

Früherkennung und neue Therapiemöglichkeiten

Das diabetische Makulaödem

Rund 20% der Diabetiker in der Schweiz sind von mikroangiopathischen Veränderungen am Auge betroffen (1). Komplikationen sind die diabetische Retinopathie und das diabetische Makulaödem. Solche Veränderungen können lange symptomlos bleiben, in ihrer Spätform jedoch zu raschem Sehverlust führen.

+ Environ 20% des patients diabétiques en Suisse sont affectés de changements microangiopathiques des yeux (1). Les complications comprennent la rétinopathie diabétique et l'œdème maculaire diabétique. Ces changements peuvent rester longtemps asymptomatiques, mais en leur forme tardive ils peuvent entraîner une perte de vision rapide.

Hierzulande sind rund 20% der Erblindungen auf die Folgen des Diabetes zurückzuführen. Regelmässige und adäquate ophthalmologische Kontrollen sowie eine stadiengerechte Behandlung können eine Progression der diabetischen Veränderungen verhindern und beträchtliche Folgekosten einsparen. Ausserdem wird durch neue und effektive Therapieoptionen die Früherkennung umso wichtiger.

Die diabetische Retinopathie

Als mikroangiopathische Folgeschäden am Auge sind die diabetische Retinopathie und das diabetische Makulaödem zu unterscheiden. Nach 15-jähriger Krankheitsdauer zeigen 95% der Typ-1-Diabetiker und 60% der Typ-2-Diabetiker Netzhautveränderungen im Rahmen einer diabetischen Retinopathie (2). Trotz moderner Diabetestherapie sind demnach fast alle Typ-1-Diabetiker nach längerer Erkrankungsdauer von einer Retinopathie betroffen.

Befunde einer nicht proliferativen diabetischen Retinopathie sind Blutungen, Mikroaneurysmen und Ischämien der peripheren Netzhaut. Die damit assoziierte übermässige Expression von Wachstumsfaktoren (VEGF) führt zur Bildung von Gefässproliferationen und damit zur proliferativen diabetischen Retinopathie



Dr. med.
Patrik Kloos
Wil

(Abb. 1). Solche peripheren Veränderungen in der Netzhaut können lange symptomlos bleiben, sind aber bereits therapiebedürftig. Sie führen in fortgeschrittenem Stadium ohne Behandlung meist zur Erblindung. Die adäquate Therapie für eine fortgeschrittene diabetische Retinopathie bleibt die panretinale Laserkoagulation. Damit kann das Risiko einer Progression und einer Erblindung erheblich reduziert werden. Abgesehen vom Erblindungsrisiko haben Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie nach 8 Jahren ein mehr als 4-faches kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko gegenüber Patienten, die initial keine proliferative Retinopathie aufwiesen (3).

Das diabetische Makulaödem

Unabhängig von den peripheren Netzhautveränderungen kann ein diabetisches Makulaödem auftreten. Eine erhöhte Gefässpermeabilität durch v.a. gesteigerte VEGF-Konzentrationen im Glaskörper führt zur sub- und intraretinalen Flüssigkeitsansammlung. Dieses Oedem kann in jedem Stadium einer diabetischen Retinopathie auftreten, seine Prävalenz steigt aber bei schwereren Stadien der diabetischen Retinopathie klar an. Während in frühen nicht proliferativen Stadien bei rund 10% der Betroffenen auch ein Makulaödem besteht, sind es im proliferativen Stadium über 60%. Als Risikofaktoren gelten demnach eine fortgeschrittene diabetische Retinopathie, aber auch unzureichend eingestellte Blutzuckerwerte (4), Hypertonie und Dyslipidämie (5).

Empfohlene Kontrollintervalle

Eine augenärztliche Erstuntersuchung sollte beim Typ-2-Diabetiker bei Diagnosestellung, beim Typ-1-Diabetiker spätestens fünf Jahre danach erfolgen. Diabetiker ohne diabetische Retinopathie oder mit milden Stadien sollten 1x jährlich vom Augenarzt kontrolliert werden. In fortgeschrittenen Stadien sind engere Kontrollintervalle unbedingt angezeigt. Die Minderheit der Diabetiker meldet sich spontan beim Augenarzt zur Kontrolle. Dem betreuenden Arzt fällt damit eine entscheidende Schlüsselrolle zu, den Patienten zur regelmässigen Kontrolle an den Augenarzt zu überweisen. Diabetikerinnen in der Schwangerschaft bedürfen mindestens 3-monatlich einer ophthalmologischen Kontrolle.

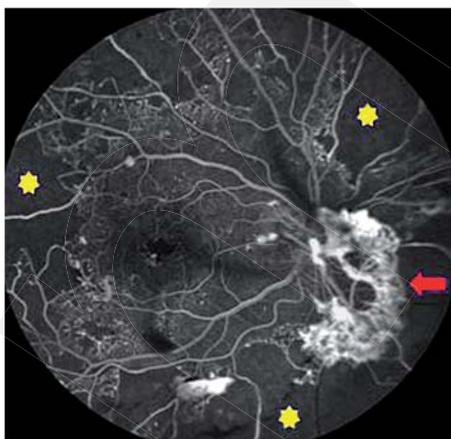


Abb. 1: Fundusangiografie einer schweren proliferativen diabetischen Retinopathie mit Gefässproliferationen (Pfeil) und massiven ischämischen Netzhautarealen (Stern)

Adäquate Untersuchung und Diagnostik

Ein diabetisches Makulaödem führt in der Regel zu einer Visusminderung und kann daher bereits durch die Kontrolle der Sehschärfe vermutet werden. Sofern die Fovea aber nicht unmittelbar betroffen ist, kann die Sehschärfe voll erhalten sein aber bereits eine Therapieindikation bestehen. Die herkömmliche Funduskopie erfasst ein Makulaödem nur bedingt. Daher findet die optische Kohärenztomografie (OCT) zunehmende Verbreitung und zentralen Stellenwert in der Standarddiagnostik. Mittels OCT kann ein Querschnittsbild der Netzhaut generiert werden. Damit können bereits im Frühstadium geringe Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der Makula festgestellt werden (Abb. 2). Da die resultierenden Gesundheitskosten mit dem Schweregrad der diabetischen Retinopathie und des diabetischen Makulaödems deutlich ansteigen (6) und unterdessen effektive Therapiemodalitäten vorliegen, erscheint nicht nur unter medizinischen sondern auch unter ökonomischen Gesichtspunkten die augenärztliche Früherkennung beim Diabetiker besonders wichtig.

Therapie des diabetischen Makulaödems

Bis vor wenigen Jahren war die fokale Lasertherapie Standardtherapie zur Behandlung des diabetischen Makulaödems. Damit konnte das Risiko eines schweren Visusverlustes halbiert werden und im besten Falle der Visus stabilisiert werden. Eine Visusverbesserung war kaum möglich. Dank der aktuellen Therapieoptionen mit VEGF-Inhibitoren sind weitaus bessere funktionelle Resultate mög-

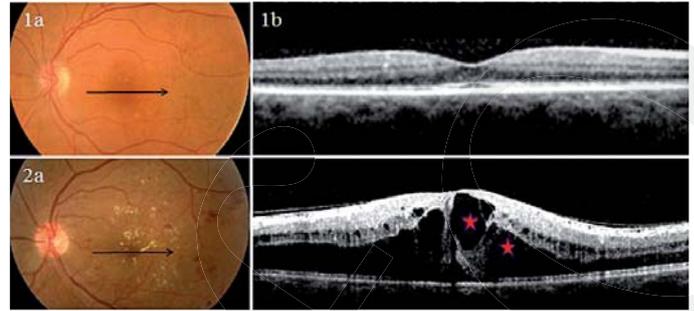


Abb. 2: Fundusaufnahme (1a) und OCT (1b) eines Gesunden und eines Patienten mit diabetischem Makulaödem (2a und 2b). Im Fundusbild (2a) bestehen deutliche Exsudate als Zeichen eines Makulaödems. Das OCT (2b) zeigt ein zentrales Makulaödem mit vor allem intraretinaler Flüssigkeitsansammlung (Stern)

lich (Abb. 3). In der Schweiz besteht aktuell zur Behandlung des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen VEGF-Inhibitoren eine Zulassung für Ranibizumab (Lucentis®). Ranibizumab ist ein humanisiertes, rekombinantes monoklonales Antikörperfragment (Fab) und hemmt VEGF-A. Es wird im Bereich der Pars plana hinter dem Limbus direkt ins Auge injiziert. In mehreren repräsentativen Vergleichsstudien konnte damit nach einem Jahr im Durchschnitt ein funktionell relevanter Visusgewinn erreicht werden (7). Im zweiten Behandlungsjahr konnte der Visusgewinn des ersten Jahres in der Regel gehalten werden. Beispielsweise in der RESTORE-Studie

wurden dazu im ersten Jahr durchschnittlich rund 7 und im zweiten Jahr rund 4 Injektionen benötigt. Diese Resultate decken sich weitgehend mit den klinischen Erfahrungen.

Die Verabreichung von Ranibizumab muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen und ist einzelnen Zentren vorbehalten. In der Regel werden solche wiederholten Injektionen von den Patienten sehr gut toleriert. Aus den Studiendaten geht ausserdem keine signifikante Häufung von kardialen oder zerebrovaskulären Ereignissen hervor.

Entscheidend für eine langfristig erfolgreiche Behandlung mit intravitrealen VEGF-Inhibitoren sind einerseits die Früherkennung des diabetischen Makulaödems und andererseits eine gute Compliance bezüglich Verlaufskontrollen und Wiederbehandlung. Von zentraler Bedeutung ist ein effizienter Ablauf der Kontrollen und Injektionen sowie transparente Entscheidungs- und Therapiekriterien gegenüber dem Patienten. Der Patient muss vor einem Therapiebeginn eingehend aufgeklärt werden, dass die Anzahl der Injektionen nicht vorhersehbar ist und dass eine Behandlung mit VEGF-Inhibitoren meist über Jahre dauert. In der Regel werden monatliche Injektionen durchgeführt bis sich kein Makulaödem im OCT mehr nachweisen lässt oder bis der Visus in drei aufeinanderfolgenden Kontrollen stabil ist. Danach sind anfangs monatliche Kontrollen notwendig. Im Falle eines erneuten Makulaödems und einer erneuten Visusminderung sind weitere Injektionen angezeigt. Die Therapiekosten sind hoch, doch können unter Umständen dank Erhalt der Lesefähigkeit oder Fahrtauglichkeit erhebliche sozioökonomische Folgekosten eingespart werden, indem der Patient selbständig oder berufstauglich bleibt.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwingend

Die Prävention eines diabetischen Makulaödems und die Erfolgchancen einer intravitrealen Therapie mit VEGF-Inhibitoren hängen massgeblich von der Stoffwechsellage ab. Direkte Risikofaktoren für das Auftreten und die Progression der diabetischen Retinopathie wurden eingangs erwähnt. Aber auch die Behandlung des

diabetischen Makulaödems kann nur dann erfolgreich sein, wenn Blutzucker- und Blutdruckwerte sowie Dyslipidämien kontrolliert sind. Andernfalls führt die logistisch und vor allem auch finanziell aufwändige Therapie mit VEGF-Inhibitoren zu unnötig vielen Injektionen, während der funktionelle und morphologische Erfolg ausbleibt. Darum ist hierzu eine Kooperation zwischen betreuenden Ärzten und Ophthalmologen zwingend.

Dr. med. Patrik Kloos

Augenzentrum und Tagesklinik Wil
Obere Bahnhofstrasse 37, 9500 Wil
patrik.kloos@hin.ch

Literatur:

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd ed; 2006. <http://www.ea-tlas.idf.org>
2. Klein R et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol. 1984 Apr;102(4):520-6
3. Keen H et al. The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia. 2001 Sep;44 Suppl 2:22-30
4. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86
5. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: BMJ. 1998 Sep 12;317(7160):703-13
6. Heintz E et al. Prevalence and healthcare costs of diabetic retinopathy: a population-based register study in Sweden. Diabetologia. 2010 Oct;53(10):2147-54
7. RESTORE study group, The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema, Ophthalmology. 2011 Apr;118(4):615-25

Take-Home Message

- ◆ Die Früherkennung diabetischer Veränderungen am Auge ist angesichts neuer und effektiver Therapieoptionen zentral und kann erhebliche Folgekosten verhindern
- ◆ Mindestens jährliche augenärztliche Kontrollen sind notwendig, da Frühstadien des diabetischen Makulaödems symptomlos sein können, unter Umständen aber bereits einer Therapie bedürfen. Die optische Kohärenztomografie gewinnt hierzu zunehmend an Bedeutung in der Basisdiagnostik
- ◆ Die Behandlung des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen VEGF-Inhibitoren ist effektiv und risikoarm. Eine Visusverbesserung ist möglich, die Therapiedauer ist jedoch nicht voraussehbar
- ◆ Für eine zielführende Therapie mit VEGF-Inhibitoren ist eine kontrollierte Stoffwechsellage und damit die Zusammenarbeit mit dem Hausarzt oder Endokrinologen unabdingbar

Message à retenir

- ◆ La détection précoce des changements diabétiques de l'œil en vue de nouveaux et plus efficaces options de traitement est primordiale et peut prévenir des coûts de suivi considérables
- ◆ Au moins des examens annuels des yeux sont nécessaires parce que les premiers stades de l'œdème maculaire diabétique peuvent être asymptomatiques, mais peuvent déjà nécessiter un traitement. La tomographie par cohérence optique gagne de plus en plus d'importance dans l'évaluation diagnostique de base
- ◆ Le traitement de l'œdème maculaire diabétique avec des inhibiteurs du VEGF intravitréenne est efficace et à faible risque. Une amélioration visuelle est possible, mais la durée du traitement ne peut être prédite
- ◆ Pour une thérapie ciblée avec des inhibiteurs du VEGF un métabolisme contrôlé et donc la coopération avec le médecin de famille ou un endocrinologue est essentiel