

ILUVIEN® Intravitreales Implantat bei diabetischem Makulaödem – Erste Fallstudien

Thomas Bertelmann¹ und Anke Messerschmidt-Roth²

1. Oberarzt; 2. Studienkoordinatorin, Abteilung für Augenheilkunde, Philipps-Universität, Marburg, Deutschland

Abstract

Das diabetische Makulaödem (DMÖ) ist eine wesentliche Ursache für den Verlust der Sehkraft, und die Herausforderungen in der Behandlung dieser progressiven Erkrankung bestehen weiter fort. Kortikosteroide bieten einen umfassenden Behandlungsansatz, indem sie die Konzentration inflammatorischer Zytokine und von Wachstumsfaktoren, wie z. B. des vascular endothelial growth factor (VEGF), reduzieren. Jedoch haben intravitreale Injektionen häufig nur einen kurzen Erfolg und sind mit intraokulären Nebenwirkungen verbunden. Das intravitreale Implantat ILUVIEN® enthält Fluocinolonacetonid und wird durch eine Injektion in den Glaskörperraum verabreicht. Seine Wirksamkeit und Sicherheit wurden in klinischen Studien nachgewiesen, und eine Subgruppen-Analyse zeigte, dass es insbesondere bei Patienten mit seit langem bestehendem DMÖ – mit schlechtem Visus und begrenzten Behandlungsmöglichkeiten – vorteilhaft ist. Infolgedessen wurde das ILUVIEN-Implantat in Europa für die Behandlung von Sehstörungen aufgrund von chronischem DMÖ zugelassen, das auf verfügbare Therapien unzureichend anspricht. Diese Daten wurden durch klinische Erfahrungen in der praktischen Anwendung gestützt. Es werden zwei Fälle vorgestellt, welche die Wirksamkeit des ILUVIEN-Implantats an zwei Patienten demonstrieren, bei denen vorherige Therapien, darunter Ranibizumab, keine nachhaltige und positive Wirkung erbrachten.

Schlüsselwörter

Kortikosteroide, ILUVIEN®, Fluocinolonacetonid, diabetisches Makulaödem

Offenlegung: Die Autoren stehen in keinem bekannt zu gebenden Interessenskonflikt.

Danksagungen: Redaktionelle Unterstützung durch Katrina Mountfort, Touch Medical Media.

Erhalten: 24. Oktober 2013 **Akzeptiert:** 14. November 2013 **Zitierung:** *European Ophthalmic Review*, 2013;7(2):122–6 DOI: 10.17925/EOR.2013.07.02.122a

Schriftverkehr: Thomas Bertelmann, Abteilung für Augenheilkunde, Philipps-Universität Marburg, Baldingerstraße, 35043 Marburg, Deutschland.

E-Mail: thomas.bertelmann@staff.uni-marburg.de

Unterstützung: Die Publikation dieses Artikels wurde von Alimera Sciences Ltd unterstützt. Die Ansichten und Meinungen, die in diesem Artikel vorgestellt werden, sind jene der Autoren und nicht notwendigerweise die von Alimera Sciences Ltd.

Das diabetische Makulaödem (DMÖ) ist die Hauptursache für Sehverlust bei diabetischer Retinopathie (DR), welche die häufigste Erblindungsursache bei Patienten im erwerbsfähigen Alter, d. h. vom 20. bis 70. Lebensjahr, in den Industrieländern darstellt.^{1,2} Die weltweite Prävalenz von DR bei Personen mit Diabetes beträgt etwa 35 %, wobei DMÖ bei 6,8 % vorliegt.³ Die Prävalenzraten von DR waren bei Personen mit Typ-1-Diabetes signifikant höher als bei Typ 2 (77,3 % gegenüber 25,2 %).³ Es wird ein Anstieg der Gesamtzahl an Personen mit Diabetes weltweit von 366 Millionen im Jahr 2012 auf 552 Millionen im Jahr 2030 prognostiziert, ein Faktor von 1,5 innerhalb von 20 Jahren.⁴ Es wird erwartet, dass die jährliche Inzidenz von diagnostiziertem DMÖ entsprechend der Zunahme des Diabetes ansteigen wird. Es wird angenommen, dass im Jahr 2030 weltweit 37,5 Millionen Menschen unter DMÖ leiden und eine wesentliche globale gesundheitliche und wirtschaftliche Belastung darstellen werden. Dieser Artikel betrachtet die Behandlungsmöglichkeiten für DMÖ und beurteilt die klinischen Daten, die einen Einsatz des intravitrealen Implantats ILUVIEN® unterstützen. Weiterhin werden zwei klinische Fälle nach Anwendung des ILUVIEN-Implantates diskutiert.

Pathophysiologie des diabetischen Makulaödems

DMÖ ist eine Folge persistierender Hyperglykämie und führt unbehandelt zu einem schnellen Nachlassen der Sehschärfe (visual acuity, VA).⁵ Die

Pathophysiologie des Krankheitsbildes ist ein komplexer Prozess, bei dem Hyperglykämie molekulare Signalwege anregt, die zu erweiterten Kapillaren, retinalen Mikroaneurysmen und einem Verlust von Pericyten führen.⁶ Das hat eine Beeinträchtigung der Blut-Retina-Schranke (BRS) und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität zur Folge, dies bewirkt eine Ansammlung von Flüssigkeit im retinalen Gewebe.^{7–9} Im frühen Krankheitsstadium ist der vascular endothelial growth factor (VEGF) die Hauptursache retinaler Veränderungen. Dennoch sind eine große Anzahl physiologischer und molekularer Faktoren an der Pathogenese des DMÖ beteiligt, darunter Angiogenese, Entzündung und oxidativer Stress.^{8–10} Bei chronischem DMÖ sind primär vermehrte Entzündungen für das Fortbestehen retinaler Veränderungen verantwortlich.¹¹

Behandlungsmöglichkeiten des diabetischen Makulaödems

Neben der strengen glykämischen Kontrolle zur Reduktion des glykierten Hämoglobinspiegels (HbA_{1c}) ist für die Prävention des Sehkraftverlustes die rechtzeitige Erkennung des DMÖ und die sofortige Einleitung einer angemessenen Behandlung entscheidend. Der Schweregrad des DMÖ wird durch die Messung der fovealen Dicke und des Rückgangs der VA beurteilt. Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten des DMÖ umfassen die Laserkoagulation und die Anwendung intravitrealer Medikamente. Die

gitterförmige (Grid) makuläre Fotokoagulation war seit mehr als 25 Jahren Versorgungsstandard,¹² doch die VA-Zugewinne waren nur mäßig.^{13, 14} Daten aus klinischen Studien zeigten, dass etwa 40 % der Augen über einen 2-Jahreszeitraum zwischen 0 bis 5 Buchstaben in der Skala der Studie zur frühen Behandlung diabetischer Retinopathie (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) dazugewannen.¹⁵⁻¹⁷

Was die pharmakologische Behandlung von DMÖ betrifft, wurde Ranibizumab (ein antiangiogener Wirkstoff) im Jahr 2011 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) für die Behandlung von Sehschwäche zugelassen, nachdem in klinischen Studien eine verbesserte VA und eine reduzierte retinale Dicke nachgewiesen wurden.¹⁸⁻²⁰ Die Studien über die Injektion von Ranibizumab bei Patienten mit klinisch bedeutsamem Makulaödem (RISE und RIDE) evaluierten die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab, während erst vor Kurzem Daten über 36 Monate publiziert wurden.²¹ Andere Anti-VEGFs mit demonstrierter Wirksamkeit bei DMÖ umfassen Bevacizumab²² und Pegaptanib-Natrium.²³ Die Blockade eines einzelnen Signalwegs stellt jedoch möglicherweise keine optimale Behandlungsstrategie dar und könnte erklären, warum manche Patienten eine wiederholte Behandlung benötigen oder nicht ausreichend ansprechen.

Kortikosteroide schwächen nicht nur die Wirkungen der übermäßigen Expression von VEGF ab, sondern sie vermindern auch Entzündungen und können langfristig eine umfassendere Behandlungsstrategie darstellen.²⁴ Kortikosteroide senken die vaskuläre Permeabilität der Retina durch einen multifaktoriellen Prozess, dies bringt die Abschwächung der Expression von VEGF und die Supprimierung von Entzündungen und der Wirkung von Leukozyten in der Retina mit sich. Das am meisten eingesetzte Kortikosteroid ist Triamcinolonacetamid (TA). In diversen randomisierten klinischen Studien wurde ein klinischer Nutzen für die Behandlung von DMÖ sowie Verbesserungen der Sehkraft gezeigt.^{17, 25, 26} Eine Studie des Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRN) zeigte, dass pseudophake Augen einen vergleichbaren Nutzen aus TA im Vergleich zu Ranibizumab ziehen.^{12, 14, 27} Allerdings wurde die Anwendung von intravitrealem TA mit Katarakt und erhöhtem Intraokularerdruck (IOD) in Verbindung gebracht.²⁸

Die Gabe von okulär zu verabreichenden Wirkstoffen ist bei DMÖ problematisch.²⁹ Die topische Applikation erzielt keine intraokulären therapeutischen Konzentrationen.³⁰ Die Wirkungen von direkten, intravitrealen Injektionen sind oft nur von kurzer Dauer und mit ernsthaften Nebenwirkungen verbunden, darunter Katarakt und IOD-Anstieg. Darüber hinaus stellen wiederholte intravitreale Injektionen für Patienten und klinische Zentren eine hohe Belastung dar und können die Risiken in Verbindung mit dem Injektionsverfahren, wie z. B. Endophthalmitis und Risse der Retina, erhöhen. Daher konzentrierte sich die neueste Forschung auf die Anwendung intravitrealer Implantate. Nachhaltige Medikamenten-Abgabesysteme setzen geringe Dosen über einen längeren Zeitraum frei, was zu einer stabilen und nachhaltigen intravitrealen Konzentration des Medikaments führt. Somit wird die Anzahl an Injektionen reduziert.³¹ Ein intravitreales Implantat, das Dexamethason enthält, befindet sich derzeit in klinischer Entwicklung für die Behandlung von DMÖ.³²

Fluocinolonacetamid (FAC) ist eine attraktive Wahl für den Einsatz in intravitrealen Implantaten. Es ist lipophiler als TA und Dexamethason³³, deshalb geht man davon aus, dass es eine überlegene posteriore Clearance mit geringerem okulären Nebenwirkungspotenzial hat.³⁴ Das erste steroidhaltige intravitreale Implantat (Retisert®, nicht zugelassen in Europa) setzte 0,59 µg/Tag FAC frei. Eine Phase-II-Studie, die die Wirksamkeit und

Abbildung 1: ILUVIEN-Implantat, auf einem menschlichen Finger, um die Größe zu veranschaulichen

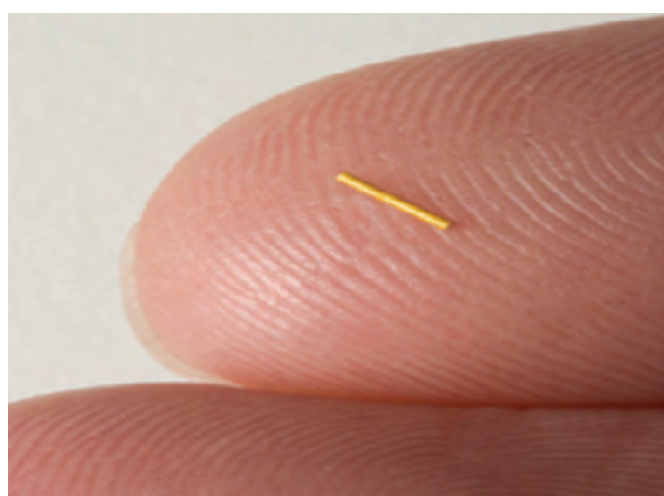
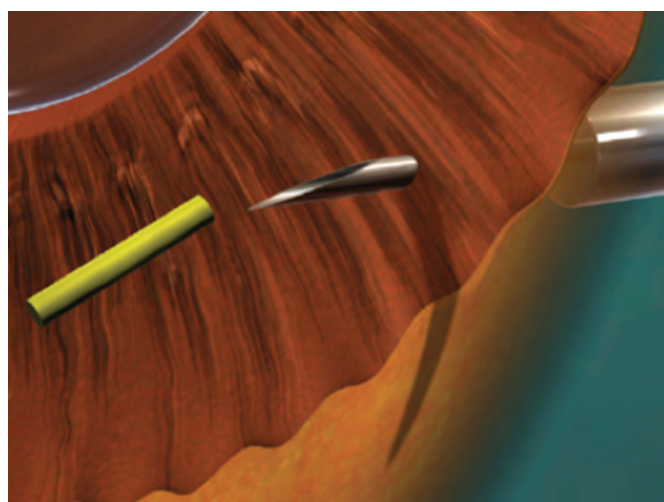


Abbildung 2: Innenansicht der Pars plana mit Nadel des Applikators zur Freisetzung des ILUVIEN-Implantats in den Glaskörperraum

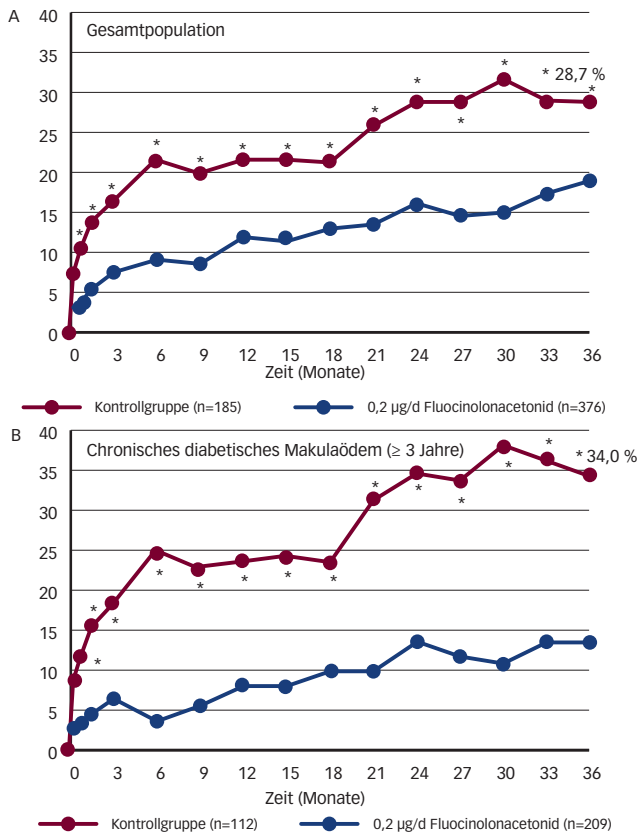


Sicherheit des FAC-Implantats Retisert an 196 Augen mit DMÖ untersuchte, stellte fest, dass VA-Zugewinne von ≥ 15 ETDRS-Buchstaben bei 16,8 % der mit dem Implantat versehenen Augen nach 6 Monaten und 31,1 % der Augen nach 3 Jahren auftraten, verglichen mit 1,4 % nach 6 Monaten und 20 % nach 3 Jahren in der Laser-Behandlungsgruppe.³⁴ Die Inzidenz von erhöhtem IOD und Ausbildung von Katarakt war bei den Augen, die ein Implantat erhielten, deutlich größer: 33,8 % benötigten eine Operation aufgrund okulärer Hypertonie und 91 % eine Katarakt-Extraktion nach 4 Jahren, verglichen mit 0 % bzw. 20 % in der Gruppen mit Standardtherapie (Beobachtung oder Laser).³⁴

Das intravitreale Implantat ILUVIEN

Das intravitreale Implantat ILUVIEN (Alimera Sciences) ist ein kleines, zylindrisches Röhrchen (3,5 mm lang, 0,37 mm im Durchmesser), bestehend aus einem inerten, biologisch nicht abbaubaren Polyimid-Material, das oft bei der Herstellung von Intraokularlinsen verwendet wird (siehe *Abbildung 1*). Das Implantat wird in den Glaskörperhohlraum mit Hilfe eines 25-Gauge-Applikators (nominaler äußerer Durchmesser 0,5144 mm) injiziert. Dies erzeugt eine sich selbst verschließende Wunde

Abbildung 3: FAME-Studie – Anteil an Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben gegenüber Baseline.



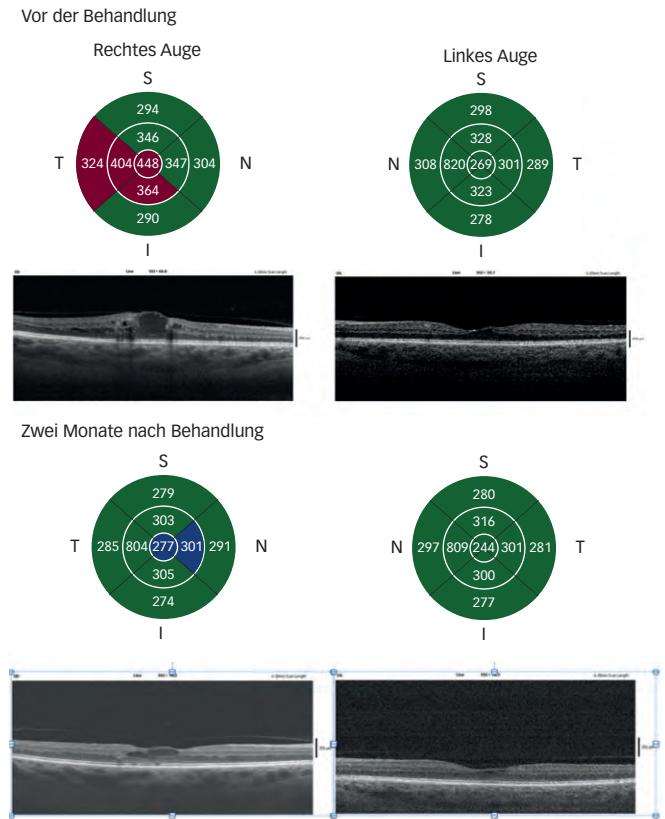
* $p \geq 0,0491$ für die Differenz zwischen 0,2 µg/d FAC-Implantat und Scheininjektion anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests, stratifiziert nach bestkorrigiertem Visus bei Baseline.

(siehe Abbildung 2). Es wird posterior implantiert und hat eine geringere *in vitro* FAC-Freisetzungsrates im Vergleich zu Retisert, womit sich das Potenzial intraokulärer Nebenwirkungen verringert.³⁵ Jedes Implantat beinhaltet 190 µg FAC und erreicht nach einer anfänglichen durchschnittlichen Freisetzung von 0,2 µg/Tag eine gleichbleibende Freisetzung, die bis zu 36 Monate anhält.³⁶ Wenn der aktive Wirkstoff erschöpft ist, wird das ILUVIEN-Implantat nicht wieder entfernt sondern verbleibt im Auge.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ILUVIEN wurden in der pharmakokinetischen und Wirksamkeitsstudie von Fluocinolone Acetonide Implants in Patients with DMÖ (Pharmacokinetic and Efficacy Study of Fluocinolone Acetonide Implants in Patients with DMÖ, FAMOUS) und in den klinischen Studien zu Fluocinolone Acetonide bei diabetischem Makulaödem (Fluocinolone Acetonide for diabetic Macular Edema, FAME) geprüft. In der offenen Phase-II-Studie (FAMOUS; n=37) bot ein einzelnes Implantat exzellente nachhaltige intraokuläre FAC-Freisetzung mit der Dosis von 0,2 µg/Tag FAC. Es wurden Steady-State-Spiegel erreicht die über 6 bis zu 36 Monate zwischen 0,5 und 1,0 ng/ml lagen.^{36,37}

Die klinische Studie der Phase III (FAME) bestand aus zwei randomisierten, doppelblinden, Scheininjektions-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien mit Parallelgruppen, die demselben Protokoll folgend durchgeführt wurden. Einschlusskriterien beinhalteten persistierendes DMÖ (zentrale Retinadicke [central retinal thickness, CRT] ≥ 250 µm und einem Score zur

Abbildung 4: Optische Kohärenztomographie-Aufnahme, die eine erhöhte foveale Dicke beim rechten Auge vor und nach der Behandlung mit dem ILUVIEN-Implantat zeigt.



bestkorrigierten VA (best-corrected VA, BCVA) zwischen 19 und 68 Buchstaben trotz ≥ 1 Makula-Laserbehandlung. Insgesamt 956 Patienten wurden randomisiert: Scheininjektion: (n=185), ein ILUVIEN-Implantat (0,2 µg/Tag, n=376) oder ein Implantat mit hochdosiertem FAC (0,5 µg/Tag, n=395). Nach 36 Monaten betrug der Anteil an Patienten, die ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zugewannen, 28,7 % (ILUVIEN) und 27,8 % (hochdosiertes FAC), verglichen mit 18,9 % ($p=0,018$) in der Scheininjektionsgruppe. Diese Verbesserungen des Visus traten parallel zur Abnahme der CRT auf.^{38,39}

Das ILUVIEN-Implantat zeigte ein akzeptables Sicherheitsprofil. Während die meisten phaken Patienten in den Implantat-Gruppen eine Katarakt ausbildeten, wobei sich die Mehrzahl einer Katarakt-Operation unterzog, war ihr Visusgewinn nach der Operation ähnlich dem der pseudophaken Patienten.³⁸ Die Inzidenz inzisionaler Glaukom-Eingriffe nach 36 Monaten lag bei 4,8 % in der ILUVIEN-Gruppe und bei 8,1 % in der Gruppe mit hochdosiertem FAC. Unter den mit einem ILUVIEN-Implantat behandelten Patienten benötigten 38,4 % IOD-senkende Medikamente.^{38,39}

Eine im Voraus geplante Subgruppen-Analyse prüfte die Ergebnisse in zwei Patientengruppen: bei jenen mit einer Dauer des DMÖ kürzer als die mediane Dauer der Gesamtpopulation (<3 Jahre) oder länger als die mediane Dauer (≥ 3 Jahre) bei Baseline. Diese Analyse zeigte eine Verdoppelung des Nutzens bei Patienten mit chronischem DMÖ. Der Prozentsatz von Patienten mit chronischem DMÖ, die einen Zugewinn von 15 BCVA-Buchstaben oder mehr seit Baseline hatten, war nach 36 Monaten 13,4 % in der Scheininjektionsgruppe, 34 % in der ILUVIEN-Gruppe ($p<0,001$) und 28,8 % in der Gruppe mit hochdosiertem FAC-Implantat ($p=0,002$) (siehe Abbildung 3). Eine Verbesserung um ≥ 2

Stufen in der ETRDS-Retinopathie-Skala wurde bei 13,7 % (ILUVIEN) und 10,1 % (hochdosiertes FAc) verglichen mit 8,9 % in der Scheininjektionsgruppe berichtet.³⁸

Die Befunde der FAME-Subgruppen-Analyse sind von signifikanter Bedeutung hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen schlechtem Visus, Krankheitsdauer⁴⁰ und begrenzten Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit chronischem DMÖ. Auf Grundlage der Evidenz aus den FAME-Studien, insbesondere bei Patienten mit chronischem DMÖ, wurde ILUVIEN von der britischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) für die Behandlung von Sehschwäche aufgrund von chronischem DMÖ, das auf verfügbare Therapien unzureichend anspricht, zugelassen.

Klinische Erfahrungswerte

Zwei aktuelle klinische Fälle von chronischem DMÖ beschrieben die Effektivität und Sicherheit des ILUVIEN-Implantats in der klinischen Alltagspraxis bei chronischem DMÖ, das auf verfügbare Therapien unzureichend anspricht. In beiden Fällen führte das ILUVIEN Implantat zu Visusgewinnen und einer Abnahme der CRT, wo bereits andere therapeutische Interventionen versagt hatten.

Fall 1

Medizinische Vorgeschichte

Patientin im Alter von 71 Jahren mit Typ-2-Diabetes. Am 20. Juni 2010 wurde DMÖ bei ihr diagnostiziert. Ihr HbA1c betrug 8 %, und sie erhielt eine Insulin-Therapie. Sie war auf beiden Augen (OU) seit 2009 pseudophak und hatte sich einer posterioren Kapsulotomie mit Neodym-dotiertem Yttrium-Aluminium-Garnet (Nd:YAG) OU unterzogen. Ihr Visus bei Baseline betrug 0,4 am rechten Auge (OD) und 0,7 am linken Auge (OS). Der Amsler-Gitter-Test zeigte OS normale Werte, jedoch wurde OD Metamorphopsie verzeichnet.

Abbildung 4 zeigt OCT-Aufnahmen beider Augen zusammen mit dem detaillierten Gitter zur Evaluierung der fovealen Dicke. Das rechte Auge weist DMÖ mit fovealer Beteiligung auf; (zentrale foveale Dicke [central foveal thickness, CFT] 448 µm); das linke Auge weist DMÖ ohne foveale Beteiligung auf (CFT 269 µm). Fundusfotografien der Netzhaut beider Augen zeigen diabetische Makulopathie mit Mikroaneurysmen und intraretinalen Hämorrhagie temporal zur Fovea, deutlicher ausgeprägt im linken Auge (siehe Abbildung 5).

Behandlungsgeschichte

Die Patientin erhielt im Juli 2010 eine initiale Behandlung mit intravitrealem Bevacizumab, was zu einer Verbesserung des Visus von 0,4 auf 0,5 OD führte (gemessen mit dem Snellen-Index), die CFT erhöhte sich jedoch auf 480 µm. Im Anschluss an eine zweite Injektion Bevacizumab 2 Monate später wurde eine Verringerung der CFT (428 µm) beobachtet, jedoch gab es keinen weiteren visuellen Zugewinn. Die Behandlung wurde auf TA umgestellt, was eine weitere CFT-Verringerung mit sich brachte (343 µm), es wurde jedoch eine leichte Verschlechterung der BCVA (0,4) beobachtet. Der Patientin wurden aufgrund von leicht erhöhtem IOD (24 mmHg max.) im Oktober 2010 Augentropfen verschrieben (Dorzolamid-Hydrochlorid und Timolol, Cosopt S®). Der IOD der Patientin lag bei allen nachfolgenden Nachsorgeuntersuchungen zwischen 15 mmHg und 23 mmHg. Die Ranibizumab-Behandlung, bestehend aus fünf intravitrealen Injektionen, wurde von Juni 2012 bis April 2013 (fünf Injektionen in elf Monaten oder ca. eine alle 2 Monate) fortgesetzt und brachte eine weitere Verringerung der CFT mit sich (368 µm im Juni 2012, 323 µm im November 2012, 342 µm im März 2013 und

Abbildung 5: Fundusfotografie mit diabetischer Makulopathie mit Mikroaneurysmen und intraretinalen Hämorrhagien (Fall 1)

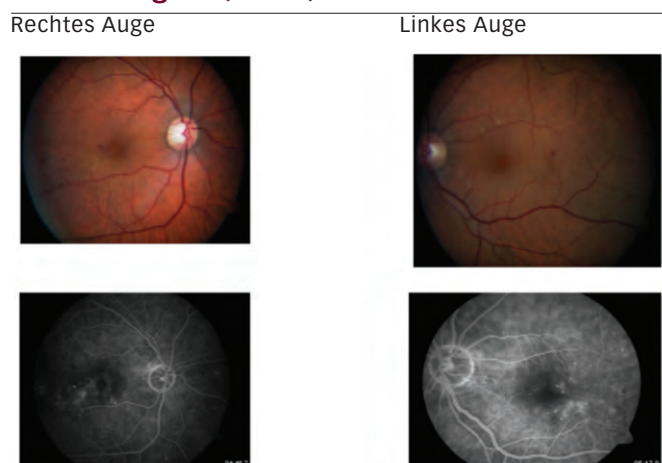
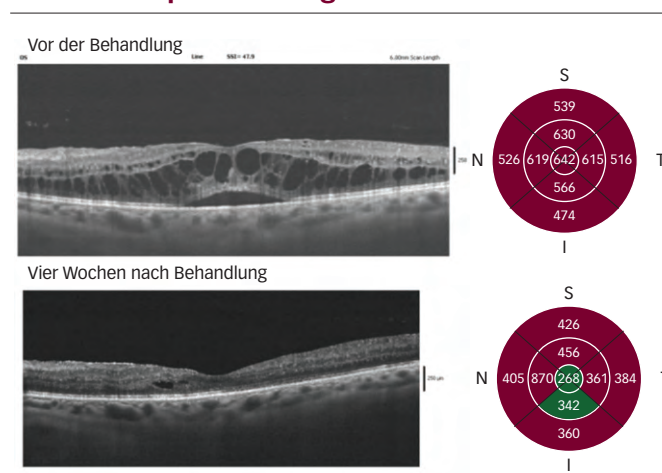


Abbildung 6: Optische Kohärenztomographie-Aufnahme, die die foveale Dicke im linken Auge vor und nach der Behandlung mit dem ILUVIEN-Implantat zeigt.



314 µm im Mai 2013; eine Verringerung von 15 % in elf Monaten), jedoch keine Veränderung des Visus (0,5 von Juni 2012 bis Mai 2013).

Ansprechen auf ILUVIEN

Aufgrund unzureichenden Ansprechens auf die Behandlung mit Ranibizumab erhielt die Patientin im Juli 2013 ein ILUVIEN-Implantat. Innerhalb von 2 Monaten wurden bei gleichzeitiger Verringerung der CFT (314 µm auf 277 µm; eine Reduktion von 12 % in 2 Wochen) visuelle Zugewinne beobachtet (Visus von 0,5 auf 0,6). Die im September 2013 gemachte OCT-Aufnahme illustriert die Verbesserung hinsichtlich der CFT (siehe Abbildung 4). Bis zum heutigen Tag traten keine unerwünschten Ereignisse oder ernstesten Nebenwirkungen auf. Der IOD bei der letzten Visite lag unter 20mmHg, obwohl die Patientin die Einnahme von Cosopt S, wie vorgeschrieben, beendete.

Fall 2

Medizinische Vorgeschichte

Der zweite Fall war ein 30-jähriger Patient mit Typ-1-Diabetes, der etwa 20 Jahre zuvor die Diagnose DMÖ erhalten hatte. Sein HbA1c betrug 9,5 %, und er erhielt eine Insulin-Therapie.

Behandlungsgeschichte

Der Patient hatte sich panretinaler Photokoagulation an beiden Augen unterzogen und im Anschluss 25 intravitreale Injektionen Ranibizumab OD und 12 OS seit 2011 erhalten. Die 4 Wochen nach der letzten Injektion mit Ranibizumab erstellte OCT-Aufnahme des linken Auges zeigte eine schwere foveale Verdickung (CFT 642 µm) (siehe *Abbildung 6*). Die Untersuchung zur VA zeigte zu diesem Zeitpunkt einen Visus dieses Auges von 0,3.

Ansprechen auf ILUVIEN

Der Patient erhielt am 16. August 2013 ein ILUVIEN-Implantat. Es gab eine dramatische Verbesserung der CFT OS (642 µm auf 268 µm, eine Verringerung um 58 % in 4 Wochen) (siehe *Abbildung 6*) und eine Visus-Verbesserung um 0,2 von 0,3 auf 0,5 4 Wochen später. Die Verbesserung war nach 12 Wochen anhaltend.

Abschließende Bemerkung

DMÖ ist eine wesentliche Ursache von Sehkraftverlust, und die Herausforderungen in der Therapie dieser progressiven Erkrankung bestehen weiter fort. Steroide verringern möglicherweise die Konzentration inflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren wie z. B. VEGF. Die Wirksamkeit und Sicherheit des ILUVIEN-Implantats wurde in den klinischen FAME-Studien nachgewiesen, während Subgruppen-Analysen zeigten, dass der entsprechende Nutzen bei Patienten mit chronischem DMÖ besonders hoch war. Diese Daten wurden von klinischen Erfahrungen der klinischen Anwendung gestützt und deuten darauf hin, dass Patienten mit chronischem DMÖ, die auf gegenwärtige Therapien nicht ansprechen, gut auf die Gabe eines ILUVIEN-Implantates ansprechen könnten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das ILUVIEN-Implantat eine wesentliche Ergänzung zu den Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit chronischen DMÖ darstellt. ■

1. Moss SE, Klein R, Klein BE, Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population, *Ophthalmology*, 1994;101:1061-70.
2. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, et al., The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy, *Ophthalmology*, 2010;117:63-70.
3. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al., Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy, *Diabetes Care*, 2012;35:556-64.
4. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al., Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative, *Arch Intern Med*, 2012;172:144-52.
5. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, *Arch Ophthalmol*, 1985;103:1796-806.
6. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, et al., Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy, *Semin Ophthalmol*, 1999;14:240-8.
7. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO, Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions, *Prog Retin Eye Res*, 2013;34:19-48.
8. Ehrlich R, Harris A, Ciulla TA, et al., Diabetic macular oedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological process, *Acta Ophthalmol*, 2010;88:279-91.
9. Joussen AM, Poulaki V, Le ML, et al., A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy, *FASEB J*, 2004;18:1450-52.
10. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al., Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2009;116:73-9.
11. Tang J, Kern TS, Inflammation in diabetic retinopathy, *Prog Retin Eye Res*, 2011;30:343-58.
12. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al., Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2010;117:1064-77 e35.
13. Heng LZ, Comyn O, Peto T, et al., Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments, *Diabetic Medicine*, 2013;30:640-50.
14. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2008;115:1447-9, 9 e1-10.
15. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, et al., Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema, *Retina*, 2012;32:314-21.
16. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al., Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-american Collaborative Retina Study Group at 24 months, *Retina*, 2013;33:403-13.
17. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Beck RW, Edwards AR, et al., Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema, *Arch Ophthalmol*, 2009;127:245-51.
18. 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;33:2399-405.
19. 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;118:615-25.
20. Wang H, Sun X, Liu K, et al., Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials, *Curr Eye Res*, 2012;37:661-70.
21. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al., Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials: RISE and RIDE, *Ophthalmology*, 2013;120:2013-22.
22. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al., A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3, *Arch Ophthalmol*, 2012;130:972-9.
23. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, et al., A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2011;118:1107-18.
24. Stewart MW, Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend?, *Curr Diab Rep*, 2012;12:364-75.
25. Audren F, Leclaire-Collet A, Erginay A, et al., Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg, *Am J Ophthalmol*, 2006;142:794-99.
26. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al., Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial, *Ophthalmology*, 2006;113:1533-8.
27. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al., Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2011;118:609-14.
28. Baath J, Ellis AL, Crichton A, et al., Safety profile of intravitreal triamcinolone acetonide, *J Ocul Pharmacol Ther*, 2007;23:304-10.
29. Javey G, Schwartz SG, Flynn HW, Jr., Emerging pharmacotherapies for diabetic macular edema, *Exp Diabetes Res*, 2012;2012:548732.
30. McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H, Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks, *Drug Saf*, 2002;25:33-55.
31. Lee SS, Robinson MR, Novel drug delivery systems for retinal diseases. A review, *Ophthalmic Res*, 2009;41:124-35.
32. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al., Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) in patients with persistent diabetic macular edema, *Clin Ophthalmol*, 2013;7:1423-8.
33. Thakur A, Kadam RS, Kompella UB, Influence of drug solubility and lipophilicity on transscleral retinal delivery of six corticosteroids, *Drug Metab Dispos*, 2011;39:771-81.
34. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al., Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial, *Ophthalmology*, 2011;118:1580-87.
35. Edelhauser HF, Rowe-Rendleman CL, Robinson MR, et al., Ophthalmic drug delivery systems for the treatment of retinal diseases: basic research to clinical applications, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:5403-20.
36. Campochiaro PA, Nguyen QD, Hafiz G, et al., Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants, *Ophthalmology*, 2013;120:583-7.
37. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al., Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert, *Ophthalmology*, 2010;117:1393-9 e3.
38. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al., Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2012;119:2125-32.
39. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al., Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2011;118:626-35 e2.
40. Gardner TW, Larsen M, Girach A, et al., Diabetic macular oedema and visual loss: relationship to location, severity and duration, *Acta Ophthalmol*, 2009;87:709-13.