

Persönliche PDF-Datei für

Albert J. Augustin, Nicolas Feltgen, Christos Haritoglou, Hans Hoerauf, Mathias M. Maier, Christian Yahya Mardin, Marc Schargus

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Klinische Entscheidungsfindung bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems mit DEX-Implantat: ein Konsenspapier

DOI 10.1055/a-1024-4089
Klin Monatsbl Augenheilkd

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:
© 2019 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0023-2165

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Klinische Entscheidungsfindung bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems mit DEX-Implantat: ein Konsenspapier

Clinical Decision Making for Treatment of Diabetic Macular Oedema with DEX Implant: a Consensus Paper

Autoren

Albert J. Augustin¹, Nicolas Feltgen², Christos Haritoglou³, Hans Hoerauf², Mathias M. Maier⁴, Christian Yahya Mardin⁵, Marc Schargus^{6,7}

Institute

- 1 Augenklinik, Klinikum Karlsruhe
- 2 Augenklinik, Universitätsmedizin Göttingen
- 3 Ophthalmologie, Augenklinik Herzog Carl Theodor, München
- 4 Augenklinik der TUM, Klinikum rechts der Isar, München
- 5 Augenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
- 6 Augenklinik, Asklepios Kliniken GmbH, Hamburg
- 7 Universitäts-Augenklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Schlüsselwörter

Delphi-Konsens, diabetisches Makulaödem, klinische Praxis, DEX Implantat, Behandlungsalgorithmus

Key words

Delphi consensus, diabetic macular edema, clinical practice, DEX implant, treatment algorithm

eingereicht 4. 5. 2019

akzeptiert 17. 9. 2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1024-4089>

Online-publiziert | Klin Monatsbl Augenheilkd © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Prof. Albert J. Augustin
Augenklinik, Klinikum Karlsruhe
Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe
Tel.: + 49(0)72 1974 2001, Fax: + 49(0)72 1974 2009
albertjaugustin@googlemail.com

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund In Deutschland sind 2 intravitreal anzuwendende Kortikosteroide (Dexamethason und Fluocinolon) für die Behandlung des diabetischen Makulaödems (DMÖ) zugelassen. Der Einsatz von DEX-Implantat bei DMÖ ist in der täglichen Praxis bisher nicht im Detail definiert. Mithilfe eines

Delphi-Panels und einer Runde von Retinaspezialisten sollte ein Konsens für die Anwendung von DEX-Implantat erarbeitet werden.

Material und Methoden Aus der Literatur wurden internationale und nationale Behandlungsempfehlungen identifiziert. Eine Steuerungsgruppe erarbeitete einen Katalog von 72 Aussagen zur Ätiologie und Pathogenese des DMÖ, Therapie mit dem DEX-Implantat, Einsatz bei mit VEGF-Hemmern vorbehandelten Patienten, Verwendung von DEX-Implantat in der Kombination mit anderen Therapien, Sicherheit von DMÖ-Therapien sowie Therapiebelastung des Patienten. 22 niedergelassene Ophthalmologen und 6 Ophthalmologen aus der Klinik gaben über Survey Monkey ihre Bewertung zu den Aussagen ab. Die Definition des Konsenses zu einer Aussage galt als erfüllt, wenn mehr als 75% der Befragten einer Aussage zustimmten bzw. nicht zustimmten. Über nicht konsensfähige Aussagen wurde nach erneuter Diskussion in der Konsensrunde nochmals abgestimmt. In der Folge sollte auch ein Behandlungsschema für DMÖ mit fovealer Beteiligung vorgeschlagen werden.

Ergebnisse Sofern ein Patient unter VEGF-Hemmern unzureichend anspricht (Visusgewinn < 5 ETDRS-Buchstaben oder Reduktion der zentralen Netzhautdicke $\leq 20\%$), sollte nach 3–6 Monaten auf das DEX-Implantat umgestellt werden. DEX-Implantat ist ebenfalls geeignet für Augen mit länger bestehendem DMÖ, bei denen z. B. massive Lipidexsudate vorhanden sind. DEX-Implantat eignet sich als Ersttherapie insbesondere bei Pseudophaken, Patienten, die nicht willens oder in der Lage sind, enge Injektionsintervalle unter Anti-VEGF-Therapie einzuhalten oder für Patienten mit vaskulären Vorerkrankungen. Bei festgelegten Kontrollintervallen von 4–8 Wochen kann die Anwendung des DEX-Implantats flexibel und individuell erfolgen. Als Entscheidungsparameter gelten hierbei neben Visus und Netzhautdicke auch der Augeninnendruck. Eine Behandlung von beiden Augen am selben Tag sollte nicht stattfinden.

Schlussfolgerungen Der hier vorgestellte Algorithmus entspricht den Ergebnissen des Delphi-Prozesses und weicht u. U. von den Empfehlungen der Fachgesellschaft ab. Die im Rahmen der Befragung und Expertenrunde erarbeiteten Konsens-

empfehlungen für die Therapie von DMÖ können für den Einsatz des DEX-Implantats in der täglichen Praxis dienen.

ABSTRACT

Background Currently two intravitreally applied corticosteroids (dexamethasone and fluocinolone) are licensed in Germany for treatment of diabetic macular oedema (DME). The use of DEX implant for DME in daily clinical practice has not been defined in detail. Following a Delphi panel survey, a group of retina experts set out to come up with a consensus for use of the DEX implant in DME.

Material and Methods International and national treatment recommendations were identified from the literature. A steering group generated a catalogue of 72 statements on the aetiology and pathogenesis of DME, therapy with DEX implant, use of DEX implant in patients previously treated with VEGF-inhibitors, use of DEX implant in combination therapy, safety of DME therapies as well as patients' burden of treatment. Twenty-two ophthalmologists from private practice and 6 hospital ophthalmologists participated in the Delphi panel via Survey Monkey. Consensus was reached if at least 75% of participants agreed or disagreed with a statement. Statements for which consensus was not reached were dis-

cussed once more during the expert consensus meeting and a vote was taken. Based on these results a treatment algorithm for foveal DME was proposed.

Results If a patient does not show sufficient response after 3–6 months of anti-VEGF treatment (visual acuity gain of <5 ETDRS letters or reduction of central retinal thickness $\leq 20\%$), a switch to DEX implant should take place. DEX implant is also suitable in eyes with longer presentation of DME, showing e.g. massive lipid exudates. DEX implant is suitable as first-line therapy especially in pseudophakic patients, patients unwilling or able to comply with tight anti-VEGF injection intervals or patients with known vascular diseases. With fixed control visits every 4–8 weeks, use of DEX implant is flexible and individual. Decision parameters for repeated use should be visual acuity, retinal thickness and intraocular pressure. Treatment of both eyes on the same day should not take place.

Conclusion The algorithm presented reflects survey as well as expert discussion results and may differ from recommendations issued by the German professional society. The consensus recommendations for the treatment of DME generated during the survey and meeting of retina experts are intended to guide use of DEX implant in daily practice.

Einleitung

Das diabetische Makulaödem (DMÖ) ist eine Komplikation der diabetischen Retinopathie (DR) und eine der Hauptursachen für Sehbehinderungen und Erblindung bei Diabetikern [1, 2]. Die Prävalenz von DMÖ bei den Typ-1-Diabetikern liegt zwischen 4 und 8% und bei den Typ-2-Diabetikern bei bis zu 12% [3]. Zwischen 0,2 und 0,5% aller Diabetiker gelten als erblindet [4].

Die für den Visusverlust im Rahmen der DR verantwortlichen Pathomechanismen basieren zum einen auf retinaler Neoangiogenese, zum anderen auf einer erhöhten vaskulären Permeabilität der Netzhautgefäße. Hauptgründe für diese Veränderungen sind die chronische Hyperglykämie und eine Hypoxie des Gewebes [5]. Eine wesentliche Rolle bei Entstehung und Fortschreiten der diabetischen Retinopathie spielt der Konzentrationspiegel verschiedener Entzündungsmediatoren. Neben TNF- α und dem Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) bewirken u. a. auch Interleukine, Stickstoffoxid, Mediatoren des Zyklusoxigenasestoffwechselwegs und das interzelluläre Adhäsionsmolekül eine Veränderung von Gewebestruktur und -funktion. Die Regulierung dieser unterschiedlichen Entzündungsmediatoren ist somit für die Therapie sowohl der DR als auch des DMÖ entscheidend [6]. Während VEGF-Hemmer ausschließlich VEGF binden, ist der Wirkmechanismus der Kortikosteroide nicht gänzlich geklärt. Kortikosteroide stabilisieren und stellen vor allem die Blut-Retina-Schranke wieder her. Sie reduzieren u. a. auch die Expression von VEGF, da offensichtlich zumindest ein Teil des VEGF entzündungsbedingt exprimiert wird [7].

Im klinischen Bild manifestiert sich das DMÖ als eine Akkumulation von Flüssigkeit im zentralen Bereich der Netzhaut und kann

in diffuser oder fokaler Form auftreten. Es kann einzeln vorkommen oder mit anderen Symptomen einer Mikroangiopathie (MA) und ist daher als eigene Entität klassifiziert [8]. Die durch die Flüssigkeitsansammlung verursachten morphologischen Veränderungen können mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) visualisiert und quantifiziert werden. Hier zeigen sich hyporeflektive Räume zwischen der neurosensorischen Retina und dem retinalen Pigmentepithel, zystoide Veränderungen innerhalb der neurosensorischen Retina [9] sowie Defekte in der normalerweise unversehrten inneren und äußeren Photorezeptorsegmentlinie und der äußeren Grenzmembran [10]. Ferner können sich eine MA, harte Exsudate in Form von hyperreflektiven Fokussen [11], epiretinale Membranen oder Änderungen der Dicke der Chorioidea [12] manifestieren.

Dieses bessere Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen beim DMÖ hat auch zu einer Weiterentwicklung der Behandlung geführt. Während die Lasertherapie über viele Jahrzehnte den allgemeinen Therapiestandard darstellte [13], wurden in den letzten Jahren mit der Einführung von intravitreal verabreichten Medikamenten innovative Behandlungsoptionen etabliert [14]. Seit 2010 steht mit Ranibizumab ein zugelassener VEGF-Hemmer zur intravitrealen Applikation bei DMÖ zur Verfügung [15]. Zulassungen haben auch der VEGF-Hemmer Aflibercept sowie 2 steroidhaltige intravitreale Implantate (Dexamethason bzw. Fluocinololacetonid). Basierend auf den Daten aus den klinischen Prüfungen sieht die deutsche Behandlungsempfehlung für DMÖ [16] – aus dem Jahr 2013 – ausschließlich die Verwendung von VEGF-Hemmern als Ersttherapie vor. Allerdings ist das Dexamethason-Implantat (DEX-Implantat) bei pseudophaken Patienten sowie bei Patienten, für die eine Anwendung von VEGF-Hem-

► **Tab. 1** Delphi-Umfrage: Aussagen des Themenbereichs Ätiologie und Pathogenese beim diabetischen Makulaödem (DMÖ).

Aussagen 1–10	Zustimmung (%)
Die diabetische Retinopathie (DR) ist eine multifaktorielle Komplikation bei Diabetes mellitus (DM).	100
Hyperglykämie beim DM spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Entzündungsreaktionen.	100
Entzündungsvorgänge sind eine wesentliche Komponente für die Entstehung von DR und diabetischem Makulaödem (DMÖ).	100
Die proliferative DR in Verbindung mit einem DMÖ ist der schwerste Ausprägungsgrad der DR.	96
Die Entwicklung des DMÖ wird durch proinflammatorische und proangiogene Faktoren gefördert.	100
Beim DMÖ wird auch die Aktivität der Müller-Zellen beeinträchtigt; mitverantwortlich für Erhaltung des Flüssigkeitsgleichgewichts.	100
DMÖ ist definiert als intra- und extrazelluläre Akkumulation von Flüssigkeit.	100
Bei der Definition des DMÖ ist prinzipiell zu spezifizieren, ob die Fovea beteiligt ist.	89
Es ist angemessen, eine zentrale Netzhautdicke von > 300 µm als Ödem zu definieren.	89
Ein DMÖ ist chronisch, wenn es über 6 Monate persistiert.	96

mern nicht infrage kommt, als alternative Ersttherapie zugelassen [17]. Das Fluocinolon-Implantat hält eine Zulassung für die Behandlung des chronischen DMÖ, das auf andere Therapien nur unzureichend anspricht [8, 18].

Die Ergebnisse aller zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen für DMÖ haben gezeigt, dass eine frühe und intensive Behandlung von höchster Wichtigkeit ist [19–22]. Die Verwendung hochfrequenter Injektionsschemata bei der intravitrealen Gabe von VEGF-Hemmern stellte bereits im Rahmen der klinischen Prüfungen eine nicht zu unterschätzende Bürde für Patienten, behandelnde Ärzte und letztlich auch das Gesundheitssystem dar. Enge Behandlungsintervalle sind in der klinischen Praxis oftmals schwer umzusetzen, können zu verringerter Compliance und damit auch zu einer suboptimalen Behandlung führen [23, 24]. Zu große Abstände zwischen den Behandlungen reduzieren gerade in den ersten Behandlungsjahren auch die optimale Wirksamkeit der Therapie [25–27].

Der Einsatz von Retardformen wie dem DEX-Implantat führt zu länger anhaltenden Behandlungsintervallen [28]. Daten aus der klinischen Praxis haben gezeigt, dass das im Rahmen der Zulassung festgelegte Intervall von ungefähr 6 Monaten bis zur Wiederholungsbehandlung für viele Patienten zu lang sein kann und eine bessere Wirksamkeit durch ein flexibleres Behandlungsschema zu erreichen ist [21]. Ebenso wurde bereits berichtet, dass die Anwendung von DEX-Implantat nicht nur für pseudophake Patienten angezeigt sein kann, sondern auch für Patienten, die sich in naher Zukunft einer Kataraktoperation unterziehen und ebenso für Patienten, denen die Injektionsfrequenz mit VEGF-Hemmern zu hoch ist [7]. DEX-Implantat kann auch eine sinnvolle Alternative für kardiovaskulär vorerkrankte Patienten bzw. Patienten mit Apoplex oder Myokardinfarkt in der rezenten Vorgeschichte sein, bei denen aus diesen Gründen ein Risiko der Therapie mit VEGF-Hemmern abgewogen werden sollte.

Um eine individuelle und optimierte Therapie für den Patienten anbieten zu können, sollte der Einsatz des DEX-Implantats in der klinischen Praxis bei der DMÖ-Therapie als effektive Behandlungsoption erwogen werden. Hierfür sollten jedoch möglichst alle für eine klinische Entscheidungsfindung relevanten Parameter zusammengetragen und ein breiter fachlicher Konsens etabliert werden.

Material und Methoden

Zur Identifikation der verfügbaren relevanten Literatur wurde eine Recherche in der US Library of Medicine, National Institutes of Health (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) über den Zeitraum von Januar 2010 bis Juni 2018 mit den Schlagworten „DME“, „consensus“, „clinical decision making“ durchgeführt. Als zusätzliche Referenzen dienten die deutschen und europäischen Empfehlungen und Leitlinien [8, 16, 29]. Basierend auf einer Auswahl aussagekräftiger Artikel stellte eine Steuerungsgruppe die Liste mit Aussagen zu Ätiologie und Pathogenese des DMÖ, zur Therapie mit dem DEX-Implantat, zum Einsatz bei mit VEGF-Hemmern vorbehandelten Patienten, zur Verwendung des DEX-Implantats in der Kombination mit anderen Therapien, zur Sicherheit von DMÖ-Therapien sowie zur Therapiebelastung zusammen. 30 niedergelassene Ophthalmologen sowie 6 Retinaspezialisten aus der Klinik wurden eingeladen, den Aussagenkatalog über Survey Monkey zu bewerten. Die Bewertung erfolgte auf Grundlage folgender Skala: (1) stimme vollkommen zu; (2) stimme eher zu; (3) stimme eher nicht zu; (4) stimme überhaupt nicht zu. Diese Auswertung wurde anonym durchgeführt. Die Definition des „Konsenses“ zu einer Aussage galt als erfüllt, wenn mehr als 75% der Befragten einer Aussage „vollkommen zustimmen“/„eher zustimmen“ bzw. „eher nicht zustimmen“/„überhaupt nicht zustimmen“.

Die Ergebnisse der Delphi-Befragung (► **Tab. 1–6**) wurden im November 2018 in einer Konsensrunde von Retinaspezialisten vorgestellt und zu den nicht konsensfähigen Aussagen wurde nach einer ausführlichen Erörterung nochmals abgestimmt. Im Anschluss diskutierten die Experten die Therapiefolge bei der Behandlung des DMÖ mit symptomatischer fovealer Beteiligung und erarbeiteten als Vorschlag ein Behandlungsschema (► **Abb. 1**).

Ergebnisse

Im Rahmen der Datenbankrecherche wurden insgesamt 50 Literaturstellen (je 30, 9, 8 und 5 für die einzelnen Schlagwortkombinationen) identifiziert. Nach der Entfernung der Duplikate verblie-

► **Tab. 2** Delphi-Umfrage: Die Behandlung von DMÖ mit DEX-Implantat.

Aussagen 11–28	Zustimmung (%)
Klinische Ergebnisse zeigen, dass die Hemmung des Wachstumsfaktors VEGF (vascular endothelial growth factor) als alleinige Maßnahme beim DMÖ nicht ausreichend sein dürfte, die Entzündungsreaktionen einzudämmen, da weitere Faktoren über VEGF hinaus die Störung der Blut-Retina-Schranke (BRS) maßgeblich beeinflussen.	100
Durch die Therapie mit Kortikosteroiden ist man in der Lage, viele der pathogenetischen Abläufe des DMÖ zu modulieren. Steroide wirken einer Störung der BRS entgegen, indem die Integrität der Gefäße verbessert und die inflammatorischen Prozesse kontrolliert werden.	100
Mit DEX-Implantat steht eine gangbare Alternative zur frühen DMÖ-Behandlung zur Verfügung.	100
DEX-Implantat ist als Erstbehandlung des DMÖ bei pseudophaken Patienten indiziert.	85
DEX-Implantat ist die am besten geeignete Alternative bei Patienten mit einem ATE (arteriell-thromboembolisches Ereignis, z. B. Schlaganfall oder Myokardinfarkt) in den letzten 4 Monaten.	93
DEX-Implantat ist die am besten geeignete Alternative bei Patienten mit einem ATE in der Vergangenheit (vor mehr als 4 Monaten).	78
DEX-Implantat ist die am besten geeignete Alternative bei Patienten, bei denen behandlungsintensivere Therapien nicht einsetzbar sind.	96
DEX-Implantat ist eine DMÖ-Therapie der ersten Wahl für vitrektomierte Augen.	67
Die Behandlung des DMÖ mit einem DEX-Implantat sollte in festgelegten Abständen von bis zu 6 Monaten erfolgen, gemäß der Vorgabe aus den Zulassungsstudien.	30
Die Behandlung mit einem DEX-Implantat sollte in flexiblen Intervallen – je nach Entscheidung des Arztes – eingesetzt werden.	96
Unabhängige Studien haben gezeigt, dass die Behandlungsintervalle in der Praxis von 4 bis zu 7 Monaten betragen. Die Intervalle waren bei zuvor unbehandelten Patienten länger und wurden bei allen Patienten nach dem 1. Behandlungsjahr i. d. R. größer.	82
Ein sinnvolles Beobachtungsintervall – bei der Therapie mit einem DEX-Implantat – liegt i. d. R. bei 4–8 Wochen, abhängig von der Entwicklung des Visus und der Netzhautdicke.	93
Im Fall einer entsprechenden Diagnosestellung kann eine intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM-Behandlung) beider Augen auch am selben Tag erfolgen.	45
Zwischen der Behandlung beider Augen – mit einem DEX-Implantat – ist ein Zeitabstand von 15–30 Tagen einzuhalten.	33
Bei einer Erstbehandlung sollte zunächst das Ergebnis der Therapie an einem Auge abgewartet werden, bevor das 2. Auge behandelt wird.	48
Tritt nach der 1. Injektion mit DEX-Implantat eine Verschlechterung oder keine Verbesserung von Visus oder anatomischen Parametern im OCT (optic coherence tomography) ein, ist die Therapiewahl zu überdenken.	89
Tritt nach der 1. Injektion mit DEX-Implantat eine Verschlechterung oder keine Verbesserung von Visus, aber eine Verbesserung der anatomischen Parameter im OCT ein, sollte eine Differenzialdiagnose hinsichtlich Präsenz einer Ischämie, einer Fibrose der Makula oder einer Katarakt erfolgen. Erst danach ist die Therapie zu überdenken.	100
Eine anatomische Verschlechterung im OCT zum Zeitpunkt Woche 16 nach der 1. Injektion sollte der wesentliche Entscheidungsfaktor für eine weitere Injektion sein.	78

ben noch 30 Literaturstellen, die als Volltextartikel evaluiert wurden. Schlussendlich wurden die Inhalte von 10 Artikeln (Konsensusberichte, Übersichtsartikel, Stellungnahmen von Fachgesellschaften) verwendet, um die Themenbereiche zu definieren und den Aussagenkatalog zu erstellen. An der Delphi-Umfrage nahmen insgesamt 22 niedergelassene Ophthalmologen und 6 Retinaexperten aus Kliniken teil. Es wurden insgesamt 30 niedergelassene Ophthalmologen zur Teilnahme an der Umfrage eingeladen, die im Rahmen der DMÖ-Therapie intravitreal sowohl VEGF-Hemmer als auch Kortikosteroide einsetzen. Für die Auswahl der 6 Retinaexperten galt dies entsprechend.

Die Zustimmungsraten zu den einzelnen Aussagen wurden in Prozent dargestellt. Jede nicht konsensfähige Aussage wurde im Rahmen der Konsensrunde von 5 klinischen Experten im November 2018 diskutiert und nochmals abschließend bewertet.

Ätiologie und Pathogenese beim DMÖ

Die Aussagen des Themenbereichs sind in ► **Tab. 1** dargestellt. Zu allen Aussagen bestand Konsens bei den Delphi-Teilnehmern sowie in der Expertenrunde.

Behandlung von DMÖ mit DEX-Implantat

Die Ergebnisse zu diesem Abschnitt sind in den ► **Tab. 2** und **3** zusammengefasst. Üblicherweise wird für die Ersttherapie des DMÖ ein VEGF-Hemmer gewählt. Sofern ein Patient auf die Behandlung mit einem VEGF-Hemmer unzureichend anspricht, ist für 93% der Befragten ein Therapiewechsel auf das DEX-Implantat angezeigt. Nur die Hälfte der Delphi-Teilnehmer hielt einen Therapiewechsel auf einen anderen VEGF-Hemmer für sinnvoll. Etwas weniger als die Hälfte der Befragten (48%) gehen von einem Nichtansprechen der Therapie mit einem VEGF-Hemmer aus, wenn das DMÖ nach 3-maliger monatlicher Injektion persistiert. Ebenso heterogen waren die Meinungen der Experten: Zwei Experten stellen prinzipiell auf einen anderen VEGF-Hemmer um, sofern der Patient nach 3-

► **Tab. 3** Delphi-Umfrage: Der Einsatz von DEX-Implantat bei bereits mit VEGF-Hemmern vorbehandelten Patienten.

Aussagen 29–43	Zustimmung (%)
Sofern ein Patient auf die Behandlung mit einem VEGF-Hemmer unzureichend anspricht, ist ein Therapiewechsel auf einen anderen VEGF-Hemmer angezeigt.	50
Sofern ein Patient auf die Behandlung mit einem VEGF-Hemmer unzureichend anspricht, ist ein Therapiewechsel auf ein Kortikosteroid angezeigt.	100
Sofern ein Patient auf die Behandlung mit einem VEGF-Hemmer unzureichend anspricht, ist ein Therapiewechsel auf DEX-Implantat angezeigt.	93
Um das Ansprechen oder Nichtansprechen einer Therapie mit VEGF-Hemmern festzustellen, reicht es nicht aus, allein den Visus zu bestimmen.	100
Um das Ansprechen oder Nichtansprechen einer Therapie mit VEGF-Hemmern festzustellen, reicht es nicht aus, die Reduktion der zentrale Netzhautdicke gegenüber dem Ausgangswert zu bestimmen.	96
Um das Ansprechen einer Therapie mit VEGF-Hemmern festzustellen, müssen beim Patienten sowohl der Visus als auch die zentrale Netzhautdicke bestimmt werden. Primär muss eine Reduktion des Ödems erfolgt sein, sekundär ist die Visusverbesserung zu betrachten.	100
Die absolute Reduktion der Netzhautdicke ist relevanter für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie als die relative Reduktion.	58
Von einem Nichtansprechen der Therapie mit VEGF-Hemmern ist auszugehen, wenn der Visus des Patienten sich nach 3-maliger monatlicher Injektion maximal um 5 Buchstaben (entspricht einer Zeile auf der ETDRS-Tafel) gegenüber dem Ausgangswert verbessert hat.	44
Von einem Nichtansprechen der Therapie mit VEGF-Hemmern ist auszugehen, wenn sich die Morphologie der Netzhaut nach 6-maliger monatlicher Injektion im OCT nicht um 20% verbessert hat.	71
Die Auswertung von Protocol T zeigte, dass 40–48% aller behandelten Patienten innerhalb des 1. Jahres keine Visusverbesserung von mindestens 2 Zeilen erreichten und bei 34–64% auch keine Reduktion der Netzhautdicke unter 250 µm erfolgte.	89
Von einem Nichtansprechen der Therapie mit Ranibizumab ist auszugehen, wenn das DMÖ nach 3-maliger monatlicher Injektion persistiert.	48
Von einem unzureichenden Ansprechen der Therapie mit Aflibercept ist auszugehen, wenn das DMÖ nach 6-maliger monatlicher Injektion weiterhin vorhanden ist.	78
Die Therapie mit VEGF-Hemmern ist zu beenden, wenn durch irreversible zentrale Makulaveränderungen (Atrophie oder Ischämie) kein positiver Einfluss der Therapie auf die Funktion zu erwarten ist oder der Visus auf < 0,05 sinkt.	96
Das Ansprechen einer Therapie mit VEGF-Hemmern ist unzureichend, wenn nach 3–6 monatlichen Injektionen ein Visus < 0,5 vorliegt (Konsens: 85,19% stimmten nicht zu).	15
Das Ansprechen einer Therapie mit VEGF-Hemmern ist unzureichend, wenn das MÖ nach 3–4 monatlichen Injektionen weniger als 50% gegenüber dem Ausgangswert reduziert ist (Konsens: 77,78% stimmten nicht zu).	22
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	

► **Tab. 4** Delphi-Umfrage: Der Einsatz von DEX-Implantat in Kombination mit anderen Therapieoptionen.

Aussagen 44–46	Zustimmung (%)
Bei Patienten mit DMÖ und einer proliferativen DR ist eine Behandlung von DEX-Implantat in Verbindung mit einer panretinalen Photokoagulation (PRP) angezeigt.	70
Die Gabe von DEX-Implantat mit zusätzlichem Einsatz von Laser kann sinnvoll sein bei Patienten mit ausgeprägtem, zentrumsnahe MÖ (die zuvor nicht vollständig auf DEX-Implantat angesprochen haben).	74
Der Einsatz von DEX-Implantat mit einem VEGF-Hemmer kann sinnvoll sein bei Patienten, bei denen ein ausreichender Rückgang des DMÖ unter der jeweiligen Monotherapie nicht erreicht werden konnte.	85

maliger Gabe auf den 1. VEGF-Hemmer unzureichend anspricht. Grundlage für diese Strategie sind jüngst veröffentlichte Daten, die eine weitere Visusverbesserung nach Wirkstoffwechsel belegen, unabhängig von der initialen Erholung. Die 3 anderen Experten sprachen sich für einen sofortigen Wechsel auf DEX-Implantat aus und begründen ihre Vorgehensweise auf einer Posthoc-Analyse der Protocol-I-Daten (EARLY-Studie). Die Experten waren sich

allerdings einig, dass bei Patienten, die auf eine 6-monatige Therapie mit VEGF-Hemmern unzureichend ansprechen, das DEX-Implantat eine alternative Therapieoption darstellt.

Die Teilnehmer der Befragung sowie die Experten betrachten sowohl den Visus als auch die zentrale Netzhautdicke, um ein Nichtansprechen der Therapie mit VEGF-Hemmern zu bewerten.

► **Tab. 5** Delphi-Umfrage: Aussagen zur Sicherheit von DMÖ-Therapien.

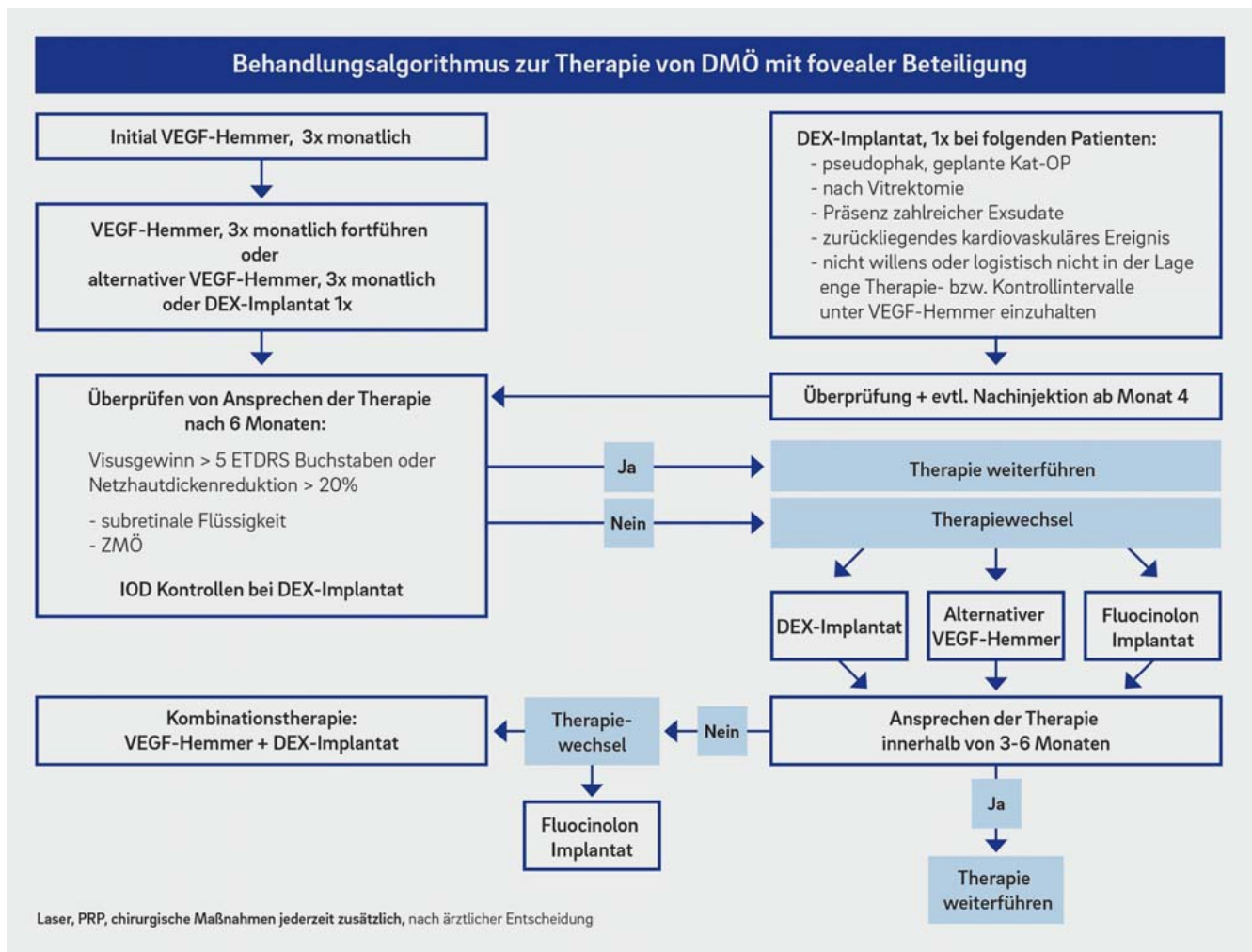
Aussagen 47–57	Zustimmung (%)
DMÖ-Patienten, die eine Anti-VEGF-Therapie erhalten sollen, sind sorgfältig hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Vorerkrankungen zu befragen.	89
Sofern während der Therapie ein kardiovaskuläres Ereignis auftritt, ist die Therapie mit VEGF-Hemmern zu beenden.	70
Für DMÖ-Patienten, die gleichzeitig an einem Glaukom leiden, ist die Verwendung von Kortikosteroiden nur dann in Erwägung zu ziehen, wenn eine alternative Therapie (VEGF-Hemmer, Laser) nicht erfolgreich war.	70
DMÖ-Patienten mit okulärer Hypertension (und ausreichender Drucksenkung mit topischer Therapie) kommen für die Therapie mit DEX-Implantat infrage.	89
Sofern DMÖ-Patienten unter DEX-Implantat eine Druckerhöhung unter 25 mmHg zeigen, können topische Drucksenker (Mono- oder Kombitherapie) eingesetzt werden.	96
Sofern DMÖ-Patienten unter DEX-Implantat eine Druckerhöhung über 25 mmHg zeigen, können topische Drucksenker (Kombitherapie) eingesetzt oder die Patienten sollten an einen Glaukomspezialisten verwiesen werden.	100
Sofern DMÖ-Patienten unter DEX-Implantat eine Druckerhöhung über 30 mmHg zeigen, können topische Drucksenker (Kombitherapie) eingesetzt oder die Patienten sollten an einen Glaukomspezialisten verwiesen werden.	89
Die topische Gabe von Steroiden sollte vor dem Einsatz mit DEX-Implantat prinzipiell erfolgen, um mögliche Responder zu erkennen (Konsens: 77,77% stimmten nicht zu).	22
Bei DMÖ-Patienten mit fortgeschrittener Linsentrübung oder bereits geplanter Katarakt-OP, könnte der Einsatz von DEX-Implantat angezeigt sein.	100
Behandlungsdaten zu DEX-Implantat über einen Zeitraum von 3 Jahren (MEAD-Studie) zeigen, dass bei der Hälfte aller phaken Patienten eine Entstehung oder Verschlechterung einer Katarakt zu verzeichnen ist.	100
Im Vergleich zu anderen intravitreal verwendeten Steroiden hat DEX die beste Verträglichkeit.	85

► **Tab. 6** Delphi-Umfrage: Die Therapiebelastung durch DMÖ für den Patienten und Angehörige.

Aussagen 58–72	Zustimmung (%)
Hohe Anzahl an Arztbesuchen aufgrund von engen Kontrollintervallen unter Anti-VEGF-Therapie belastet Patienten und mindert die Lebensqualität.	96
Anzahl an Arztbesuchen aufgrund der festgelegten Injektionsintervalle bei Anti-VEGF-Therapie belastet Patienten und mindert die Lebensqualität.	100
Berufstätige sind durch Fehlzeiten bei der Arbeit besonders belastet.	100
Eine hohe Anzahl an Arztbesuchen unter Anti-VEGF (Kontrollen, Injektionen) belastet auch Angehörige.	100
Das Monitoring-Intervall im 1. Jahr der Anti-VEGF-Therapie sollte i. d. R. monatlich sein.	89
Das Monitoring-Intervall bei DEX im 1. Jahr soll i. d. R. alle 6–8 Wochen sein.	85
Sofern Patienten stabil bleiben, erfolgt das Monitoring im Abstand von 4–8 Wochen.	89
Die Injektionszahl pro Jahr beträgt bei VEGF-Hemmern ca. 6–8.	96
Die Injektionszahl pro Jahr beträgt bei DEX-Implantat ca. 2–3.	92
Die Mehrzahl der Patienten empfindet emotionalen Stress vor einer IVOM.	93
Eine hohe Anzahl an Arztbesuchen aufgrund enger Injektions- und Kontrollintervalle mindert die Compliance des Patienten und die Adhärenz an eine Therapie.	85
Die relativ fixen Termine unter Therapie mit DEX-Implantat können die Lebensqualität des Patienten verbessern.	89
Größere Behandlungs- und Kontrollintervalle bei einer Therapie mit DEX-Implantat reduzieren die behandlungsbedingten negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patienten und Angehörigen (im Vergleich zu VEGF-Hemmern).	100
Die größeren Behandlungsintervalle unter der Therapie mit DEX-Implantat sind besser in den klinischen Praxisabläufen der behandelnden Einrichtungen umzusetzen.	89
DEX-Implantat ist Therapie der ersten Wahl bei Patienten, denen häufige Injektionen und Kontrolltermine Probleme bereiten.	96

Weniger als die Hälfte der Befragten (44%) gehen von einem Nichtansprechen der Therapie mit VEGF-Hemmern aus, wenn der Visus eines Patienten sich nach 3-maliger monatlicher Injektion lediglich um bis zu 5 Buchstaben (1 ETDRS-Zeile) gegenüber dem Ausgangswert verbessert hat. Die Experten unterschieden

bei der Visusbeurteilung über einen Therapiezeitraum von 6 Monaten zusätzlich zwischen Patienten mit besserem (≥ 69 ETDRS-Buchstaben bzw. 20/50 Snellen-Äquivalent) und schlechterem Ausgangsvisus (< 69 ETDRS-Buchstaben bzw. 20/50 Snellen-Äquivalent), basierend auf der Definition aus der Protocol-T-Studie 30.



► **Abb. 1** Behandlungsalgorithmus zur Therapie von DMÖ mit fovealer Beteiligung. Legende: Der hier vorgestellte Algorithmus entspricht den Ergebnissen des Delphi-Prozesses und weicht u. U. von den Empfehlungen der Fachgesellschaft ab. (Für DEX-Implantat: Off-Label-Use, sofern das Intervall bis zur Wiederholungsbehandlung weniger als ungefähr 6 Monate beträgt).

Von einem Nichtansprechen der Therapie mit VEGF-Hemmern gehen 71% der Befragten aus, wenn sich die Morphologie der Netzhaut nach 6-maliger monatlicher Injektion im OCT nicht um $\geq 20\%$ verbessert hat. Auch die Experten waren sich über diesen Zielwert und Zeitraum einig.

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie hielten etwas mehr als die Hälfte der Befragten die absolute Reduktion der Netzhautdicke für relevanter als die relative Reduktion (58%). Die klinischen Experten hingegen bewerteten die relative Reduktion einstimmig als relevanter.

Das DEX-Implantat kann vor allem bei Patienten mit lang bestehendem Ödem, z. B. mit massiven harten Exsudaten, eingesetzt werden.

Ferner können auch Patienten mit arteriell-thromboembolischen Ereignissen (arterial thromboembolic events, ATE), also kardiovaskulär vorerkrankte Patienten bzw. Patienten mit Apoplex oder Myokardinfarkt in der rezenteren Vorgeschichte, von der Therapie mit dem DEX-Implantat profitieren. Es bestand Konsens, dass DMÖ-Patienten, die eine Anti-VEGF-Therapie erhalten sollen,

sorgfältig hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Vorerkrankungen zu befragen sind. Allerdings würden nur etwas mehr als 70% der Befragten die Therapie mit VEGF-Hemmern beenden, sofern unter der Therapie ein kardiovaskuläres Ereignis auftritt. Auch in der Expertenrunde herrschte über den Abbruch der Therapie keine einheitliche Meinung. Aufgrund der derzeitigen Datenlage sei es schwierig, ein solches Ereignis mit der Verwendung der VEGF-Hemmer in Verbindung zu bringen, da schon der Grunderkrankung ein entscheidender Anteil an kardiovaskulären Komplikationen zugeschrieben werden müsse. Die Auswirkung eines kardiovaskulären Ereignisses sei aber derart bedeutsam, dass 3 Experten die Therapie auf jeden Fall sofort beenden würden. Auch das Risiko einer Weiterbehandlung solcher Patienten und mögliche haftungsrechtliche Konsequenzen sollten bedacht werden. Die Experten stimmten überein, dass die Therapie mit VEGF-Hemmern nach einem kardiovaskulären Ereignis in jedem Fall zu überdenken und möglicherweise zu beenden ist (► **Tab. 5**).

Außerdem steht mit dem DEX-Implantat eine gangbare Alternative für eine frühe DMÖ-Behandlung von weiteren Patienten-

gruppen zur Verfügung: Die Teilnehmer der Umfrage sowie die Expertenrunde sehen das DEX-Implantat als sinnvolle initiale Therapie bei pseudophaken Patienten. Auch der Einsatz von DEX-Implantat bei DMÖ-Patienten mit fortgeschrittener Linsentrübung oder bereits geplanter Kataraktoperation wurde im Rahmen der Umfrage und von der Expertenrunde einstimmig befürwortet.

Ferner ist das DEX-Implantat eine wertvolle Alternative bei der Behandlung von Patienten, die nicht willens oder in der Lage sind, enge Injektionsintervalle unter Anti-VEGF-Therapie einzuhalten, aber eine wohnortnahe augenärztliche Anbindung haben und Kontrollen wahrnehmen können.

Das DEX-Implantat als Therapie der ersten Wahl für vitrektomierte Augen unterstützten nur 67% der Delphi-Teilnehmer. Die Experten hingegen sprachen sich einstimmig für den Einsatz bei vitrektomierten Patienten aus, zumal eine aktuelle Studie an 186 vitrektomierten Augen die Wirksamkeit und Sicherheit bei dieser Anwendung bestätigt [31].

Lediglich 30% der Befragten hielten die Behandlung des DMÖ mit einem DEX-Implantat in festgelegten Abständen von ungefähr 6 Monaten (gemäß der Vorgabe der Zulassung) für sinnvoll. Die klinischen Experten sprachen sich gegen festgelegte Therapieabstände aus, kürzere (Off-Label-Use, sofern das Behandlungsintervall weniger als ungefähr 6 Monate beträgt) oder längere Intervalle sollten bei Bedarf gewählt werden können.

Neben Visus und Netzhautdicke spielte für die Experten auch der Augeninnendruck (IOD) eine wichtige Rolle. In der Umfrage sowie bei den Experten bestand ein Konsens, 4–8-wöchige Kontrollintervalle zu etablieren. In dieser Zeit könne auch festgestellt werden, ob ein Patient mit einem erhöhten IOD reagiert. Bei Verdacht auf „Steroid Response“ kann eine frühere Kontrolle sinnvoll sein. Auch in Hinsicht auf „Late Steroid Responder“ sind bei einer Langzeittherapie diese Kontrollintervalle einzuhalten.

Bei beidseitigem DMÖ waren nur 45% aller Befragten der Meinung, dass beide IVOM-Behandlungen (IVOM: intravitreale operative Medikamenteneingabe) auch am selben Tag erfolgen können. Dagegen hielten 31% einen Zeitabstand von 15–30 Tagen zwischen den Behandlungen für sinnvoll, 48% wollten bei einer Erstbehandlung zunächst das Ergebnis der Therapie am 1. Auge abwarten. Die Experten sprachen sich einstimmig gegen die Behandlung beider Augen am selben Tag aus. Vier Experten erachteten ein Intervall von 1 Woche zwischen den Behandlungen für sinnvoll, da nach dieser Zeit das Risiko einer Infektion aufgrund des 1. Eingriffs gering ist. Ein Experte sprach sich für einen Abstand von 4–8 Wochen aus, da es innerhalb dieser Zeit noch zu Erhöhungen des IOD kommen könnte, die in Einzelfällen nicht immer medikamentös kontrollierbar seien.

Der Einsatz von DEX-Implantat in Kombination mit anderen Therapieoptionen

Eine Zusammenfassung der abgefragten Aussagen und Zustimmungswerte der Umfrageteilnehmer findet sich in ► **Tab. 4**.

Im Rahmen der Umfrage hielten 70% eine Behandlung mit DEX-Implantat in Verbindung mit einer panretinalen Laserflächenkoagulation (PRP) bei Patienten mit DMÖ und einer proliferativen DR für angezeigt. 74% der Befragten empfanden die Gabe des DEX-Implantats in Kombination mit Laser sinnvoll, und zwar bei Patienten mit ausgeprägtem, zentrumsnahem MÖ, die zuvor

nicht vollständig auf das DEX-Implantat angesprochen haben. Die Expertenrunde unterstützte einstimmig diese Aussagen, wobei die Datenlage derzeit noch mangelhaft ist und in Zukunft zusätzliche Daten zur Kombination des DEX-Implantats mit VEGF-Hemmern, PRP und Laserkoagulation generiert werden müssen.

Aussagen zur Sicherheit von DMÖ-Therapien

Die Zustimmung zu den Aussagen zur Sicherheit von DMÖ-Therapien sind in ► **Tab. 5** gelistet.

Die Sicherheitsaspekte der Anti-VEGF-Therapien sind bereits im Abschnitt „Behandlung von DMÖ mit DEX-Implantat“ behandelt. Für DMÖ-Patienten, die gleichzeitig an einem Glaukom leiden, erwägen immerhin 70% der Befragten die Verwendung von Kortikosteroiden im Allgemeinen, wenn eine alternative Therapie nicht erfolgreich war. Alle Experten würden eine solche Anwendung erwägen. Obwohl Glaukomexperten prinzipiell von einer Verwendung abraten [32], könnten vor allem Patienten mit lang bestehendem Ödem, z. B. mit massiven harten Exsudaten, von einer solchen Therapie profitieren. Wichtig hierbei sei eine engmaschige IOD-Kontrolle zunächst etwa im wöchentlichen Abstand. Allerdings müsse man die Anwendung von Kortikosteroiden bei Patienten, bei denen im OCT ein Nachweis von glaukombedingten morphologischen Veränderungen wie Reduktion der Nervenfaserschicht und/oder der Papille sichtbar sind, stark überdenken und dann individuell entscheiden.

Es bestand Konsens über die Möglichkeit der Anwendung des DEX-Implantats bei Patienten mit okulärer Hypertension und ausreichender Drucksenkung mit einer topischen Therapie. Auch der Einsatz von topischen Drucksenkern bei Patienten, die mit einer Druckerhöhung auf die Verwendung von DEX-Implantat reagieren, ist unstrittig.

Ob die Gabe von topischen Kortikosteroiden zum Zweck der Identifizierung möglicher Responder eben diese Responder auch generiert, ist nicht mit Daten belegt. Allerdings ist dokumentiert, dass eine IOD-Erhöhung nach topischer Applikation von Kortikosteroiden nicht prädiktiv für eine Erhöhung bei nachfolgender periokulärer Gabe war [33].

Die Entstehung oder Verschlechterung einer Katarakt unter Langzeittherapie mit dem DEX-Implantat sind bekannt [21].

Die Therapiebelastung durch IVOM bei DMÖ für den Patienten und für Angehörige

Zu allen Aussagen über die Belastung von DMÖ-Patienten und Angehörigen (► **Tab. 6**) bestand Konsens in der Umfrage und bei den Experten.

Behandlungsschema für die Therapie des DMÖ mit symptomatischer fovealer Beteiligung

Basierend auf den Umfrageergebnissen und der Diskussion wurde ein Behandlungsalgorithmus für das DMÖ mit symptomatischer fovealer Beteiligung erarbeitet. Es bestand Konsens, dass ein Schema, das nur VEGF-Hemmer als Therapie der ersten Wahl beinhaltet, den komplexen Anforderungen der klinischen Praxis nicht gerecht werde. Als Therapie der ersten Wahl sollte zusätzlich das DEX-Implantat bei bestimmten Patientengruppen in Betracht gezogen werden (► **Abb. 1**).

Ob die Anfangstherapie angesprochen habe, sollte nach 6 Monaten geprüft werden. Sofern Patienten zunächst mit VEGF-Hemmern behandelt werden, könne in diesem Zeitraum auf eine weitere Anti-VEGF-Therapie oder das DEX-Implantat gewechselt werden, falls sich ab 3 monatlichen Injektionen kein Behandlungserfolg (definiert als Visusgewinn von mehr als 5 ETDRS-Buchstaben oder Reduktion der zentralen Netzhautdicke um mindestens 20% gegenüber dem Ausgangswert) einstelle. Je nach Ergebnis wird dann die Therapie fortgeführt oder auf die jeweils andere Substanzgruppe gewechselt. Sollte das DMÖ auch unter der Alternativtherapie nach weiteren 3–6 Monaten nicht ansprechen, stehen noch das Fluocinolon-Implantat sowie die Kombinationstherapie aus einem VEGF-Hemmer und dem DEX-Implantat zur Verfügung.

Die Behandlung in Kombination mit Laser wurde nicht ins Schema aufgenommen, da die Ergebnisse klinischer Studien keinen Mehrwert gegenüber der reinen intravitrealen Therapie darstellen konnten [34, 35]. Die Entscheidung über den zusätzlichen Einsatz sollte daher zu jeder Zeit möglich und eine individuelle Entscheidung des behandelnden Ophthalmologen bleiben.

Eine PRP kann bei schwerer nicht proliferativer diabetischer Retinopathie, ausgeprägten Ischämiearealen sowie beim Vorhandensein von peripheren Proliferationen angewandt werden.

Jedenfalls herrschte unter den Retinaexperten Einigkeit darüber, dass der Einsatz eines Lasers bei gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden im Allgemeinen nicht zu empfehlen ist, da dies zu einer verzögerten Abheilung der Laserherde führen könne.

Beim MÖ mit traktiver Komponente sollte eine operative Intervention erwogen werden. Diese Option wurde ebenfalls nicht in das Schema aufgenommen, da sie zu jedem Zeitpunkt der medikamentösen Therapie – je nach medizinischer Notwendigkeit – indiziert sein kann.

Diskussion

Die optimale DMÖ-Therapie bleibt eine große Herausforderung im klinischen Alltag. Obwohl sich die Therapie mit Einführung der VEGF-Hemmer deutlich verbessert hat, gibt es immer noch einen signifikanten Anteil von Patienten, der auf diese Behandlung unzureichend anspricht [26, 36–38].

Eine Analyse der Protocol-I-Daten hat bspw. gezeigt, dass nach 3 Injektionen mit Ranibizumab in einem Zeitraum von 12 Wochen immerhin 39,7% der Patienten unzureichend angesprochen hatten (Visusverbesserung < 5 ETDRS-Buchstaben) und im weiteren Verlauf von bis zu 3 Jahren 34,2% der Gesamtpopulation keine Verbesserung von > 5 ETDRS-Buchstaben erreichen konnten. Nach 3 Jahren hatten immer noch 53,3% der Patienten – bei einer anfänglichen Visusverbesserung von < 5 ETDRS-Buchstaben nach 3-maliger Injektion – einen Gewinn von < 5 ETDRS-Buchstaben. Zudem hatten von den Patienten mit initialem Visusgewinn ≥ 10 ETDRS-Buchstaben 17,6% der Fälle nach 3 Jahren nur noch eine Gesamtverbesserung von < 5 ETDRS-Buchstaben aufzuweisen [39].

Die kürzlich berichteten Analyseergebnisse der Protocol-T-Studie zeigten im Fall von Ranibizumab und Aflibercept, dass immerhin 47 bzw. 42% aller Patienten mit einem anfänglichen Gewinn von < 5 ETDRS-Buchstaben nach 3 monatlichen Injektionen im 2-

Jahres-Zeitraum durch weitere Injektionen – teils in Kombination mit Laser – noch einen gesamten Visusanstieg von mindestens 10 ETDRS-Buchstaben erreichten. Allerdings waren die erreichten medianen Visuswerte mit je 20/25 und 20/32 weniger gut. In der Umkehr wurde auch eine Abnahme des anfänglichen Therapieerfolgs bei manchen Patienten beobachtet: Von den Patienten unter Ranibizumab bzw. Aflibercept mit einem Visusanstieg von mindestens 10 Buchstaben nach 3 Injektionen hatten nach 2 Jahren Therapie 6 bzw. 9% nur noch einen Gewinn von < 5 ETDRS-Buchstaben und 17 bzw. 11% nur noch einen Gewinn von 5–9 ETDRS-Buchstaben [40].

In der aktuellsten deutschen Empfehlung ist das DEX-Implantat ausschließlich als Mittel der zweiten Wahl eingestuft. Als Grundlage dienen hier nur die Ergebnisse der Zulassungsstudien [4, 16].

Auch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) für die Prävention und Therapie von Diabetes empfiehlt bei DMÖ mit fovealer Beteiligung den Einsatz von intravitrealen Steroiden im Allgemeinen nur bei Patienten mit ausbleibendem oder nicht adäquatem Ansprechen der Anti-VEGF-Therapie [4].

Inzwischen stehen Datenauswertungen aus der klinischen Praxis zur Verfügung. Die Datenqualität ist oft nicht vergleichbar mit prospektiven klinischen Prüfungen, Patienten werden im klinischen Alltag nicht so konsequent aufgeklärt und geführt. Hieraus resultiert oftmals eine geringere Therapietreue. Trotzdem sind solche Daten ein Abbild der klinischen Praxis, in der Ärzte eine für ihren Patienten individualisierte Therapieentscheidung treffen.

Basierend auf solchen zusätzlichen Daten geht daher die aktuelle Empfehlung der EURETINA zur Verwendung von DEX-Implantat über den reinen Einsatz bei therapierefraktären DMÖ-Patienten hinaus [8].

Die nun durchgeführte Delphi-Befragung sowie die anschließende Bewertung durch eine Konsensgruppe aus Retinaexperten berücksichtigen auch solche Daten.

Die Hemmung von VEGF als alleinige Maßnahme beim DMÖ scheint nicht auszureichen, um die Entzündungsreaktionen einzudämmen, da weitere Faktoren die Störung der Blut-Retina-Schranke maßgeblich beeinflussen [41]. Durch die alternative Therapie mit Kortikosteroiden ist man in der Lage, viele der pathogenetischen Abläufe des DMÖ zu modulieren.

Die Wirkung von Kortikosteroiden im Allgemeinen auf die beim DMÖ auftretenden Exsudate ist derzeit noch nicht ausführlich untersucht. Der Effekt von Ranibizumab auf die Verringerung der Exsudatfläche über einen Zeitraum von 2 Jahren wurde als graduell beschrieben [42]. Derzeit liegen keine direkten Vergleichsstudien vor, die eine Resolution von Exsudaten unter Therapie mit VEGF-Hemmern bzw. Kortikosteroiden dokumentieren.

Sofern ein Patient auf die Therapie mit VEGF-Hemmern nicht oder nur unzureichend anspricht, kann spätestens nach 6 Monaten auf das DEX-Implantat umgestellt werden. Dies deckt sich mit den Empfehlungen der EURETINA sowie weiteren aktuellen internationalen Veröffentlichungen [43–46].

Als maßgeblich für diese Entscheidung für ein Ansprechen der Therapie wurde ein Visusgewinn ≥ 5 ETDRS-Buchstaben bzw. eine Reduktion der zentralen Netzhautdicke um $\geq 20\%$ vom Ausgangswert angesehen. Diese – aktuell in der Diskussion verwendeten –

► **Tab. 7** Definitionen von „Nichtansprechen“ von VEGF-Hemmern basierend auf Visus und Netzhautdicke.

Quelle	Änderung Visus	Änderung Netzhautdicke
Giovannini et al. 2018 [45]	Verbesserung ≤ 5 ETDRS-Buchstaben nach 6 monatlichen Injektionen	keine Reduktion laut morphologischen Kriterien im OCT nach 6 monatlichen Injektionen
Bandello et al. 2016 [46]	keine Verbesserung nach 3 monatlichen Injektionen	keine Reduktion nach 3 monatlichen Injektionen
Regillo et al. 2017 [44]	bestkorrigierter Visus $< 20/40$ nach 3–6 monatlichen Injektionen	$< 50\%$ Reduktion der zusätzlichen (excess) Makuladicke nach 3–4 monatlichen Injektionen
DOG-Stellungnahme 2013 [16]	weiterer Visusverlust oder Visus unter 0,05 nach 3 monatlichen Therapien	keine relevante Veränderung des Netzhautödems nach 3 monatlichen Therapien ($< 10\%$ der absoluten Netzhautdicke)
EURETINA-Empfehlungen 2017 [8]	individuelles Ansprechen des Patienten nach 3–6 monatlichen Injektionen	individuelles Ansprechen des Patienten nach 3–6 monatlichen Injektionen
Bressler et al. 2016 [38]	< 10 ETDRS-Buchstaben nach 6 monatlichen Therapien	$< 10\%$ Reduktion nach 6 monatlichen Therapien
Ashraf et al. 2016 [43]	< 5 ETDRS-Buchstaben nach 6 monatlichen Therapien	$< 10\%$ Reduktion nach 6 monatlichen Therapien

Werte für die relative Reduktion der zentralen Netzhautdicke wurde im Rahmen klinischer Studien als Wirksamkeitsparameter definiert [47] und außerdem für weitergehende Auswertungen der Protocol-I-Studie eingesetzt [39].

Die Expertengruppe einigte sich auf den gewählten Visusschwellenwert von < 5 ETDRS-Buchstaben für ein Nichtansprechen, der auf Daten der verfügbaren klinischen Studien basiert. Hinsichtlich des vorgeschlagenen Schwellenwerts für die Reduktion der Netzhautdicke konnte keine Einigkeit erzielt werden; diese besteht auch nicht in der Literatur [8, 16, 38, 43–46] (► **Tab. 7**).

Die relativ häufige Applikation von zugelassenen VEGF-Hemmern ist mit hohen Kosten und einer großen Belastung für den Patienten verbunden [48]. Die Verwendung von Depotpräparaten ermöglicht größere Abstände zwischen den Injektionen, was die Kosten im Vergleich zu anderen zugelassenen Therapieoptionen reduzieren und die Patienten hinsichtlich der Therapiebelastung entlasten könnte. Vor allem mit dem DEX-Implantat steht eine gangbare Alternative zur frühen DMÖ-Behandlung zur Verfügung, wenn Patienten nicht willens oder in der Lage sind, die engen Intervalle der Anti-VEGF-Therapie einzuhalten. Es muss aber gerade bei diesen Patienten darauf geachtet werden, dass eine wohnortnahe augenärztliche Anbindung gewährleistet ist, um Druckentgleisungen frühzeitig erfassen zu können. Bei festgelegten Kontrollintervallen von 4–8 Wochen kann die Anwendung des DEX-Implantats individuell erfolgen, das Intervall von ungefähr 6 Monaten zwischen den einzelnen Injektionen sollte auf ärztliche Entscheidung flexibler gestaltet werden (Off-Label-Use, sofern das Intervall weniger als ungefähr 6 Monate beträgt). Als Parameter für diese Entscheidung gelten neben Visus und Netzhautdicke auch der IOD.

Die Ergebnisse randomisierter prospektiver Studien zeigen, dass das DEX-Implantat sich als Ersttherapie bei pseudophaken Patienten eignet sowie im präoperativen Intervall für Patienten, die für eine Kataraktoperation vorgesehen sind [21]. Auch vitrektomierte Patienten eignen sich für eine Therapie mit DEX-Implantat [49].

Viele Diabetiker haben eine bedeutende Zahl an Begleiterkrankungen, vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen. In den Zulassungsstudien der VEGF-Hemmer waren daher Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Vorgeschichte ausgeschlossen. Der Einfluss von VEGF-Hemmern auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen ist noch nicht abschließend geklärt. Eine aktuelle Metaanalyse verfügbarer Sicherheitsdaten legt aber nahe, dass ein grundsätzlicher Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden sollte [50]. Daher könnte bei Patienten, die vor Beginn, aber auch unter der Therapie mit VEGF-Hemmern über kardiovaskuläre Ereignisse berichten, die Anwendung des DEX-Implantats eine sinnvolle Alternative sein.

Die Verwendung des Grenzwertes von $300 \mu\text{m}$ für die Netzhautdicke zur Diagnose des klinisch signifikanten DMÖ scheint nicht ausreichend genau zu sein. Zumindest den falsch positiven OCT-Ergebnissen liegen meistens Fälle zugrunde, die ein noch nicht detektierbares subklinisches DMÖ haben, aber trotzdem ein erhöhtes Progressionsrisiko aufweisen [51]. Nach der klinischen Erfahrung aller Mitglieder der Konsensgruppe ist die relative Reduktion der Netzhautdicke für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie relevanter als die absolute.

Sofern DMÖ-Patienten mit erhöhtem IOD auf die Anti-VEGF-Therapie nur unzureichend ansprechen, ist eine Therapie mittels DEX-Implantat möglich, solange sich der IOD medikamentös gut einstellen lässt. Bei Patienten mit Glaukom sollte zunächst eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt stattfinden, evtl. kann auch ein Glaukomspezialist zu Rate gezogen werden.

Die deutschen Leitlinien beschreiben bei der Anwendung von Kortikosteroiden (auch bei Applikation am Auge) einen Anstieg des IOD um bis zu 15 mmHg bei 30% der Patienten, bei 5% der Patienten kann der Druck sogar um mehr als 15 mmHg ansteigen [52]. Allerdings ist die Verwendung von Kortikosteroiden beim Glaukumpatienten insgesamt nicht unüblich. In der 4. Ausgabe der Empfehlungen der European Glaucoma Society (EGS) aus dem Jahr 2014 wird die Verwendung von topischen Kortikosteroiden nach Lasertrabekuloplastik und Laseriridoplastik für 4–7 Tage nach dem Eingriff empfohlen, nach einer Zyklphotokoagulation

sogar bis zu 3 Wochen. Als Risikofaktoren für eine akute oder chronische IOD-Erhöhung aufgrund der Gabe von intravitreal applizierten Kortikosteroiden gelten das primäre Offenwinkelglaukom (POAG), eine familiäre Vorbelastung, Diabetes, eine Myopie, die rheumatoide Arthritis sowie das zunehmende Alter. Das Risiko der Erhöhung ist korrelierbar mit der chemischen Struktur des Kortikosteroids, der Dosis und Anwendungsfrequenz sowie der Therapiegesamtdauer [53].

Schlussfolgerungen

Die hier präsentierten Erkenntnisse und Aussagen können als Anregung und Vorschlag zunächst für die Einschätzung eines Ansprechens auf eine Therapiestrategie dienen und ferner für die klinische Verwendung von DEX-Implantat bei DMÖ-Patienten herangezogen werden. Ein umfassender internistischer Ansatz beim Management von DMÖ und DM ist wünschenswert.

Danksagung

Für die Unterstützung beim Medical Writing danken wir Frau Dr. Patricia Buchholz, Karlsruhe.

Interessenkonflikt

B: Teilnahme an Beratungsgremien von Firmen, F: Forschungsunterstützung erhalten von Firmen, V: Vortragshonorare erhalten von Firmen. *Augustin AJ*: B: Alimera, Allergan; F: Alimera, Allergan, Novartis, Bayer; V: Alimera, Allergan. *Feltgen NJ*: B: Roche Pharma, Novartis Pharma, Alimera Science; F: Bayer Healthcare, Roche Pharma, Novartis Pharma, Allergan; V: Heidelberg Ing, Allergan, Novartis Pharma, Bayer Healthcare. *Haritoglu C*: B: Allergan, Novartis; V: Allergan, Bayer, Novartis, Alimera. *Hoerauf H*: B: Bayer, Alimera, Thrombogenics, Alcon/Novartis, Allergan; F: Bayer, Heidelberg Engineering, Carl Zeiss Meditec, Roche/Genentech, Ophthotech, Lutronic, Regeneron, Boehringer Ingelheim, Bioeq/Formycon, Alcon/Novartis, Allergan; V: Bayer, Heidelberg Engineering, Alimera, Alcon/Novartis, TheaPharma, Thrombogenics und Allergan. *Maier M*: F: Novartis, Bayer, Roche (klinische Studien); V: Allergan, Bayer, Novartis, Heidelberg Engineering, Zeiss. *Mardin C*: B: Allergan, Heidelberg Engineering; F: Heidelberg Engineering; V: Heidelberg Engineering, Novartis, Bayer, Allergan. *Schargus M*: B: Allergan; V: Allergan, Novartis.

Literatur

- [1] Klein R, Knudtson MD, Lee KE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008; 115: 1859–1868. doi:10.1016/j.ophtha.2008.08.023
- [2] Paulus YM, Gariano RF. Diabetic retinopathy: a growing concern in an ageing population. *Geriatrics* 2009; 64: 16–20
- [3] Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015; 2: 17. doi:10.1186/s40662-015-0026-2
- [4] Schorr SG, Hammes U, Müller UA et al. The prevention and treatment of retinal complication in diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 816–823. doi:10.3238/arztebl.2016.0816
- [5] Falcão M, Falcão-Reis F, Rocha-Sousa A. Diabetic retinopathy: understanding pathologic angiogenesis and exploring its treatment options. *Open Circ Vasc J* 2010; 3: 30–42. doi:10.2174/1874382601003010030
- [6] Khan AA, Rahmani AH, Aldebasi YH. Diabetic retinopathy: recent updates on different biomarkers and some therapeutic agents. *Curr Diabetes Rev* 2018; 14: 523–533. doi:10.2174/1573399813666170915133253
- [7] Schwartz SG, Scott IU, Stewart MW et al. Update on corticosteroids for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 1723–1730. doi:10.2147/OPHT.S115546
- [8] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237: 185–222. doi:10.1159/000458539
- [9] Sun JK, Lin MM, Lammer J et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1309–1316. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.2350
- [10] Shin HJ, Lee SH, Chung H et al. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 61–70. doi:10.1007/s00417-011-1774-x
- [11] Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 914–920. doi:10.1016/j.ophtha.2008.12.039
- [12] Gerendas BS, Waldenstein SM, Simander C et al. Three-dimensional automated choroidal volume assessment on standard spectral-domain optical coherence tomography and correlation with the level of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 1039–1048. doi:10.1016/j.ajo.2014.08.001
- [13] [Anonymous]. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796–1806
- [14] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Scott IU, Edwards AR, Beck RW et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114: 1860–1867. doi:10.1016/j.ophtha.2007.05.062
- [15] European Medicines Agency. CHMP Post-authorization summary of positive opinion on Lucentis. Published 21.10.2010. Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-lucentis_en-2.pdf; Stand: 28.11.2017
- [16] Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Therapie der Diabetischen Makulopathie. *Ophthalmologie* 2013; 110: 568–588
- [17] Allergan Pharmaceuticals Ireland. OZURDEX 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Im Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001140/WC500095499.pdf; Stand: 12.12.2017
- [18] Alimera Sciences Limited. Fachinformation: ILUVIEN 190 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator. Im Internet: https://www.gelbeliste.de/produkte/ILUVIEN-190-Mikrogramm-intravitreales-Implantat-im-Applikator_816248/fachinformation; Stand: 20.08.2018
- [19] Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM et al. Therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120: 2013–2022. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.034
- [20] Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015; 122: 2044–2052. doi:10.1016/j.ophtha.2015.06.017
- [21] Boyer S, Yoon YH, Belfort R et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1904–1914. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.024

- [22] Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A et al. Sustained delivery of fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119: 2125–2132. doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.030
- [23] VanderBeek BL, Shah N, Parikh PC et al. Trends in the care of diabetic macular edema: analysis of a national cohort. *PLoS One* 2016; 11: e0149450. doi:10.1371/journal.pone.0149450
- [24] Avitabile T, Azzolini C, Bandello F et al. Aflibercept in the treatment of diabetic macular edema: a review and consensus paper. *Eur J Ophthalmol* 2017; 27: 627–639. doi:10.5301/ejo.5001053
- [25] Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010; 117: 2146–2151. doi:10.1016/j.ophtha.2010.08.016
- [26] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615–625. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.031
- [27] Blinder KJ, Dugel PU, Chen S et al. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO Study Report). *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 393–401. doi:10.2147/OPTH.S128509
- [28] Augustin AJ. Treatment of diabetic macular oedema – clinical trial findings and real-world outcomes data. *European Ophthalmic Review* 2016; 10: 31–38. doi:10.17925/EOR.2016.10.01.31
- [29] Ziemssen F, Lemmen K, Bertram B et al. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetische Retinopathie. *Ophthalmologie* 2016; 11: 623–638
- [30] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193–1203. doi:10.1056/NEJMoa1414264
- [31] Rezkallah A, Malclès A, Dot C et al. Evaluation of efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implants of vitrectomized and nonvitrectomized eyes in a real-world study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018; 34: 596–602. doi:10.1089/jop.2018.0007
- [32] Goñi FJ, Stalmans I, Denis P et al. Elevated intraocular pressure after intravitreal steroid injection in diabetic macular edema: monitoring and management. *Ophthalmol Ther* 2016; 5: 47–61. doi:10.1007/s40123-016-0052-8
- [33] Phulke S, Kaushik S, Kaur S et al. Steroid-induced glaucoma: an avoidable irreversible blindness. *J Curr Glaucoma Prac* 2017; 11: 67–72. doi:10.5005/jp-journals-10028-1226
- [34] Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG et al.; RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014; 121: 1045–1053. doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.041
- [35] Bressler SB, Glassman AR, Almkhatar T et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Five-year outcomes of ranibizumab with prompt or deferred laser versus laser or triamcinolone plus deferred ranibizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2016; 164: 57–68. doi:10.1016/j.ajo.2015.12.025
- [36] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from a phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119: 789–801. doi:10.1016/j.ophtha.2011.12.039
- [37] Dugel P, Hillenkamp J, Sivaprasad S et al. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 1103–1110. doi:10.2147/OPTH.S100764
- [38] Bressler SB, Ayala AR, Bressler NM et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. for the DRCR Network: Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 278–285. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.5346
- [39] Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM et al. Early and Long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of the Protocol I data. *Am J Ophthalmol* 2016; 172: 72–79. doi:10.1016/j.ajo.2016.09.012
- [40] Bressler NM, Beaulieu WT, Maguire MG et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Early response to anti-vascular endothelial growth factor and two-year outcomes among eyes with diabetic macular edema in Protocol T. *Am J Ophthalmol* 2018; 195: 93–100. doi:10.106/j.ajo.2018.07.030
- [41] Leal EC, Manivannan A, Hosoya K et al. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5157–5265. doi:10.1167/iovs.07-0112
- [42] Domalpally A, Ip MS, Ehrlich J. Effects of intravitreal ranibizumab on retinal hard exudate in diabetic macular edema: findings from the RIDE and RISE phase III clinical trials. *Ophthalmology* 2015; 122: 779–786. doi:10.1016/j.ophtha.2014.10.028
- [43] Ashraf M, Souka A, Adelman R. Predicting outcomes to anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in diabetic macular oedema: a review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 1596–1604. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308388
- [44] Regillo CD, Callanan DG, Do DV et al. Use of corticosteroids in the treatment of patients with diabetic macular edema who have a suboptimal response to anti-VEGF: recommendations of an expert panel. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017; 48: 291–301. doi:10.3928/23258160-20170329-03
- [45] Giovannini A, Parravano MC, Ricci F et al. Management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implants: expert recommendations using a Delphi-based approach. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29: 82–91. doi:10.1177/1120672118781236
- [46] Bandello F, Midena E, Menchini U et al. Recommendations for the appropriate management of diabetic macular edema: light on DME survey and consensus document by an expert panel. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26: 252–261. doi:10.5301/ejo.5000736
- [47] Massin P, Bandello F, Garweg JG et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399–2405. doi:10.2337/dc10-0493
- [48] Sivasaprad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 939–946. doi:10.2147/OPTH.S100168
- [49] Hattenbach LO, Kuhl-Hattenbach C, Springer C et al. Intravitreal dexamethasone implant for treatment of persistent postoperative macular edema after vitrectomy. *Ophthalmologie* 2016; 113: 581–588. doi:10.1007/s00347-016-0223-y
- [50] Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 21–29. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4070
- [51] Virgili G, Menchini F, Casazza G et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (1): CD008081. doi:10.1002/14651858.CD008081.pub3
- [52] Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Leitlinie Nr. 18: Systemische Medikamente mit Nebenwirkungen am Auge vom 23.12.2001. Im Internet: <http://augeninformatik.de/leit/leit18.htm>; Stand: 04.09.2019
- [53] The European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, vol. 4. Savona, Italy: PubliComm; 2014