

## Diabeteskomplikationen am Auge

# Der Erblindung entgehen

**Erblindung ist eine der gefürchtetsten Folgen des Diabetes mellitus. Eine gute Blutzuckereinstellung kann die Entwicklung von Retinopathien und Makulaödem bremsen. Doch darüber hinaus ist eine gute Zusammenarbeit mit Augenärzten erforderlich, um Netzhautveränderungen auf die Spur zu kommen. Welche Therapieoptionen dann bestehen, erläuterte Dr. med. Patrik Kloos vom Augenzentrum Ost in seinem Vortrag am FOMF-Update-Refresher Diabetes in Zürich.**

Wer an Diabetes mellitus erkrankt, muss mit vielen Komplikationen rechnen: Mikro- und Makroangiopathien, die zum Beispiel zu Herzinfarkt, Schlaganfall oder Durchblutungsstörungen (mit konsekutiver Amputation) führen können, sowie schmerzhaften Neuropathien, Nephropathien und anderes. Bei Beteiligung der Augen, vor allem in Form der diabetischen Retinopathie, drohe Erblindung, erläuterte Kloos.

### Netzhaut im Fokus

Da beim Grauen Star heutzutage dank moderner Operationsmöglichkeiten eine bedeutende Einschränkung der Sehschärfe abgewendet werden kann, richtet sich das Augenmerk der Ophthalmologen bei Diabetikern auf die Netzhaut. Die klassischen Veränderungen sind die diabetische Retinopathie (DRP), die sich hauptsächlich an der Peripherie der Netzhaut etabliert, und das Makulaödem, das den zentralen Bereich der Netzhaut betrifft.

Viele Veränderungen lassen sich mit der klassischen Netzhautbegutachtung, der Fundoskopie, feststellen. Dabei liefert der Zustand der Netzhaut auch Hinweise auf den allgemeinen Gefässstatus des Patienten. Ergänzt wird die Diagnostik heutzutage mit der optischen Kohärenztomografie (OCT) und der Fluoreszenzangiografie, die vor allem bei der

DRP eingesetzt wird und ein exakteres Bild der Netzhaut mit den Gefässveränderungen ergibt.

### Nicht proliferative Retinopathie

Bei der DRP, die bis in die Spätstadien kaum Symptome verursacht, wird zwischen der nicht proliferativen und der proliferativen Form unterschieden. Die nicht proliferative Retinopathie (NPDRP) zeichnet sich dadurch aus, dass bei ihr noch keine Gefässneubildungen vorkommen. Man unterteilt die NPDRP in mild, mässig und schwer. Bei der milden Form (auch Background-Retinopathie genannt) zeigen sich in der Fundoskopie Gefässausackungen an den Kapillaren (Mikroaneurysmen). Durch eine weitere Schädigung des Endothels werden die Gefässe undicht, es kommt zum Stadium der mässigen Retinopathie. Es entwickeln sich Ablagerungen von Lipiden («harte Exsudate»). Durch Verschlüsse von Kapillaren entstehen punktförmige und/oder flächenhafte Blutungen in die Netzhaut. Bei der schweren Form seien diese Veränderungen weiter fortgeschritten: Es zeigten sich unter anderem vermehrt Blutungen in der Netzhaut, Cotton-Wool-Herde (Netzhautinfarkte) und Exsudate als Zeichen einer Gefässleckage, so Kloos.

### Proliferative DRP: Erblindung droht

Bleibt die schlechte Stoffwechsellage bestehen, schreitet der Prozess am Auge fort, und es kommt zur proliferativen Retinopathie. In den nicht mehr durchbluteten Bereichen der Netzhaut (Ischämiezonen) werden Botenstoffe wie VEGF (vascular endothelial growth factor) gebildet, die das Gefässwachstum anregen. Diese neuen Äderchen wachsen aus dem Netzhautniveau in den Glaskörper. Sie haben nur eine schwache Wand, sodass es zu Blutungen kommen kann. Blutet es in den Glaskörper, führt dies zu einer plötzlichen und drastischen Verschlechterung der Sehschärfe. In einem späteren Stadium können die so entstandenen Gefässbäume auf der Netzhaut narbig zusammenschrumpfen und so die Retina vom Untergrund abheben (traktive Netzhautablösung), was zur Erblindung oder sogar zum Verlust des Auges führen kann.

### Visusverlust bei Makulaödem

Mit dem Schweregrad der DRP steigt auch das Risiko für ein diabetisches Makulaödem (DMOe). Diese zweite schwerwie-

## KURZ & BÜNDIG

- ▶ Ein Viertel aller Diabetiker leidet an einer diabetischen Retinopathie (DRP), ein Viertel aller Patienten mit DRP hat ein diabetisches Makulaödem.
- ▶ Diabetesdauer, Hyperglykämie, Hypertonie und Nephropathie sind die Haupttrisikofaktoren.
- ▶ Typ-2-Diabetiker müssen direkt nach Diagnosestellung zum Augenarzt, Typ-1-Diabetiker erst nach 5 Jahren.
- ▶ Die panretinale Laserkoagulation verhindert bei DRP die Erblindung.
- ▶ VEGF-Inhibitoren sind gegen das diabetische Makulaödem sehr effektiv.

gende Komplikation des Diabetes am Auge, die den zentralen Bereich der Netzhaut betrifft, kann ebenfalls mittels der klassischen Fundoskopie festgestellt werden. Zudem hat sich für die Untersuchung des Makulaödems die optische Kohärenztomographie (OCT) als vorteilhaft erwiesen. Damit kann durch Reflektion von Infrarotlicht, ähnlich wie bei der Sonografie, der zentrale Bereich der Retina besser beurteilt werden.

Die DMOe kann sich im Verlauf aus einer DRP entwickeln. Das Risiko hierfür beträgt

- ▲ 18% bei milder NPDRP
- ▲ 39% bei mässiger NPDRP
- ▲ 77% bei schwerer NPDRP.

Liegt bereits eine proliferative DRP vor, kommt es bei 69 Prozent der Patienten zum Makulaödem.

«Etwa ein Drittel der Patienten ist selbst im Spätstadium der DRP symptomfrei», so Kloos. Symptome verursacht in erster Linie das Makulaödem. Vor allem eine Verschlechterung der Sehschärfe, Leseschwierigkeiten bis zum Verlust der Lesefähigkeit, Farbsinnstörungen und verzerrtes Sehen weisen auf ein DMOe hin. Um aber auch die symptomarmen Fälle der fortgeschrittenen DRP ohne Makulaödem zu diagnostizieren und zu behandeln, bedürfe es ausreichender Routinekontrollen, betonte der Ophthalmologe. Denn eine frühe Therapie ergebe bekanntlich bessere funktionelle Ergebnisse. Diese Ansicht wird auch von der Versorgungsleitlinie Diabetische Retinopathie gestützt (1).

Diabetische Veränderungen an der Netzhaut treffen aber bei Weitem nicht jeden Diabetiker: «Rund ein Viertel der Schweizer Diabetiker weist Veränderungen im Rahmen einer diabetischen Retinopathie auf, bei wiederum zirka einem Viertel hiervon besteht ein Makulaödem», sagte Kloos.

### Risikofaktoren für DRP

Ob und wie schnell sich eine Retinopathie oder ein Makulaödem entwickelt, hängt vor allem von der Diabetesdauer ab. Kloos zitierte eine Studie von 1984, die trotz aller Fortschritte bei der Blutzuckerkontrolle leider immer noch Gültigkeit habe: Danach erleiden über 80 Prozent aller Typ-1-Diabetiker nach 20 Jahren Krankheitsdauer eine DRP, bei den Typ-2-Diabetikern mehr als die Hälfte (2).

Der zweitwichtigste Risikofaktor ist der Grad der Hyperglykämie. Liegt das Hämoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) unter 6,5 Prozent, besteht praktisch kein DRP-Risiko. Wird das HbA<sub>1c</sub> um 1 Prozent gesenkt, halbiert sich die Gefahr für eine DRP. Allerdings reagieren die Retinaveränderungen sehr träge auf die optimierte Blutzuckereinstellung. «Der Effekt auf die DRP-Progression hinkt der Blutzuckerverbesserung etwa 3 Jahre hinterher», so Kloos.

Nach Blutzuckersenkung steigt das DRP-Progressions-Risiko in den nächsten Jahren sogar noch an. Ein Phänomen, das als «early worsening» bekannt ist. Als Mechanismus wird vermutet, dass die Autoregulation der Netzhaut bei niedrigeren Blutzuckerwerten die Perfusion vermindert, sodass ohnehin ischämische Bereiche noch schlechter durchblutet werden (3).

Generell bewirkt eine optimalere Blutzuckereinstellung am Auge:

- ▲ kurzfristig Refraktionsschwankungen durch osmotische Effekte an der Linse

- ▲ mittelfristig unter Umständen eine vorübergehende Verschlechterung der DRP

- ▲ langfristig eine Senkung der DRP-Progressions-Rate.

Ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor für Netzhautveränderungen bei Diabetikern ist die arterielle Hypertonie, besonders für das Makulaödem.

Auch die diabetische Nephropathie spielt als Risikofaktor eine wichtige Rolle und verläuft oft parallel zur Retinopathie. So gilt die Albuminurie als Indikator der Retinopathie, und das Ausmass der Albuminurie korreliert mit der Schwere der DRP.

### Retinakontrolle: Wann und wie oft?

Bei der Betreuung von Diabetikern in Sachen Netzhaut ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Haus- und Augenarzt erforderlich. Wichtigster Punkt: Wann muss der Patient zum Ophthalmologen? Hier hält sich Kloos an die deutschen Leitlinien (1): Danach sollten Typ-1-Diabetiker erst 5 Jahre nach Diagnosestellung zur Kontrolle der Retina, da sich vorher kaum relevante Veränderungen feststellen lassen. Anders sieht es bei den Typ-2-Diabetikern aus. Hier zeigen sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 16 Prozent der Patienten bereits Zeichen einer DRP (1).

Das Kontrollintervall richtet sich nach dem allgemeinen Risiko: Patienten, deren HbA<sub>1c</sub> unter 7,5 Prozent liegt, die keine Hypertonie aufweisen und deren Diabetes noch keine 10 Jahre besteht, haben ein geringes Risiko und können alle 2 Jahre zum Augenarzt. Bei höheren Risikograden wird eine jährliche Kontrolle empfohlen. Die American Academy of Ophthalmology (AAO) empfiehlt entgegen den deutschen Richtlinien generell für alle Diabetiker jährliche Kontrollen beim Augenarzt.

### Sonderfall schwangere Typ-1-Diabetikerinnen

Eine Herausforderung bildet die augenärztliche Betreuung von schwangeren Typ-1-Diabetikerinnen. Ist keine DRP bekannt, sollte im ersten Trimester eine Augenhintergrunduntersuchung erfolgen, die dann nach 3, spätestens 6 Monaten wiederholt werden sollte. Liege bei den werdenden Müttern bereits eine leichte DRP vor, empfehle es sich, den Augenhintergrund mindestens alle 3 Monate zu untersuchen, denn die Progressionsrate sei mit 20 Prozent hoch, so Kloos. Besteht bereits eine schwere DRP, muss monatlich kontrolliert werden; hier beträgt das Risiko für eine proliferative DRP 40 Prozent. Bei einem Gestationsdiabetes ist das Risiko für eine DRP hingegen sehr gering und erfordert keine besonderen Kontrollen.

### Digitale Hilfsmittel und KI

Um zu häufige Untersuchungen zu vermeiden, bieten sich künftig auch Onlinetools zur Selbstkontrolle an, die ein auf den jeweiligen Patienten angepasstes Kontrollintervall erlauben. Wie Kloos erläuterte, gibt es hierzu schon Feldstudien. So hat eine niederländische Studie eine 61-prozentige Reduktion der Kontrollfrequenz im Vergleich zu fixen jährlichen Kontrollen ergeben (4).

Auch die künstliche Intelligenz (KI) wird wohl in die Retinadiagnostik Einzug halten. Kloos berichtete von Untersuchungen, in denen die Diagnosesicherheit zum Schwerwegrade der DRP von KI, Augenärzten und Netzhautspezialisten verglichen wurde. Ergebnis: Die Treffsicherheit (Sensitivität) der

KI lag bei 96 Prozent, die der nicht spezialisierten Augenärzte bei 20 Prozent. Selbst die Retinaspezialisten kamen nur auf eine Sensitivität von knapp 60 Prozent (5).

Noch eine praktische Anmerkung für den Praxisalltag: Kloos empfiehlt Hausärzten für die Zusammenarbeit mit den Ophthalmologen das standardisierte digitale Überweisungsformular «Anmeldung Augenkontrolle für Diabetes-Patienten» zu verwenden. Hierauf sind alle für den Augenarzt wichtigen Punkte aufgeführt, was die Kommunikation und Zusammenarbeit deutlich erleichtert ([www.medforms.ch](http://www.medforms.ch)).

### **Proliferative DRP früh erfassen**

Die engmaschigen Kontrollen dienen hauptsächlich dazu, den Übergang von einer nicht proliferativen in eine proliferative DRP festzustellen. Denn meist besteht erst dann eine Therapieindikation. Goldstandard ist hier die Laserkoagulation in der Netzhautperipherie. Hier werden mehrere tausend Koagulationspunkte gesetzt, was – so die Theorie – zu einem verminderten Sauerstoffbedarf führt und somit die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren wie VEGF bremst. Dies stoppt wiederum die Neovaskularisation, und Gefässneubildungen können sogar zurückgehen. Nachteil: Es kann zu Einschränkungen des peripheren Gesichtsfeldes kommen; hierzu sollten vor allem Patienten, die noch im Berufsleben stehen, informiert werden.

Nachweislich senkt die panretinale Laserkoagulation das Risiko zu erblinden um den Faktor 10 und führt in der Regel zu einer Stabilisierung des Zustands. Ohne adäquate Laserbehandlung erblinden in fortgeschrittenen Stadien knapp 30 Prozent innert der nächsten 3 Jahre.

Bei der Therapie des Makulaödems sind intravitrale Injektionen von Anti-VEGF-Substanzen das Mittel der Wahl. In der Schweiz stehen 4 Präparate zur Verfügung: Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea®), Brolucizumab (Beovu®) und Faricimab (Vabysmo®). Die fünfte Substanz, Bevacizumab (Avastin®), bekannt aus der Onkologie als Angiogenesehemmer, ist in der Schweiz für die Ophthalmologie nur «off-label» einzusetzen.

Durch die Hemmung der VEGF werden keine neuen Gefässe gebildet, und es kommt zur Vasokonstriktion. Weil damit auch die Gefässermeabilität sinkt, kann sich das Makulaödem zurückbilden.

### **Angst nehmen, langfristig motivieren**

Ein praktisches Problem besteht darin, den Patienten die Angst vor der ersten Spritze ins Auge zu nehmen. Denn an sich sei die Injektion der Anti-VEGF-Wirkstoffe ins Auge (hinter den Limbus) unter Tropfanästhesie eine schmerzarme, kurze Prozedur, so Kloos. Wichtig sei ein hoher Sterilitätsstandard, um die Endophthalmitis, die faktisch nur sehr selten auftritt (Inzidenz 1:5000), zu verhindern. Eine ausführliche Aufklärung zum Prozedere könne die Angst mindern. Dem Hausarzt komme bei der Anti-VEGF-Therapie oft eine wesentliche Aufgabe zu: eine ausführliche Erläuterung der Notwendigkeit dieses Prozederes aus Sicht des Generalisten. Wichtig sei, dass es sich um eine Dauertherapie handle und nur eine hohe Therapieadhärenz Erfolge, das heisst eine Stabilisierung des Sehvermögens, bringe. Nach Kloos' Erfahrung wird das von Diabetikern, die ohnehin ihren Stoffwechsel kontinuierlich kontrollieren, durchaus akzeptiert.

Dennoch sei es erforderlich, dass auch der Hausarzt die Betroffenen auch über Jahre hinweg immer wieder motiviere, so der Referent.

### **Anti-VEGF – eine Langzeittherapie**

Nach Diagnosestellung des Makulaödems beginnt die Anti-VEGF-Therapie mit 3 Injektionen in monatlichen Abständen und Weiterführung, bis trockene Makulaverhältnisse herrschen. Danach können 2 verschiedene Therapieschemata verfolgt werden:

1. Reaktives Schema: Monatlich wird der Augenhintergrund kontrolliert. Sobald sich erneut ein Makulaödem zeigt, erfolgen weitere Injektionen in monatlichen Abständen bis zur Regression des Makulaödems (PRN[pro re nata]-Schema). Nachteil dieses Vorgehens sei, so Kloos, dass mit jedem neuen Makulaödem ein Visusverlust einhergehe, der mit der nächsten Behandlung nicht immer völlig aufgeholt werden könne.
2. Proaktives Schema: Nach der Initialbehandlung werden die Injektionen auch bei trockenen Makulaverhältnissen in immer längeren Intervallen fortgeführt (TAE[treat and extend]-Schema). Damit wird eine individuelle Erhaltungsdosis mit möglichst langen Injektionsabständen gesucht und eine konstantere Stabilisierung der Sehschärfe erhofft.

In den ersten Jahren sind durchschnittlich 7 bis 8 Injektionen im Jahr nötig. Im dritten Behandlungsjahr nimmt der Bedarf ab. Strikte Kontrolltermine und eine gute Compliance sind für den Erfolg zwingend. Die Patienten gewannen meist eine höhere Sehschärfe, im Durchschnitt etwa 2 Zeilen auf der Visustafel. Zentral sei aber vor allem das Aufhalten eines weiteren Visusverlusts, so Kloos.

Auch kleine Erfolge können hier die Lebensqualität verbessern. Kloos berichtete von einer Patientin, die auf beiden Augen einen Visus von 20 Prozent hatte, der durch die Injektionen auf 50 beziehungsweise 70 Prozent angehoben werden konnte. Damit kann die Patientin wieder lesen (hierzu ist ein Visus von  $\geq 40\%$  erforderlich) und sogar wieder Auto fahren (hierzu sollten  $\geq 50\%$  Sehfähigkeit erhalten sein).

Auch keine Verschlechterung des Visus ist bereits als Erfolg zu werten. Dass muss auch dem Patienten schon zu Therapiebeginn verdeutlicht werden, um zu hohe Erwartungen und damit Enttäuschungen zu vermeiden, die wiederum zu einer schlechteren Compliance führen. Faktoren für einen Therapieerfolg sind laut Kloos

- ▲ gute Patientenadhärenz
- ▲ zu Beginn eingehende Informationen über wiederholte Injektionen
- ▲ erklären, dass ein stabiler Visus Therapieerfolg bedeutet
- ▲ striktes Einhalten der Kontrolltermine auch im behandlungsfreien Intervall
- ▲ optimale Einstellung von Blutzucker und Blutdruck. ▲

### **Angelika Ramm-Fischer**

Quelle: Online-Vortrag «Diabetes und Augen» von Dr. med. Patrik Kloos, Augenzentrum Ost, am Update-Refresher Diabetes des Forums für medizinische Fortbildung (FOMF) am 10. November 2023 in Zürich.

## Referenzen:

1. Ziemssen F et al. : Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetische Retinopathie. *Ophthalmologe* 2016; 113: 623–638. <https://doi.org/10.1007/s00347-016-0315-8>
2. Klein R et al.:The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy III. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is 30 or More Years, *Arch Ophthalmol.* 1984;102(4):527-532. doi:10.1001/archophth.1984.01040030405011
3. Bain SC et al.: Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(3):454-466. doi: 10.1111/dom.13538. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30226298; PMCID: PMC6587545.
4. van der Heijden AA et al.: Validation of a model to estimate personalised screening frequency to monitor diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2014;57(7):1332-8. doi: 10.1007/s00125-014-3246-4. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24763851.
5. Lim JI et al.: Intelligence Detection of Diabetic Retinopathy: Subgroup Comparison of the EyeArt System with Ophthalmologists' Dilated Examinations. *Ophthalmol Sci.* 2022; 3(1):100228. doi: 10.1016/j.xops.2022.100228.