

Ranibizumab bei diabetischem Makulaödem

Evaluation funktioneller und morphologischer Aspekte

Das diabetische Makulaödem (DMÖ) stellt eine häufige Komplikation bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) dar [1, 2, 3]. Hierbei kommt es durch hyperglykämische Veränderungen zu einer Störung der Blut-Retina-Schranke und konsekutiver Flüssigkeitseinlagerung in das neuroretinale Gewebe im Bereich der Makula [4]. In Deutschland zählt das DMÖ zu den häufigsten Ursachen für schwerwiegende Sehverschlechterung unter den Erwerbstätigen [5]. Grundlegender therapeutischer Ansatz, um das Risiko für das Auftreten und Voranschreiten diabetischer Fundusveränderungen zu vermeiden, ist eine bestmögliche Kontrolle des Blutzuckers sowie die Minimierung von begünstigenden Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie [5]. Zudem sind regelmäßige augenärztliche Kontrollen zur frühzeitigen Detektion und Intervention beim Auftreten therapiebedürftiger Veränderungen unerlässlich. Dennoch steigt mit der Dauer der DM-Erkrankung das Risiko für das Entstehen eines DMÖ signifikant an und kann, wenn die Fovea mitbetroffen ist, zu einer hochgradigen Minderung der Sehschärfe des betroffenen Auges führen [1, 2, 3]. Bei der zu erwartenden kontinuierlichen Zunahme der an DM erkrankten Menschen ist auch mit einer steigenden Inzidenz von Patienten mit DMÖ zu rechnen [1, 2, 3]. Eine optimale Therapie der Patienten mit DMÖ ist

deshalb von herausragender sozioökonomischer Bedeutung.

Die Pathogenese des DMÖ ist nicht vollständig geklärt [6]. Eine Vielzahl biochemischer Veränderungen führt zu Gefäßendothelschäden und zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke [7, 8, 9, 10, 11]. An deren Endstrecke steht die vermehrte Ausschüttung des „vascular endothelial growth factor A“ (VEGF-A), dem eine zentrale Rolle bei der Entstehung des DMÖ zugesprochen wird [7, 12, 13].

VEGF-Inhibitoren wie Bevacizumab, Ranibizumab oder Pegaptanib haben in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung in der Therapie vaskulärer Netzhauterkrankungen wie der choroidalen Neovaskularisation (CNV) bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) oder in der Behandlung der venösen retinalen Gefäßverschlüsse gewonnen. Auch beim DMÖ konnten Studien zeigen, dass durch die regelmäßige, mehrfache intravitreale Applikation des VEGF-Inhibitors Ranibizumab eine längerfristige Stabilisierung und Verbesserung der bestkorrigierten zentralen Sehschärfe („best-corrected visual acuity“; BCVA) erreicht werden kann, wobei bisher publizierte Erfahrungswerte über einen Zeitraum von etwa 2 Jahren vorliegen [4, 14, 15].

Als Folge dessen wurde Ranibizumab im Januar 2011 in Deutschland arzneimit-

telrechtlich als primäre Therapie bei Patienten mit Fovea-involvierendem DMÖ zugelassen.

Die derzeit verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die intravitreale Anti-VEGF-Therapie beim DMÖ mit Foveabeteiligung der Lasermonotherapie überlegen ist. Auch auf der Grundlage dieser Daten bewerten die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) in ihrer gemeinsamen Stellungnahme vom Dezember 2010 die Therapie mit VEGF-Inhibitoren beim DMÖ mit fovealer Beteiligung als erste therapeutische Option. DOG und BVA empfehlen hierbei entsprechend der Vorgaben des Herstellers (Novartis AG, Basel, Schweiz) zunächst eine Initiierungsphase mit 3 Injektionen im monatlichen Intervall, um dann den Behandlungserfolg zu evaluieren und unter Berücksichtigung der Befunde von Fundusuntersuchung, SD-OCT, Fluoreszeinangiographie (FLA) und des Visusverlaufs über eine Fortführung der Therapie zu entscheiden [16]. Bisher liegen jedoch nur wenig detaillierte Daten über das primäre Ansprechen auf diese initiale intravitreale Ranibizumab-

Lukas Reznicek und Sarah Cserhati haben gleichermaßen zu dieser Studie beigetragen.

Die Ergebnisse dieses Beitrags wurden auf dem DOG-Kongress 2012 präsentiert.

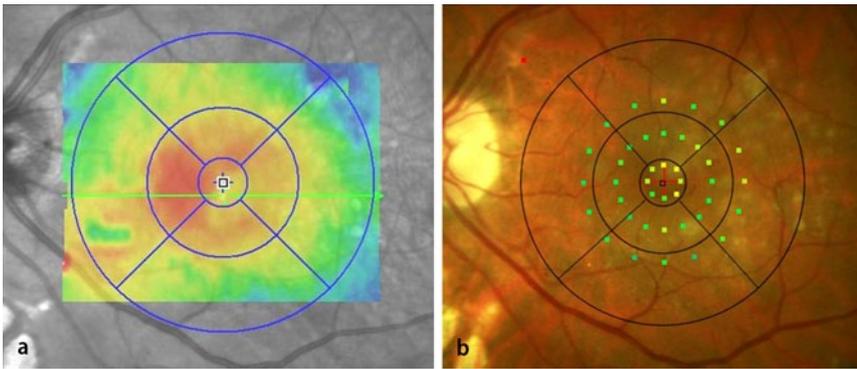


Abb. 1 ▲ a) 3D-Dickenkarte der OCT-Aufnahme mit b) analoger Unterteilung der mikroperimetrisch erfassten Netzhautsensitivität eines 74-jährigen Patienten mit diabetischem Makulaödem

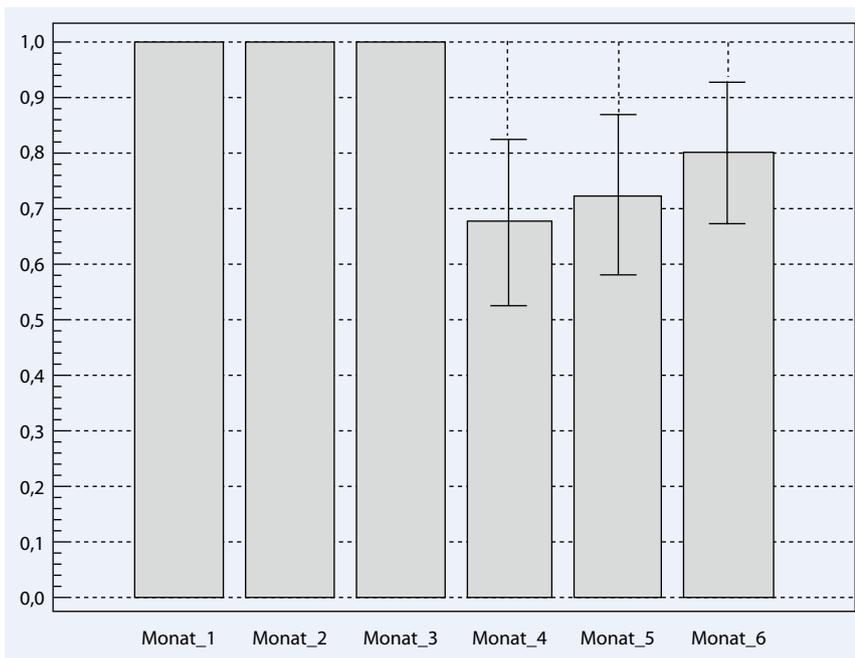


Abb. 2 ▲ Anzahl der durchschnittlich benötigten Ranibizumab-Injektionen pro Patient im zeitlichen Verlauf. In den Monaten 1 bis 3 (Initialtherapie) wurden alle Patienten in monatlichem Abstand im Rahmen der Initialtherapie mit Ranibizumab-Injektionen behandelt. Ab Monat 4 erfolgte die Behandlung „pro re nata“. y-Achse: Durchschnittliche Anzahl der Injektionen pro Patient mit abgebildeten 95%-Konfidenzintervallen für die Monate 4, 5 und 6

Therapie beim DMÖ im Rahmen dieser Behandlungsempfehlung vor.

Ziel der hier vorgelegten Studie war es deshalb, die Abnahme der Netzhautdicke und Verbesserung der BCVA von Patienten mit Fovea-involvierendem DMÖ, die entsprechend der Empfehlungen der DOG, der Retinologischen Gesellschaft und des BVA mit einer initialen intravitrealen Ranibizumab-Therapie (3 Injektionen im Abstand von je 4 Wochen) im Setting einer Spezialsprechstunde für diabetische Augenerkrankungen an einer deutschen Universitätsklinik behandelt

wurden, zu evaluieren [17]. Zudem sollten Funktions- und morphologische Parameter der zentralen Netzhaut beim Fovea-involvierenden DMÖ unter Therapie mit Ranibizumab untersucht werden.

Material und Methoden

Im Rahmen dieser Studie wurden 41 Augen von 33 Patienten mit Fovea-involvierendem DMÖ untersucht. Die Diagnose eines diabetischen Fovea-involvierenden DMÖ erfolgte klinisch durch erfahrene Retinologen und wurde durch bildgebende Diag-

nostik mit FLA und Spectral-Domain-optischer Kohärenztomographie (SD-OCT) erhärtet.

Eingeschlossen wurden Frauen und Männer mit Diabetes mellitus Typ I oder II, mit diabetischem diffusem, fokalem oder zystoidem Makulaödem unabhängig vom Ausprägungsgrad der diabetischen Retinopathie und einer Sehschärfe von mindestens 5%.

Patienten mit in der FLA erkennbarer ischämischer Makulopathie oder in der SD-OCT erkennbaren epiretinalen Traktionen, schwere Fälle von aktiver proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR) mit fibrovaskulärer Komponente oder traktiven Veränderungen sowie Patienten mit bereits atrophisch veränderter Netzhaut wurden von der Studie ausgeschlossen. Ausschlusskriterien waren außerdem okuläre Infektionen, fortgeschrittenes Glaukom, Medientrüben, Glaskörperblutungen oder andere Ursachen, die den Einblick auf die Netzhaut erheblich behinderten oder für eine zusätzliche Visusminderung verantwortlich waren. Alle eingeschlossenen Patienten durften mindestens 3 Monate vor Therapiebeginn keine weiteren lokalen, intravitrealen oder ophthalmochirurgischen Therapien erhalten haben.

Der Visus wurde mithilfe standardisierter Buchstabentafeln nach dem Protokoll der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) bestimmt. Bei Erstuntersuchung erfolgte eine subjektive und objektive Refraktionsbestimmung, auf die in den Folgeuntersuchungen (mit ggf. Nachrefraktionierung) zurückgegriffen wurde.

Injektionsschema

Nach Indikationsstellung entsprechend den Vorgaben der Therapieempfehlung der DOG, der Retinologischen Gesellschaft und des BVA [17] erhielten alle eingeschlossenen Patienten jeweils im Abstand von 1 Monat 3 intravitreale Ranibizumab-Injektionen (0,5 mg). Ein Therapieabbruch erfolgte während dieser Initiierungsphase bei einer Sehverschlechterung von mindestens 2 Zeilen im Vergleich zum Ausgangsvisus oder einer Zunahme der zentralen Netzhautdicke um mindestens 20%. Bei gutem Anspre-

L. Reznicek · S. Cserhati · R. Liegl · F. Seidensticker · C. Haritoglou · A. Wolf · A. Kampik · M.W. Ulbig · A. Neubauer · M. Kernt

Ranibizumab bei diabetischem Makulaödem. Evaluation funktioneller und morphologischer Aspekte**Zusammenfassung**

Hintergrund. Die intravitreale Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab stellt beim diabetischen Makulaödem (DMÖ) mit fovealer Beteiligung eine nachgewiesene therapeutische Option dar. Diese prospektive Studie evaluiert funktionelle und morphologische Netzhautveränderungen unter dieser Therapie in der täglichen klinischen Praxis.

Material und Methoden. Eine konsekutive, prospektiv angelegte Serie von mit Ranibizumab bei DMÖ behandelten Patienten wurde vor Therapie sowie nach 3 und 6 Monaten intravitrealer Ranibizumab-Therapie untersucht. Zu allen Untersuchungszeitpunkten wurden der bestkorrigierte Visus (BCVA) nach dem Protokoll der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) und die Netzhautdicke im Bereich der Makula einschließlich der zentralen Netzhautdicke (CRT) mit-

tels Spectral-Domain-optischer Kohärenztomographie (SD-OCT) bestimmt. Vor Therapie und 4 Wochen nach der dritten Injektion wurde zusätzlich die Netzhautempfindlichkeit im zentralen Gesichtsfeld mittels Mikroperimetrie bestimmt und miteinander korreliert.

Ergebnisse. Es wurden 41 Augen von 33 Patienten evaluiert. Während des 6-monatigen Beobachtungszeitraums erhielten alle eingeschlossenen Patienten im Mittel 5,2 Injektionen. Die mittlere BCVA stieg 4 Wochen nach der dritten Injektion signifikant um $7,15 \pm 6,65$ von 26 ± 14 auf 33 ± 13 Buchstaben an, 6 Monate nach Therapiebeginn um $8,17 \pm 7,82$ auf 34 ± 14 Buchstaben. Die mittlere CRT nahm 4 Wochen nach der dritten Injektion signifikant von 509 ± 147 auf $385 \pm 121 \mu\text{m}$ ab, nach 6 Monaten Therapie verringerte sie sich auf $383 \pm 110 \mu\text{m}$. Nach 3 initialen Injektio-

nen reduzierte sich bei 68,3% der Patienten die Dicke der prominentesten Netzhautstelle auf unter $445 \mu\text{m}$. Nach 3 weiteren Monaten unter Therapie war dies bei 78,0% der eingeschlossenen Patienten der Fall.

Schlussfolgerung. Die vorgestellten Daten deuten darauf hin, dass sich mit der intravitrealen Ranibizumab-Therapie bei DMÖ auch im klinischen Alltag vergleichbar gute Ergebnisse wie in den Zulassungsstudien erzielen lassen. Bereits nach initialen 3 Injektionen tritt bei einer hohen Anzahl von Patienten eine signifikante Verbesserung von Struktur und Funktion des DMÖ ein.

Schlüsselwörter

Diabetisches Makulaödem · Diabetische Retinopathie · Ranibizumab · Makulopathie · Mikroperimetrie

Ranibizumab in diabetic macular edema. Evaluation of functional and morphological aspects**Abstract**

Background. Intravitreal anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) therapy with ranibizumab has been shown to be an effective therapeutic option for foveal diabetic macular edema (DME). This prospective study evaluated the functional and morphological retinal changes after intravitreal ranibizumab treatment.

Material and methods. A consecutive prospective series of DME patients treated with intravitreal ranibizumab were examined before and after 3 and 6 months of intravitreal ranibizumab therapy. Best-corrected visual acuity (BCVA) according to the ETDRS protocol, retinal thickness in the macular area and central retinal thickness (CRT) measured with

spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) was determined. In addition, microperimetric functional macular mapping was determined before therapy and 4 weeks after the third injection.

Results. A total of 41 eyes from 33 patients were evaluated. During the 6-month observational period patients received a mean number of 5.2 injections. The mean BCVA increased significantly from 26 ± 14 to 33 ± 13 letters 4 weeks after the third injection and to 34 ± 14 letters 6 months after starting the treatment. The mean CRT decreased significantly from $509 \pm 147 \mu\text{m}$ to $385 \pm 121 \mu\text{m}$ after the third injection and to $383 \pm 110 \mu\text{m}$ after 6 months. After 3 injections, the thick-

ness of the most prominent central retinal area was less than $445 \mu\text{m}$ in 68.3% of patients and after a further 3 months of treatment in 78.0%.

Conclusion. The presented data demonstrate that intravitreal ranibizumab is effective for DME in everyday clinical practice and results are comparable to those of registration trials. After three initial injections significant structural and functional improvements were observed in a considerable number of patients.

Keywords

Diabetic macular edema · Diabetic retinopathy · Ranibizumab · Maculopathy · Microperimetry

chen in Bezug auf Netzhautdickenabnahme und BCVA auf die intravitreale Ranibizumab-Therapie, wurde nach den ersten 3 Injektionen die Therapie entsprechend den Empfehlungen von DOG und BVA fortgeführt, wobei hierbei nach jeder weiteren Injektion die BCVA und die Netzhautdicke im SD-OCT evaluiert und die Therapie in den Fällen abgebrochen wurde, bei denen entweder eine Sehverschlechterung von mindestens 2 Zeilen im Vergleich zum Ausgangsvisus oder eine Zunahme der zentralen Netzhautdicke um mindestens 20% auftraten. Die

Therapie wurde auch dann nicht fortgeführt, wenn Netzhautdicke und/oder BCVA an 2 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen keine weitere Verbesserung erfuhren, wenn das Ödem vollständig resorbiert war oder die BCVA den Wert von 1,0 erreichte.

Der Beobachtungszeitraum für die Datenerhebung der prospektiv angelegten Studie betrug für jeden eingeschlossenen Patienten 6 Monate nach der ersten intravitrealen Injektion. Die Ethikkommission des institutseigenen Review Board der Augenklinik der LMU München geneh-

igte die Durchführung der Studie nach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki. Von allen Patienten wurde eine explizite Einwilligung eingeholt.

Fluoreszeinangiographie und Spectral-Domain-optische Kohärenztomographie

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde vor Therapiebeginn und 1 Monat nach der dritten intravitrealen Ranibizumab-Eingabe eine FLA (HRA2/Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg)

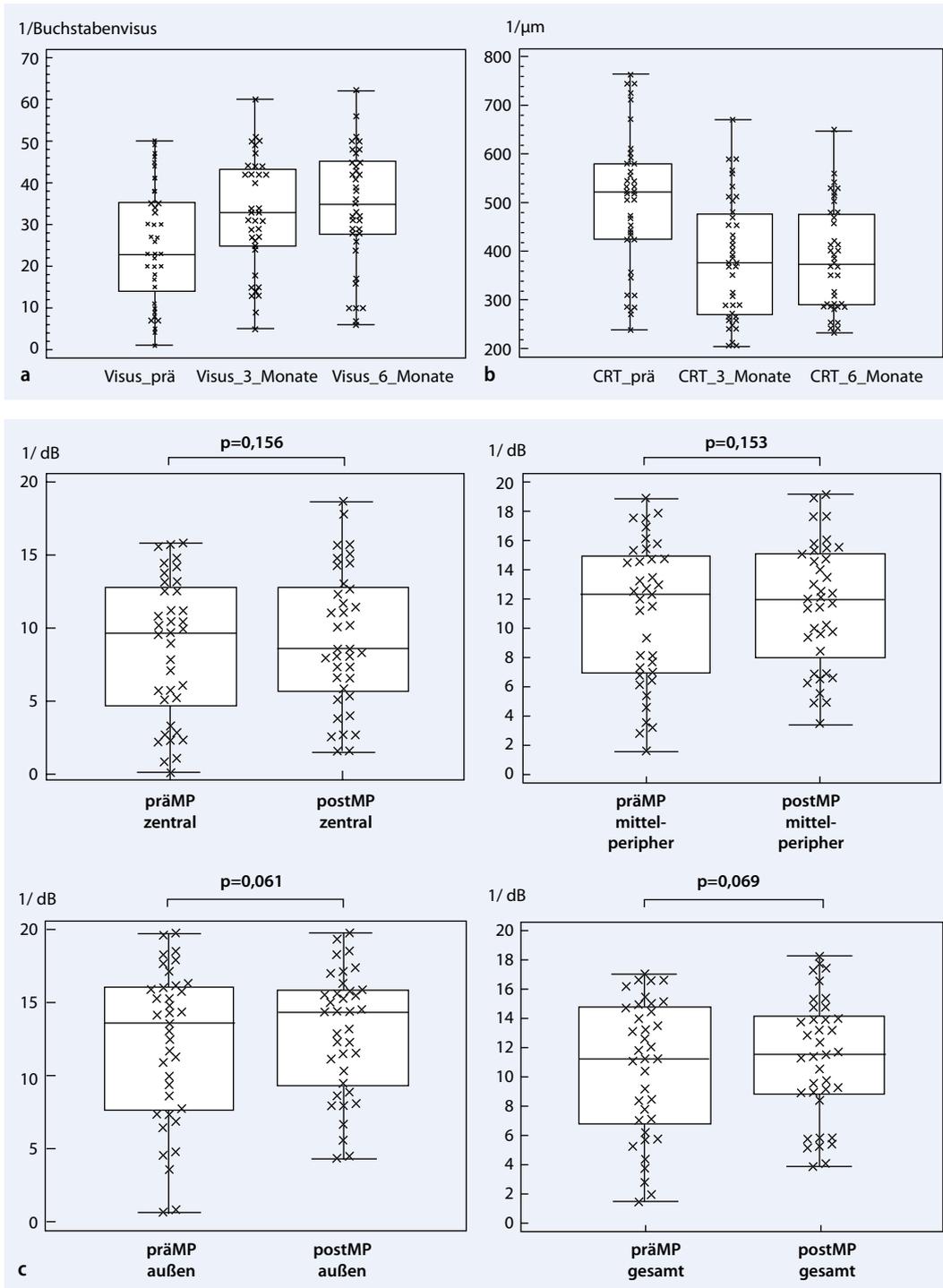


Abb. 3 ▲ **a** Veränderung der BCVA unter Ranibizumab-Therapie bei diabetischem Makulaödem (DMÖ) im zeitlichen Verlauf. y-Achse: Anzahl der gelesenen Buchstaben auf der ETDRS-Tafel. **b** y-Achse: zentrale Netzhautdicke (CRT) in „μm“, gemessen mit dem Spectralis-SD-OCT. **c** y-Achse: Netzhautempfindlichkeit in dB. **d** y-Achse: prominenteste Netzhautdicke in „μm“, gemessen mit dem Spectralis-SD-OCT. **a–d** Veränderungen funktioneller und morphologischer Parameter des DMÖ unter initialer Ranibizumab-Therapie jeweils vor und nach 3-maliger intravitrealer Injektion. **a** Verbesserung des mittleren Buchstabenvisus (nach ETDRS-Protokoll). **b** Änderung der zentralen Netzhautdicke (CRT, gemessen in der SD-OCT). **c** Mittlere Netzhautempfindlichkeit in der Mikroperimetrie (zentraler, mittlerer, äußerer Ring und Gesamtperimetrie, Bonferroni-adjustiert). **d** Änderung der prominentesten Stelle des DMÖ (gemessen in der SD-OCT). *p<0,001

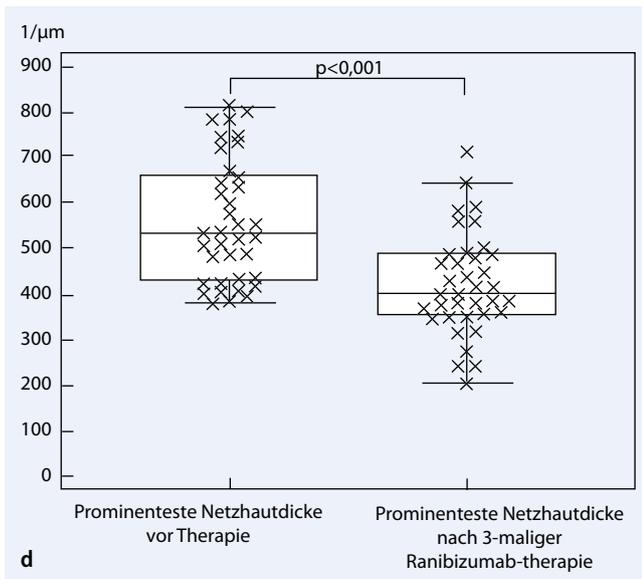


Abb. 3 ◀ Fortsetzung

durchgeführt. Die SD-OCT-Aufnahmen erfolgten monatlich am selben Gerät als standardisierte, 15-fach gemittelte „volume scans“ mit einer Auflösung von 7 µm optisch und 4 µm digital, mit 40.000 A-Scans pro Sekunde und einem Scanabstand von 120 µm. Die Netzhautdicke wurde sowohl zentral, als auch am prominentesten der 9 ETDRS-Sektoren der 3D-Dickenkarte der erhobenen „volume scans“ gemessen.

Neben den absoluten, in der SD-OCT erhobenen Netzhautdickenwerten wurde auch das Erreichen eines Schwellenwertes von 445 µm an der dicksten Netzhautstelle innerhalb der 9 ETDRS-Sektoren der 3D-Dickenkarte (Abb. 1) bewertet, da in der Zulassungsstudie für Ranibizumab bei Patienten mit Fovea-involvierendem DMÖ Patienten mit einer zentralen Retinadicke von <math>< 300 \mu\text{m}</math> (im Stratus TD-OCT $\triangleq 445 \mu\text{m}$ im Spectralis SD-OCT) nur bedingt ein Ansprechen auf die Therapie mit Ranibizumab zu verzeichnen war und laut Fachinformation für Lucentis hier die Therapie besonders gründlich abgewogen werden muss.

Mikroperimetrie

Die mikroperimetrische Untersuchung wurde mit dem Nidek-MP1-Mikroperimeter (Software Version SW 1.4.2.) durchgeführt. Dabei wurde mit einer schweleneingabelnden Strategie eine schrittweise Annäherung an die vermutete

Reizschwelle mit zunächst 4 dB, dann 2 dB und schließlich 1 dB (4-2-1-Strategie) erreicht. Das Ergebnis ist ein kartesisches, kreisrundes Netz mit 41 Stimuli über einen Bereich von $12^\circ \times 12^\circ$ der zentralen Netzhaut. Als Fixation dient ein rotes Kreuz mit 3° Ausdehnung, das visusabhängig auf 5° oder 7° vergrößert werden kann. Für die Auswertung wurde die kreisrunde Darstellung mit den errechneten Stimuli analog zur 3D-Dickenkarte der OCT-Aufnahmen topographisch überlappend in einen zentralen Kreis, einen mittelperipheren und in einen peripheren Kreisring unterteilt (Abb. 1). Es ist anzumerken, dass bei einigen Untersuchungen im peripheren oberen und unteren Segment des ETDRS-Grids keine vollständige Überlappung erreicht wurde. Hier wurden dann nur die sich mit dem OCT-Dickenbefund vollständig überlagernden mikroperimetrischen Messpunkte ausgewertet.

Statistische Analyse

Die Auswertung der gesammelten Daten wurde mittels SPSS Version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) ausgewertet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet. Parametrische Tests für normalverteilte Variablen wurden zur Signifikanzbestimmung durchgeführt. Beim Vergleich von 3 und mehr Gruppen (Netzhautsensitivität und Subgruppenanalyse, s. Ergebnisteil) erfolgte eine Ad-

justierung für multiples Testen nach Bonferroni. Die primäre Fallzahlplanung erfolgte anhand der Netzhaut-OCT-Dicke: Eine Fallzahl von $n=10$ erreicht bei einer angenommenen Standardabweichung der SD-OCT-Messwerte von 6 µm bereits 95% statistische Power, um einen Unterschied von 10 µm Netzhautdicke zu erkennen. Bei $n=15$ wird eine Power von 99% erreicht. Um auch für Teilpopulationen die Entwicklung der Netzhautdicke präzise analysieren zu können, wurde deshalb für die Studie eine Fallzahl von ≥ 30 geplant.

Ergebnisse

Es wurden 41 Augen von 33 Patienten (18 Frauen, 15 Männer) untersucht: 67% der Patienten litten an einem DM Typ II, die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 7,8 Jahre ($\pm 8,4$). Der durchschnittliche HbA1c-Wert zu Untersuchungsbeginn lag bei 8,7% ($\pm 3,2$), das Durchschnittsalter der Patienten bei $64,1 \pm 11,2$ Jahren. Während des 6-monatigen Beobachtungszeitraums erhielten alle eingeschlossenen Patienten im Durchschnitt 5,2 Injektionen. Bei allen Patienten wurde eine Initialtherapie, bestehend aus 3 konsekutiven, im monatlichen Abstand applizierten Ranibizumab-Injektionen durchgeführt; 23 von 41 eingeschlossenen Patienten wurden kontinuierlich mit 6 Ranibizumab-Eingaben über 6 Monate behandelt. Bei 13 der 41 Patienten konnte aufgrund einer Befundstabilisierung nach der Initialtherapie mit 3 konsekutiven Ranibizumab-Injektionen die Therapie ausgesetzt werden. Bei 6 von 41 Patienten musste aber aufgrund einer erneuten Zunahme des DMÖ oder Abnahme der Sehschärfe nach 1 Monat die Ranibizumab-Injektionstherapie fortgeführt werden, bei 2 von 41 Patienten war dies nach 2-monatigem injektionsfreiem Intervall der Fall. Die durchschnittliche Verteilung der Ranibizumab-Injektionen im zeitlichen Verlauf zeigt Abb. 2.

Während des gesamten Beobachtungszeitraums traten keine schwerwiegenden, therapiebezogenen Komplikationen wie Endophthalmitis, kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse auf.

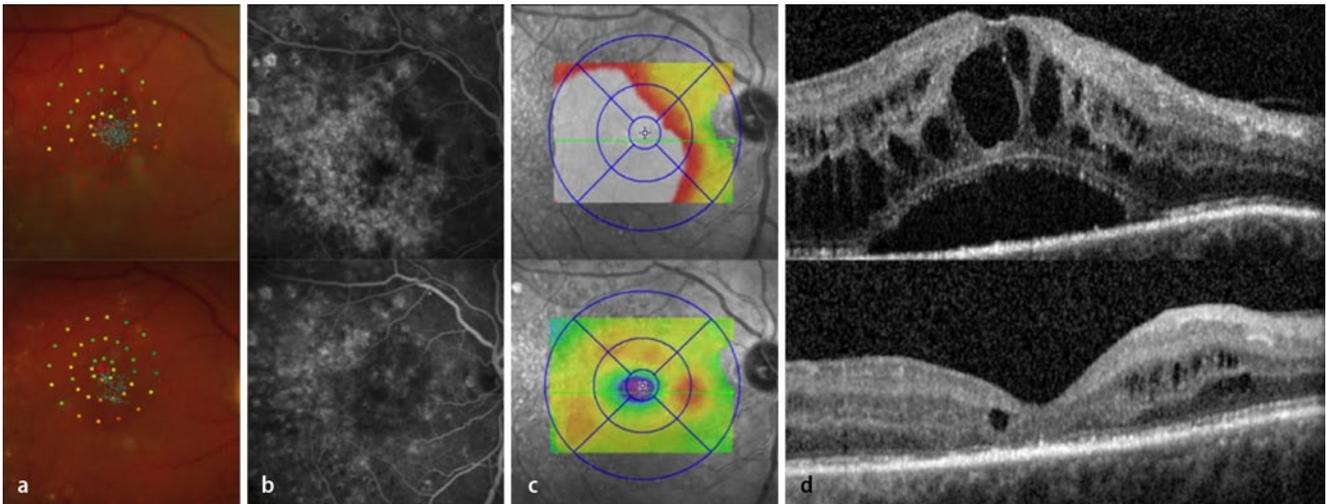


Abb. 4 ▲ **a** Mikroperimetrie, **b** Fluoreszeinangiographie, **c** SD-OCT-Dickenkarte und **d** Querschnittsaufnahme des rechten Auges eines 60-jährigen männlichen Patienten mit diabetischem Makulaödem vor und nach 3, im monatlichen Abstand applizierten Ranibizumab-Injektionen mit Riesenzysten und subretinaler Flüssigkeit, dessen prominenteste Netzhautdicke vor Therapiebeginn 733 μm betrug und nach 3-maliger intravitrealer Injektion mit Ranibizumab signifikant auf 318 μm sank

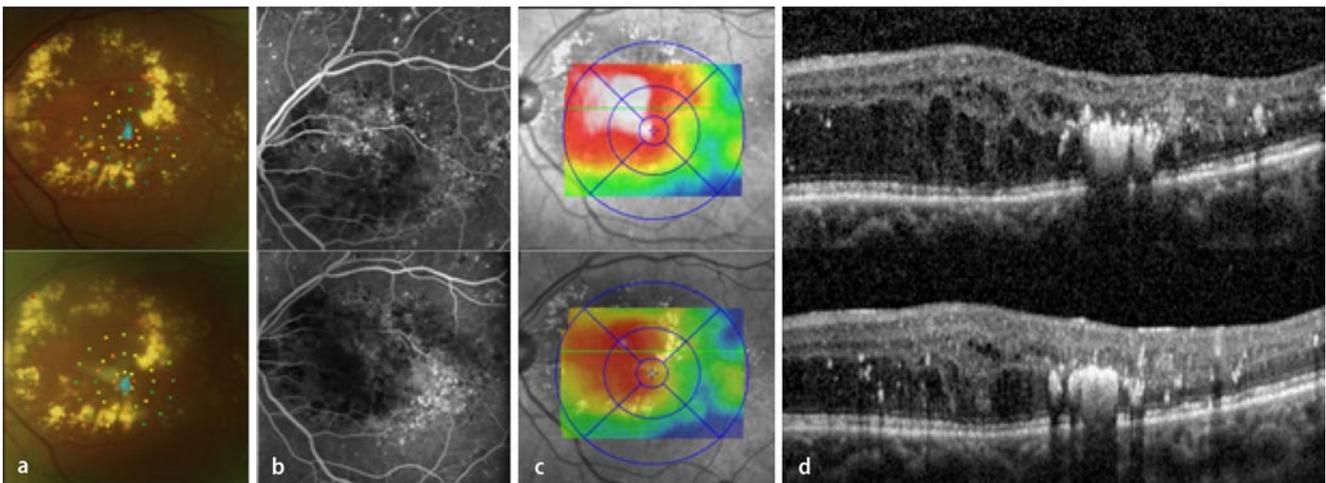


Abb. 5 ▲ **a** Mikroperimetrie, **b** Fluoreszeinangiographie, **c** SD-OCT-Dickenkarte und **d** Querschnittsaufnahme des linken Auges einer 62-jährigen weiblichen Patientin mit diabetischem Makulaödem vor und nach 3 im monatlichen Abstand applizierten Ranibizumab-Injektionen mit multiplen Riesenzysten und Circinata-Figur. Die prominenteste Netzhautdicke vor Therapiebeginn betrug 535 μm und reduzierte sich nach 3-maliger intravitrealer Injektion mit Ranibizumab auf 436 μm

BCVA

Die mittlere BCVA stieg im Vergleich zu den Ausgangsbefunden 4 Wochen nach der dritten intravitrealen Ranibizumab-Eingabe signifikant ($p < 0,001$) von $25,88 \pm 13,76$ Buchstaben (ETDRS Letter-Score) vor Therapiebeginn um $7,15 \pm 6,65$ Buchstaben auf $33,03 \pm 13,14$ Buchstaben an. Nach 6 Monaten Therapie ergab sich ein weiterer Anstieg um insgesamt $8,17 \pm 7,82$ auf $34,05 \pm 14,02$ ($p < 0,001$) ETDRS-Buchstaben (■ **Abb. 3a**).

CRT gemessen in der SD-OCT

Vier Wochen nach der dritten intravitrealen Ranibizumab-Eingabe kam es zu einer signifikanten ($p < 0,001$) Abnahme der mittleren zentralen Netzhautdicke (CRT) von ursprünglich $508,73 \pm 147,16$ μm um $123,32 \pm 125,23$ μm auf $385,41 \pm 121,07$ μm . Vier Wochen nach der sechsten intravitrealen Ranibizumab-Eingabe war eine Abnahme der CRT um insgesamt $125,68 \pm 92,77$ μm auf $383,05 \pm 109,54$ μm zu verzeichnen (■ **Abb. 3b**).

Mikroperimetrie

Die Ergebnisse der mikroperimetrischen Untersuchung zeigten in Bezug auf das untersuchte Gesamtkollektiv im zeitlichen Verlauf keine signifikanten Veränderungen sowohl für die Gesamtempfindlichkeit (MD) des zentralen Gesichtsfelds (12° ; $10,59$ vs. $11,24$ dB, $p = 0,069$, Bonferroni-adjustiert) als auch für die Einzelauswertung der jeweiligen Segmente, die sich aus einem zentralen Kreis ($8,54$ vs. $9,19$ dB, $p = 0,156$, Bonferroni-adjustiert), mittleren ($11,08$ vs. $11,60$ dB, $p = 0,153$) und äußeren Kreisring ($12,16$ vs. $12,93$ dB,

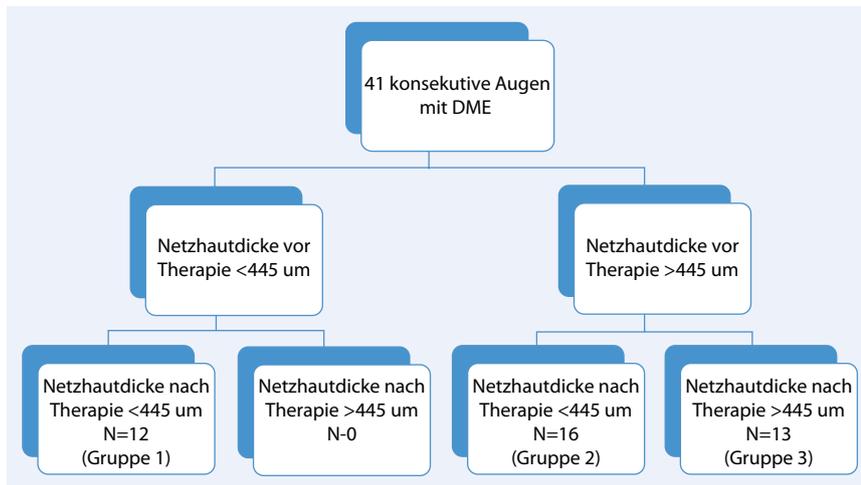


Abb. 6 ▲ Schematische Darstellung der einzelnen Patientengruppen sowie deren Unterteilung in Subgruppen

$p=0,061$, Bonferroni-adjustiert) analog der 3D-Dickenkarte der erhobenen SD-OCT „volumen scans“ zusammensetzen (■ **Abb. 3c**). Bei den von uns untersuchten Patienten zeigte sich für die Gesamtempfindlichkeit aber ein nachhaltiger Trend zu einer verbesserten Netzhautsensitivität 4 Wochen nach 3-maliger intravitrealer Ranibizumab-Injektion im Abstand von jeweils 4 Wochen.

Netzhautmorphologie

Die mittlere Dicke des prominentesten Netzhautareals betrug vor Therapiebeginn $558,55 \pm 134,35 \mu\text{m}$ und nahm 4 Wochen nach der dritten intravitrealen Ranibizumab-Injektion signifikant ($p < 0,001$) um $134,72 \pm 123,98 \mu\text{m}$ auf $423,38 \pm 117,01 \mu\text{m}$ ab. Zwölf von 41 (29,3%) eingeschlossenen Patientenaugen wiesen vor Therapiebeginn im Bereich der prominentesten Netzhautdicke einen SD-OCT-Messwert von $< 445 \mu\text{m}$ auf.

In Bezug auf die maximale Netzhautdicke in den 9 ETDRS-Sektoren der 3D-Dickenkarte des SD-OCTs fiel bei 28 der 41 eingeschlossenen Patienten (68,3%) 4 Wochen nach 3 im monatlichen Abstand applizierten intravitrealen Ranibizumab-Injektionen die prominenteste Netzhautdicke unter den von uns gesetzten Schwellenwert von $445 \mu\text{m}$, nach 3 weiteren Monaten wurde bei 32 der 41 (78,0%) eingeschlossenen Patienten dieser Schwellenwert unterschritten. Bei 9 der 41 Patienten (22,0%) betrug auch 6 Mo-

nate nach Therapiebeginn die Dicke der prominentesten Netzhautstelle weiterhin über $445 \mu\text{m}$ (■ **Abb. 3d**).

Die zentrale Netzhautdickenentwicklung korrelierte zu allen untersuchten Zeitpunkten hoch signifikant mit der Dickenentwicklung der prominentesten Netzhautdicke mit einem Pearson's Korrelationskoeffizienten von 0,871 und $p < 0,001$.

Die ■ **Abb. 4 und 5** zeigen 2 Patientenbeispiele mit Veränderung der Netzhautempfindlichkeit in der Mikroperimetrie, angiographischen Veränderungen und die Entwicklung der Netzhautdicke im SD-OCT 4 Wochen nach 3 konsekutiven Ranibizumab-Injektionen bei Fovea-involvierendem DMÖ.

Untergruppen

Um zu evaluieren, welche Patienten nach einer initialen, 3-mal im Abstand von je 1 Monat durchgeführten intravitrealen Ranibizumab-Therapie besonders gut in Bezug auf die Netzhautdickenreduktion ansprechen, haben wir eine Subgruppenanalyse durchgeführt (■ **Abb. 6**). Als Kriterium für die Unterscheidung wurde das dickste Netzhautareal 4 Wochen nach Therapie mit 3 intravitrealen Ranibizumab-Injektionen gewählt und dahingehend ausgewertet, ob dieses einen Schwellenwert von $445 \mu\text{m}$ im Spectralis-SD-OCT unterschreitet, da Patienten mit relativ geringgradiger Verdickung der zentralen Netzhaut in den Zulassungsstu-

dien [18] weniger von der intravitrealen Injektionstherapie mit Ranibizumab profitierten als solche, die eine stärkere Verdickung im Bereich der Fovea aufwiesen. In Patientengruppe 1 betrug die prominenteste Netzhautdicke vor Therapiebeginn und 4 Wochen nach 3 im monatlichen Abstand applizierten intravitrealen Ranibizumab-Injektionen weniger als $445 \mu\text{m}$ ($n=12$). In Patientengruppe 2 verbesserte sich die prominenteste Netzhautdicke von mehr als $445 \mu\text{m}$ vor Therapie auf $< 445 \mu\text{m}$ 4 Wochen nach 3 intravitrealen Lucentis-Eingaben ($n=16$). In Patientengruppe 3 betrug vor und 4 Wochen nach den 3 im monatlichen Abstand applizierten intravitrealen Ranibizumab-Injektionen die prominenteste Netzhautdicke $> 445 \mu\text{m}$ ($n=13$; ■ **Tab. 1**).

Die prominenteste Netzhautdicke und mikroperimetrisch gemessene Netzhautsensitivität vor Therapiebeginn und 4 Wochen nach 3 im monatlichen Abstand applizierten intravitrealen Ranibizumab-Injektionen sowie die Unterschiede hinsichtlich zentraler Sehschärfe und der in der Mikroperimetrie gemessenen Netzhautsensitivität sind für jede der 3 Subgruppen in ■ **Tab. 1** dargestellt.

Diskussion

Mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Ranibizumab für die Therapie des Fovea-involvierenden DMÖ im Januar 2011 steht uns in Deutschland erstmals ein im Rahmen der GOÄ erstattungsfähiger Wirkstoff für die gegen den Wachstumsfaktor VEGF gerichtete, intravitreale Therapie des DMÖ mit fovealer Beteiligung zur Verfügung. Anhand der vor Kurzem veröffentlichten 12-Monats-Daten der Zulassungsstudien für Ranibizumab beim DMÖ (RESTORE/RESOLVE) und den 24-Monats-Daten der DRRCR.net-Studie konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass durch regelmäßige, wiederholte intravitreale Injektionen mit diesem Wirkstoff eine signifikante Verbesserung der zentralen Sehschärfe mit langfristigem Erhalt erreicht werden kann, die der Sehschärfe bei alleiniger Lasertherapie signifikant überlegen ist [16, 18, 19]. Hierfür wurden im ersten Jahr im Median 8 bis 9 Injektionen, im folgenden zweiten Jahr 3 Injektionen benötigt [19]. Auch auf der

Tab. 1 Buchstabenvisus und mikroperimetrisch erfasste Netzhautsensitivität vor Therapie und nach 3-monatiger intravitrealer Lucentis-Eingabe der 3 Subgruppen

	Gruppe 1 (n=12)	Gruppe 2 (n=16)	Gruppe 3 (n=13)	Signifikanz
Buchstabenvisus vor Therapie	34,2 ± 11,9	27,9 ± 12,3	15,9 ± 11,3	$P_{1,2}=0,537$ $P_{1,3}=0,001$ $P_{2,3}=0,035$
Buchstabenvisus nach 3 Monaten	40,0 ± 8,3	35,2 ± 12,7	24,1 ± 13,0	$P_{1,2}=0,885$ $P_{1,3}=0,005$ $P_{2,3}=0,049$
Netzhautsensitivität vor Therapie	13,7 ± 2,8	11,4 ± 4,3	6,8 ± 3,9	$P_{1,2}=0,426$ $P_{1,3}=0,000$ $P_{2,3}=0,013$
Netzhautsensitivität nach Therapie	13,7 ± 3,2	12,2 ± 3,9	7,9 ± 3,1	$P_{1,2}=0,885$ $P_{1,3}=0,001$ $P_{2,3}=0,012$

Die Verbesserung des Buchstabenvisus nach Ranibizumab-Therapie war in allen 3 Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,001$, Bonferroni-adjustiert), die Netzhautsensitivität zeigte im Therapieverlauf in den Subgruppen 2 und 3 (prominenteste Netzhautstelle $> 445 \mu\text{m}$ vor Therapiebeginn) einen Trend zur Verbesserung ($p > 0,05$, Bonferroni-adjustiert).

Grundlage dieser Daten bewerten DOG und BVA in ihrer gemeinsamen Stellungnahme vom Dezember 2010 die Therapie mit VEGF-Inhibitoren beim DMÖ mit fovealer Beteiligung als erste therapeutische Option. Die Fachgesellschaften empfehlen hierbei eine Initialtherapie aus 3 im monatlichen Intervall applizierten Ranibizumab-Injektionen. Abhängig vom Ansprechen auf die Therapie soll dann unter Berücksichtigung der klinischen Untersuchungsbefunde sowie der SD-OCT, FLA und des Visusverlaufs über eine Fortführung der Therapie entschieden werden [16]. Bisher liegen jedoch nur wenig detaillierte Daten über das primäre Ansprechen auf diese initiale intravitreale Ranibizumab-Therapie beim DMÖ im Rahmen dieser Behandlungsempfehlung vor.

Bei den von uns untersuchten Patienten zeigt sich eindeutig, dass bereits nach 3-maliger intravitrealer Ranibizumab-Injektion ein signifikanter Anstieg der BCVA erreicht werden kann. Nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften sollte neben der genauen Beurteilung morphologischer Parameter ein besonderes Augenmerk auf der differenzierten Betrachtung der Entwicklung der BCVA liegen. Aus diesem Grund wurde für unsere Untersuchung – wie auch in den Zulassungsstudien – die zentrale Sehschärfe nach dem Protokoll der ETDR-Studie mittel standardisierter EDTRS-Buchstabenafeln erhoben. Die Messmethode ist

zwar gegenüber der im klinischen Alltag üblicheren Erhebung des Zeilenvisus aufwendiger, ermöglicht aber eine besonders differenzierte Beurteilung von Veränderungen in der zentralen Sehschärfe.

Sowohl hinsichtlich des mittleren Anstiegs der BCVA als auch in Bezug auf die Reduktion der zentralen Netzhautdicke im OCT entsprechen die von uns vorgelegten Ergebnisse (7,2 Buchstabengewinn und 119 μm Netzhautdickenreduzierung nach 3 Injektionen, 8,2 Buchstabengewinn und 121 μm Netzhautdickenreduzierung nach 6 Monaten Therapie) für den untersuchten Behandlungszeitraum grundsätzlich denen der Zulassungsstudien: RESTORE (5,9 bzw. 6,1 Buchstabengewinn und 118,7 bzw. 128,3 μm Netzhautdickenreduzierung für Ranibizumab bzw. Ranibizumab + Lasergruppe mit Laserbehandlung nach 12 Monaten) und RESOLVE (10,3 Buchstabengewinn und 194,2 μm Netzhautdickenreduzierung für Ranibizumab-Gruppe nach 12 Monaten), wobei anzumerken ist, dass der initiale Visusanstieg nach 3 intravitrealen Injektionen in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv sogar stärker ausgeprägt war als in den genannten Studien [16, 18]. Dies ist umso bemerkenswerter, da bei den von uns behandelten Patienten zwar solche, die zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer aktiven PDR litten, von dieser Untersuchung ausgeschlossen wurden, ansonsten aber für die Therapieentscheidung

nur die Empfehlungen von DOG/BVA, aber keine darüber hinausgehenden Ein- und Ausschlusskriterien sowohl in Bezug auf die Dauer der Erkrankung als auch auf mögliche Vorbehandlungen (z. B. Lasertherapie, Operationen oder andere intravitreale Therapien wie Triamcinolon oder Bevacizumab) berücksichtigt wurden, soweit diese länger als 3 Monate vor Beginn des Beobachtungszeitraums stattgefunden hatten.

In unserer Untersuchung wurde eine begrenzte Patientenzahl evaluiert, sodass hieraus keine allgemeingültigen Aussagen über die Wirksamkeit der intravitrealen Ranibizumab-Therapie beim DMÖ geschlossen werden können. Dennoch deuten die hier vorgestellten Daten darauf hin, dass sich auch außerhalb großer multizentrischer Studien im Rahmen der Patientennormalversorgung unter den Vorgaben der Stellungnahmen von DOG und BVA in der Therapie des Fovea-involvierenden DMÖ mit Ranibizumab vergleichbare Visusverbesserungen wie in den Zulassungsstudien erzielen lassen. Anzumerken ist, dass sowohl die Verbesserung der BCVA unter Therapie als auch die Abnahme der Netzhautdicke in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv unabhängig vom Ausgangsbefund waren. Somit stützen unsere Daten auch die Ergebnisse großer multizentrischer Studien, welche die Anwendung von Ranibizumab als primäre therapeutische Option beim DMÖ mit fovealer Beteiligung und Visusminderung sinnvoll und trotz der hohen Therapiekosten gerechtfertigt erscheinen lassen.

Fazit für die Praxis

- In unserer Studie konnte bei einem Großteil der untersuchten Patienten bereits nach 3 initialen Ranibizumab-Injektionen eine signifikante Verbesserung der zentralen Sehschärfe und Abnahme der DMÖ-Dicke erreicht werden. Diese günstigen Effekte auf Funktion und Netzhautmorphologie waren auch über den gesamten Untersuchungszeitraum nachweisbar.
- Neben der Verbesserung der BCVA ließen sich zumindest bei einem Teil der untersuchten Patienten günstige Effekte auf das zentrale Gesichtsfeld,

dem insbesondere in der Bewertung des Gebrauchssehens bei Patienten mit DMÖ eine wichtige Rolle zugesprochen wird, zeigen.

- Die intravitreale Ranibizumab-Therapie führt auch unter klinischen „Alltagsbedingungen“ einer deutschen Universitätsaugenklinik zu funktionellen und morphologischen Verbesserungen, die denen der Zulassungsstudien vergleichbar sind und die Ranibizumab als primäre Therapie des Fovea-involvierenden DMÖ trotz der nicht unbeträchtlichen Therapiekosten für sinnvoll erscheinen lassen.

Korrespondenzadresse



PD Dr. M. Kernt
Augenklinik, Klinikum der
Universität München,
Campus Innenstadt
Mathildenstr. 8, 80336
München
Marcus.Kernt@
med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Romero-Aroca P (2011) Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness. *World Diabetes* 2(6):98–104
2. Ferris FL 3rd, Patz A (1984) Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 28(Suppl):452–461
3. Moss SE, Klein R, Klein BE (1998) The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 105(6):998–1003
4. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B (2003) Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 26(9):2653–2664
5. Horle S, Gruner F, Kroll P (2002) Epidemiology of diabetes-induced blindness—a review. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 219(11):777–784
6. Browning DJ, Fraser CM, Clark S (2008) The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology* 115(3):533–539
7. Caldwell RB et al (2005) Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Targets* 6(4):511–524
8. Kunisaki M et al (1995) Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 269(2 Pt 1):E239–246
9. Morigi M et al (1998) Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- κ B-dependent fashion. *J Clin Invest* 101(9):1905–1915
10. Nishikawa T et al (2000) Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404(6779):787–790
11. Wautier JL, Guillausseau PJ (2001) Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab* 27(5 Pt 1):535–542
12. Aiello LP et al (1994) Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331(22):1480–1487
13. Grant MB et al (2004) The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 13(10):1275–1293
14. Chun DW et al (2006) A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 113(10):1706–1712
15. Starita C et al (2007) Vascular endothelial growth factor and the potential therapeutic use of pegaptanib (macugen) in diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol* 39:122–148
16. Massin P et al (2010) Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 33(11):2399–2405
17. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie. 2010, S 19–31
18. Mitchell P et al (2011) The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118(4):615–625
19. Aiello LP et al (2011) Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118(12):e5–e14