



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

## **Stellungnahme**

**der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft,**

**der Retinologischen Gesellschaft**

**und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands**

**zur intravitrealen Therapie des Makulaödems bei Uveitis**

**Stand: 29.09.2011**

## **1. Einleitung und Vorbemerkungen**

Das zystoide Makulaödem ist einer der Hauptgründe für eine Sehverschlechterung im Rahmen einer Uveitis.

Die vorliegende Stellungnahme konzentriert sich auf die intravitreale Behandlung des Makulaödems bei intraokularen Entzündungen. Für die vorliegende Stellungnahme wurden bis zum 30.11.2010 in MEDLINE im peer review Verfahren publizierte Daten berücksichtigt.

## **2. Pathophysiologie und Risikofaktoren**

Das Makulaödem bei Uveitis entwickelt sich multifaktoriell. Entzündungsmediatoren, vaskuläre Faktoren, aber ebenso mechanisch traktive Mechanismen spielen alleine oder gemeinsam eine Rolle. Es kommt zum Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen und im Bereich der Makula zu einer Ansammlung dieser Flüssigkeit in Kavernen, sogenannten zystoiden Hohlräumen.

Zahlreiche Untersuchungen von Kammerwasser haben insbesondere die proinflammatorischen Faktoren IL-6 und VEGF beim zystoiden Makulaödem nachgewiesen.

Ein weiterer wichtiger Faktor in der Entstehung des Makulaödems bei Uveitis ist die Ischämie, die zu einer avaskulären Zone im Bereich der Makula führen kann. Zusätzlich wird dies unterstützt durch die Beobachtung, dass Uveitispatienten mit gleichzeitig bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren auch häufiger von einem Makulaödem betroffen sind.

Eine dritte pathogenetische Komponente des zystoiden Makulaödems ist die vitreoretinale Traktion.

## **3. Einteilung**

Ein Makulaödem tritt insbesondere bei chronischen anterioren, intermediären, posterioren Uveitiden und Panuveitiden auf. Auch nach Erzielen von Reizfreiheit in der Vorderkammer und im Glaskörper kann das Makulaödem persistieren und visuslimitierend sein.

## **4. Behandlungsprinzipien der Uveitis**

Die Behandlung der Uveitis ist bei infektassoziiierter Genese möglichst ursächlich, oder aber antientzündlich (ggf. auch immunsuppressiv) auszurichten.

Zur Behandlung der Uveitis anterior wird auf die Leitlinie Nummer 14 A von DOG und BVA verwiesen.

#### **4.1. Infektiöse Uveitis**

Ziel der Behandlung ist die Eliminierung des verursachenden Erregers. Dies erfordert eine gezielte systemische antiinfektiöse Therapie. Eine begleitende antientzündliche Therapie ist meist sinnvoll.

#### **4.2. Uveitis im Rahmen einer nichtinfektiösen Systemerkrankung**

Die Therapie der Grunderkrankung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit weiteren Fachkollegen (Internist, Pädiater, Rheumatologe u.a.). Sie wird bei intraokularem Reiz ggf. ergänzt durch eine lokale antientzündliche Therapie am Auge.

#### **4.3. Idiopathische Uveitis**

Die anteriore Uveitis wird mit topischen Kortikosteroiden therapiert. Besteht ein Risiko der Ausbildung von Synechien, werden zusätzlich Zyklopletika gegeben.

Intermediäre, posteriore und Panuveitiden werden, sofern eine Therapie erforderlich ist, systemisch mit Kortikosteroiden oder / und Immunsuppressiva behandelt. Derzeit sind Steroide und Cyclosporin A die einzigen zur Behandlung der Uveitis zugelassenen Medikamente.

Andere Immunmodulatoren kommen im „off label use“ zur Anwendung, wie z.B. Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat mofetil, TNF-alpha Inhibitoren, Interferon alpha oder Voclosporin.

### **5. Behandlung des zystoiden Makulaödems**

Die Therapie erfolgt in erster Linie medikamentös, entweder mit parabolbären Injektionen, intravitrealen Medikamentenapplikationen oder systemischer Gabe. Der verbessernde Effekt ist meist befristet. Andere chirurgische Interventionen bleiben nach aktuellem Stand der Diskussion den Fällen mit vitreoretinalen Traktionen oder epiretinalen Gliosen vorbehalten.

#### **5.1 Parabolbär applizierbare Medikamente**

Für die parabolbäre Injektion werden kurzwirksames Dexamethason-phosphat (2 – 4 mg) oder die länger wirksamen Depotpräparationen von kristallinem Triamcinolon-acetonid (20 - 40 mg) verwendet. Die Medikamente werden bei parabolbärer Applikation in den hinteren Subtenon-Raum injiziert. Therapeutische Wirkspiegel können im Glaskörper nachgewiesen werden<sup>51,54</sup>.

In mehreren retrospektiven Studien wurde beobachtet, dass sich das Makulaödem bei Uveitispatienten mit parabolbären Injektionen von Triamcinolon verbessern lässt. Der Effekt ist meist auf 8-12 Wochen befristet, so dass Reinjektionen sinnvoll sein können. Eine Studie, die 119 Augen von 103 Patienten retrospektiv untersucht hat, konnte eine Verbesserung des postinflammatorischen Makulaödems bei 100% der Patienten nachweisen, die intravitreales

Triamcinolon bekamen, jedoch nur bei 27% der Patienten mit parabolbärer Applikation.<sup>48</sup> Auch in einer weiteren retrospektiven Studie (n=31) war die parabolbäre Injektion der intravitrealen Gabe unterlegen<sup>6</sup>.

## **5.2. Systemische Medikamente**

### **5.2.1 Kortikosteroide**

Kortikosteroide haben antientzündliche, antiödematöse und gefäßabdichtende Wirkungen. Eine orale Gabe erfolgt bevorzugt bei ein- oder beidseitiger Entzündung und Makulaödem. In der Dauertherapie treten unter der individuell erforderlichen Dosis häufig unerwünschte Wirkungen auf, wie Cushing Syndrom, Osteoporose und Diabetes, am Auge Katarakt und Augeninnendruckerhöhung.

In einer prospektiven Studie erhielten 11 Patienten mit einseitiger Uveitis intermedia und Makulaödem eine Injektion von 40mg Triamcinolon in den Subtenon- Raum (Gruppe A= 11 Augen), die gleiche Anzahl Patienten mit beidseitiger Erkrankung erhielt initial 1mg/kg Prednisolon (Gruppe B= 22 Augen). Die Untersuchung des Makulaödems erfolgte mittels OCT nach 3 Tagen, 14 Tagen, 6 Wochen und 3 Monaten. In beiden Gruppen verbesserte sich der Visus um mindestens 3 Zeilen, in Gruppe A nach 6, in Gruppe B nach 2 Wochen. Die Netzhautdicke nahm in Gruppe B bis zum Tag 3 um 63% und bis Tag 14 um weitere 28,5% ab. Dagegen reduzierte sich die Netzhautdicke in Gruppe A 14 Tage nach der Injektion lediglich um 55%. Nach 3 Monaten bestand kein signifikanter Unterschied der Netzhautdicke zwischen beiden Gruppen<sup>55</sup>.

### **5.2.2 Acetazolamid**

Acetazolamid, ein Carboanhydrasehemmer, besitzt neben seiner augendrucksenkenden auch eine antiödematöse Wirkung bei Makulaödem. Der Wirkstoff hemmt dabei nicht nur die Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe, sondern fördert auch den aktiven Abtransport durch die Blut-Retina-Schranke<sup>42</sup>.

Eine Studie über die Wirkung von Acetazolamid auf das zystoide Makulaödem bei Morbus Behcet an 29 Patienten zeigte eine nur geringe, statistisch nicht signifikante bessere Wirkung (Visus, FAG) als Placebo<sup>36</sup>. Eine andere Studie, die verschiedenste Formen der chronischen Uveitis bei 37 Patienten einschließt, zeigte eine statistisch signifikante Besserung des zystoiden Makulaödems in der Fluoreszenzangiographie, jedoch keinen signifikanten Visusanstieg<sup>57</sup>. 45 Patienten schlossen Schilling et al<sup>49</sup> in ihre nicht randomisierte Studie ein: Acetazolamid bewirkte eine Minderung des zystoiden Makulaödems und auch eine Visusverbesserung, der Effekt wurde jedoch durch eine persistierende Entzündung limitiert. Größere oder gar multizentrische Studien zur Effektivität von Acetazolamid liegen nicht vor.

Langzeittherapien mit Acetazolamid werden oft durch die unerwünschten Wirkungen erschwert. Parästhesien, kardiale und gastrointestinale Beschwerden sowie kognitive Störungen um nur einige zu nennen, können durch Kaliumsubstitution nur begrenzt abgefangen werden. Zu beachten ist unbedingt die Kreuzallergie zu Sulfonamiden. Schwere

Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatininclearance von < 30ml/min stellen ebenfalls eine Kontraindikation dar<sup>16</sup>.

### **5.2.3. Interferon**

Interferon-alpha ist ein Zytokin mit immunregulatorischen, antientzündlichen, antiproliferativen und antiviralen Effekten. Es wurde gezeigt, dass Interferon-alpha in der Behandlung der Uveitis effektiv ist<sup>2,29,30,13</sup>.

In einer retrospektiven Studie mit 24 Uveitispatienten mit persistierendem Makulaödem trotz unterschiedlicher Immunsuppressiva und Acetazolamid kam es unter einer Interferon-alpha-Therapie bei 18 Patienten (75%) nach 3 Monaten zu einer Rückbildung des Makulaödems<sup>13</sup>.

## **5.3. Chirurgische Verfahren**

Die pars plana Vitrektomie bleibt nach derzeitigem Kenntnisstand den Fällen mit zusätzlichen epiretinalen Veränderungen vorbehalten. Bei den chirurgischen Verfahren des uveitischen Makulaödems ist die Rolle der physiologischen oder chirurgischen hinteren Glaskörperabhebung und des Peelings der Membrana limitans interna noch nicht ausreichend geklärt. Es gibt Untersuchungen, in denen sich nach alleiniger Vitrektomie sowohl die retinale Sauerstoffversorgung, als auch die anatomischen und funktionellen Ergebnisse verbessern. Ferner wird diskutiert, ob die Entfernung des Glaskörpers die Last von Antigenen und Entzündungsfaktoren und Mediatoren im Glaskörperraum reduziert und somit das Unterhalten einer chronischen Entzündung unterbrechen kann. Eine chronische intraokulare Entzündung kann zudem eine epiretinale Gliose induzieren, die wiederum für das Entstehen eines Makulaödems verantwortlich sein kann, bzw. die Rückbildung des Ödems verhindert. Die Entfernung der Gliose wirkt sich dann positiv auf den Verlauf des Makulaödems aus.

Die publizierten Daten zum Verlauf des zystoiden Makulaödems nach Vitrektomie sind kaum vergleichbar<sup>8</sup>. 1992 wurde in einer kleinen Fallserie (11 Augen bei 9 Patienten) über eine Reduktion des Makulaödems in der Fluoreszenzangiographie berichtet<sup>14</sup>. Bei diesen Fällen wurde die Vitrektomie gezielt wegen des Ödems durchgeführt. In einer anderen Untersuchung wurden 42 Augen mit intermediärer Uveitis wegen verschiedener Indikationen (Glaskörpertrübungen, therapieresistente oder rezidivierende Verläufe, zystoides Makulaödem) vitrektomiert. Bei 14 von 17 Augen bildete sich das Makulaödem zurück.<sup>15</sup>

Eine retrospektive Untersuchung von 25 Augen zeigte einen Rückgang des Ödems in 40 % der Fälle. Die Vitrektomie erfolgte wegen Glaskörpertrübungen, epiretinaler Membranen oder einer therapierefraktären Uveitis<sup>56</sup>. In einer weiteren retrospektiven Untersuchung von 25 Uveitispatienten führte die Vitrektomie in 42,8% zur vollständigen und in 16,7% zur partiellen Rückbildung des Makulaödems<sup>58</sup>. Ebenfalls retrospektiv wurde eine Studie 2001 durchgeführt, die einen Ödemrückgang in 78% der 18 Augen verzeichnete<sup>27</sup>. Zum Teil wurde ein peeling der inneren limitierenden Membran (MLI) durchgeführt. Radetzky et al untersuchten 23 Augen, bei denen ein peeling der MLI (Anfärben mit ICG) bei Makulaödem durchgeführt wurde. Bei 9 dieser Patienten lag eine Uveitis vor, davon sahen 5 Patienten nach 3 Monaten 2 oder mehr Zeilen besser<sup>47</sup>. In einer retrospektiven Studie wurde gezeigt,

dass die zusätzliche intravitreale Injektion von Triamcinolon während der Vitrektomie keine weitere Besserung des Makulaödems erzielen kann<sup>20</sup>.

#### 5.4. Intraokular applizierbare Medikamente

Zur intravitrealen Applikation stehen die Kortikosteroide Triamcinolon und Dexamethason sowie die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab und Bevacizumab zur Verfügung.

Bis zum Zeitpunkt der aktuellen Stellungnahme ist nur Dexamethason als slow-release-Applikation (Ozurdex®) zugelassen für die Indikation „Behandlung von Erwachsenen mit einer Entzündung des posterioren Segments des Auges, die sich als nicht infektiöse Uveitis darstellt“. Die anderen Medikamente sind in Deutschland für die intraokuläre Therapie des inflammatorischen Makulaödems nicht zugelassen. Jeweils einzelne Studien mit geringen Fallzahlen liegen zur intravitrealen Eingabe von Methotrexat<sup>53</sup>, Infliximab<sup>17</sup> und Adalimumab<sup>3</sup> vor. Der Effekt auf das Makulaödem ist danach noch unklar.

##### 5.4.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide hemmen u.a. die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie TNF-alpha und VEGF<sup>5,22</sup> und damit die Fibrin-Deposition und die leukozytäre Einwanderung. Dadurch vermindern sie die Permeabilität der Gefäße und stabilisieren die Blut-Retinaschranke (Stabilisierung der Tight Junctions)<sup>60</sup>. Kortikosteroide verbessern nicht nur die Zell-Zell-Verbindung der Gefäßendothelien, sondern wirken auch antiproliferativ. Dexamethason hat eine 5-fach höhere kortikoide Potenz als Triamcinolon<sup>23</sup> mit einer besseren entzündungshemmenden Wirkung<sup>44</sup>.

**Triamcinolon** (Volon A® oder Kenalog®) ist nicht für die Anwendung am Auge zugelassen und kann daher im Moment nur im off-label-Verfahren appliziert werden, wurde aber weltweit am häufigsten angewendet. Meist werden 4 mg gegeben. Die exakte Dosierung stellt dabei ein Problem dar, da die exakte Dosierung durch den Waschvorgang und durch Absorption an den Wänden der Kunststoffspritze unsicher ist<sup>31</sup>. Triamcinolon-Acetonid (TA) hat aufgrund seines geringen Löslichkeitsgleichgewichts von 25-30 µg/ml im nicht vitrektomierten Auge eine Depotwirkung über mehrere Monate<sup>4, 18,40,43</sup>.

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen nach intravitrealer Eingabe von Triamcinolon sind Augeninnendruckerhöhung, Katarakt und Endophthalmitis<sup>24,18,28</sup>. Eine prospektive Studie über die Kataraktentwicklung nach einmaliger intravitrealer Triamcinoloninjektion zeigt eine Zunahme der Katarakt in 26% bereits nach 6 Monaten<sup>11</sup>. Für die Häufigkeit einer Endophthalmitis ergibt sich aus den ersten größeren Studien des DRCRnet und der SCORE Studie eine Rate von 0,05%<sup>7,25,50</sup>. Der Augendruck steigt oft nach intravitrealer Injektion von Triamcinolon an. In der SCORE Studie musste der Augendruck in 26,5% der Triamcinolon-Patienten medikamentös gesenkt werden, in der Kontrollgruppe nur in 4,4%<sup>25,50</sup>. Eine Glaukomoperation wurde nach Triamcinolongoabe in 0,9% erforderlich, in der Kontrollgruppe konnten Druckanstiege konservativ beherrscht werden<sup>25,50</sup>. Zusätzlich ergaben sich Hinweise, dass die Sedimentation der Triamcinolon-Kristalle auf die Netzhautoberfläche bei vitrektomierten Augen zytotoxisch wirken kann<sup>26,39</sup>. Auch klinisch sind Fälle mit spontanem Visusabfall und Gesichtsfeldausfällen nach epiretinalen Kristallablagerungen beschrieben.

Das Präparat **Dexamethason** steht seit Kurzem als slow release Applikation für die intravitreale Anwendung zur Verfügung. Dexamethason wird dabei an eine selbstauflösende Matrix aus poly-Milchsäure und poly-Glykolsäure gebunden. Dieses Präparat ist durch die EMA seit Ende Juni 2011 für die Therapie der Uveitis im intermediären und posterioren Augensegment zugelassen. Die wirkstofftragende Matrix wird mit Hilfe eines 22 gauge Applikators über die Pars plana in den Glaskörper eingebracht. Im Lauf von bis zu 6 Monaten löst sich die Matrix auf und gibt während dieses Zeitraums den Wirkstoff in den Glaskörper ab. In Phase II Studien wurde der therapeutische Effekt auf das Makulaödem unterschiedlicher Genese bereits nachgewiesen<sup>21,32</sup>. Das slow-release Medikament wurde beim zystoiden Makulaödem im Rahmen der nichtinfektiösen Uveitis in einer internationalen prospektiven und randomisierten Studie (HURON-Studie) getestet<sup>38</sup>. Die Studie schloss 229 Patienten ein. Jeweils ein Drittel der Patienten erhielt 700 µg Dexamethason, 350µg Dexamethason oder eine Scheininjektion. 38% der Patienten, die mit 700µg behandelt wurden, verzeichneten nach 26 Wochen einen Visusanstieg von  $\geq 3$  Zeilen. In der 350µg-Gruppe fiel die Visusbesserung mit 28% geringer aus. 23% der mit 700µg behandelten und 8% der mit 350µg behandelten Patienten benötigten eine drucksenkende Therapie. Im Gegensatz zu den scheininjizierten Patienten war die zentrale Makuladicke bei den Dexamethason injizierten Patienten nach 8 Wochen reduziert. Nach 26 Wochen war die Reduktion im OCT nicht mehr signifikant.

In einer prospektiven, randomisierten Studie mit 700µg und 350 µg Dexamethason wurde ein positiver Effekt auf das postinflammatorische Makulaödem nachgewiesen. Es wurden 315 Patienten eingeschlossen. Dosisabhängig besserte sich der Visus bei 41% bis 53% der Patienten. Es kam bei 10 % bzw. 13% der Patienten zu einem Augendruckanstieg, der sich medikamentös beherrschen ließ. Drucksenkende Folgeoperationen wurden nicht erforderlich<sup>59</sup>.

Bei dem **Fluocinolon Acetonide** Implantat (Retisert®) ergab eine Studie mit 278 Patienten ebenfalls eine Verbesserung der Sehschärfe und Reduktion des Makulaödems, aber in 40% der Fälle wurde eine Glaukom Operation erforderlich und alle Patienten entwickelten eine Katarakt<sup>9</sup>. Vorteilhaft ist bei diesem Medikament, dass es eine Wirkstofffreisetzung über mindestens 3 Jahre gewährleistet<sup>45</sup>. Ein Zulassungsantrag in Europa wurde abgelehnt.

#### 5.4.2 VEGF-Inhibitoren

Zur allgemeinen Beschreibung von Bevacizumab und Ranibizumab wird auf die Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Behandlung der AMD verwiesen<sup>46</sup>.

##### **Bevacizumab**

Im Vergleich zu den anderen anti-VEGF-Inhibitoren liegen für Bevacizumab die meisten publizierten Daten zur Therapie des Makulaödems bei Uveitis vor. Prospektive und randomisierte Studien wurden aber bisher nicht publiziert. In den meisten Studien wurden 1,25 mg Bevacizumab injiziert. Die intravitreale Eingabe führte demnach meist zu einem

Visusanstieg innerhalb der ersten drei bis sechs Wochen bei gleichzeitigem Rückgang des Ödems.

Eine Studie vergleicht intravitreales Bevacizumab (n=10) mit intravitrealem (n=11) und parabulbärem (n=10) Triamcinolon beim postinflammatorischen Makulaödem. Hinsichtlich der Visusverbesserung gab es keine signifikanten Unterschiede<sup>6</sup>. Die Wirkung der Medikamente erreichte ihr Maximum nach vier Wochen und minderte sich innerhalb von 12 Wochen.

Eine randomisierte klinische Studie vergleicht intravitreales Bevacizumab (1,25mg) und intravitreales Triamcinolon (2mg) anhand von 31 Augen mit zystoidem Makulaödem bei Uveitis. In beiden Gruppen wurden je nach individuellem Verlauf 1-3 Injektionen vorgenommen. Hinsichtlich der Visusverbesserung gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Triamcinolongruppe hatte eine etwas bessere Reduzierung der Makuladicke im OCT, aber eine häufigere Kataraktentwicklung<sup>52</sup>. In einer anderen Studie verglichen Lasave et al. retrospektiv den Verlauf von Visus und zentraler Makuladicke nach einer einzigen intravitrealen Bevacizumab (2,5mg) oder Triamcinolon (4mg) Injektion. Zum Ende der Nachbeobachtung (6 Monate) war TA dem Bevacizumab hinsichtlich Visusverlauf und Minderung der zentralen Makuladicke signifikant überlegen<sup>35</sup>.

Andere retrospektive, nicht kontrollierte Arbeiten zu Bevacizumab mit geringen Fallzahlen (n=10-27) kamen zu ähnlich guten Ergebnissen mit einer Verbesserung des Visus und Abnahme der Netzhautdicke im OCT. (Cordero (n=13)<sup>12</sup>, Mackensen (n=10)<sup>41</sup>, Mc Gregor, Cervantes-Castafieda (n=27)<sup>10</sup>, Lott (n=13)<sup>37</sup>.

## **Ranibizumab**

Zur intravitrealen Anwendung von Ranibizumab liegen deutlich weniger Studien und Fallberichte vor<sup>1,19</sup>. Vergleichende Studien bezüglich der Wirksamkeit von Bevacizumab und Ranibizumab bei zystoiden Makulaödemem bei Uveitis existieren bislang nicht.

Das Risikoprofil wurde in retrospektiven Studien nach Injektionen mit verschiedenen Indikationen untersucht<sup>34,33</sup>. Ein klinisch relevanter Unterschied in der Verträglichkeit beider VEGF-Inhibitoren wurde dabei nicht gefunden.

## **6. Therapieempfehlungen**

### **6.1 Therapie der Uveitis mit zystoidem Makulaödem**

In der entzündlichen Phase steht bei allen Uveitisformen die Behandlung der eventuell vorhandenen Grunderkrankung und der intraokulären Entzündung im Vordergrund. Über die Auswahl der anti-entzündlichen topischen und systemischen Medikamente entscheiden die Uveitisform, etwaige Komplikationen, der Entzündungsverlauf, die Reaktion auf die bisherige Therapie sowie die ggf. vorhandenen individuellen Kontraindikationen gegen bestimmte Wirkstoffe.



Entsteht das Makulaödem während der akuten Entzündungsphase, sollte parallel zur Behandlung der intraokularen Entzündung mit der gezielten Behandlung des Makulaödems begonnen werden.

Bei persistierendem zystoiden Makulaödem muss die Behandlung auch nach Abklingen der Entzündung fortgesetzt werden.

## **6.2 Therapie des zystoiden Makulaödems bei Uveitis**

### **6.2.1 erster Therapieschritt**

Am Beginn der Behandlung kann die systemische Gabe von Acetazolamid stehen, sofern keine Kontraindikationen oder Behandlungseinschränkungen bestehen. Die Gabe von zweimal täglich 125mg bis 250mg Acetazolamid sollte nur bei guter Verträglichkeit über 2 Wochen hinaus erfolgen.

Sofern nach dieser Zeit kein Effekt festzustellen ist, sollte dieser Therapieversuch abgebrochen werden. Anderenfalls kann die Therapie bis zur vollständigen Rückbildung des Ödems in reduzierter Dosis (z.B. nur 1x 125mg tgl.) fortgeführt werden.

Eine Kombination mit den nachfolgenden Therapien ist möglich, wenn bei eindeutigem Effekt auf das Ödem keine vollständige oder eine nur sehr langsame (länger 4 Wochen) Rückbildung erfolgt.

### **6.2.2 zweiter Therapieschritt**

Eine parabolbäre Triamcinolon-Injektion (20-40mg) kann als nächster Schritt bei der Behandlung der zystoiden Ödeme erfolgen. Ein Effekt sollte sich nach ca. 3-6 Wochen eingestellt haben. Kommt es zu einer Besserung, jedoch keiner vollständigen Rückbildung kann die Injektion wiederholt werden.

Alternativ kann eine auf wenige Wochen befristete systemische Kortikosteroidtherapie eingeleitet werden. Die Dosis sollte initial 1mg / kg Körpergewicht betragen und innerhalb von 6 Wochen in den Niedrigdosisbereich von  $\leq 0,1\text{mg / kg}$  Körpergewicht reduziert und gegebenenfalls fortgesetzt werden. Eine längere Hochdosistherapie mit Kortikosteroiden sollte wegen der dabei in der Regel auftretenden unerwünschten Wirkungen vermieden werden. Die initiale Therapie im Niedrigdosisbereich ist meist nicht ausreichend.

### **6.2.3 dritter Therapieschritt**

Bei ausbleibender Besserung des Makulaödems sollte dann eine intravitreale Eingabe von VEGF-Inhibitoren oder Kortikosteroide erfolgen. Die Durchführung muss entsprechend den Empfehlungen von DOG und BVA für intravitreale Injektionen erfolgen.

Zunächst sollte ein Therapieversuch mit einer einmaligen intravitrealen Injektion mit den VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab durchgeführt werden, da das Nebenwirkungsprofil gegenüber den intravitrealen Steroiden günstiger ist, insbesondere was Kataraktbildung und Augendrucksteigerung angeht. Wegen der vergleichbaren Wirksamkeit

von Bevacizumab und Ranibizumab kann Bevacizumab aus Kostengründen der Vorzug gegeben werden. Ein Effekt sollte sich nach 4-6 Wochen eingestellt haben. Kommt es zu einer Besserung, jedoch keiner vollständigen Rückbildung des Makulaödems, oder zu einer erneuten Verschlechterung kann die Injektion wiederholt werden.

Bei monatlichen Kontrollen sollte die Notwendigkeit weiterer Injektionen geprüft und weitere Injektionen in Abhängigkeit vom Befund indiziert werden.

Kortikosteroide sind besonders bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren zu erwägen. Derzeit sollte als zugelassenes Medikament das Dexamethason-Implantat (Ozurdex®) verwendet werden. Die Wirkdauer liegt meist bei 3 – 5 Monaten und die Eingabe kann wiederholt werden, wobei davon auszugehen ist, dass ähnlich wie bei dem Indikationsgebiet der retinalen venösen Verschlüsse die Inzidenzen für Katarakte und Glaukome mit der Anzahl der Injektionen ansteigen. Triamcinolon kann alternativ verwendet werden.

Sofern es unter der individuell verträglichen entzündungshemmenden Basistherapie zu keiner vollständigen Rückbildung der sonstigen Entzündungszeichen (z.B. Zellen in Vorderkammer und Glaskörper, retinale Vaskulitis, Papillenödem) kommt und ein weiterer Visusverlust droht, ist die Anwendung intravitrealer Kortikosteroide den VEGF- Inhibitoren vorzuziehen.

### **6.3 Therapie: Zusammenfassung**

In der Therapie des postinflammatorischen Makulaödems bei Uveitis sind mehrere Faktoren zu beachten. Zunächst sollte die Krankheitsursache abgeklärt und die Grunderkrankung und intraokuläre Entzündung nach den aktuellen Standards adäquat behandelt werden. Sollte trotz dieser entzündungshemmenden Basistherapie ein Makulaödem bestehen, wird dessen gezielte Behandlung notwendig.

Nach Therapieversuchen mit Acetazolamid, eventuell auch parabolbären Injektionen oder systemischen Kortikosteroiden folgt eine Therapie mit der intravitrealen Medikamentengabe. Dabei sind VEGF-Inhibitoren das Mittel der ersten Wahl wegen der hohen Rate an Augeninnendrucksteigerungen und der Kataraktenwicklung durch Steroide.

Der Einsatz von intravitrealen Kortikosteroiden ist bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren oder bei chronisch-rezidivierender Entzündung indiziert.

## **7. Verlaufsuntersuchungen, Therapieverlauf**

### **7.1. Untersuchungen zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung**

Die Untersuchungen zur Diagnosestellung und die Kontrolluntersuchungen sollten Visuserhebung, Spaltlampenbefund, Fundusbefund in Mydriasis, Augeninnendruckmessung sowie optische Kohärenztomographie (OCT) oder Fluoreszeinangiographie umfassen. Die Kontrolluntersuchungen nach einer intravitrealen Medikamenteneingabe sollten in den ersten

vier Monaten bei VEGF-Inhibitoren und in den ersten 6-8 Monaten bei Steroiden 4-6 wöchentlich erfolgen.

Die Fluoreszeinangiographie (FLA) stellt die Größe (Fläche) des Ödems sowie die Intensität der Flüssigkeitseinlagerung dar und dient zum Ausschluss einer subretinalen Neovaskularisationsmembran und einer Ischämie.

In der OCT erfolgen die Dokumentation des Ausgangsbefundes der Netzhautdicke und die Darstellung der Lokalisation der Flüssigkeit in den Netzhautschichten.

Hinsichtlich der Sensitivität für den Nachweis des Makulaödems sind FLA und OCT vergleichbar. Sie ergänzen sich sehr gut, da unterschiedliche Aspekte bei der Diagnosestellung dargestellt werden. Wegen des nichtinvasiven und quantifizierenden Charakters wird derzeit das OCT in der Verlaufsbeobachtung bevorzugt.

Eine Fluoreszeinangiographie erfolgt im Verlauf z.B. bei einem erneuten Entzündungsschub, dem Verdacht der Entwicklung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran oder bei schlechter Qualität des OCT, z.B. durch Trübung der brechenden Medien.

Häufigere Untersuchungen sind bei jeder subjektiven Befundverschlechterung erforderlich. Die Patienten müssen ausreichend darüber aufgeklärt werden, dass sie möglichst bald zu einer Untersuchung kommen, wenn sie subjektiv wieder eine Verschlechterung (insbesondere im Amsler-Test) feststellen.

Hinsichtlich des Monitoring auf etwaige unerwünschte Medikamentenwirkungen von systemischen Medikamenten sei auf die entsprechenden Empfehlungen der internistischen Fachgesellschaften verweisen.

## **7.2. Therapieintervalle, Therapieende und Therapieabbruch**

Unter Berücksichtigung der individuellen Kontraindikationen sollte am Beginn der Behandlung des Makulaödems bei Uveitis ein nicht invasiver Therapieversuch stehen. Patienten mit steroidinduziertem Augendruckanstieg in der Anamnese sollten keine Kortikosteroidinjektionen erhalten.

Intravitreale Medikamente werden zunächst nur einmalig injiziert. Abhängig vom Verlauf können weitere Injektionen erfolgen.

Ein Therapieende kann nach dem zuvor beschriebenen Therapieprinzip angenommen werden, wenn nach Absetzen der Therapie die genannten Kriterien der Weiterbehandlung und Krankheitsprogression (z.B. Visusverschlechterung, Zunahme des Makulaödems) nicht erneut auftreten.

Ein Therapieabbruch erfolgt, wenn kein oder nur noch ein geringes Makulaödem besteht, durch die Injektionen keine Besserung erreicht wurde, eine Makulaatrophie oder eine schwere Ischämie in der Makula bestehen, und eine Visusbesserung nicht möglich erscheint.

Kontrollen erfolgen mittels OCT. Ist hier eine erneute Verschlechterung zu erkennen, wird erneut therapiert.

## Liste der Mitarbeiter an der Stellungnahme

Krause (federführend)

Sauer (federführend)

Heiligenhaus

Bertram

Roider

Pleyer

Thurau

1. Acharya, NR, Hong, KC, Lee, SM. Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009;148:303-9 e2.
2. Alpsoy, E, Durusoy, C, Yilmaz, E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-71.
3. Androudi, S, Tsironi, E, Kalogeropoulos, C, Theodoridou, A, Brazitikos, P. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1612-6.
4. Angunawela, RI, Heatley, CJ, Williamson, TH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory uveitic cystoid macular oedema: longterm management and outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:595-9.
5. Antonetti, DA, Barber, AJ, Hollinger, LA, Wolpert, EB, Gardner, TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999;274:23463-7.
6. Bae, JH, Lee, CS, Lee, SC. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid macular edema. *Retina* 2011;31:111-8.
7. Bashshur, ZF, Ma'luf, RN, Allam, S, Jurdi, FA, Haddad, RS, Nouredin, BN. Intravitreal triamcinolone for the management of macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1137-40.
8. Becker, M, Davis, J. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1096-105.
9. Callanan, DG, Jaffe, GJ, Martin, DF, Pearson, PA, Comstock, TL. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1191-201.
10. Cervantes-Castaneda, RA, Giuliani, GP, Gallagher, MJ, et al. Intravitreal bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:622-9.
11. Chu, YK, Chung, EJ, Kwon, OW, Lee, JH, Koh, HJ. Objective evaluation of cataract progression associated with a high dose intravitreal triamcinolone injection. *Eye (Lond)* 2008;22:895-9.
12. Cordero Coma, M, Sobrin, L, Onal, S, Christen, W, Foster, CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1574-9 e1.

13. Deuter, CM, Kotter, I, Gunaydin, I, Stubiger, N, Doycheva, DG, Zierhut, M. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* 2009;93:906-13.
14. Dugel, PU, Rao, NA, Ozler, S, Liggett, PE, Smith, RE. Pars plana vitrectomy for intraocular inflammation-related cystoid macular edema unresponsive to corticosteroids. A preliminary study. *Ophthalmology* 1992;99:1535-41.
15. Eckardt, C, Bacskulin, A. Vitrectomy in intermediate uveitis. *Dev Ophthalmol* 1992;23:232-8.
16. Erb, C, Schlote, T. *Medikamentöse Augentherapie*; 2011.
17. Farvardin, M, Afarid, M, Mehryar, M, Hosseini, H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina* 2010;30:1530-5.
18. Feucht, M, Sturm, V, Weissmann, J, Richard, G, Pressmar, S. [Uveitic cystoid macular edema: intravitreal triamcinolone]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007;224:62-5.
19. Gulati, N, Forooghian, F, Lieberman, R, Jabs, DA. Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2011;95:162-5.
20. Gutfleisch, M, Spital, G, Mingels, A, Pauleikhoff, D, Lommatzsch, A, Heiligenhaus, A. Pars plana vitrectomy with intravitreal triamcinolone: effect on uveitic cystoid macular oedema and treatment limitations. *Br J Ophthalmol* 2007;91:345-8.
21. Haller, JA, Dugel, P, Weinberg, DV, Chou, C, Whitcup, SM. Evaluation of the safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina* 2009;29:46-51.
22. Hansen, LL, Danisevskis, P, Arntz, HR, Hovener, G, Wiederholt, M. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1985;69:108-16.
23. Hardman, Limbird. *The pharmacological basis of therapeutics*: New York: McGraw-Hill; 1996.
24. Hogewind, BF, Zijlstra, C, Klevering, BJ, Hoyng, CB. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory macular edema in idiopathic intermediate or posterior uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:429-34.
25. Ip, MS, Scott, IU, VanVeldhuisen, PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-14.
26. Jaissle, GB, Szurman, P, Volker, M, Bartz-Schmidt, KU. Epiretinal deposit of triamcinolone acetonide at the posterior pole after intravitreal injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:238-41.
27. Kiryu, J, Kita, M, Tanabe, T, Yamashiro, K, Miyamoto, N, Ieki, Y. Pars plana vitrectomy for cystoid macular edema secondary to sarcoid uveitis. *Ophthalmology* 2001;108:1140-4.
28. Kok, H, Lau, C, Maycock, N, McCluskey, P, Lightman, S. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology* 2005;112:1916 e1-7.
29. Kotter, I, Gunaydin, I, Zierhut, M, Stubiger, N. The use of interferon alpha in Behcet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:320-35.
30. Krause, L, Altenburg, A, Pleyer, U, Kohler, AK, Zouboulis, CC, Foerster, MH. Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behcet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol* 2008;35:896-903.
31. Kube, T, Sutter, M, Trittler, R, Feltgen, N, Hansen, LL, Agostini, HT. Carboxymethylcellulose as a new carrier substance for intravitreal injection of reproducible amounts of triamcinolone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1385-90.

32. Kuppermann, BD, Blumenkranz, MS, Haller, JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309-17.
33. Ladas, ID, Karagiannis, DA, Rouvas, AA, Kotsolis, AI, Liotsou, A, Vergados, I. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections. *Retina* 2009;29:313-8.
34. Landa, G, Amde, W, Doshi, V, et al. Comparative study of intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2009;223:370-5.
35. Lasave, AF, Zeballos, DG, El-Haig, WM, Diaz-Llopis, M, Salom, D, Arevalo, JF. Short-term results of a single intravitreal bevacizumab (avastin) injection versus a single intravitreal triamcinolone acetonide (kenacort) injection for the management of refractory noninfectious uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:423-30.
36. Lashay, AR, Rahimi, A, Chams, H, et al. Evaluation of the effect of acetazolamide on cystoid macular oedema in patients with Behcet's disease. *Eye (Lond)* 2003;17:762-6.
37. Lott, MN, Schiffman, JC, Davis, JL. Bevacizumab in inflammatory eye disease. *Am J Ophthalmol* 2009;148:711-7 e2.
38. Lowder, C, Belfort, R, Jr., Lightman, S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129:545-53.
39. Luke, M, Januschowski, K, Beutel, J, et al. The effects of triamcinolone crystals on retinal function in a model of isolated perfused vertebrate retina. *Exp Eye Res* 2008;87:22-9.
40. Maca, SM, Abela-Formanek, C, Kiss, CG, Sacu, SG, Benesch, T, Barisani-Asenbauer, T. Intravitreal triamcinolone for persistent cystoid macular oedema in eyes with quiescent uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009;37:389-96.
41. Mackensen, F, Heinz, C, Becker, MD, Heiligenhaus, A. Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina* 2008;28:41-5.
42. Moldow, B, Sander, B, Larsen, M, et al. The effect of acetazolamide on passive and active transport of fluorescein across the blood-retina barrier in retinitis pigmentosa complicated by macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:881-9.
43. Morrison, VL, Kozak, I, LaBree, LD, Azen, SP, Kayicioglu, OO, Freeman, WR. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of immune recovery uveitis macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:334-9.
44. Nehme, A, Edelman, J. Dexamethasone inhibits high glucose-, TNF-alpha-, and IL-1beta-induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2030-8.
45. Pavesio, C, Zierhut, M, Bairi, K, Comstock, TL, Usner, DW. Evaluation of an intravitreal fluocinolone acetonide implant versus standard systemic therapy in noninfectious posterior uveitis. *Ophthalmology* 2010;117:567-75, 75 e1.
46. Position of the Retinological Society, tGOS, current, atPAoOiGot, degeneration., tpfna-rm, et al. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007;224:559-66.
47. Radetzky, S, Walter, P, Fauser, S, Koizumi, K, Kirchhof, B, Jousseaume, AM. Visual outcome of patients with macular edema after pars plana vitrectomy and indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:273-8.
48. Roesel, M, Gutfleisch, M, Heinz, C, Heimes, B, Zurek-Imhoff, B, Heiligenhaus, A. [Effect of intravitreal and orbital floor triamcinolone acetonide injection on intraocular inflammation in patients with active non-infectious uveitis]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009;226:110-4.
49. Schilling, H, Heiligenhaus, A, Laube, T, Bornfeld, N, Jurklies, B. Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina* 2005;25:182-8.

50. Scott, IU, Ip, MS, VanVeldhuisen, PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
51. Shen, L, You, Y, Sun, S, Chen, Y, Qu, J, Cheng, L. Intraocular and systemic pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single 40-mg posterior subtenon application. *Ophthalmology* 2010;117:2365-71.
52. Soheilian, M, Rabbanikhah, Z, Ramezani, A, Kiavash, V, Yaseri, M, Peyman, GA. Bevacizumab vs. triamcinolone. *Ophthalmology* 2010;117:855- e2.
53. Taylor, SR, Habot-Wilner, Z, Pacheco, P, Lightman, SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:797-801.
54. Thomas, ER, Wang, J, Ege, E, Madsen, R, Hainsworth, DP. Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2006;142:860-1.
55. Venkatesh, P, Abhas, Z, Garg, S, Vohra, R. Prospective optical coherence tomographic evaluation of the efficacy of oral and posterior subtenon corticosteroids in patients with intermediate uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:59-67.
56. Verbraeken, H. Therapeutic pars plana vitrectomy for chronic uveitis: a retrospective study of the long-term results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:288-93.
57. Whitcup, SM, Csaky, KG, Podgor, MJ, Chew, EY, Perry, CH, Nussenblatt, RB. A randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1996;103:1054-62; discussion 62-3.
58. Wiechens, B, Nolle, B, Reichelt, JA. Pars-plana vitrectomy in cystoid macular edema associated with intermediate uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:474-81.
59. Williams, GA, Haller, JA, Kuppermann, BD, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1048-54, 54 e1-2.
60. Wilson, CA, Berkowitz, BA, Sato, Y, Ando, N, Handa, JT, de Juan, E, Jr. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1155-9.