

Netzhaut-Komplikationen bei Diabetes mellitus

Aktuelle und zukünftige Strategien zur Behandlung und Prävention

K. Engelmann^{1*}, O. Furashova^{1*}, C. Jochmann²,
D. Kowerko³, M. Hanefeld⁴, A. L. Birkenfeld⁵

Zusammenfassung

Diabetische Retinopathie und Makulopathie als Komplikationen des Diabetes mellitus sind die häufigsten Erblindungsursachen in der arbeitsfähigen Bevölkerung. Die Therapie der diabetischen Augenveränderungen erlebte aus augenärztlicher Sicht in den letzten Jahrzehnten einen großen Wandel. Dieser reicht von konventioneller Laserbehandlung bei diabetischen Netzhauterkrankungen über die erfolgreiche lokale Behandlung von Schäden der Stelle des schärfsten Sehens (des Makulaödems)

mit medikamentösen Hemmern eines Gefäß-Wachstumsfaktors (Anti-VEGF = Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor) oder Steroidpräparaten bis hin zur komplikationsarmen nahtlosen „Kleinschnitt“-Chirurgie zur Behandlung der häufig auftretenden Glaskörperblutungen oder des therapieresistenten Makulaödems. Im Fokus der Betreuung von Patienten mit Augenkomplikationen sollte ein individualisiertes Vorgehen stehen, welches allerdings gute fachübergreifende Kenntnisse der betreuenden Ärzte erfordert. Die Identifizierung von Biomarkern, welche den Krankheits- oder Therapieverlauf individuell beschreiben können, spielt zu-

¹ Augenklinik des Klinikums Chemnitz gGmbH, Chemnitz

² Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Leipzig, AöR

³ Technische Universität Chemnitz, Junior Professorship Media Computing, Chemnitz

⁴ Kompetenzzentrum Metabolisch-Vaskuläre Medizin, Prof. Hanefeld, GWT-TUD GmbH, Dresden

⁵ Medizinische Klinik und Poliklinik III, Bereich Metabolisch-Vaskuläre Medizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

* Prof. Dr. med. Katrin Engelmann und Dr. med. Olga Furashova geben eine geteilte Erstautorenschaft an.

nehmend eine Rolle. Die maschinelle Datenverarbeitung an großen Datensätzen wird in Zukunft den Ärzten helfen, jedem Patienten eine individualisierte Therapie anbieten zu können und Therapieverläufe zu dokumentieren und auszuwerten.

Teil I: Epidemiologie, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten

Sehbehinderung und Blindheit in Europa – Epidemiologische Daten

Die Anzahl von Individuen, die unter Erblindung, einer schweren oder milden Sehbehinderung in Westeuropa leiden, beträgt 1,16 Millionen, 6,1 Millionen und 9,4 Millionen. Die häufigste Ursache für Erblindung ist weltweit gesehen der Graue Star (Katarakt), gefolgt von der altersabhängigen Makuladegeneration, dem Glaukom, nicht korrigierter Fehlsichtigkeit (Refraktionsfehler), der diabetischen Retinopathie und Hornhauterkrankungen [1]. Die diabetesbedingte Sehbehinderung ist zwar geringer, deren Häufigkeit steigt allerdings stets an, so dass Screening-Programme zur Früherkennung weiterhin unterstützt und ausgebaut werden sollten [1].

Pathogenese des diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Die Makula stellt die zentrale und sehr kleine Einheit (3 mm Durchmesser) der menschlichen Netzhaut (Retina) dar, die das hochauflösende scharfe Sehen und auch das Farbsehen des Menschen gewährleistet. Im Mittelpunkt der Makula befindet sich der Punkt des schärfsten Sehens, die gefäßfreie Fovea. In diesem Bereich finden sich fast ausschließlich Photorezeptoren. Die für die Entstehung eines Bildes notwendigen Nervenfaserzellen sind hier nicht vorhanden. Durch diese hochspezialisierte Anatomie mit der Konzentration von über 300 Millionen Photorezeptoren sind Menschen mit einem hochkomplexen Sehorgan ausgestattet, wie es sonst nur noch bei

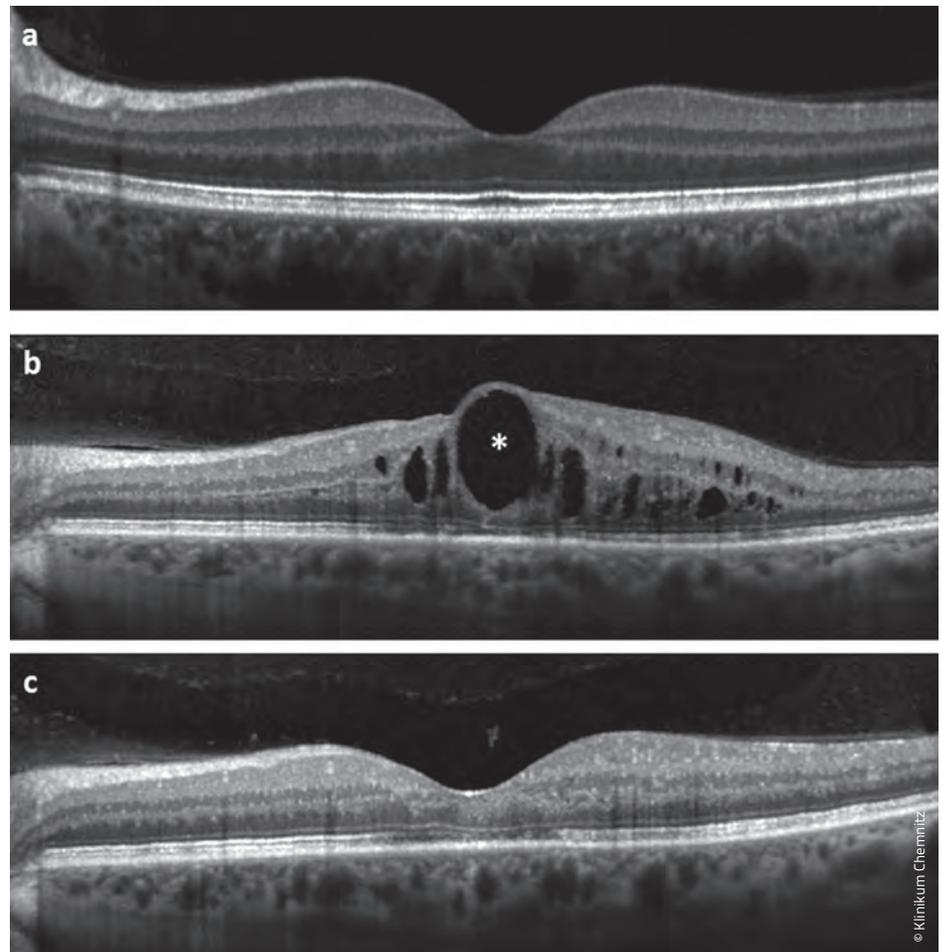


Abb. 1a: Gesunde Makula mit fovealer Depression mittig (Stelle des schärfsten Sehens);
b: Bild eines diabetischen Makulaödems mit intraretinaler Flüssigkeitsansammlung in Form von zystoiden Veränderungen (Sternchen) in den mittleren Netzhautschichten;
c: Kompletter Rückgang des Makulaödems nach intravitrealer Anti-VEGF-Behandlung.

Vögeln oder Affen zu finden ist. Nun haben in den vergangenen Jahren insbesondere Erkrankungen der Makula enorm zugenommen. Dazu gehört unter anderem auch das Makulaödem, bei dem es zu Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der Makula und Fovea kommt. Das diabetische Makulaödem spielt eine Hauptrolle in der Sehbehinderung älterer Menschen mit Typ II Diabetes.

Die Anatomie der Makula kann heutzutage sehr präzise mit der Technik der Optischen Kohärenztomografie (OCT) dargestellt werden und unter der Therapie überwacht werden. Abb. 1 (a, b) zeigt das Bild einer normalen Makula mit der zentralen Sehgrube (Fovea, foveale Depression) sowie das Bild eines diabetischen Makulaödems. Die

Verteilung von Flüssigkeit in der Retina wird durch die Blut-Retina-Schranke gesteuert – eine besondere Eigenschaft, die ähnlich wie die Blut-Hirnschranke den Flüssigkeitsaustausch reguliert. Chronische Erkrankungen führen zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke mit daraus resultierender Flüssigkeitsansammlung in den verschiedenen Netzhautschichten (besonders zu finden bei diabetischem Makulaödem) [2].

Diagnostik der diabetischen Retinopathie und des diabetischen Makulaödems

Der Goldstandard für die Untersuchung von Diabetikern bleibt die Untersuchung des Augenhintergrunds (Fundusuntersuchung) bei medikamentös weit

gestellter Pupille. Die Peripherie der Netzhaut sollte auch bei Umstellungen der blutzuckersenkenden Therapie immer untersucht werden, da es zur Progression der Retinopathie kommen kann, und wenn möglich durch ein Fundusfoto mit Weitwinkeltechnik dokumentiert werden (Abb. 2). Das Foto dient als Ausgangspunkt für spätere vergleichende Untersuchungen.

Werden bei den leitliniengerechten Untersuchungen, die einmal jährlich bei hohem Risiko (= schlechte Stoffwechselslage, bekannte diabetische Retinopathie) und alle zwei Jahre bei bekanntem geringem Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) stattfinden [3], auffällige Befunde erhoben oder ein höheres Stadium der diabetischen Retinopathie entdeckt werden, so sollte eine gefäßdarstellende Untersuchung mittels Fluoreszenzangiografie (FAG) erfolgen. Hier ist es besonders wichtig, mittels Ultra-Weitwinkelsystem die äußere Netzhaut darzustellen, da es häufig dort zuerst zu ischämischen Arealen durch Hypoxie kommt (Abb. 3) [4]. Um das am häufigsten bei Diabetes mellitus Typ II vorkommende Makulaödem zu diagnostizieren und im Verlauf einer Therapie zu beurteilen, ist die OCT am besten geeignet [5]. Diese in Abb. 1 gezeigte Darstellung erreicht fast mikroskopisch-ähnliche Qualität und Auflösung der unterschiedlichen Netzhautschichten. Bis heute ist leider diese exzellente und sehr häufig eingesetzte nicht-invasive Diagnostik eine Selbstzahlerleistung geblieben.

Therapie des diabetischen Makulaödems und der diabetischen Retinopathie

Interdisziplinäre Aspekte

Bei Menschen mit Diabetes sollten entsprechend der Empfehlungen der Fachgesellschaften individualisierte Therapieziele vereinbart werden. Hier fließen Faktoren wie

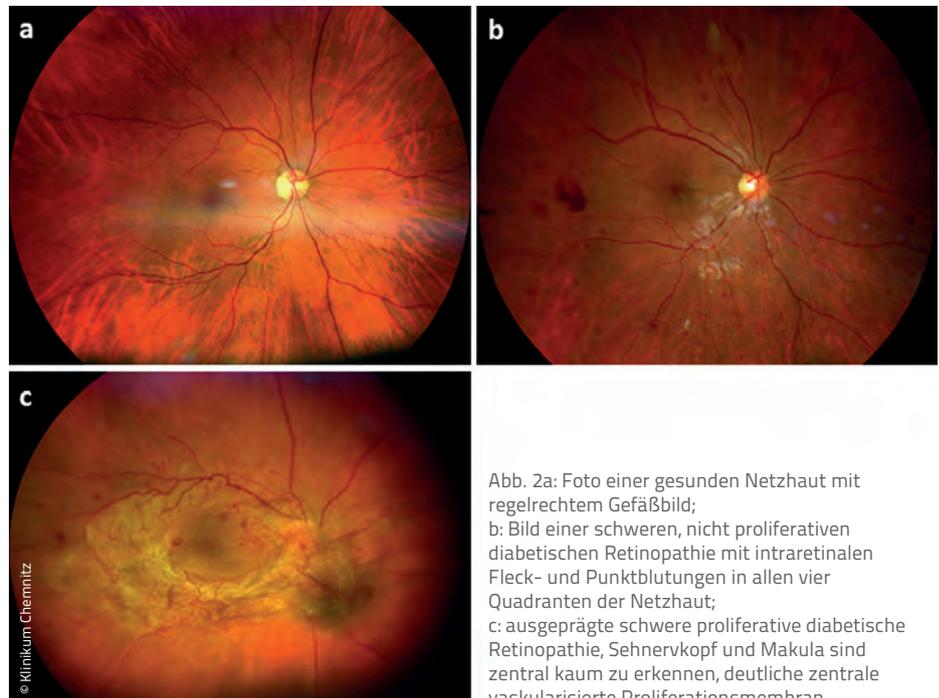


Abb. 2a: Foto einer gesunden Netzhaut mit regelrechtem Gefäßbild; b: Bild einer schweren, nicht proliferativen diabetischen Retinopathie mit intraretinalen Fleck- und Punktblutungen in allen vier Quadranten der Netzhaut; c: ausgeprägte schwere proliferative diabetische Retinopathie, Sehnerkopf und Makula sind zentral kaum zu erkennen, deutliche zentrale vaskularisierte Proliferationsmembran

- Lebensstil,
- Glukosestoffwechsel,
- Lipidstatus,
- Körpergewicht,
- Blutdruck und auch Parameter wie
- Patientenpräferenz,
- (Ko-)Morbidity,
- Alter und Lebenserwartung,
- Lebensqualität sowie
- soziale und kulturelle Faktoren (zum Beispiel Migrationshintergrund und Arbeitsmarktsituation) mit ein.

Entscheidend ist die multifaktorielle Therapie aller kardiovaskulären Risiken: Gewichtsreduktion, Ernährungstherapie und -beratung, körperliche Aktivität und Bewegung, Tabakentwöhnung, Blutzuckeroptimierung, Therapie der Hypertonie und von Fettstoffwechselstörungen und gegebenenfalls eine ASS-Einnahme, um weitere mikro- und makrovaskuläre Spätkomplikationen zu verhindern.

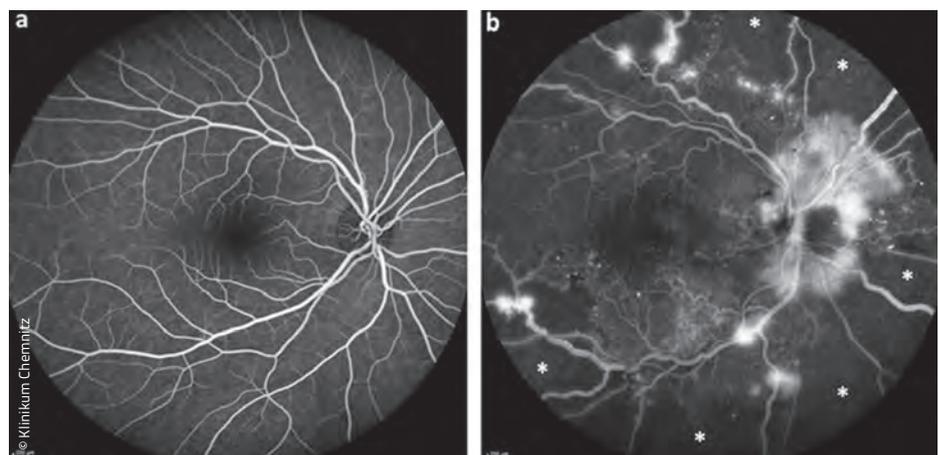


Abb. 3a: Normalbefund einer Fluoreszenzangiografie mit Darstellung der retinalen Gefäße am hinteren Augenpol; b: Bild einer proliferativen diabetischen Retinopathie mit ausgedehnten avaskulären Zonen (Sternchen) sowie Fluoreszeinleckage (helle Bereiche mit Farbstoffaustritt aus den Gefäßen) aus den neugebildeten Gefäßen mit gestörter Blut-Retina-Schranke

Laserkoagulation

Groß angelegte und über viele Jahre durchgeführte Studien aus den USA und Australien bestimmten über viele Jahre die Leitlinien für die Behandlung der diabetischen Retinopathie und des diabetischen Makulaödems. Die ETDRS-Studie zeigte, dass zentrale Laserkoagulation bei klinisch signifikantem Makulaödem bei 50 Prozent der Patienten das Risiko eines moderaten Visusverlustes reduzierte [6]. Daher war die sogenannte Grid-Laserkoagulation über viele Jahre Standard bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems. Dieser Goldstandard wurde nach Einführung der Anti-VEGF-Therapie verlassen [7]. Die neu entwickelten Lasertechnologien mit einem selektiven Spektrum des Wellenlichts im Bereich von 577 und 810 nm brachten neue Erkenntnisse und weniger Schädigung der oberflächlichen Netzhautschichten bei der Behandlung von Makulaödem [8, 9]. Gegenüber dem konventionellen Laser konnten hier deutliche Gewinne der Sehleistung erzielt werden [10]. Der Vorteil dieser Therapie besteht darin, dass die Gefahr der Narbenbildung im Vergleich zur fokalen Lasertherapie praktisch nicht zu beobachten ist. Für die Zukunft ist deren Einsatz in Kombination mit Anti-VEGF-Therapie und bei individuellen Therapien zu erwarten. Im Gegensatz dazu hat die panretinale Laserkoagulation der gesamten Netzhaut mit dem konventionellen Laser nach wie vor einen großen Stellenwert bei proliferativer diabetischer Retinopathie, die vermehrt bei Typ I Diabetikern auftritt.

Die Anti-VEGF-Therapie des diabetischen Makulaödems

Die Injektion von VEGF-Inhibitoren direkt in den Glaskörperraum (intravitreal) zeigt hohe Wirksamkeit in der Behandlung des diabetischen Makulaödems (Abb. 1b, c). Aktuell sind zwei Anti-VEGF-Medikamente für die Be-

handlung des diabetischen Makulaödems in Deutschland zugelassen: Ranibizumab und Aflibercept [11, 12]. Im off-label-use wird Bevacizumab verwendet, oft aus wirtschaftlichen Gründen, wobei hier direkte Verträge mit Krankenkassen und Rabattverträge zum Tragen kommen. Zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien konnten zeigen, dass die Wirksamkeit einer Anti-VEGF-Behandlung der konventionellen Laserkoagulation der Makula überlegen ist [13 – 15]. Randomisierte kontrollierte Studien, welche die Effektivität der Anti-VEGF-Behandlung etabliert haben, beinhalteten monatliche Injektionen im Verlauf von zwei Jahren [15 – 17]. Dieses Behandlungsschema wird in der Praxis oft auf pro renata (PRN; nach Bedarf) umgestellt, sobald der maximale klinische Therapieerfolg erreicht ist. Alternativ wird immer häufiger das Treat-and-Extend (T&E) Schema angewendet, welches nach einer upload-Phase eine individualisierte Therapieanpassung des Behandlungsintervalles für den jeweiligen Patienten vorsieht. Das Risiko einer postoperativen Entzündung ist durch hohe Hygienestandards extrem gering (circa 0,049 Prozent) [18, 19]. Zunehmend wird der Einsatz von Anti-VEGF-Präparaten zur Verhinderung von proliferativen Netzhaut-Veränderungen und Glaskörperblutungen diskutiert [20].

Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit VEGF-Hemmern

Bisher bestand keine Einigkeit, ob eines dieser Medikamente bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems überlegen ist oder nicht. Die erste HEAD to HEAD-Studie aller drei im Einsatz befindlichen Anti-VEGF-Medikamente liegt nun vor [21]. Die Medikamente sind im Wesentlichen gleichwertig einzustufen. Es zeigt sich jedoch ein Trend zu unterschiedlichen Risikoprofilen hinsichtlich kardiovaskulärer Nebenwirkungen, aber auch hinsichtlich der

Wirksamkeit bei Patienten, die mit einem geringen Visus in die Behandlung eingestiegen sind. Auch hier ist der differenzierte Einsatz der Medikamente aufgrund so detaillierter Daten für einen Augenarzt kaum noch möglich. Es ist schwierig in der Praxis, die aus vielen Studien erzielten Daten auf den einzelnen Patienten anzuwenden. Gerade für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos, welches für die Behandlung mit VEGF-Hemmern vorhanden ist, benötigt es einen besseren Austausch von Daten zwischen Augenärzten und Diabetologen, Hausärzten und Internisten. So werden in der Praxis bei den Augenärzten in der Regel Nebenwirkungen, die infolge einer Therapie auftreten, gar nicht erfasst. Das Sicherheitsprofil bezüglich der kardiovaskulären Erkrankungen bei intravitrealer Anti-VEGF-Gabe wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Die Rate an kardiovaskulären Ereignissen wird aus verschiedenen Studien unterschiedlich berichtet, wobei die Datenmenge für signifikante Aussagen in ophthalmologischen Studien fast nie erreicht wird [22, 23]. Systemische Anti-VEGF-Gabe wird mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko assoziiert [24]. Eine kürzlich durchgeführte gepoolte Analyse der vorliegenden randomisierten klinischen Studien konnte kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Ranibizumab-Behandlung nachweisen [25]. Allerdings weisen die Autoren der Analyse darauf hin, dass Daten aus Studienkollektiven nicht auf alle real-life-Situationen übertragbar sind. Daher ist es in der Zeit der lang durchzuführenden okulären Therapie mit VEGF-Inhibitoren besonders wichtig, auch die systemischen Risikofaktoren oder Biomarker dafür bei Diabetikern zu identifizieren.

Intravitreale Kortikosteroid-Behandlung

Während VEGF eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des diabetischen Makulaödems spielt, gibt es dennoch

Patienten, die auf eine Anti-VEGF-Behandlung schlecht ansprechen. Diese können dann teilweise erfolgreich mit intravitrealen Injektionen von Steroidpräparaten behandelt werden, welche sowohl antiinflammatorische als auch angiostatische Wirkung besitzen und ein vergleichbares Ergebnis wie bei VEGF-Hemmern zeigen [26]. Zurzeit sind zwei steroidhaltige Depot-Präparate für intravitreale Anwendung in Deutschland zugelassen: das Fluocinolonacetonid-Implantat und das Dexamethason-Implantat. Das Dexamethason-Implantat führte in der multizentrischen randomisierten kontrollierten MEAD-Studie zum signifikanten Visusanstieg und Abnahme der zentralen Netzhautdicke im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo-Injektion [27]. Der Vorteil dieser Therapie für den Patienten ist ein größeres Behandlungsintervall [28, 29].

Obwohl die intravitreale steroidhaltige Therapie mit erhöhter Inzidenz von Katarakt (Linsentrübung) und Augen druckerhöhung assoziiert ist, stellt sie eine gute Behandlungsalternative vor allem bei Patienten mit Kunstlinsen (pseudophak) bezüglich der Anti-VEGF-Behandlung dar. Bedenken zur Anti-VEGF-Therapie bestehen vor allem bei kürzlich stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis (akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder bei Schwangerschaft und Stillzeit) oder bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Zudem sind Kortisonpräparate für Patienten mit mangelnder Compliance geeignet, welche geringe Adhärenz bei monatlicher Therapie und häufigen Kontrollen zeigen. Auch Patienten mit fehlendem Ansprechen auf Anti-VEGF-Behandlung können von intravitrealer Steroidgabe profitieren [30].

Chirurgische Therapien

Die Entfernung des Glaskörpers (Vitreus) wird als pars-plana-Vitrektomie

(ppV) bezeichnet. Sie wurde ursprünglich 1970 für einen diabetischen Patienten entwickelt und ist seither Goldstandard für Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie. Das Ziel einer früh durchgeführten ppV bei Typ I und II Diabetikern mit Einblutungen ist eindeutig: Wiederherstellung klarer brechender Medien zur Sehverbesserung und die Entfernung von Retinotoxisch wirkenden Substanzen aus dem sich auflösenden Blut. Auch die alleinige Entfernung des Glaskörpers als Speicher für Wachstumsfaktoren und Matrix für fibrovaskuläres Wachstum wirkt sich positiv aus [31, 32]. Im vergangenen Jahrzehnt konnten Risiken und Komplikationen einer Vitrektomie durch enorme medizintechnische Fortschritte minimiert und auch vollständig verhindert werden. Durch enorme medizintechnische Innovationen wie die Kleinschnitttechnik mit „small-gauge“-Instrumenten, die hohe Schnittrate der Instrumente, die Beleuchtungsintensitäten und die Nutzung von Weitwinkelobjektiven bei der Operation konnten Komplikationen zum Teil vollständig vermieden werden.

Auch bei diabetischem Makulaödem ist die ppV eine Methode, die individualisiert in Betracht gezogen werden sollte und durch die Anti-VEGF-Therapie in den Hintergrund gerückt ist. So ist ein Makulaödem immer dann nicht durch Medikamente beeinflussbar, wenn es zu Traktionen oder Membranbildung auf der inneren Netzhautoberfläche kommt. Hier hilft dann die chirurgische Entfernung der Membranen durch eine ppV, da es durchaus zu stärkeren Kontraktionen und Verschlechterung der Situation durch die Gabe von VEGF-Inhibitoren kommen kann. Die ppV kann nur dann für die Erhaltung der Sehkraft profitabel sein, wenn die funktionell wichtigen Strukturen der Makula noch nicht degeneriert sind [33]. Daher ist besonders im Verlauf

einer Anti-VEGF-Behandlung bei diabetischem Makulaödem darauf zu achten, dass die ppV bei Nicht-Ansprechen rechtzeitig indiziert wird, da hierdurch langfristig gute Visusergebnisse erzielbar sind.

Interdisziplinäre präoperative Erwägungen

Typ I Diabetiker sollten bei einer Umstellung der Therapie zum Beispiel auf Insuline immer einer zum Teil engmaschigen augenärztlichen Kontrolle unterzogen werden, insbesondere bei einer entgleisten Stoffwechsel-Situation oder einem über lange Zeit erhöhten HbA1c-Wert. Welche präoperativen Maßnahmen zum Beispiel bei Behandlung mit Antikoagulantien notwendig sind, ist eine individualisierte Entscheidung je nach Situation des Patienten und Erfahrung des Operateurs. Tatsache ist, dass der heutige Einsatz von Antikoagulantien zur Prävention anderer Organkomplikationen die Blutungsneigung auch bei wenig kompliziert verlaufenden Retinopathien bei Typ II Diabetiker verstärkt. Die ppV ist dann häufig nicht dauerhaft zielführend, sondern muss wiederholt werden. Hier wären gemeinsame Konzepte zur Patientenbetreuung mit Diabetologen und Internisten und einem angepassten Therapieregime während einer Augenbehandlung oder zur Prävention von Komplikationen im Allgemeinen hilfreich.

Fazit Teil I

- Die diabetische Retinopathie und das diabetische Makulaödem nehmen zu und sind nach wie vor für Sehbeeinträchtigung bis hin zur Erblindung verantwortlich, vor allem bei der arbeitsfähigen Bevölkerung.
- Die optische Kohärenztomografie hat die Diagnostik revolutioniert.
- Die Lasertherapie ist weiterhin ein Goldstandard für die Behandlung der proliferativen diabetischen Retino-

pathie. Gegebenenfalls ist bei persistierenden Proliferationen trotz Laserbehandlung eine adjuvante Anti-VEGF-Therapie oder eine frühe Vitrektomie sinnvoll.

- Das diabetische Makulaödem ist eine Komplikation besonders nach lange bestehendem Diabetes mellitus Typ II und kann durch die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren und Kortikosteroiden erfolgreich behandelt werden.
- Exit-Strategie bei fehlendem Erfolg der DMÖ-Behandlung und patholo-

gischen Veränderungen an der vitreoretinalen Grenzfläche im Makulabereich ist die frühzeitige Glaskörperchirurgie.

- Bei Typ I Diabetes mit Augenkomplikationen oder fortschreitender diabetischer Retinopathie ist die ppV frühzeitig einzusetzen, um schwere Verläufe mit der Gefahr der Erblindung zu vermeiden.
- Die Vermeidung von diabetischen Komplikationen am Auge ist eine permanente Herausforderung aller Behandler und auch der Patienten.

- Individualisierte Therapien benötigen zukünftig engere Kooperationen und einen Datenaustausch zwischen allen mitbetreuenden ärztlichen und nicht-ärztlichen Behandlern. ■

Literatur bei den Autoren

Korrespondierende Autorin:

Dr. med. Olga Furashova
Klinikum Chemnitz gGmbH
Klinik für Augenheilkunde
Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz
E-Mail: O.Furashova@skc.de

In der nächsten Ausgabe des „Ärzteblatt Sachsen“, Heft 11/2019, wird sich Teil II dieses Beitrags „Netzhaut-Komplikationen bei Diabetes mellitus“ mit den Möglichkeiten beschäftigen, die den Ärzten in Zukunft durch digitale Hilfen, wie zum Beispiel der künstlichen Intelligenz, unterstützend zur Verfügung stehen werden, um die Behandlung von Patienten im Sinne einer personalisierten Medizin zu verbessern. Diskutiert wird auch werden, welche Voraussetzungen zum Beispiel für die Nutzung von Daten notwendig sein werden, um solche Ziele gemeinsam zu erreichen.