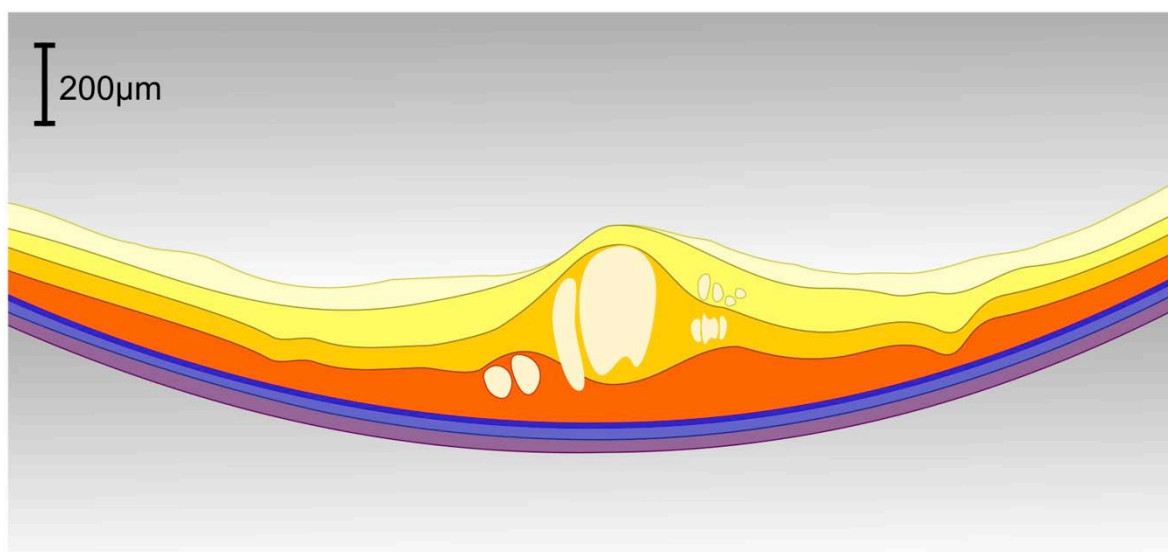


Abb. 1 Makulaödeme vom fokalen Typ zeigen die Zysten vorwiegend in der äußeren plexiformen Schicht, im Gegensatz zu angiographisch diffusen Ödemen (Leckage), die Flüssigkeit sowohl in der plexiformen, wie in der inneren Körnerschicht zeigen.



Für das diabetische Makulaödem scheint eine exakte SD-OCT-Analyse ähnlich der Fluoreszeinangiografie die Quelle und Ausdehnung der Leckage lokalisieren zu können.[23,24] Eine *fokale* Leckage (angiographisch definiert durch Bezug zu Mikroaneurysmen) entspricht im OCT meist einer lokalisierten Schwellung, vor allem auf dem Niveau der äußeren plexiformen Schicht (Abb. 1). Tiefer gelegene Mikroaneurysmen können von Flüssigkeit in den lockeren Schichten der Henle'schen Faserschicht begleitet sein. Das angiografisch *diffuse* Ödem zeigt dagegen auch Zysten und Flüssigkeit im Bereich der inneren Körnerschicht. Das typische Bild erlaubt es häufig, einzelne Zysten abzugrenzen, und weist seltener subretinale Flüssigkeit oder neurosensorische Abhebungen auf.[25] Genauere Analysen der Innenreflektivitäten bestätigen, dass ausgedehnte und multiple zystoide Hohlräume mit deutlichen Veränderungen der Photorezeptoren in diesem Bereich einhergehen.[11] Die genaue Bedeutung von hyperreflektiven Punkten in den OCT-Schnitten ist noch nicht abschließend geklärt.[26,27] Vor einer Behandlung scheint es einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Güte der Stoffwechselkontrolle zu geben, unter der Behandlung kann aber eine Zunahme der hyperreflektiven Punkte auf ein gutes Ansprechen, also eine Abnahme der retinalen Flüssigkeit auch im Bereich von vorherigen Mikroaneurysmen, hinweisen.[27,28]

Einige OCT-Geräte erlauben eine bessere Darstellung der Aderhaut. Zahlreiche Untersucher berichten, dass die Aderhaut im Rahmen der diabetischen Retinopathie (unabhängig vom Stadium) im Vergleich zu gesunden Augen verdünnt ist.[29] Möglicherweise gibt es einen Zusammenhang mit bereits früher berichteten Unterschieden der Aderhaut-Perfusion, dargestellt durch ICG-Angiografie und Doppler-Sonographie.[30]

Um die SD-OCT als verlässliches Verfahren zur Verlaufsbeurteilung des diabetischen Makulaödems zu nutzen, empfiehlt sich ein standardisiertes Aufnahmeprotokoll, das eine entsprechend hohe räumliche Auflösung der gesamten Makularegion ermöglicht. Die Schnitte eines Volumenscans sollten möglichst nicht weiter als 188 µm voneinander entfernt sein.[31] Eine hohe Bildqualität jedes einzelnen SD-OCT-Schnittbildes im Volumenscan erlaubt die zuverlässige Detektion morphologischer Anzeichen auf persistierende oder neue Flüssigkeit / Krankheitsaktivität im weiteren Verlauf. Eine Fundus-gestützte Orientierung verbessert die Aussagekraft mehrerer Folgeuntersuchungen, indem Schnitte mit identischer Lage zu verschiedenen Terminen verglichen werden können.

Tab. 1

#### Empfehlungen für eine standardisierte SD-OCT-Erfassung

- ▶ **volumetrischer Scan 20° x 20°, 6mm x 6mm** (Abdeckung des inneren ETDRS-Rasters)
- ▶ **Abstand der Schnittebenen < 188µm** (Abstand von 125 µm ± 49 Schnitten)
- ▶ **Miterfassung/Orientierung an der Papille** (Fundusbild, Auffinden der Fovea)
- ▶ **Orientierung an Fundusstrukturen/Landmarken** (Vergleichbarkeit mit nach Möglichkeit identischen Schnittebenen zur Verlaufsbeurteilung)

Die **Untersuchung des bestkorrigierten Visus** muss für Patienten mit einem diabetischen Makulaödem mögliche Refraktionsschwankungen berücksichtigen. Der Refraktionsfehler ist von vielen Faktoren abhängig. Zum einen kann das Makulaödem selbst eine Veränderung der Achsenlänge bewirken.[32] Gerade für Patienten unter schlechter Stoffwechselkontrolle oder intensivierter Behandlung ist aber bekannt, dass sich die Linsenrefraktion kurzfristig ändern kann.[33-36] In Studien ist meist ein zeitaufwendiger manueller Refraktionsabgleich für jeden Untersuchungstermin vorgesehen, wenn der Visus als primäres Endzielkriterium verwendet werden soll. Große Studien haben für das diabetische Makulaödem gezeigt, dass die Visusermittlung mit Autorefraktometerwerten ohne subjektive Refraktionsprüfung oder dem Einsatz von Lochblenden keine ausreichende Retest-Test-Reliabilität erreichen kann.[37,38] Die Messvariabilität eines Autorefraktors kann dazu führen, dass sich bei Visustestung mit verschiedenen Autorefraktometerwerten der Visus für 38 bis 52% der Untersuchten um mehr als eine Zeile unterscheidet.

Mit den klassischen Studien zur diabetischen Retinopathie wurden die danach benannten *ETDRS charts* (=Sehtafeln) eingeführt, deren Verwendung in klinischen Studien mittlerweile fest etabliert ist.[39] Bayley und Lovie hatten bereits 1976 fünf Sehzeichen mit gleichmäßigem Zwischenabstand entsprechend der Zeichengröße eingeführt. Abgesehen von der besonderen triangulären Anordnung (60.3 x 63.5 cm) - die geometrische Abnahme von Zeile zu Zeile um 1.2589 bewirkt eine Halbierung des Seh winkels alle 3 Zeilen - ermöglicht auch eine definierte Retroillumination (343 cd/m<sup>2</sup>) einen hohen Kontrast. Die einzelnen, 1959 von Louise Sloan entwickelten Sehzeichen unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer Trennschärfe. Die Verwendung von ETDRS-Sehtafeln liefert eine Sehschärfe, die nicht mit den an anderen Projektoren gemessenen Werten gleichgesetzt werden darf.[40] Die (Test-Retest) Variabilität

und somit Messunsicherheit ist auch mit zunehmender Schädigung durch makuläre Pathologien deutlich niedriger, als wenn die älteren Snellen-Tafeln oder die üblichen Sehzeichenprojektoren verwendet werden.

Daher erscheint es nicht sinnvoll, die Dosierung und Indikation zur IVOM entsprechend der Fachempfehlung für Ranibizumab allein am Visus zu orientieren, wenn nicht aufwendig entsprechend den Studienbedingungen untersucht wird. Dazu sind Stoffwechsellage, Visustafel und Refraktion Variable, die zu Änderungen der bestimmten Sehstärke unabhängig von der Ödementwicklung und Krankheitsaktivität beitragen können.

### **3. Medikamente**

Das Prinzip der Therapie und bisherige Studien der VEGF-Inhibitoren wurden ausführlich in der letzten Stellungnahme 2011 dargestellt. Daher beschränkt sich diese Übersicht darauf, nur die neuen Studienergebnisse darzustellen. Neben neuen Daten zur monatlichen Therapie mit Ranibizumab wurde auch eine monozentrische Studie zu Bevacizumab veröffentlicht. Außerdem wurden Phase II-Daten zum Dexamethason-Implantat und Erfahrungen mit einem Fluocinolon-Implantat über drei Jahre publiziert.

#### **3.1 VEGF-Inhibitoren**

##### **3.1.1 Ranibizumab**

In der *RESTORE*-Studie wurde randomisiert und prospektiv die Wirksamkeit und Sicherheit von 0.5mg Ranibizumab untersucht.[9] In einem Arm wurde die intravitreale operative Medikamentenapplikation mit einer vorgetäuschten Laserbehandlung kombiniert (n=116), in einem anderen erfolgte eine feste Kombination aus Photokoagulation (30 Minuten vor Injektion) und Ranibizumab (n=118). Nach einem Upload von drei Injektionen wurde über eine spätere (einzelne) Wiederbehandlung in Abhängigkeit des bestkorrigierten Visus (ETDRS-Tafel, 4m-Abstand) entschieden. Nach einer Therapiepause wurde der Verdacht auf eine Verschlechterung bzw. Aktivität mittels Time-Domain (TD) -OCT und morphologischen Kriterien bestätigt. Es erfolgten mindestens zwei Folgebehandlungen. Die Kontrollgruppe erhielt nur Schein-Injektionen während der etablierten Laserbehandlung (n=111). Die Parameter der Lasertherapie lehnten sich an das ETDRS-Protokoll an, das Therapieintervall betrug mindestens drei Monate. Innerhalb der initialen 12 Monate zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen einer Ranibizumab-Monotherapie und einer Kombinationstherapie (Wiederbehandlung: 4 vs. 3.8x IVOMs, mittleres behandlungsfreies Intervall: 2.03 vs. 2.47 Monate). Allein nach der Kombinationsbehandlung zeigte sich eine Assoziation von mittlerer Sehverbesserung und ETDRS severity score (severity score 10-35: +5.1 Buchstaben [Bstb.], 43-47: +6.6 Bstb., 53-85: +9.6 Bstb.). Die Änderung der mittleren Netzhautdicke in der OCT nach 12 Monaten (-118.7µm vs. 128.3µm) unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Ranibizumab-Gruppen (Lasergruppe -61.3µm).

Ungefähr die Hälfte der Patienten hatte bereits vor der Teilnahme an der Studie eine focal/grid-Laserkoagulation erhalten (52.1%, 46.1%, 42.8%). Den größten Einfluss der

Vorbehandlung zeigte die kombinierte Behandlung. Hier war der Visusgewinn über 12 Monate für die bereits gelaserten Patienten (+4.7 Bstb.) geringer als für die Behandlungsnaiven (+6.9 Bstb.), sodass ohne Vorbehandlung mit einem größeren Effekt gerechnet werden darf.

Im Vergleich zur Lasergruppe konnte in den beiden Ranibizumab-Gruppen eine signifikant bessere Lebensqualität im VFQ-25 für den Composite Score wie auch für drei Subskalen (general vision, near activities, and distance activities) gegenüber der Lasergruppe nachgewiesen werden.

Während in der *RESTORE*-Studie 8% der Ranibizumab-Patienten monatliche Injektionen gemäß der Wiederbehandlungskriterien erhalten hatten, sahen die *RIDE*- und *RISE*- Studien von vorneherein feste, monatliche Behandlungen mit Ranibizumab über 24 Monate vor.[5] Die amerikanische Zulassung von Ranibizumab für das DMÖ durch die FDA basiert auf diesen Studien, die jeweils zwei unterschiedliche Dosierungen (0.3mg und 0.5mg) von Ranibizumab mit einer Placebo-Gruppe verglichen. Aus ethischen Gründen war wegen der Placebogruppe eine ‚Rescue‘-Laserbehandlung für alle Patienten vorgesehen. Obwohl die große Mehrheit der Patienten mit Laserkoagulation vorbehandelt war (69.3-81.6%), erhielten die Patienten mit Scheinbehandlung im Mittel 1.8 (*RISE*) bzw. 1.6 (*RIDE*) Laserbehandlungen, die Ranibizumab-Gruppen zwischen 0.3 bzw. 0.8 über die Studiendauer. Im Gegensatz zur *RESTORE*-Studie durften Patienten mit einem Visus über 20/40 nicht eingeschlossen werden; der später beobachtete Visusanstieg muss also auch unter dem Gesichtspunkt bewertet werden, dass der Ausgangs-Visus (*RIDE/RISE* mittlerer ETDRS score: 54.7 – 57.5) deutlich unter dem der *RESTORE*-Studie lag (mittlerer ETDRS score: 62.4 – 64.8). In der *RISE*-Studie wurde über 24 Monate ein mittlerer Visusgewinn von 11.9 Bstb. mit 0.5mg Ranibizumab monatlich beobachtet, in der *RIDE*-Studie entsprechend 12.0 Bstb., während sich die Lasergruppen mit 2.6 bzw. 2.3 Bstb. stabilisierten. Deutlich weniger Patienten unter Ranibizumab erhielten nach dem Studienprotokoll eine panretinale Laserkoagulation (*RISE*: 1% vs. 14%, *RIDE*: 2% vs. 16%). Dennoch lassen sich aus der Beobachtung, dass unter der monatlichen Injektionstherapie eine deutlich reduzierte Progression hin zu proliferativen Stadien beobachtet wurde, wenig Rückschlüsse ziehen.[41] Weitere Untersuchungen zur Dosisabhängigkeit dieser Effekte sind erforderlich. Außerdem ist unbekannt, ob und wie häufig es unter oder nach einer Therapiepause zu einer Progression der peripheren Retinopathie kommt.

Eine multifaktorielle Analyse der DRCR.net-Gruppe untersuchte, welche Einflussparameter unter Ranibizumab-Therapie mit einer guten Visusentwicklung verbunden waren.[42] Eine größere Zunahme bei schlechterem Ausgangsvisus lag unter anderem in den mathematischen Gesetzmäßigkeiten begründet und kann daher nicht als Zeichen einer besseren Wirksamkeit angesichts eines geringeren Visus gewertet werden. Interessanter erscheinen drei andere Einflussparameter: Ein jüngeres Alter war mit einer besseren Prognose verbunden, ebenso wie fehlende proliferative Veränderungen (severe retinopathy level) und das Fehlen einer epiretinalen Membran / Fältelung. Ein langsames oder spätes Ansprechen der Netzhautdicke im OCT auf die Ranibizumab-Therapie war kein prognostisch ungünstiger Parameter. Daher ist eine konsequente Gabe von VEGF-Inhibitoren selbst bei anfänglich geringen OCT-Veränderungen sinnvoll, indem z.B. zu Beginn mindestens drei Uploads entsprechend dem Schema erfolgen.

Die abfallende Injektionsfrequenz über die ersten drei Jahre entspricht ansonsten der Größenordnung der *RESTORE*-Studie und liefert entsprechend keinen Hinweis auf eine Überlegenheit der Kombinationstherapie.

### **3.1.2 Bevacizumab**

Die *BOLT*-Studie verglich als monozentrische Untersuchung die Wirksamkeit von Bevacizumab und Lasertherapie.[43,44] Nach mindestens einer initialen Laserbehandlung wurden 80 Patienten randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt. Das Kontroll- und Behandlungsintervall betrug sechs Wochen. Die Therapiesteuerung der Bevacizumab-Therapie erfolgte nach OCT-Kriterien und nicht Visus-gesteuert. Nach zwei Jahren wies die Bevacizumab-Gruppe mit im Mittel 13 Injektionen eine stärkere Verbesserung (+8.6 Bstb.) gegenüber der Laser-Gruppe mit im Mittel vier Laserbehandlungen (+0.5 Bstb.) auf.

Im Rahmen der *BOLT*-Studie wurde darüber hinaus noch die okuläre Sicherheit von Bevacizumab untersucht. Wegen der Sorgen, eine Hemmung des Wachstumsfaktors könne in der Behandlung einer Retinopathie mit ischämischer Komponente ungünstige Auswirkungen auf die okuläre Perfusion haben, bemühten sich die Autoren um eine reproduzierbare Erfassung der fovealen avaskulären Zone und des perifovealen Kapillarnetzes. Angemerkt werden muss, dass Patienten mit einer fovealen avaskulären Zone

über 1000  $\mu\text{m}$  und oder einem schweren Ausfall des perifovealen Kapillarnetzes erst gar nicht in die *BOLT*-Studie eingeschlossen werden durften. Eine frühe Auswertung nach vier Monaten hatte keine Veränderungen gezeigt.[45] Nach zwei Jahren fand sich ebenfalls keine signifikante Veränderung des größten Durchmessers (737  $\mu\text{m}$ ) und der Fläche der fovealen avaskulären Zone (0.38mm<sup>2</sup>) in beiden Behandlungsgruppen. Lediglich in Bezug auf den Ausfall des perifovealen Kapillarnetzes gab es tendenziell eine etwas häufigere Verschlechterung (11 von 31) mit der Zeit unter der Bevacizumab-Behandlung im Vergleich zur Lasertherapie (5 von 22).[6] Entsprechende Untersuchungen sind bisher für Ranibizumab noch nicht publiziert worden.

Unter den vielen Fallserien hat die Studie von Soheilian noch den längsten Verlaufszeitraum.[46] Ein signifikanter Vorteil der Bevacizumab-Behandlung gegenüber der Lasergruppe war zwar nur nach sechs Monaten (45 von ursprünglich 50 Patienten) nachzuweisen. Die Aussagekraft der 2-Jahresdaten ist durch einen hohen Anteil verlorener Patienten in allen drei Behandlungsgruppen (22%, 28%, 24%) und einer hohen Wahrscheinlichkeit der Unterbehandlung (3.1 $\pm$ 1.6 Injektionen über 2 Jahre) stark eingeschränkt. Dennoch muss bemerkt werden, dass die Kombination von Bevacizumab und Triamcinolon (2.6 $\pm$ 1.5 Behandlungen über 2 Jahre) kaum einen Unterschied zur Lasergruppe zeigte.

Es gibt Hinweise, dass sich das kurzfristige Ansprechen auf Bevacizumab bei unterschiedlichen OCT-Mustern unterscheidet.[47] Für eine schwamm-artige diffuse Verdickung konnte eine frühe Normalisierung häufiger erreicht werden als nach einem zystoiden Muster oder subretinaler Flüssigkeit.

Angesichts der geringen Anzahl von Studiendaten (die Finanzierung des National Eye Institute als Sponsor dieser DRCR.net-Studie durch Genentech hat dazu beigetragen, dass von der DRCR.net-Gruppe nicht Bevacizumab verwendet wurde)[48] konnte die Meta-Analyse von Goyal den Nutzen von Bevacizumab nur für einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen bestätigen.[49] Zu einer ähnlich vorsichtigen Einschätzung war ein Jahr vorher schon ein Cochrane Review gekommen.[50] Eine Studie der Universität Aberdeen hat versucht, über ein mathematisches Modell die Effektivität von Bevacizumab in Relation zu Ranibizumab zu setzen.[51] In das Simulationsverfahren konnten allerdings nur die Ergebnisse der *BOLT*- und Soheilian-Studien (35 bzw. 42 Patienten) für Bevacizumab eingesetzt werden. Der Vergleich wurde dann über die Lasergruppen als gemeinsamen

Komparator (für Bevacizumab 35 bzw. 38 Patienten) gezogen. Obwohl eine ähnliche Wirksamkeit für die beiden VEGF-Inhibitoren vermutet wurde, erscheinen aber letztlich direkte Vergleichsstudien unumgänglich.

Wie auch für andere okuläre Erkrankungen beschrieben wurde, beeinflusst die intravitreale operative Medikamentenapplikation von Bevacizumab den Serum-Spiegel von VEGF.[52] Bisher gibt es nur wenige Studien bzw. systematische Erfassungen, ob systemische Ereignisse – speziell wegen der Begleiterkrankungen des diabetischen Makulaödems – gehäuft auftreten.[53]

### **3.1.3 Aflibercept**

Bisher ist der Wirkstoff Aflibercept (Handelsname: Eylea®) in keinem Land für das diabetische Makulaödem zugelassen. Im Rahmen der *DA VINCI*-Studie wurden vier verschiedene Dosierungs-Schemata mit der Laserkoagulation verglichen.[54] Die monatliche Behandlung mit 2mg Aflibercept führte über sechs Monate zur größten Visusverbesserung (11.4 Bstb). Ein PRN-Regime nach initialem Upload schnitt mit 12 Bstb. etwas besser als die regelmäßige Applikation von 0.5mg Aflibercept (8.6 Bstb.) oder die zwei-monatliche Gabe von 2mg Aflibercept (8.5 Bstb) ab. Diese Tendenz bestätigte sich über ein Jahr (2mg Aflibercept mtl.: +13.1 Bstb, 2mg Aflibercept PRN: +12.0 Bstb., 0.5mg Aflibercept mtl.: +11 Bstb., 2mg Aflibercept 2-ntl.: +9.7 Bstb., Laser: -1.3 Bstb). In den ersten 48 Wochen unterschied sich die mittlere Anzahl der Behandlungen zwischen fester zwei-monatlicher ( $7.2 \pm 1.74$ ) und bedarfsweiser ( $7.4 \pm 3.19$ ) Dosierung nur geringfügig. Dennoch konnte die nach morphologischen Parametern dosierte monatliche Wiederbehandlung (PRN) eine Visusbesserung um  $\geq 3$  Zeilen für 42.2% (ntl. Gabe: 45.4%, 2-ntl. Gabe: 23.8%) und eine mittlere Abnahme der zentralen Netzhautdicke von  $-180.3\mu\text{m}$  erreichen (ntl. Gabe:  $-227.4\mu\text{m}$ , 2-ntl. Gabe:  $-187.8\mu\text{m}$ ). In der Auswertung des Diabetic Retinopathy Severity Score konnte das Risiko einer Verschlechterung durch die Behandlung mit Aflibercept verringert werden. Zwei Phase III-Studien mit Aflibercept bei diabetischem Makulaödem mit Foveabeteiligung wurden inzwischen begonnen. Die *VISTA*-Studie (Bayer86-5321) soll zwei unterschiedliche Dosierungen über zwei Jahre mit der Lasertherapie vergleichen, während die *VIVID*-Studie nur für ein Jahr geplant ist.



Informationen über die systemische Sicherheit der Aflibercept-Therapie bei diabetischem Makulaödem über die Phase I- (n=5) und Phase II-Studien (n=177) hinaus sind noch nicht publiziert worden. [54,55]

### **3.1.4 Pegaptanib**

Die Daten einer randomisierten Studie mit 260 Patienten bestätigten zwar die Überlegenheit von 6-wöchentlichen Behandlungen mit 0.3mg Pegaptanib gegenüber dem Spontanverlauf (Notfall-Laser nach Bedarf).[56] Während des ersten Jahres zeigten 133 Patienten mit 8.3 Injektionen einen Anstieg um 5,2 Bstb. nach 54 Wochen. Im zweiten Jahr erfolgte eine Gabe nach definierten Wiederbehandlungskriterien (ca. 5 Injektionen). 107 Patienten hatten eine mittlere Verbesserung von 6,1 Bstb. Für Pegaptanib folgten jedoch in der Zwischenzeit keine weiteren Studien, die Grundlage einer späteren Zulassung in Europa für das diabetische Makulaödem sein könnten.

Ursprünglich waren mit Pegaptanib Erwartungen an eine gute systemische Sicherheit verbunden worden, nachdem retrospektive Auswertungen der Sponsor-initiierten AMD-Studien keine Zunahme kardiovaskulärer Komplikationen bei Diabetes gefunden hatten.[57] Die vorliegende Datenlage und die fehlende Vergleichsmöglichkeit zur Lasertherapie lassen jedoch keine abschließende Bewertung des Nutzen-Risikoverhältnisses und somit keine Empfehlung als Off-label-Medikation zu.

### **3.1.5 Nebenwirkungen und Komplikationen**

Die **Endophthalmitis** stellt eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation dar, die in den Behandlungsarmen beobachtet wurde. Eine erste Zwischenauswertung hatte keine Erhöhung des Risikos durch Diabetes (drei Infektionen nach 3838 IVOMs bzw. von 733 Augen) im Vergleich zur AMD-Therapie vermuten lassen.[58] Eine aktualisierte Auswertung der prospektiv erfassten Ereignisse des DRCR.net (7 nach 8027 IVOMs bzw. auf 1066 behandelte Augen) lieferte keinen Hinweis darauf, dass ein zusätzlicher Schutz mit der Gabe von antibiotischen Augentropfen erreicht werden könnte [59]. Gegen eine lokale antibiotische Therapie spricht neben den Kosten und dem Aufwand für den Patienten vor allem die mögliche Resistenzentwicklung durch überflüssigen Antibiotikaeinsatz.

Während Studien mit ausreichend großen Fallzahlen fehlen, um die Evidenz prophylaktischer Maßnahmen über Expertenwissen hinaus zu belegen,[60] unterstützen zahlreiche Analysen die früheren Empfehlungen der deutschen augenärztlichen Fachgesellschaften [61]. Eine penible Beachtung der anti-septischen Maßnahmen, die Durchführung der IVOM in einem Operationssaal sowie das Tragen geeigneter Schutzkleidung haben sich als nützlich erwiesen.[62-64]

Offensichtlich hängt die starke funktionelle Einschränkung, die selbst trotz frühzeitiger Vitrektomie und Behandlung häufig nicht verhindert werden kann, mit dem aggressiveren Verlauf der postoperativen Endophthalmitis bei vitreoretinalen Operationen im Vergleich zu Infektionen nach Katarakt-Operation zusammen.[65] Bakterielle Erreger werden durch eine Kontamination unmittelbar in den Glaskörperaum eingebracht und führen daher zu einer frühzeitigen und schnellen Schädigung des neurosensorischen Gewebes. Für jeden Behandlungsalgorithmus und jede einzelne Wiederholungsbehandlung muss daher das relevante Risiko der Endophthalmitis in der Nutzen-Risiko-Überlegung berücksichtigt werden.

Was mögliche systemische Nebenwirkungen der Anti-VEGF-Therapie betrifft, können ohne ausreichende Fallzahlen und Phase IV-Studien nur vorläufige Schlussfolgerungen gezogen werden. Schon alleine auf Grund der variablen Nachuntersuchungen werden die Studien des DRCR.net den Anforderungen eines systematischen Sicherheitsmonitorings nur bedingt gerecht. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden häufiger in der Kontrollgruppe (13%) als im Ranibizumab-Arm (7%) festgestellt.[66] Allerdings wurden Erhöhungen des Blutdrucks häufiger in den Behandlungsgruppen gefunden.[43,67]. In den *RIDE/RISE*-Studien gab es eine Tendenz, dass kardiovaskuläre Ereignisse (Kriterien der Antiplatelet Trialists' Collaboration) häufiger in den Ranibizumab-Gruppen gefunden wurden.[5]

### **3.1.6 Therapieintervall**

In der Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration hat sich das vierwöchentliche Intervall als ein sinnvolles Behandlungsintervall herausgestellt. Die bisherigen Daten zur Pharmakodynamik und -kinetik, sowie die Erfahrungen aus den vergleichenden AMD-Studien lassen es unwahrscheinlich erscheinen, dass Bevacizumab eine klinisch relevante längere

Wirkungsdauer besitzt als Ranibizumab.[68,69] Auch wenn es für das diabetische Makulaödem keine direkten Vergleiche des Dosierungsintervalls gibt, hätte eine PRN-Dosierung unter vier-wöchentlichen Kontrollen eventuell eine höhere Effektivität gezeigt als die sechs-wöchentliche Gabe der *BOLT*-Studie. Aus Ranibizumab-Studien ist wegen möglicherweise relevanter Unterschiede des Moleküls zwar kein direkter Analogieschluss für das bestmögliche Therapieintervall zulässig. Dennoch beschrieben Studien mit kürzerer Nachbeobachtungszeit eine gute Wirksamkeit der vier-wöchentlichen Gabe von Bevacizumab. Für Aflibercept müssen die Phase III-Studien klären, ob eine zwei-monatliche Gabe eine gleichwertige Wirksamkeit wie ein PRN-Regime zeigt.

Alle Studien zum Einsatz von VEGF-Inhibitoren, die übrigens alle (außer für Pegaptanib) mit initial zumindest drei Injektionen in monatlichem Abstand konzipiert waren, lassen mit der langsamen, aber anhaltenden Dickenabnahme der ödematösen Netzhaut die Schlussfolgerung zu, dass eine Unterbehandlung während des ersten Behandlungsjahrs streng vermieden werden sollte.

### **3.1.7 Fehlende Vergleichsstudien**

Wünschenswert wären direkte Vergleichsstudien für alle verfügbaren Substanzen. Letztlich kann ohne diese Daten keine zuverlässige Bewertung vorgenommen werden. Die Einflussfaktoren unterschiedlicher Studienpopulationen (Alter, Stoffwechselfparameter, Begleiterkrankungen) und die schwierige Standardisierung der Lasertherapie lassen indirekte Vergleiche gewagt erscheinen.

## **3.2 Steroide**

Wie in der letzten Stellungnahme ausgeführt, wirken Steroide pathophysiologisch einer Störung der Blut-Netzhaut-Schranke entgegen, indem die Integrität der Gefäße verbessert und die inflammatorische Komponente kontrolliert wird. [70] Vorteil der Therapie mit Depot-Steroiden, gegenüber der mit VEGF-Inhibitoren, ist die längere Wirkdauer und damit geringere Injektionsfrequenz. Nachteile sind die Kataraktentwicklung und der klinisch relevante Anstieg des Augeninnendrucks bei einem Teil der Patienten.

### **3.2.1 Triamcinolon**

Über zwei Jahre war die Kombination von intravitrealem Triamcinolon (4mg) und Laserbehandlung den Ranibizumab-Gruppen deutlich unterlegen. [66] Unabhängig von der Bedeutung der Katarakt für die Visusentwicklung muss berücksichtigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für eine anatomische Normalisierung der Netzhautdicke (OCT) mit Triamcinolon um 16% erhöht werden konnte, mit Ranibizumab jedoch um 34 bzw. 35%. In den retrospektiven Subgruppen-Analysen fiel das funktionelle Ansprechen für die pseudophaken Augen mit +1.6 Bstb. im Vergleich zur alleinigen Lasertherapie (95%-Konfidenzintervall: -4.5 Bstb.; +7.6 Bstb.) etwas günstiger aus als für die Gesamtgruppe mit phaken Patienten (95%-Konfidenzintervall: -5.5 Bstb.; +2.4 Bstb).

Für Triamcinolon scheint es einen Unterschied zwischen dem guten initialen Ansprechen und der längerfristigen Wirksamkeit zu geben.[71] Über alle publizierten Studien waren außerdem die kumulative Wahrscheinlichkeit einer späteren Kataraktchirurgie (83%) oder intraokularen Druckerhöhung (Druckanstieg über 10mmHg: 33%) unverändert hoch.

### **3.2.2 Dexamethason**

Die Eigenschaften von Drug-Release-Systemen könnten mit einheitlicher Pharmakokinetik und gleichmäßiger Wirkungsdauer einen Vorteil gegenüber Triamcinolon darstellen.[72] Bevor jedoch Daten zu Phase III-Studien (Clinical Trials ID: 00168389) vorliegen, behalten einzelne Fallserien ihren anekdotischen Charakter. [73]

### 3.2.3 Fluocinolon

Fluocinolon ist als Wirkstoff bereits in einem Implantat untersucht worden (Retisert®, Bausch & Lomb, Rochester, NY) [74]. Das Präparat enthält 0,59mg des Kortikosteroids, das mit einer konstanten Rate über 30 Monate hinaus freigesetzt werden soll. [75] Eine Verbesserung um drei Zeilen wurde nach drei Jahren zwar für 31.1% der Augen mit Implantat gegenüber 20% nach Laserkoagulation erreicht. Die okulären Nebenwirkungen standen jedoch einer Zulassung durch die amerikanische FDA für die Indikation entgegen. 95% der ursprünglich phaken Augen benötigten im Rahmen der vier-jährigen Studie eine Katarakt-Operation. Eine Druckerhöhung (auf  $\geq 30$ mmHg) wurde bei 35% der Patienten festgestellt, eine filtrierende Operation war bei 28% der implantierten Augen innerhalb von drei Jahren erforderlich. Das Implantat wurde zur Druckregulation bei 5% der Augen entfernt.

Voraussichtlich ab Anfang 2013 wird ein Fluocinolon-Implantat (Iluvien®, Alimera Sciences) in Deutschland verfügbar sein, das durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eine *second-line* Zulassung erhielt. Für das Präparat liegen weniger vergleichende Studien als für Triamcinolon vor. Das Implantat verwendet ein nicht resorbierbares Trägermaterial (Medidur; pSivida, Watertown, MA). Die drei-jährigen FAME-Studien haben zwei Dosierungen (0,5  $\mu$ g, 0,2  $\mu$ g) bei insgesamt 956 Patienten untersucht. Das Makulaödem war jeweils mit Lasertherapie vorbehandelt worden. Nach drei Jahren hatten 28,7% bzw. 27.8% der Patienten mindestens 3 Zeilen gewonnen, im Vergleich zu 18,9% nach der Scheinbehandlung. [76] Ungefähr 80% bzw. 87% der phaken Fluocinolon-Patienten erhielten eine Linsenoperation in den ersten zwei Jahren, dagegen nur 27% in der Kontrollgruppe. Eine Augeninnendrucksteigerung trat bei 38% bzw. 47% der Steroid-Patienten gegenüber 14% in der Placebo-Gruppe auf, obwohl Patienten mit einer bekannten Druckerhöhung nicht eingeschlossen werden durften. Immerhin 5% bzw. 8% der Patienten mussten nach Ermessen der Prüfarzte einer filtrierenden Glaukomoperation unterzogen werden. Somit stellt die Druckerhöhung eine *sehr häufige* Komplikation dar. Auch über ein daraus häufig resultierendes operationsbedürftiges Glaukom muss informiert werden.

Nach späteren Subgruppenanalysen wurden weitere Hypothesen aufgestellt, die der Zulassung in Deutschland zugrunde liegen. Unter anderem wurde von den Autoren der FAME-Studie darauf hingewiesen, dass Ödeme mit einer Dauer von über drei Jahren ein

besseres Ansprechen zeigen würden. Der Anteil der Patienten mit lange bestehendem Ödem und Visusverbesserung  $\geq 3$  Zeilen) durch Fluocinolon war größer (34% vs. Kontrollgruppe 13,4%) im Vergleich zu den frischen Ödemen (22.3%), bei denen die deutlich kleinere Kontrollgruppe bessere Ergebnisse zeigte (27.8%). Die gemessene Netzhautdicke unter der Therapie unterschied sich jedoch nicht in Abhängigkeit von der Ödemdauer. Außerdem existieren keine entsprechenden Studien mit VEGF-Inhibitoren, die vergleichende Aussagen zulassen würden. Daher kann ohne ein prospektives vergleichendes Studiendesign nicht sicher bestätigt werden, dass Fluocinolon eine größere Effektivität für länger bestehende Ödeme aufweist als andere Behandlungsalternativen (Laser, Ranibizumab, Bevacizumab). Ferner wurde in der *FAME*-Studie ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten während der Studiendauer auch mit anderen Rescue-Therapieformen (Laser, IVOM oder PPV) zusätzlich behandelt, was die Aussagekraft der Studie erschwert.

In der Fachinformation zu Iluvien<sup>®</sup> wird darauf hingewiesen, dass nur Patienten behandelt werden sollen, die auf eine vorherige Laserkoagulation oder andere verfügbare Therapien nur „unzureichend“ angesprochen haben.[77] Angesichts des Nebenwirkungsprofils des Fluocinolons sollten Effekt und eventuelles Nicht-Ansprechen der „first-line“- Therapie über einen ausreichenden Zeitraum überprüft und dokumentiert worden sein.

#### **4. Lasertherapie**

Der genaue Mechanismus der therapeutischen Wirkung der Laserbehandlung bei DMÖ ist nicht bekannt. Die Regeneration des retinalen Pigmentepithels (RPE) mit Wiederherstellung der äußeren Blut-Retina-Schranke und möglicherweise verbesserter RPE-Pumpfunktion wird als therapeutisch wirksamer Mechanismus diskutiert.[78,79]

Nach den Erkenntnissen der frühen *ETDRS*-Studien kann das Risiko für eine Sehverschlechterung durch ein diabetisches Makulaödem ohne foveale Beteiligung um 50% gesenkt werden (12% vs. 24% über 3 Jahre) [80]. Das Ausmaß und die Intensität der Wirkung sind dabei unabhängig von der Größe des Ödems, vom angiographischen Leckagetyp (fokal, diffus), oder der Ausdehnung einer begleitenden Ischämie. [81] Die frühere Version der Empfehlung hat bereits darauf hingewiesen, dass heute weniger intensive Laserherde appliziert werden sollten, indem eine gitterförmige Laserung („grid“, Abstand 200µm, zentrale Aussparung 500µm) in Arealen mit diffuser Leckage mit einer zarten, gerade sichtbaren Laserung kombiniert wird. [3,4] Nach wie vor ist die Laserbehandlung für das klinisch-signifikante Makulaödem ohne Foveabeteiligung die Standardtherapie.[82]

Positive Berichte über eine navigierte Steuerung weisen auf zukünftige Lösungsansätze hin, die Laserherde mittels Eye-tracker noch standardisierter und schonender (Non-Contact) zu applizieren.[83] Allerdings müssen größere prospektive Studien noch klären, ob sich diese Erwartungen bestätigen werden.

#### **Minimal-invasive Lasertherapie**

Die thermische Zerstörung des an das Pigmentepithel angrenzenden Gewebes, insbesondere der Photorezeptoren, gilt als unerwünschte Nebenwirkung des konventionellen ‚continuous-wave‘-Laserverfahrens. Theoretisches Ziel sogenannter minimal-invasiver Laserverfahren ist es, das Ausmaß der Gewebszerstörung zu minimieren und idealerweise selektiv auf das Pigmentepithel zu begrenzen, um die Photorezeptoren zu schonen und Mikroskotome im zentralen Gesichtsfeld zu vermeiden. Eine selektivere Zerstörung des Pigmentepithels kann theoretisch und tierexperimentell durch eine Begrenzung der Wärmeausdehnung mit kurzen Laserpulsen erreicht werden.[84-88] Verschiedene gepulste Lasersysteme sind in der Erprobung.

Der Mikropuls-Diodenlaser (810 nm) verwendet eine Pulsdauer von ~100 µs; aufgrund von physikalischen Grundgegebenheiten (thermische Relaxationszeit) ist die räumliche Begrenzung des thermischen Schadens auf das Pigmentepithel mit diesem Laser nicht reproduzierbar möglich. Die selektive Retinatherapie (SRT) emittiert noch deutlich kürzere Pulse (1,7 µs);[84,85] die Laserenergie mit einer Wellenlänge von 527nm soll von Melanosomen des Pigmentepithels besser absorbiert werden, während die infrarote Wellenlänge von 810 nm zumindest auch teilweise in der Aderhaut absorbiert wird.[85,89]

Die Behandlung des DMÖ mit dem Mikropuls-Diodenlaser (810 nm) ist bisher in mehreren klinischen Pilotstudien mit 20-95 Augen prospektiv und retrospektiv untersucht worden.[90-94] Die selektive Retinatherapie ist nach früheren Pilotstudien in einer prospektiven Phase II-Studie mit 39 Augen und einer Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten klinisch beschrieben worden. [95,96] Die best-korrigierte Sehschärfe besserte sich statistisch signifikant von im Mittel initial 43,7 Bstb. (Standardabweichung, SD=9,1) auf 46,1 Bstb. (SD=10,5).[97]

Bei allen bisherigen Patientenstudien zu minimal-invasiven Laserverfahren handelt es sich um Pilotstudien mit niedrigem Evidenzlevel. Die funktionellen Ergebnisse sind sowohl für den Mikropuls-Diodenlaser (810 nm) als auch für SRT mit den Ergebnissen des konventionellen ‚continuous-wave‘-Lasers vergleichbar. Mit dem Mikropuls-Diodenlaser (810 nm) erreichten 85% der behandelten Augen eine Stabilisierung oder Besserung des Visus [91,93] und 84% der behandelten Augen mit selektiver Retinatherapie.[97] Eine genauere Beurteilung und der Vergleich der Lasersysteme ist nur nach einer größeren, prospektiv randomisierten Patientenstudie möglich, die noch aussteht. Daher können die theoretischen Vorteile, insbesondere die Vermeidung von zentralen Mikroskotomen, vorerst nicht direkt zu den zahlreichen Studien-Ergebnissen mit konventionellen ‚continuous-wave‘ Lasern in Relation gesetzt werden. Ein Nachteil in der Wiederholungsbehandlung kann die schlechtere ophthalmoskopische Sichtbarkeit der Herde sein, die nur bedingt durch eine gute Dokumentation der Behandlung auszugleichen ist.



## 5. Kombinationstherapie

In der sequenziellen Gabe konnten Steroide und Laserbehandlung keine synergistische Wirkung entfalten. [98] Die Zunahme eines Ödems nach einer panretinalen Laserkoagulation kann durch intravitreales Triamcinolon nicht verhindert werden. [99] Kombinationen von unterschiedlichen medikamentösen Ansätzen sind noch unzureichend systematisch untersucht worden.

Die sofortige und feste Kombination von focal/grid Lasertherapie und Ranibizumab-Applikation scheint keinen Vorteil gegenüber der verzögerten ( $\geq$  sechs Monate) bedarfsweisen Ergänzung der Ranibizumab-Therapie mit Laser zu haben. [100,101] Trotz aller Einschränkungen der *Prompt versus Deferred Laser*-Studie, unter anderem bezüglich des Evidenzniveaus auf Grund einer mangelhaften Verblindung, wurde kein Vorteil der frühen Kombinationstherapie beschrieben. 54% des verzögerten Laser-Studienarms hatten während der ersten drei Jahre überhaupt keine Laserbehandlungen erhalten, dafür aber im Median drei Injektionen mehr (15) als die frühe Kombinationsgruppe. Insofern deutet sich nur eine sehr geringe Reduktion der Injektionsfrequenz im längerfristigen Verlauf durch eine Kombination von Laser- und Ranibizumab-Therapie an, während das Visusergebnis dieser kombinierten Therapie einer Monotherapie unterlegen zu sein scheint. Die Vergleichsgruppe mit Laser-Monotherapie wurde nicht über das zweite Jahr hinaus beobachtet.

Es gibt also zurzeit keine Daten, die den Nutzen einer gleichzeitigen **Kombination** von VEGF-Inhibitoren und Lasertherapie belegen.

		Mittlere Visusänderung (ETDRS- Buchstaben)	Anteil Visusbesserung um mindestens 3 Zeilen	Zentrale Netzhautdicke	Anteil Verschlechterung ≥ 3 Zeilen	OCT
<b>ETDRS</b> 36 Monate	Laser				12%	Ø
[80]	Kontrolle				24%	Ø
<b>DRCR.net</b> 36 Monate	Laser	+5	26%	(398) -175	8%	TD-OCT
[102]	Triamcinolon 1mg	0	20%	(405) -124	17%	TD-OCT
	Triamcinolon 4mg	0	21%	(396) -126	16%	TD-OCT
<b>DRCR.net*</b> 24 Monate	Ranibizumab (Median 10) + sofortiger Laser	+7	29%	(371) -141	4%	TD-OCT
[66]	Ranibizumab (Median 12) + verzögerter Laser	+9	28%	(382) -150	2%	TD-OCT
	Triamcinolone (Median 4) + Laser	+2	22%	(374) -107	13%	TD-OCT

	Laser	+3	18%	(407) -138	10%	TD-OCT
<b>RESTORE</b> 12 Monate	Ranibizumab 3 Upload + OCT-gestütztes PRN (7.1x)	+6.1	22.6%	(426.6) -118.7	0.9%	TD-OCT
[8]	Ranibizumab 3 Upload + OCT-gestütztes PRN (6.8x) + Laser (1.7x)	+5.9	22.9%	(416,4) -128.3	3.4%	TD-OCT
	Laser (2.1x)	+0.8	8.2%	(412.4) -61.3	8.2%	TD-OCT
<b>RISE</b> 24 Monate	Ranibizumab monatlich	+11.9	39.2%	(463.8) -253.1	2.6%	TD-OCT
[5]	Scheinbehandlung mit Notfall-Laser nach 3 Mon	+2.6	18.1%	(467.3) -133.4	10.3%	TD-OCT
<b>RIDE</b> 24 Monate	Ranibizumab monatlich	+12.0	45.7%	(463.8) -270.7	4.0%	TD-OCT
[5]	Scheinbehandlung mit Notfall-Laser nach 3 Mon	+2.3	12.3%	(447.4) -125.8	8.4%	TD-OCT
<b>NCT00605</b>	Pegaptanib 6-wöchentlich	+6.1	23.4%	(441.6)	(3.8%)	TD-OCT

<b>280</b>	für 12 Monate (8.3x) vor 24 Monate PRN für 12 Monate (4.4x)			n.a.		
[56]	Scheinbehandlung mit Notfall-Laser nach 3 Mon	+1.3	15.0%	(464.6) n.a.	(9.0%)	TD-OCT
<b>BOLT</b>	Bevacizumab 3 Upload und OCT gestütztes PRN (6x + 4x)	+9	32%	(507) -146	0%	TD-OCT
[6]	Laser (3x+1x)	+2.5	4%	(481) -118	14%	TD-OCT
<b>FA implant</b>	Fluocinolon Implantat		31.1%	(419)* -104	17%	TD-OCT
[74]	Standard Laser		20%	(369)* -83	14%	TD-OCT
<b>FAME</b>	0,2 µg/tgl. Fluocinolon	+5.3	28.7%	(461) -181		TD-OCT
[76]	0,5 µg/tgl. Fluocinolon	+5.3	27.8%	(485) -185		TD-OCT
	Laser	+2.0	18.9%	(451) -142		TD-OCT

TD-OCT: time domain OCT; PRN: pro re nata

## 6. Behandlungsstrategie

Nach wie vor ist die internistische Betreuung zur Kontrolle wichtiger Einflussfaktoren während der Behandlung der diabetischen Makulopathie zu beachten. Die Qualität der Blutzuckereinstellung und die Kontrolle weiterer Risikofaktoren – z.B. des Blutdrucks und des Fettstoffwechsels – haben einen wichtigen Einfluss auf Inzidenz, Verlauf und Prognose der diabetischen Makulopathie (Nationale Versorgungsleitlinie „Typ-2-Diabetes“ / „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen“). Daher ist die interdisziplinäre Kommunikation und Zusammenarbeit der beteiligten Fachdisziplinen von entscheidender Bedeutung.

Die gründliche Überprüfung der internistischen Faktoren ist nicht zuletzt dann besonders zu beachten, wenn es zu häufigen Rezidiven eines DMÖ unter einer Therapie kommt.

### 6.1 Diabetisches Makulaödem mit fovealer Beteiligung

Besteht eine foveale Beteiligung eines Makulaödems, kommen verschiedene Therapiemodalitäten sowie deren sequentielle Kombination in Betracht, über die der Patient mit den entsprechenden Behandlungsfrequenzen informiert werden sollte:

Die **Anti-VEGF** Monotherapie besitzt die größte Wirksamkeit, ein Makulaödem zurückzubilden. Die besten Visusergebnisse sind für diese Wirkstoffe beschrieben. Nach der *RESTORE*-Studie beträgt das Chancen-Verhältnis (odds ratio) für einen 3-Zeilengewinn 3,28 (Ranibizumab im Vergleich zur Lasertherapie, 95%-Konfidenzintervall 1.46 – 7.37).[101] Allerdings sind viele Behandlungen – zumindest während der ersten Monate und gegebenenfalls auch über Jahre – mit den entsprechenden Konsequenzen erforderlich, d.h. häufigen Arztbesuchen und kumulativem Endophthalmitis-Risiko. Studien mit monatlicher Injektion haben gute Ergebnisse gezeigt; die bedarfsabhängige Gabe nach morphologischen Kriterien zeigten in Studien eine im Mittel deutlich abnehmende Behandlungsnotwendigkeit über die Zeit (erstes Jahr: ca. 7-8, zweites Jahr: unter 4, drittes Jahr: unter 3).

Langzeitentwicklung und Sicherheitsprofil der Anti-VEGF-Therapie können noch nicht endgültig abgeschätzt werden. Evidenz aus Phase III-Studien gibt es nur zu Ranibizumab (*RESTORE*, *RIDE*, *RISE*, *DRCR*), größere Vergleichsstudien mit Bevacizumab - entsprechend *CATT* bei der neovaskulären AMD - oder große Bevacizumab-Studien wurden bisher nicht publiziert. Nach positiven Daten über sechs bzw. 12 Monate in Phase I- / II-Studien sind für Aflibercept Phase III-Studien begonnen worden.

Die **Laserbehandlung** zeigt als Alternative für das Makulaödem mit fovealer Beteiligung in Vergleichsstudien schlechtere Visusergebnisse als die intravitreale Anti-VEGF-Therapie. Das Therapieziel der Lasertherapie ist vor allem eine Visus-Stabilisierung. Vorteile der Lasertherapie sind die erheblich niedrigere Behandlungsfrequenz, Kosteneffizienz und das Fehlen der potentiellen Komplikationen der intravitrealen Medikamentengabe, Nachteile sind die schlechteren Visusergebnisse und die durch die Lasereffekte verursachten Schädigungen der Sehzellen, selbst wenn bei einer Lasertherapie schonende 'energiearme' Einstellungen, die in Studien etabliert wurden (*DRCR*), verwendet werden. Eine fokal/grid-Laserkoagulation sollte frühestens nach drei Monaten wiederholt werden.

Bisher gibt es keine eindeutigen Daten, die einen (zusätzlichen) Nutzen einer gleichzeitigen **Kombination** von VEGF-Inhibitoren und Lasertherapie belegen. Insbesondere gibt es bei der Kombinationstherapie nach bisherigen Daten während des ersten Behandlungsjahres (noch) keine eindeutige Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz. Eine sinnvolle Abfolge kann aber auch in der sequentiellen Gabe von Anti-VEGF-Therapie und Lasertherapie bestehen.

Die intravitreale Gabe von **Steroid-Präparaten** ist trotz eines positiven Effektes auf den Visus und einer geringeren Injektionsfrequenz eine Reserveoption, vor allem weil sehr häufige Nebenwirkungen wie Druckerhöhung und Katarakt-Progression zu beachten sind. Pseudophake Patienten zeigen ein etwas günstigeres Nutzen-Risiko-Profil. Klare Kriterien, wann eine Steroidgabe als Second-line Therapie nach oder statt Anti-VEGF-Gabe sinnvoll sein kann, sind bisher noch unzureichend untersucht. Regelmäßige Kontrollen des Augen-drucks sind notwendig. Für eine Kombinationstherapie aus VEGF-Inhibitoren und Steroiden liegen bisher noch keine ausreichenden Daten vor. Außerhalb von Studien sollte keine generelle Kombination von Steroiden und VEGF-Inhibitoren erfolgen, weil die Nebenwirkungen beider Substanzgruppen bestehen bleiben, ohne dass positive Synergie-Effekte gesichert sind.

## **6.2 Diabetisches Makulaödem ohne foveale Beteiligung**

Die fokal/grid-Laserkoagulation ist alleiniger Standard für das klinisch signifikante Makulaödem (ETDRS-Kriterien) ohne foveale Beteiligung.

## 7. Indikation, Wiederbehandlung und Therapieabbruch

### 7.1 Indikation und Kontrollen

Eine medikamentöse Therapie sollte nicht in Betracht gezogen werden, wenn aufgrund morphologischer Veränderungen keine weitere Verbesserung zu erwarten ist.

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 Fluoreszeinangiografie sichtbar werden. Während der Durchmesser einer normalen FAZ 400-500  $\mu\text{m}$  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. Eindeutiger Hinweis auf eine Ischämie kann auch eine nachgewiesene Atrophie der zentralen Photorezeptoren in der SD-OCT-Untersuchung sein (Abb. 2).

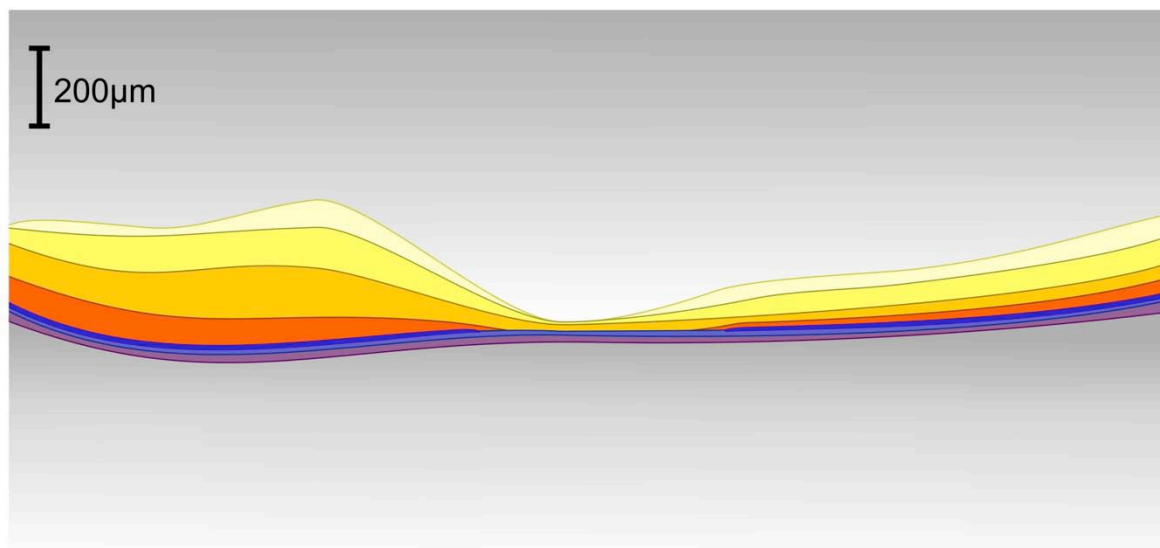


Abb. 2 Ischämische Makulopathie mit Atrophie der zentralen Photorezeptoren (zentral und rechter Bildausschnitt)

Für die IVOM-Therapie, insbesondere bei PRN-gestützten Algorithmen, sind häufige Kontrollen zumindest des bestkorrigierten Visus und des Fundusbefundes erforderlich. In der Regel sind daher zu Beginn der Behandlung vier-wöchentliche Kontrollen angeraten, die in Abhängigkeit des Ansprechens vor allem während des zweiten Jahres der Behandlung verlängert werden können. [7] Der Visus ist als alleiniges Wiederbehandlungskriterium unzureichend. In den Studien wurden Visusbestimmungen nach ETDRS-Standard verwendet (Problem der Übertragbarkeit). Patienten mit Diabetes unterliegen stärkeren Refraktionsschwankungen je nach Blutzuckerwerten und die genauere Zuordnung anderer Ursachen (Benetzungsprobleme der Hornhaut, Katarakt, Glaskörpertrübungen) kann problematisch sein. Die SD-OCT-Bildgebung ermöglicht eine sichere Lokalisation und objektive Vergleichbarkeit der morphologischen Befunde im Verlauf und ist deswegen als Ergänzung zur binokularen Funduskopie erforderlich. Die optische Kohärenztomographie stellt daher sowohl für die primäre Einschätzung als auch in der späteren Verlaufsbeurteilung ein entscheidendes Instrument dar. Aufgrund der überlegenen Auflösung und Reproduzierbarkeit sollte die SD-OCT der TD-OCT vorgezogen werden. Aus zahlreichen Studien ist klar ersichtlich, dass Veränderungen in der OCT-Untersuchung Visusänderungen vorausgehen. Die Makuladicke ist hier als alleiniger Parameter für die Entscheidung einer Re-Injektion nicht ausreichend. Auch qualitative Informationen (Fovea-Atrophie) und die Morphologie im parafovealen Bereich sind für die Entscheidung zur Re-Injektion wichtig.

## **7.2 Initiale Aufsättigung der Anti-VEGF-Therapie**

Für das diabetische Makulaödem ist initial eine vier-malige Behandlung in vier-wöchentlichem Abstand sinnvoll. Dieses Vorgehen lehnt sich an Studiendaten an (Alltagsnahe Bedingungen nach DRCR.net [7]) und berücksichtigt die Beobachtung, dass im Vergleich zur neovaskulären AMD eine trägere bzw. länger dauernde Verbesserung von Netzhautdicke und Visus unter monatlicher Aufsättigung gesehen wurde. [5] Eine regelmäßige Wiederbehandlung zu Beginn kann somit eine Unterdosierung vermeiden und wichtige Rückschlüsse über das generelle Ansprechen auf die VEGF-Inhibition für den jeweils behandelten Patienten geben.



### **7.3 Wiederbehandlung**

Die Kontrolluntersuchung („4 Wochen-Termin“) nach der letzten IVOM sollte in der Regel zwischen Tag 20 und 30 nach der letzten Behandlung erfolgen. Somit ist einerseits die Wirkung des Medikaments vor einem möglichen Abklingen noch sicherer festzustellen, ohne dass andererseits durch die Organisation und Planung der IVOM weitere Verzögerungen (über das anzustrebende Intervall von vier Wochen zwischen zwei IVOM hinaus) entstehen. Für die Entscheidung der weiteren Therapie wird das Abfragen verschiedener Kriterien in fester Reihenfolge empfohlen:

#### **A. Abbruchkriterien**

Die Therapie sollte beendet werden, wenn nach der Entwicklung irreversibler zentraler Makulaveränderungen, wie Atrophie im Bereich der äußeren Netzhautschichten oder ausgedehnter Ischämie, kein relevanter positiver Einfluss auf die Funktion durch eine weitere Therapie zu erwarten ist. Außerdem sind bei einem Visus  $< 0,05$ , für den auf Grund der Dauer der Veränderungen oder der og. begleitenden Faktoren ein Überschreiten dieser Schwelle durch weitere IVOM-Therapie nicht wahrscheinlich erscheint, weitere Injektionen nicht indiziert. Mögliche Ausnahmen für das Visuskriterium können andere Ursachen wie eine Glaskörperblutung sein.

#### **B. Erfolgskriterien**

Wenn eine volle Sehfunktion erreicht wurde (Visus  $\geq 1,0$ ) oder wenn kein Ödem mit fovealer Beteiligung (Definition siehe oben) mehr vorliegt, sind weitere Injektionen vorerst nicht erforderlich. Wird noch Flüssigkeit der Netzhaut außerhalb der Fovea gesehen, sollte eine Laserkoagulation diskutiert werden.

In den ersten sechs Monaten nach Erreichen der Erfolgskriterien erfolgt eine Verlaufskontrolle im vier-wöchentlichen Abstand, bei der mindestens bestkorrigierter Visus und OCT-Befund beurteilt werden. Bewirkt kein foveales diabetisches Makulaödem einen erneuten Visusabfall oder einen erneuten Anstieg der fovealen Netzhautdicke, so erfolgt nach einem Zeitraum von sechs Monaten die weitere Kontrolle nach Retinopathie-Stadium.

### **C. Wirksamkeitskriterien**

Wird unter der initialen oder bisherigen Behandlung eine Besserung beobachtet, sollte die Behandlung fortgesetzt werden. Hinweise auf eine positive Wirkung des Medikaments können sein:

- eine Besserung des bestkorrigierten Visus innerhalb der letzten drei Monate, die durch die Behandlung des Ödems bedingt ist. Für diese Einschätzung ist eine sorgfältige Diskussion anderer Faktoren wie Refraktionsschwankungen angezeigt. In der Regel sollte ein Funktionsanstieg mit einer morphologischen Verbesserung im OCT objektiviert werden können.
- ein Rückgang des Netzhautödems innerhalb der letzten drei Monate. Die Bewertung eines Restödems stützt sich dabei nicht nur auf die Beurteilung der zentralen Schnitte durch die Fovea. Wenn die Änderung einen Schwellenwert von ca. 10% der absoluten Netzhautdicke übersteigt, kann von einer relevanten Veränderung ausgegangen werden. Die Bewertung sollte ggf. begleitende Faktoren wie Zysten oder vitreoretinale Membranstrukturen berücksichtigen. Nach Möglichkeit sind in der Verlaufsbeurteilung identische Lokalisationen zu wählen und standardisierte Bedingungen sicherzustellen (siehe Tab. 1).

Wenn sich unter der vorherigen Therapie, weder morphologische noch funktionelle Hinweise auf ein Ansprechen zeigen, sollte neben einer Therapiepause auch ein Therapiewechsel auf ein anderes Präparat oder eine Laserkoagulation erwogen werden.

Die Hierarchie der drei verschiedenen Kriterien bewirkt, dass eine Therapiepause bereits nach frühem Erreichen der Erfolgskriterien eintritt bzw. jederzeit ein Behandlungsende bei Vorliegen der Abbruchkriterien empfohlen werden muss.

Die Anzahl der nachfolgenden Injektionen ist von dem Zeitpunkt abhängig, zu dem durch das Eintreffen der Wirksamkeitskriterien von einem Ansprechen auf die Behandlung ausgegangen werden muss:

- Wird nach der initialen Aufsättigung mit vier Injektionen die Indikation zur weiteren IVOM gestellt, werden zwei weitere Behandlungen im vier-wöchentlichen Abstand empfohlen.
- Wird danach die Indikation zu einer weiteren IVOM gestellt, erfolgt eine einzelne weitere Behandlung und jeweils eine erneute Indikationsprüfung in vier-wöchentlichem Abstand.

Die Intensität, mit der eine pausierte Behandlung wieder aufgenommen wird, richtet sich ebenfalls nach Zeitpunkt und unmittelbarer Vorbehandlung:

- Wird bei den vier-wöchentlichen Kontrollen zwischen zwei und 24 Monaten nach Therapieende eine relevante Zunahme des Ödems mit fovealer Beteiligung beobachtet, sollten zwei weitere IVOMs erfolgen.
- Nach einer Therapie-Pause von mindestens 24 Monaten sollte das diabetische Makulaödem – ähnlich wie ein unbehandeltes Ödem – mit initial vier Injektionen angegangen werden.

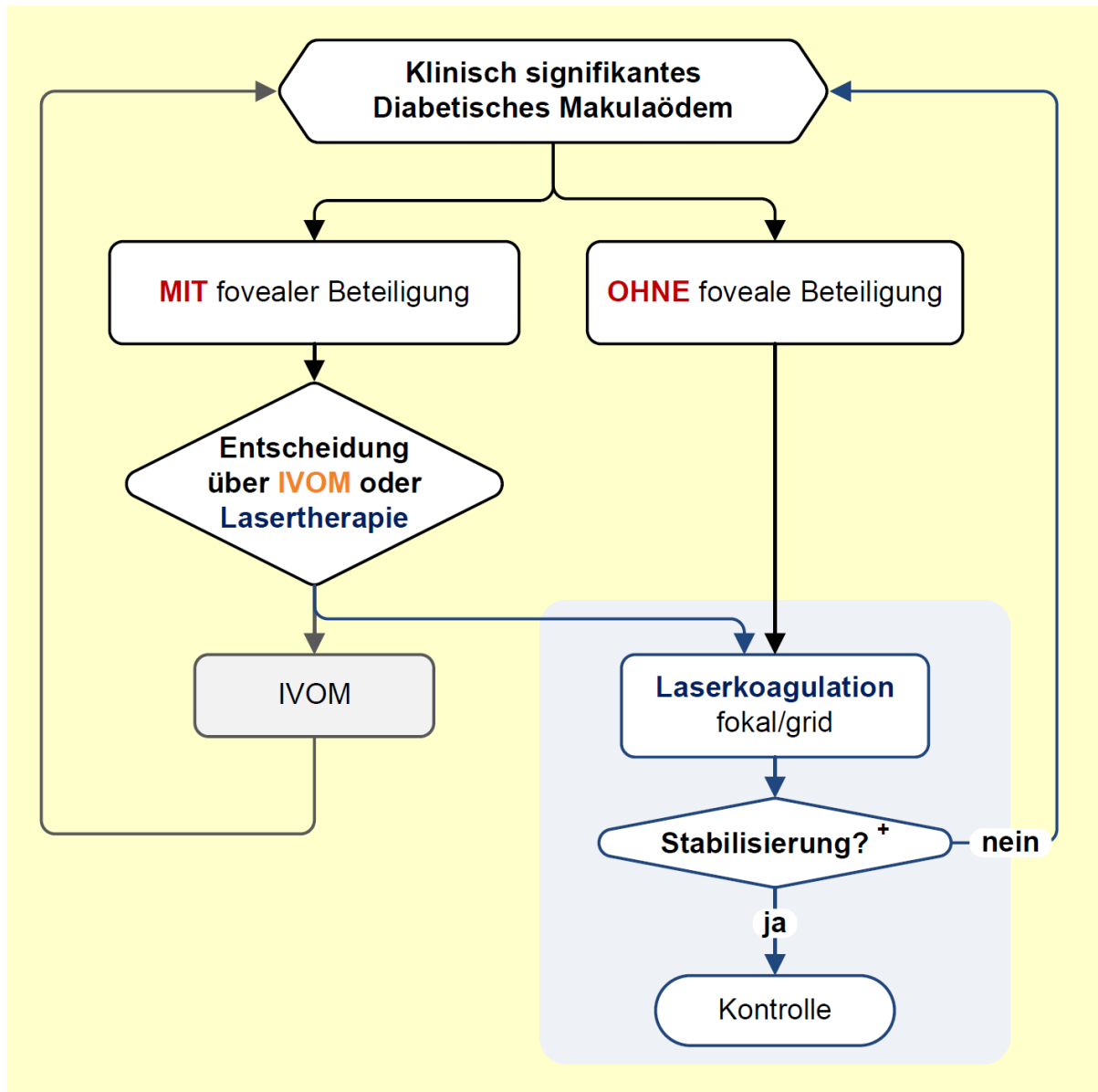
Ein DMÖ kann grundsätzlich vor dem Hintergrund einer nicht-proliferativen Retinopathie auftreten oder von proliferativen Veränderungen begleitet sein. [103] Neue Studiendaten (*RIDE; RISE; DA VINCI*) haben zwar gezeigt, dass sich eine begleitende nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR) während der ersten zwei Jahre monatlicher Ranibizumab- bzw. Aflibercept-Injektionen für ein DMÖ signifikant seltener zu einem proliferativen Stadium (PDR) verschlechterte. Dennoch ist unter der intravitrealen Medikamententherapie eine Untersuchung der gesamten Netzhaut in den üblichen Intervallen (s. Nationale Versorgungsleitlinie) genauso erforderlich und ggf. eine Lasertherapie der peripheren Netzhaut durchzuführen, wie bei Patienten mit gleichem Retinopathiestadium ohne intravitreale Therapie. Insbesondere kann wenig darüber gesagt werden, wie sich der Schweregrad nach Ende oder Pausierung einer Anti-VEGF-Therapie entwickelt. Bei Vorhandensein von Proliferationen ist eine mögliche rasche Entstehung oder Zunahme proliferativ bedingter Traktionen unter der Anti-VEGF-Therapie sorgfältig zu beobachten. Ausgedehnte Proliferationen oder vorbestehende Traktionen können gegen eine Anti-VEGF-Therapie des diabetischen Makulaödems sprechen.

Prinzipiell erscheint eine sequenzielle Kombination verschiedener Modalitäten sinnvoll. So hat die Gruppe mit verzögerter Laserbehandlung (prompt versus deferred, DRONET [100]) ein sehr gutes funktionelles Ansprechen mit weniger Herden als unter sofortiger Kombination gezeigt.

Nach wie vor verfügt kein anderes Therapieverfahren über entsprechend lange Nachbeobachtungszeiträume wie die Laserkoagulation (fünf Jahre [81]).

## Empfohlener diagnostischer und therapeutischer Ablauf der Therapie bei diabetischem Makulaödem

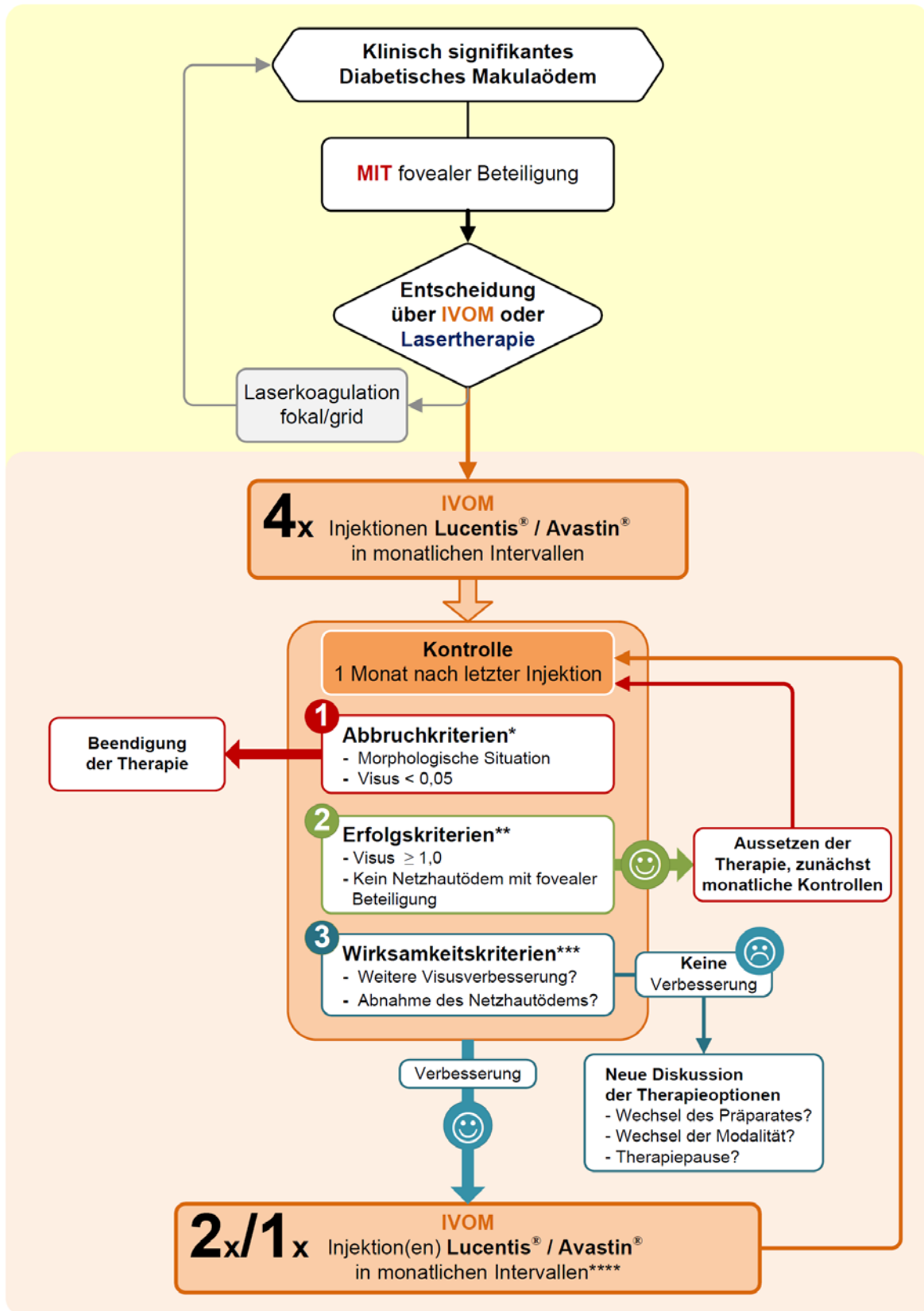
### Laser-Schema



†) Kriterien für eine erneute „focal/grid“-Laserbehandlung

- Zeitabstand zur vorherigen „focal/grid“-Behandlung mindestens 13 Wochen
- Kriterien für ausreichende Laserbehandlung nicht erfüllt: noch leckende Mikroaneurysmen ohne fokale Laserkoagulation („focal“), und ohne „gittrige“ Laserkoagulation („grid“, dabei Herdabstand von mindestens zwei Spotgrößen) aller verdickten bzw. nicht perfundierten Netzhaut-Areale unter Aussparung der Fovea (zentrale 500 µm)

## IVOM-Schema



\*) Die Kriterien für den Therapieabbruch sind erfüllt, wenn einer der Punkte erfüllt ist:

- Der morphologische Befund lässt keine funktionelle Besserung erwarten:
  - ausgedehnte Atrophie der Photorezeptoren (im OCT nachgewiesener Ausfall der Strukturen der äußeren Netzhaut)
  - ausgedehnte zentrale Ischämie

oder

- Ein bestkorrigierter Visus  $< 0.05$ , wenn keine Aussicht auf eine relevante Besserung durch Therapie oder Spontanverlauf zu erwarten ist.

\*\*\*) Die Erfolgskriterien sind erfüllt, wenn mindestens einer der beiden Punkte erfüllt ist:

- Visus von 1,0 oder besser
- oder
- kein Ödem mit fovealer Beteiligung in SD-OCT oder Fluoreszeinangiografie

\*\*\*\*) Die Wirksamkeitskriterien für ein Ansprechen sind erfüllt, wenn mindestens einer der beiden Punkte erfüllt ist:

- weiterer Visusanstieg um mindestens 1 Zeile in den letzten 3 Monaten
- oder
- mit SD-OCT gemessene Abnahme der Netzhautdicke um mindestens 10 % in den letzten 3 Monaten

\*\*\*\*\*) Anzahl der Wiederbehandlungen:

- Wiederbehandlung im unmittelbaren Anschluss an initiales Upload oder nach Therapiepause von 2 bis 23 Monaten: 2 IVOMs, ansonsten 1 IVOM
- nach Therapiepause von mindestens 24 Monate: 4 IVOM (wie initiales Upload)

**Redaktionskomitee:** („Financial disclosure“ nach Vorgabe der Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO): Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien, Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten)

**F. Ziemssen\***, Tübingen

Kat. 2: Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Novartis, Pfizer

**H. Helbig\***, Regensburg

Kat. 1: Allergan, Bayer, Novartis

Kat. 2: MSD, Novartis, Bayer

**K.D. Lemmen\***, Düsseldorf

Kat. 1: Novartis, Bayer

Kat. 2: Novartis, Bayer

**G.Spital\***, Münster

Kat. 2: Novartis, Bayer

**B. Bertram\***, Aachen ø

**J. Hillenkamp\***, Kiel

Kat. 1: Novartis

Kat. 2: Novartis

**U. Bartz-Schmidt**, Tübingen

Kat. 1: Novartis, Bayer

Kat. 2: Novartis, Pfizer, Bayer

**N. Bornfeld**, Essen

Kat. 1: Novartis, Bayer

Kat. 2: Novartis, Alcon

**M. Bresgen**, Köln ø

**N. Eter**, Münster

Kat. 1: Novartis, HE

Kat. 2: Novartis, Bayer, Allergan, Sanofi, Pfizer, B&L, Alcon

**W. Friedrichs**, Stuttgart ø

**H. Heimann**, Liverpool:

Kat. 1: Allergan, Novartis

Kat. 2: Novartis

**H. Hoerauf, Göttingen**

Kat. 1: Novartis, Bayer

Kat. 2: Novartis, Allergan

**F.G. Holz, Bonn**

Kat. 1: Alcon, Bayer, Genentech, GSK, Novartis, Pfizer

Kat. 2: Acucela, Alcon, Allergan, Bayer, Genentech, Novartis

**A. Kampik, München**

Kat. 1: Novartis, Bayer

Kat. 2: Novartis

**B. Kirchhof, Köln**

Kat. 1: Novartis, Bayer

Kat. 2: Novartis, Pfizer, Bayer

**D. Pauleikhoff, Münster**

Kat. 1: Alcon, Bayer, Genentech, Novartis

Kat. 2: Allergan, Bayer, Novartis, Pfizer

**J.Roider, Kiel**

Kat. 1: Novartis, Bayer

Kat. 2: Novartis, Bayer, Alimera, HE

\*Federführendes Redaktionsteam



### Literatur:

1. Robert-Koch-Institut. DEGS - Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. 2012.
2. Brinks,R., Tamayo,T., Kowall,B., and Rathmann,W. (2012): Prevalence of type 2 diabetes in Germany in 2040: estimates from an epidemiological model. *Eur.J.Epidemiol.*, 27:791-797.
3. DOG,R.B. (2011): Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie. *Ophthalmologe*, 108:485-500.
4. DOG,R.B. (2011): Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie. *Klin.Monbl.Augenheilkd.*, 228:446-459.
5. Nguyen,Q.D., Brown,D.M., Marcus,D.M., Boyer,D.S., Patel,S., Feiner,L., Gibson,A., Sy,J., Rundle,A.C., Hopkins,J.J., Rubio,R.G., and Ehrlich,J.S. (2012): Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 119:789-801.
6. Rajendram,R., Fraser-Bell,S., Kaines,A., Michaelides,M., Hamilton,R.D., Esposti,S.D., Peto,T., Egan,C., Bunce,C., Leslie,R.D., and Hykin,P.G. (2012): A 2-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy (BOLT) in the Management of Diabetic Macular Edema: 24-Month Data: Report 3. *Arch.Ophthalmol.*, 130:972-979.
7. Aiello,L.P., Beck,R.W., Bressler,N.M., Browning,D.J., Chalam,K.V., Davis,M., Ferris,F.L., III, Glassman,A.R., Maturi,R.K., Stockdale,C.R., and Topping,T.M. (2011): Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118:e5-14.
8. Mitchell,P., Bandello,F., Schmidt-Erfurth,U., Lang,G.E., Massin,P., Schlingemann,R.O., Sutter,F., Simader,C., Burian,G., Gerstner,O., Weichselberger,A., and RESTORE study group (2011): The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 118:615-625.
9. Patel,R.D., Messner,L.V., Teitelbaum,B., Michel,K.A., and Hariprasad,S.M. (2013): Characterization of Ischemic Index Using Ultra-widefield Fluorescein Angiography in Patients With Focal and Diffuse Recalcitrant Diabetic Macular Edema. *Am.J.Ophthalmol.*,
10. Maheshwary,A.S., Oster,S.F., Yuson,R.M., Cheng,L., Mojana,F., and Freeman,W.R. (2010): The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am.J.Ophthalmol.*, 150:63-67.
11. Murakami,T., Nishijima,K., Akagi,T., Uji,A., Horii,T., Ueda-Arakawa,N., Muraoka,Y., and Yoshimura,N. (2012): Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*, 53:1506-1511.
12. Otani,T., Yamaguchi,Y., and Kishi,S. (2010): Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina*, 30:774-780.
13. Yohannan,J., Bittencourt,M., Sepah,Y.J., Hafez,E., Sophie,R., Moradi,A., Liu,H., Ibrahim,M., Do,D.V., Coulantuoni,E., and Nguyen,Q.D. (2013): Association of Retinal Sensitivity to Integrity of Photoreceptor Inner/Outer Segment Junction in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*,
14. Lee,D.H., Kim,J.T., Jung,D.W., Joe,S.G., and Yoon,Y.H. (2013): The relationship between foveal ischemia and spectral-domain optical coherence tomography findings in ischemic diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*, 54:1080-1085.
15. Bressler,N.M., Miller,K.M., Beck,R.W., Bressler,S.B., Glassman,A.R., Kitchens,J.W., Melia,M., and Schlossman,D.K. (2012): Observational study of subclinical diabetic macular edema. *Eye (Lond)*, 26:833-840.
16. Jittpoonkuson,T., Garcia,P.M., and Rosen,R.B. (2010): Correlation between fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in the diagnosis of cystoid macular edema. *Br.J.Ophthalmol.*, 94:1197-1200.
17. Podoleanu,A.G. and Rosen,R.B. (2008): Combinations of techniques in imaging the retina with high resolution. *Prog.Retin.Eye Res.*, 27:464-499.

18. He,L., Chan,A., Leng,T., and Blumenkranz,M.S. (2011): Kinetics of central macular thickness reduction in patients with macular edema after intravitreal drug therapy. *Clin.Ophthalmol.*, 5:1751-1758.
19. Bolz,M., Kriechbaum,K., Simader,C., Deak,G., Lammer,J., Treu,C., Scholda,C., Prunte,C., and Schmidt-Erfurth,U. (2010): In vivo retinal morphology after grid laser treatment in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 117:538-544.
20. Tan,C.S., Ngo,W.K., Chew,M.C., Li,K.Z., Lim,L.W., and Sadda,S.R. (2012): Diurnal variation of retinal thickness measured by optical coherence tomography in normal adults. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*, 53:1639-1640.
21. Kotsidis,S.T., Lake,S.S., Alexandridis,A.D., Ziakas,N.G., and Ekonomidis,P.K. (2012): 24-Hour variation of optical coherence tomography-measured retinal thickness in diabetic macular edema. *Eur.J.Ophthalmol.*, 22:785-791.
22. Chalam,K.V., Bressler,S.B., Edwards,A.R., Berger,B.B., Bressler,N.M., Glassman,A.R., Grover,S., Gupta,S.K., and Nielsen,J.S. (2012): Retinal Thickness in People with Diabetes and Minimal or No Diabetic Retinopathy: Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*, 53:8154-8161.
23. Khurana,R.N., Dupas,B., and Bressler,N.M. (2010): Agreement of time-domain and spectral-domain optical coherence tomography with fluorescein leakage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 117:1376-1380.
24. Byeon,S.H., Chu,Y.K., Hong,Y.T., Kim,M., Kang,H.M., and Kwon,O.W. (2012): New insights into the pathoanatomy of diabetic macular edema: angiographic patterns and optical coherence tomography. *Retina*, 32:1087-1099.
25. Murakami,T., Nishijima,K., Sakamoto,A., Ota,M., Horii,T., and Yoshimura,N. (2011): Foveal cystoid spaces are associated with enlarged foveal avascular zone and microaneurysms in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118:359-367.
26. Ota,M., Nishijima,K., Sakamoto,A., Murakami,T., Takayama,K., Horii,T., and Yoshimura,N. (2010): Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology*, 117:1996-2002.
27. Framme,C., Schweizer,P., Imesch,M., Wolf,S., and Wolf-Schnurrbusch,U. (2012): Behaviour of SD-OCT detected hyperreflective foci in the retina of Anti-VEGF treated patients with Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*, 53:5814-5818.
28. Lee,S.N., Chhablani,J., Chan,C.K., Wang,H., Barteselli,G., El-Emam,S., Gomez,M.L., Kozak,I., Cheng,L., and Freeman,W.R. (2013): Characterization of Microaneurysm Closure After Focal Laser Photocoagulation in Diabetic Macular Edema. *Am.J.Ophthalmol.*,
29. Esmaelpour,M., Povazay,B., Hermann,B., Hofer,B., Kajic,V., Hale,S.L., North,R.V., Drexler,W., and Sheen,N.J. (2011): Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*, 52:5311-5316.
30. Weinberger,D., Kramer,M., Priel,E., Gatton,D.D., xer-Siegel,R., and Yassur,Y. (1998): Indocyanine green angiographic findings in nonproliferative diabetic retinopathy. *Am.J.Ophthalmol.*, 126:238-247.
31. Sadda,S.R., Keane,P.A., Ouyang,Y., Updike,J.F., and Walsh,A.C. (2010): Impact of scanning density on measurements from spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*, 51:1071-1078.
32. Ueda,T., Nawa,Y., and Hara,Y. (2006): Relationship between the retinal thickness of the macula and the difference in axial length. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.*, 244:498-501.
33. Sonmez,B., Bozkurt,B., Atmaca,A., Irkec,M., Orhan,M., and Aslan,U. (2005): Effect of glycaemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea*, 24:531-537.
34. Tai,M.C., Lin,S.Y., Chen,J.T., Liang,C.M., Chou,P.I., and Lu,D.W. (2006): Sweet hyperopia: refractive changes in acute hyperglycemia. *Eur.J.Ophthalmol.*, 16:663-666.
35. Okamoto,F., Sone,H., Nonoyama,T., and Hommura,S. (2000): Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control. *Br.J.Ophthalmol.*, 84:1097-1102.

36. Gwinup,G. and Villarreal,A. (1976): Relationship of serum glucose concentration to changes in refraction. *Diabetes*, 25:29-31.
37. Sun,J.K., Qin,H., Aiello,L.P., Melia,M., Beck,R.W., Andreoli,C.M., Edwards,P.A., Glassman,A.R., and Pavlica,M.R. (2012): Evaluation of visual acuity measurements after autorefraction vs manual refraction in eyes with and without diabetic macular edema. *Arch.Ophthalmol.*, 130:470-479.
38. Sun,J.K., Aiello,L.P., Cavallerano,J.D., Stockman,M., Miller,K.M., Qin,H., Beck,R.W., and Glassman,A.R. (2011): Visual acuity testing using autorefraction or pinhole occluder compared with a manual protocol refraction in individuals with diabetes. *Ophthalmology*, 118:537-542.
39. Ferris,F.L., III, Kassoﬀ,A., Bresnick,G.H., and Bailey,I. (1982): New visual acuity charts for clinical research. *Am.J.Ophthalmol.*, 94:91-96.
40. Kaiser,P.K. (2009): Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.*, 107:311-324.
41. Ip,M.S., Domalpally,A., Hopkins,J.J., Wong,P., and Ehrlich,J.S. (2012): Long-term Effects of Ranibizumab on Diabetic Retinopathy Severity and Progression. *Arch.Ophthalmol.*, 130:1145-1152.
42. Bressler,S.B., Qin,H., Beck,R.W., Chalam,K.V., Kim,J.E., Melia,M., and Wells,J.A., III (2012): Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch.Ophthalmol.*, 130:1153-1161.
43. Michaelides,M., Kaines,A., Hamilton,R.D., Fraser-Bell,S., Rajendram,R., Quhill,F., Boos,C.J., Xing,W., Egan,C., Peto,T., Bunce,C., Leslie,R.D., and Hykin,P.G. (2010): 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*, 117:1078-1086.
44. Ramachandran,A., Snehalatha,C., Sasikala,R., Satyavani,K., and Vijay,V. (2000): Vascular complications in young Asian Indian patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin.Pract.*, 48:51-56.
45. Michaelides,M., Fraser-Bell,S., Hamilton,R., Kaines,A., Egan,C., Bunce,C., Peto,T., and Hykin,P. (2010): 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*, 30:781-786.
46. Soheilian,M., Ramezani,A., Obudi,A., Bijanzadeh,B., Salehipour,M., Yaseri,M., Ahmadih,H., Dehghan,M.H., Azarmina,M., Moradian,S., and Peyman,G.A. (2009): Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 116:1142-1150.
47. Shimura,M., Yasuda,K., Yasuda,M., and Nakazawa,T. (2012): Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the OCT patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina*, E-Pub:
48. Dolgin,E. (2010): In vision trial, some researchers would rather see double. *Nat.Med.*, 16:611
49. Goyal,S., Lavalley,M., and Subramanian,M.L. (2011): Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.*, 249:15-27.
50. Parravano,M., Menchini,F., and Virgili,G. (2009): Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD007419
51. Ford,J.A., Elders,A., Shyangdan,D., Royle,P., and Waugh,N. (2012): The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. *BMJ*, 345:e5182
52. Davidovic,S.P., Nikolic,S.V., Curic,N.J., Latinovic,S.L., Draskovic,D.O., Cabarkapa,V.S., and Stosic,Z.Z. (2012): Changes of serum VEGF concentration after intravitreal injection of Avastin in treatment of diabetic retinopathy  
1. *Eur.J.Ophthalmol.*, 22:792-798.
53. Fortin,P., Mintzes,B., and Innes,M. (2013): A systematic review of intravitreal bevacizumab for the treatment of diabetic macular edema. *CADTH.Technol.Overv.*, 3:e3203

54. Do, D.V., Nguyen, Q.D., Boyer, D., Schmidt-Erfurth, U., Brown, D.M., Vitti, R., Berliner, A.J., Gao, B., Zeitz, O., Ruckert, R., Schmelter, T., Sandbrink, R., and Heier, J.S. (2012): One-Year Outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 119:1658-1665.
55. Do, D.V., Nguyen, Q.D., Shah, S.M., Browning, D.J., Haller, J.A., Chu, K., Yang, K., Cedarbaum, J.M., Vitti, R.L., Ingerman, A., and Campochiaro, P.A. (2009): An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *Br.J.Ophthalmol.*, 93:144-149.
56. Sultan, M.B., Zhou, D., Loftus, J., Dombi, T., and Ice, K.S. (2011): A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118:1107-1118.
57. Dombi, T., Kwok, K.K., and Sultan, M.B. (2012): A retrospective, pooled data analysis of the safety of pegaptanib sodium in the treatment of age-related macular degeneration in subjects with or without diabetes mellitus. *BMC.Ophthalmol.*, 12:37
58. Bhavsar, A.R., Googe, J.M., Jr., Stockdale, C.R., Bressler, N.M., Brucker, A.J., Elman, M.J., and Glassman, A.R. (2009): Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. *Arch.Ophthalmol.*, 127:1581-1583.
59. Bhavsar, A.R., Stockdale, C.R., Ferris, F.L., III, Brucker, A.J., Bressler, N.M., and Glassman, A.R. (2012): Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics. *Arch.Ophthalmol.*, 130:809-810.
60. Schachat, A.P., Rosenfeld, P.J., Liesegang, T.J., and Stewart, M.W. (2012): Endophthalmitis is not a "never event". *Ophthalmology*, 119:1507-1508.
61. Jaissle, G.B., Szurman, P., and Bartz-Schmidt, K.U. (2005): Recommendation for the implementation of intravitreal injections--statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). *Klin.Monbl.Augenheilkd.*, 222:390-395.
62. Wykoff, C.C., Flynn, H.W., Jr., and Rosenfeld, P.J. (2011): Prophylaxis for endophthalmitis following intravitreal injection: antisepsis and antibiotics. *Am.J.Ophthalmol.*, 152:717-719.
63. Doshi, R.R., Leng, T., and Fung, A.E. (2012): Reducing oral flora contamination of intravitreal injections with face mask or silence. *Retina*, 32:473-476.
64. Abell, R.G., Kerr, N.M., Allen, P., and Vote, B.J. (2012): Intravitreal injections: is there benefit for a theatre setting? *Br.J.Ophthalmol.*, 96:1474-1478.
65. Simunovic, M.P., Rush, R.B., Hunyor, A.P., and Chang, A.A. (2012): Endophthalmitis following intravitreal injection versus endophthalmitis following cataract surgery: clinical features, causative organisms and post-treatment outcomes. *Br.J.Ophthalmol.*, 96:1350
66. Elman, M.J., Bressler, N.M., Qin, H., Beck, R.W., Ferris, F.L., III, Friedman, S.M., Glassman, A.R., Scott, I.U., Stockdale, C.R., and Sun, J.K. (2011): Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118:609-614.
67. Elman, M.J., Aiello, L.P., Beck, R.W., Bressler, N.M., Bressler, S.B., Edwards, A.R., Ferris, F.L., III, Friedman, S.M., Glassman, A.R., Miller, K.M., Scott, I.U., Stockdale, C.R., and Sun, J.K. (2010): Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 117:1064-1077.
68. Chakravarthy, U., Harding, S.P., Rogers, C.A., Downes, S.M., Lotery, A.J., Wordsworth, S., and Reeves, B.C. (2012): Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*, 119:1399-1411.
69. Martin, D.F., Maguire, M.G., Fine, S.L., Ying, G.S., Jaffe, G.J., Grunwald, J.E., Toth, C., Redford, M., and Ferris, F.L., III (2012): Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, 119:1388-1398.
70. Zhang, W., Liu, H., Rojas, M., Caldwell, R.W., and Caldwell, R.B. (2011): Anti-inflammatory therapy for diabetic retinopathy. *Immunotherapy.*, 3:609-628.

71. Zhang,Y., Ma,J., Meng,N., Li,H., and Qu,Y. (2013): Comparison of Intravitreal Triamcinolone Acetonide with Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: A Meta-analysis. *Curr.Eye Res.*,
72. Haller,J.A., Kuppermann,B.D., Blumenkranz,M.S., Williams,G.A., Weinberg,D.V., Chou,C., and Whitcup,S.M. (2010): Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch.Ophthalmol.*, 128:289-296.
73. Zucchiatti,I., Lattanzio,R., Querques,G., Querques,L., Del,T.C., Cascavilla,M.L., and Bandedello,F. (2012): Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 228:117-122.
74. Pearson,P.A., Comstock,T.L., Ip,M., Callanan,D., Morse,L.S., Ashton,P., Levy,B., Mann,E.S., and Elliott,D. (2011): Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*, 118:1580-1587.
75. Hsu,J. (2007): Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr.Opin.Ophthalmol.*, 18:235-239.
76. Campochiaro,P.A., Brown,D.M., Pearson,A., Chen,S., Boyer,D., Ruiz-Moreno,J., Garretson,B., Gupta,A., Hariprasad,S.M., Bailey,C., Reichel,E., Soubrane,G., Kapik,B., Billman,K., Kane,F.E., and Green,K. (2012): Sustained Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Inserts Provide Benefit for at Least 3 Years in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 119:2125-2132.
77. Fachinformation Zulassung für BRD für Iluvien (Zul.-Nr. 82809.00.00). BfArM . 2013.
78. Bresnick,G.H. (1983): Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*, 90:1301-1317.
79. Klaassen,I., Van Noorden,C.J., and Schlingemann,R.O. (2013): Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog.Retin.Eye Res.*,
80. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group (1985): Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch.Ophthalmol.*, 103:1796-1806.
81. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group (1995): Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch.Ophthalmol.*, 113:1144-1155.
82. Shah,A.M., Bressler,N.M., and Jampol,L.M. (2011): Does laser still have a role in the management of retinal vascular and neovascular diseases? *Am.J.Ophthalmol.*, 152:332-339.
83. Neubauer,A.S., Langer,J., Liegl,R., Haritoglou,C., Wolf,A., Kozak,I., Seidensticker,F., Ulbig,M., Freeman,W.R., Kampik,A., and Kernt,M. (2013): Navigated macular laser decreases re-treatment rate for diabetic macular edema: a comparison with conventional macular laser. *Clin.Ophthalmol.*, 7:121-128.
84. Roider,J., Hillenkamp,F., Flotte,T., and Birngruber,R. (1993): Microphotocoagulation: selective effects of repetitive short laser pulses. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 90:8643-8647.
85. Brinkmann,R., Roider,J., and Birngruber,R. (2006): Selective retina therapy (SRT): a review on methods, techniques, preclinical and first clinical results. *Bull.Soc.Belge Ophthalmol.*, 51-69.
86. Berger,J.W. (1997): Thermal modelling of micropulsed diode laser retinal photocoagulation. *Lasers Surg.Med.*, 20:409-415.
87. Wood,J.P., Shibebe,O., Plunkett,M., Casson,R.J., and Chidlow,G. (2013): Retinal Damage Profiles and Neuronal Effects of Laser Treatment: Comparison of a Conventional Photocoagulator and a Novel, 3-Nanosecond Pulse Laser. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*,
88. Chidlow,G., Shibebe,O., Plunkett,M., Casson,R.J., and Wood,J.P. (2013): Glial Cell and Inflammatory Responses to Retinal Laser Treatment: Comparison of a Conventional Photocoagulator and a Novel, 3-Nanosecond Pulse Laser. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*,
89. Puliafito,C.A., Deutsch,T.F., Boll,J., and To,K. (1987): Semiconductor laser endophotocoagulation of the retina. *Arch.Ophthalmol.*, 105:424-427.

90. Friberg, T.R. and Karatza, E.C. (1997): The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology*, 104:2030-2038.
91. Friberg, T.R. (2001): Infrared micropulsed laser treatment for diabetic macular edema--subthreshold versus threshold lesions. *Semin.Ophthalmol.*, 16:19-24.
92. Laursen, M.L., Moeller, F., Sander, B., and Sjoelie, A.K. (2004): Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br.J.Ophthalmol.*, 88:1173-1179.
93. Luttrull, J.K., Musch, D.C., and Mainster, M.A. (2005): Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br.J.Ophthalmol.*, 89:74-80.
94. Stanga, P.E., Reck, A.C., and Hamilton, A.M. (1999): Micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema. *Semin.Ophthalmol.*, 14:210-213.
95. Roider, J., Brinkmann, R., Wirbelauer, C., Laqua, H., and Birngruber, R. (2000): Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study. *Br.J.Ophthalmol.*, 84:40-47.
96. Elsner, H., Klatt, C., Liew, S.H., Porksen, E., Bunse, A., Rudolf, M., Brinkmann, R., Hamilton, R.P., Birngruber, R., Laqua, H., and Roider, J. (2006): [Selective retina therapy in patients with diabetic maculopathy]. *Ophthalmologie*, 103:856-860.
97. Roider, J., Liew, S.H., Klatt, C., Elsner, H., Poerksen, E., Hillenkamp, J., Brinkmann, R., and Birngruber, R. (2010): Selective retina therapy (SRT) for clinically significant diabetic macular edema. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.*, 248:1263-1272.
98. Steijns, D., Duijvesz, D., Breedijk, M.A., and van der Heijden, G.J. (2010): Steroid injection in addition to macular laser grid photocoagulation in diabetic macular oedema: a systematic review. *Acta Ophthalmol.*, 88:389-393.
99. Mirshahi, A., Shenazandi, H., Lashay, A., Faghihi, H., Alimahmoudi, A., and Dianat, S. (2010): Intravitreal triamcinolone as an adjunct to standard laser therapy in coexisting high-risk proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema. *Retina*, 30:254-259.
100. Elman, M.J., Qin, H., Aiello, L.P., Beck, R.W., Bressler, N.M., Ferris, F.L., III, Glassman, A.R., Maturi, R.K., and Melia, M. (2012): Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: Three-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*, 119:2312-2318.
101. Ford, J.A., Lois, N., Royle, P., Clar, C., Shyangdan, D., and Waugh, N. (2013): Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.*, 3:
102. Beck, R.W., Edwards, A.R., Aiello, L.P., Bressler, N.M., Ferris, F., Glassman, A.R., Hartnett, E., Ip, M.S., Kim, J.E., and Kollman, C. (2009): Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch.Ophthalmol.*, 127:245-251.
103. Lang, G.E. and Lang, S.J. (2011): Clinical treatment of diabetic macular edema  
253. *Klin.Monbl.Augenheilkd.*, 228:R1-11.