

Stellungnahme

der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft,

der Retinologischen Gesellschaft

und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands

zur intravitrealen Therapie des Makulaödems bei Uveitis

Stand: 02.07.2014

1. Einleitung und Vorbemerkungen

Das Makulaödem ist einer der Hauptgründe für eine Sehverschlechterung bei einer Uveitis. Heutzutage kann mit adäquater Behandlung oftmals ein guter Visus erhalten werden^{72,45}.

Die vorliegende Stellungnahme konzentriert sich auf die intravitreale Behandlung des Makulaödems bei intraokularen Entzündungen. Für die vorliegende Stellungnahme wurden bis zum 10.01.2014 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 in die Netzhaut 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 entzündlichen Makulaödem nachgewiesen. Uveitisaktivität und -dauer, Patientenalter und Rauchen sind wichtige Risikofaktoren.

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 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 infektassoziierter Genese möglichst ursächlich, oder aber antientzündlich (ggf. auch immunsuppressiv) auszurichten.

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 Zykloplegika gegeben. Zur Behandlung der Uveitis anterior wird auf die Leitlinien Nummer 14 von DOG und BVA verwiesen.

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. Zur Behandlung der Uveitis intermedia wird auf die Leitlinie Nummer 24 von DOG und BVA verwiesen.

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

5. Behandlung des zystoiden Makulaödems

Die Therapie erfolgt in erster Linie medikamentös, entweder mit parabolbären Injektionen, intravitrealen Medikamenteneingabe 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 bei uveitischem Makulaödem werden 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^{67, 72}.

In mehreren Studien wurde beobachtet, dass sich das Makulaödem bei Uveitispatienten mit parabolbären Injektionen von Triamcinolon verbessern lässt. In einer Studie konnte eine Verbesserung des postinflammatorischen Makulaödems bei 27% der Patienten mit einer einmaligen parabolbären TA Applikation erzielt werden⁶². In einer weiteren retrospektiven Studie zeigte sich bei 53% von 156 Augen nach einer einmaligen TA-Injektion eine Rückbildung des Makulaödems, und bei 82% von 21 Augen nach einer zweiten Injektion⁴⁴. In

einer prospektiven Studie wurde eine Visusbesserung bei 33% nach parabolbarer TA Injektion beobachtet²¹. Der nachgewiesene Effekt war in allen Studien meist auf 8-12 Wochen befristet, so dass Reinjektionen erfolgten.

In mehreren retrospektiven Studien war die parabolbare Injektion der intravitrealen Gabe hinsichtlich der Rückbildung des entzündlichen Makulaödems unterlegen^{8, 62}.

5.2. Systemische Medikamente

5.2.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide haben anti-entzündliche, anti-ödematöse 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 Gruppen⁷⁴.

5.2.2 Acetazolamid

Acetazolamid, ein Carboanhydrasehemmer, besitzt neben seiner augendrucksenkenden auch eine anti-ödematöse 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-Schranke⁵³.

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 Placebo⁴³. 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 Visusanstieg⁷⁷. 45 Patienten schlossen Schilling et al 2005⁶⁵ 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 dar¹⁹.

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^{3, 36, 37, 16}.

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 Makulaödems¹⁶. In einer prospektiven, randomisierten Studie wurde der Effekt von Interferon beta (n=9) mit Methotrexat (n=10) bei Patienten mit intermediärer Uveitis und Makulaödem verglichen. Nach 3 Monaten waren Visus und zentrale Netzhautdicke nur in der Interferongruppe signifikant besser⁵¹. Eine Indikation für die Interferon Gabe könnte derzeit bei unzureichendem Effekt von systemischem Kortikosteroid und mindestens einem Immunsuppressivum bei Patienten mit intermediärer Uveitis gegeben sein.

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 vergleichbar¹⁰. 1992 wurde in einer kleinen Fallserie (11 Augen bei 9 Patienten) über eine Reduktion des Makulaödems in der Fluoreszenzangiographie berichtet¹⁷. 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 zurück¹⁸.

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 Uveitis⁷⁵. In einer weiteren retrospektiven Untersuchung von 25 Uveitispatienten führte die Vitrektomie in 42,8% zur vollständigen und in 16,7% zur partiellen Rückbildung des Makulaödems⁷⁸. Ebenfalls retrospektiv wurde eine Studie 2001 durchgeführt, die einen Ödemrückgang in 78% der 18 Augen verzeichnete³³. 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 besser⁶⁰. In einer retrospektiven Studie wurde gezeigt, dass die zusätzliche intravitreale Medikamenteneingabe von Triamcinolon während der Vitrektomie keine weitere Besserung des Makulaödems erzielen kann²⁴. In einer prospektiven Untersuchung, verbesserte sich das CMÖ 6 Monaten nach einer ppV bei 4 von 12 Augen und verschlechterte sich bei einem Auge, während der Visus bei 8 Augen anstieg⁷³.

5.4. Intraokular applizierbare Medikamente

In der klinischen Routine werden intravitreale Applikationen von Kortikosteroiden Triamcinolon und Dexamethason oder VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab verwendet.

Aktuell 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“. Eine explizite Indikation für das inflammatorische Makulaödem gibt es in Deutschland für keinen Wirkstoff.

Studien liegen auch zur intravitrealen Eingabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (Bromfenac, Diclofenac)^{69,61} vor. Hinsichtlich Visusgewinn und Reduktion der Netzhautdicke (OCT) war die intravitreale Medikamenteneingabe von Triamcinolon gegenüber der intravitrealen Gabe von Diclofenac oder Bromfenac signifikant überlegen⁷⁰. Nach intravitrealer Eingabe von Methotrexat zeigten 30 von 38 behandelten Augen eine Besserung von Visus und Entzündung⁷¹. Studien mit kleinen Patientenzahlen liegen auch für Infliximab²⁰ und Adalimumab⁴ vor. Der Effekt auf das Makulaödem war bei Medikamenteneingabe von Infliximab gering und befristet und bei Adalimumab unzureichend.

5.4.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide hemmen u.a. die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie TNF-alpha und VEGF^{6, 27} und die Fibrin-Deposition und die leukozytäre Einwanderung. Dadurch vermindern sie die Permeabilität der Gefäße und stabilisieren die Blut-Retinaschranke (Stabilisierung der Tight Junctions)⁸⁰. Kortikosteroide verbessern nicht nur die Zell-Zell-Verbindung der Gefäßendothelien, sondern wirken auch antiproliferativ. Dexamethason hat eine 5-fach höhere kortikoide Potenz als Triamcinolon²⁸ mit einer besseren entzündungshemmenden Wirkung⁵⁶.

Über die intraokulare Anwendung von **Triamcinolon** liegen bislang die meisten publizierten Erfahrungen vor. Meist werden 4mg gegeben. Die exakte Dosierung stellt ein Problem dar, da sie durch den Waschvorgang und durch Absorption an den Wänden der Kunststoffspritze unsicher ist³⁸. Triamcinolon-Acetonid (TA) hat aufgrund seines geringen Löslichkeitsgleichgewichts von 25-30 µg/ml im nicht vitrektomierten Auge eine Depotwirkung über mehrere Monate^{5, 22, 49, 54}.

In einer Studie werden die Beobachtungen bei 11 Patienten mit entzündlichem Makulaödem nach intravitrealer Medikamenteneingabe von Triamcinolon beschrieben. Nach vier Wochen waren Visus und Makulaödem im OCT signifikant gebessert. Die Wirksamkeit war bereits nach 12 Wochen vermindert⁸. In einer weiteren retrospektiven Studie zur intraokularen Gabe von Triamcinolon wurde bei allen Uveitispatienten eine Besserung des Makulaödems beobachtet⁶². Bei 88% der Patienten mit ansonsten inaktiver Uveitis konnte nach einer intraokularen Triamcinoloneingabe eine komplette Rückbildung des Makulaödems erzielt werden. Meist war der Effekt von Triamcinolon auf das Makulaödem auch bei gleichzeitiger systemischer Immunsuppression befristet^{62, 25}.

Die publizierten Beobachtungen zeigen weiterhin, dass eine erneute intravitreale Eingabe von Triamcinolon bei Uveitispatienten mit Makulaödem auch zu einer erneuten Visussteigerung und Minderung der Netzhautdicke führen kann. Bislang gibt es keinen Hinweis auf eine Tachyphylaxie^{63, 64}.

Triamcinolon ist nicht für die Anwendung am Auge zugelassen und kann daher nur im off-label-Verfahren appliziert werden.

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen nach intravitrealer Eingabe von Triamcinolon sind Augeninnendruckerrhöhung, Katarakt und Endophthalmitis^{29,22,35}. Eine prospektive Studie über die Kataraktentwicklung nach einmaliger intravitrealer Triamcinoloneingabe zeigt eine Zunahme der Katarakt in 26% bereits nach 6 Monaten¹⁴. Für die Häufigkeit einer Endophthalmitis ergibt sich aus den ersten größeren Studien des DRCRnet und der SCORE Studie eine Rate von 0,05%^{9,30,66}. Der Augendruck steigt oft nach intravitrealer Medikamenteneingabe 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%^{30,66}. Eine Glaukomoperation wurde nach Triamcinoloneingabe in 0,9% erforderlich, in der Kontrollgruppe konnten Druckanstiege konservativ beherrscht werden^{30,66}. Zusätzlich ergaben sich Hinweise, dass die Sedimentation der Triamcinolon-Kristalle auf die Netzhautoberfläche bei vitrektomierten Augen zytotoxisch wirken kann^{31,48}. Auch klinisch sind Fälle mit spontanem Visusabfall und Gesichtsfeldausfällen nach epiretinalen Kristallablagerungen beschrieben. Bei Uveitispatienten wurde nach intraokularer Triamcinolon-Gabe bei 21-49% der Patienten eine Augendrucksteigerung beobachtet^{8, 25, 63}.

Dexamethason steht seit 2011 als slow release Applikation für die intravitreale Anwendung (Ozurdex®) zur Verfügung. Dexamethason wird dabei an eine selbstauflösende Matrix aus poly-Milchsäure und poly-Glykolsäure gebunden. Dieses Präparat ist 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^{26, 39}.

In einer prospektiven, randomisierten Studie mit 700µg und 350µg Dexamethason wurde ein positiver Effekt auf das Makulaödem bei Uveitis oder Irvine-Gass Syndrom nachgewiesen. Es wurden 315 Patienten eingeschlossen. Dosisabhängig war der Visus nach 3 Monaten bei 41% und 53% der Patienten gebessert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die fluoreszein-angiographisch nachweisbare Leckage nach Dexamethasoneingabe reduziert. Es kam bei 10 % bzw. 13% der Patienten zu einem Augendruckanstieg, der sich medikamentös beherrschen ließ⁷⁹.

Ozurdex® wurde in einer internationalen prospektiven und randomisierten Studie (HURON-Studie) bei Patienten mit nichtinfektiöser intermediärer oder posteriorer Uveitis getestet⁴⁷. Die Studie schloss 229 Patienten mit einem Vitreous haze vor $\geq 1,5$ ein. Jeweils ein Drittel der Patienten erhielt 700 µg Dexamethason, 350µg Dexamethason oder eine Scheineingabe. Der Prozentsatz von Augen mit Minderung des Vitreous haze war in beiden Dexamethason Gruppen größer als in der Scheineingabegruppe, der Effekt war nach Eingabe von 700µg noch stärker. 38% der Patienten, die mit 700µg behandelt wurden, verzeichneten nach 26 Wochen einen Visusanstieg von ≥ 3 Zeilen. In der 350µg -Gruppe fiel die Visusbesserung mit 28% geringer aus. Im Gegensatz zu den scheinbehandelten Patienten war die zentrale Makuladicke bei den Dexamethason behandelten Patienten nach 8 Wochen reduziert. Nach 26 Wochen war die Reduktion im OCT nicht mehr signifikant. Zu den Ausschlusskriterien vor Randomisierung zählten Glaukom, okuläre Hypertension und bekannte Augensteigerung mit Kortikosteroiden. Dennoch benötigten während der 26-wöchigen Studie 23% der Patienten in der 700µg Dexamethason-Gruppe eine drucksenkende Medikation. Bei 9 von 62 phaken Augen (15%) wurde eine Katarakt als unerwünschtes Ereignis gemeldet.

Nummehr liegen weitere Publikationen zur Verwendung von Ozurdex bei Uveitis vor. In einer kleinen Fallserie (n=4 Patienten) aus den USA werden die ersten Erfahrungen mit Ozurdex bei Patienten mit unterschiedlichen Uveitisentitäten retrospektiv analysiert. Alle behandelten Augen (n=6) wiesen nach der Implantation (Nachbeobachtung 4-6 Monate) eine Reduktion der Entzündung, der angiographischen Leckage und des Makulaödems (OCT, 4 von 4 Augen) auf. Der Effekt war auf 3-4 Monate befristet⁵⁵. Eine Studie aus Italien beschreibt den Verlauf nach Ozurdex Implantation bei 12 Patienten, deren Uveitis trotz Immunsuppressiva und periokulärer Kortikosteroidinjektionen aktiv bleibt⁵². Bei allen Patienten besserten sich nach der Implantation der Visus, die Uveitisaktivität und die zentrale Netzhautdicke.

In einer retrospektiven Untersuchung aus den USA wurden die ersten Beobachtungen nach Wiederbehandlung mit Ozurdex® beschrieben³⁴. Die 5 Patienten erhielten im Mittel 2,2 Implantate. Mit den Wiederbehandlungen wurde erneut eine Besserung des Makulaödems erzielt. Das Intervall bis zur erforderlichen Wiederbehandlung betrug im Mittel 23,4 Wochen.

Von zwei deutschen Uveitiszentren wurde eine retrospektive Studie mit 48 Patienten (58 implantierte Augen) mit intermediärer oder posteriorer Uveitis veröffentlicht⁵⁸. Nach Ozurdex® Implantation konnte bei allen Patienten eine Reizfreiheit beobachtet werden. Bei 82% der behandelten Augen wurde der maximale Effekt auf den Vitreous haze bereits nach

4 Wochen beobachtet. Nach 3 Monaten war die zentrale Netzhautdicke signifikant reduziert. Bei 43% der Augen stieg der Augendruck um ≥ 5 mmHg.

In einer weiteren Studie aus Deutschland wurde die Effektivität des Ozurdex® Implantates bei 49 Patienten (58 Augen) mit nichtinfektiöser Uveitis und zystoidem Makulaödem untersucht¹¹. Verglichen mit dem Ausgangsbefund fanden sich 6, 12 und 24 Wochen nach den Medikamenteneingaben: Netzhautdicken-Reduktion ($\geq 20\%$) bei 68%, 44% und 45%; Visusbesserung bei 41%, 43%, und 30%; Augendrucksteigerung ≥ 22 mmHg (Baseline 5%) bei 12%, 0% und 0%. Eine Katarakt-Progression trat bei 16% auf. Bei 7 Patienten (7 Augen) mit einem Rezidiv wurden im Mittel von 23 Wochen erneut Medikamenteneingaben durchgeführt.

Eine Studie aus Spanien² untersucht den Effekt von Ozurdex auf das persistierende zystoide Makulaödem in 17 vitrektomierten Augen von 13 Uveitispatienten. Die zentrale Netzhautdicke war nach 1 und 3 Monaten signifikant reduziert, nicht aber nach 6 Monaten. Der Visus war nach 3 Monaten signifikant gebessert. In 8 Augen wurde im Mittel nach 6,5 Monaten ein zweites Implantat eingesetzt. Zu den unerwünschten Ereignissen zählten die okuläre Hypertension (47,1%), ein operationsbedürftiges Glaukom (5,9%), Hypotonie (11,3%) und eine Implantatluxation in die Vorderkammer (5,9%).

In einer retrospektiven Studie aus den USA wurden intravitreale Fluocinolon (Retisert®) (n=16) - und Ozurdex® (n=11) Implantate bei Patienten mit Uveitis hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschten Ereignissen verglichen⁷. In beiden Gruppen kam es zu einer Besserung von Visus und Entzündungsgrad und zu einer reduzierten Rezidivrate.

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 Glaukomoperation erforderlich und alle Patienten entwickelten eine Katarakt¹². Vorteilhaft ist bei diesem Medikament, dass es eine Wirkstofffreisetzung über mindestens 3 Jahre gewährleistet⁵⁷. In einer multizentrischen Studie wurden 255 Patienten randomisiert mit Retisert® oder systemischen Kortikosteroiden und Immunsuppressiva behandelt. Nach 2 Jahren bestand zwischen den beiden Therapiegruppen kein signifikanter Visusunterschied. In der Retisert® Gruppe waren zu allen Zeitpunkten weniger Patienten mit aktiver Uveitis³². Ein Zulassungsantrag in Europa wurde abgelehnt.

Aktuell liegen noch keine publizierten Erfahrungen zur Verwendung des neuen Fluocinolonacetonid-Implantates ILUVIEN® bei Uveitis vor, das zur Behandlung von Sehstörungen in Verbindung mit chronischem diabetischem Makulaödem zugelassen ist, das auf herkömmliche Therapien nur unzureichend anspricht. Der Effekt auf das entzündliche Makulaödem ist noch unklar: Ein 450µg Fluocinolonacetonid-Implantat wird derzeit in einer prospektiven randomisierten multizentrischen Zulassungsstudie überprüft.

5.4.2 VEGF-Inhibitoren

Da VEGF die vaskuläre Permeabilität steigert und unterschiedliche proinflammatorische Effekte aufweist (Chemotaxis und Migration von Monozyten, Induktion von B- und T-Lymphozyten), wird die intravitreale Eingabe von anti-VEGF Medikamenten als wirksame Methode zur Behandlung des Makulaödems angesehen.

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 verwiesen⁵⁹.

Bevacizumab

Im Vergleich zu den anderen anti-VEGF-Inhibitoren liegen für Bevacizumab die meisten publizierten Daten zur Therapie des Makulaödems bei Uveitis vor. In den Studien wurden überwiegend 1,25 mg Bevacizumab injiziert. Der Effekt auf Makulaödem und Visus war oft bereits nach 4-6 Wochen nachweisbar.

Eine Reihe von retrospektiven und nicht kontrollierten Arbeiten mit geringen Fallzahlen haben eine Verbesserung des Visus und Abnahme der Netzhautdicke im OCT nach einer Bevacizumab Eingabe beschrieben. Der Prozentsatz der Visusbesserung betrug nach 4-12 Wochen 40-60%. (Cordero (n=13)¹⁵, Mackensen (n=10)⁵⁰ Mc Gregor, Cervantes-Castafieda (n=27)¹³, Lott (n=13)⁴⁶). Wegen des befristeten Effektes waren erneute Medikamenteneingaben erforderlich.

Bei Uveitispatienten (n=11) mit entzündlichem Makulaödem war 2 und 4 Wochen nach Bevacizumab Eingaben ein Visusgewinn und Rückgang der Netzhautdicke zu vermerken, derweil eine starke Leckage aus der Aderhaut und Papille verblieb. Diese bildete sich erst mit einer intraokularen Triamcinoloneingabe zurück⁷⁶.

Eine retrospektive 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, der Effekt auf die zentrale foveale Dicke im OCT war nach intravitrealer Eingabe von Triamcinolon aber etwas besser⁸. Die Wirkung der Medikamente erreichte ihr Maximum nach vier Wochen und minderte sich innerhalb von 12 Wochen. Die mittleren Wirkungszeiten betragen 16 Wochen nach intravitrealer Eingabe von Bevacizumab, 30 Wochen nach intraokularer Eingabe von Triamcinolon und 12 Wochen nach parabulbärer Injektion von Triamcinolon. Eine Augendrucksteigerung (≥ 5 mmHg) war in den beiden Triamcinolon-Gruppen (ca. 40%) aber häufiger als in der Bevacizumab-Gruppe (10%)⁸.

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 Medikamenteneingaben vorgenommen. Hinsichtlich der Visusverbesserung gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Triamcinolongruppe hatte eine etwas bessere Reduzierung der Makuladicke im OCT, aber eine häufigere Kataraktentwicklung⁶⁸. 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) Eingabe. Zum Ende der Nachbeobachtung (6 Monate) war TA dem Bevacizumab hinsichtlich Visusverlauf und Minderung der zentralen Makuladicke signifikant überlegen⁴².

Ranibizumab

Zur intravitrealen Anwendung von Ranibizumab liegen wenige Studien und Fallberichte vor^{1, 23}. Demnach waren Visusbesserung und Minderung der Netzhautdicke innerhalb von 4 Wochen beobachtet worden. Der Effekt war ebenso befristet. Vergleichende Studien bezüglich der Wirksamkeit von Bevacizumab und Ranibizumab bei zystoiden Makulaödemem bei Uveitis existieren bislang nicht.

Das Risikoprofil wurde in retrospektiven Studien nach Medikamenteneingabe mit verschiedenen Indikationen untersucht^{40,41}. Ein klinisch relevanter Unterschied in der Verträglichkeit beider VEGF-Inhibitoren wurde dabei nicht gefunden.

6. Therapieempfehlungen

6.1 Therapie der Uveitis mit Makulaödem

In der entzündlichen Phase steht bei allen Uveitisformen die Behandlung der eventuell vorhandenen Grunderkrankung und der intraokularen 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 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 des Makulaödems erfolgen. Ein Effekt sollte sich nach 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 0,1mg / 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 Kortikosteroiden oder VEGF-Inhibitoren erfolgen. Die Durchführung muss entsprechend den Empfehlungen von DOG und BVA für intravitreale Medikamenteneingaben erfolgen.

Zunächst sollte ein Therapieversuch mit einer einmaligen intravitrealen Gabe von Kortikosteroiden erfolgen. 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. Triamcinolon kann bei Aphakie und bei Zonulafaserdefekten alternativ verwendet werden, wenn eine Luxation des Ozurdex® Implantates in die Vorderkammer befürchtet werden muss. Triamcinolon ist für diese Indikation nicht zugelassen und kann nur im off-label-Verfahren verwendet werden.

Die Eingabe mit den VEGF-Inhibitoren sollte bei okulärer Hypertension, Glaukom oder bekannter steroid-induzierter Augendrucksteigerung und ggf. jungen, noch nicht presbyopen Patienten durchgeführt werden, da das Nebenwirkungsprofil gegenüber den intravitrealen Kortikosteroiden hinsichtlich Augendrucksteigerung und Kataraktbildung günstiger ist. 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 Medikamenteneingabe wiederholt werden. Die VEGF-Inhibitoren sind für diese Indikation nicht zugelassen und können nur im off-label-Verfahren verwendet werden.

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

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 intraokulare Entzündung nach den aktuellen Standards adäquat behandelt werden. Sollte

trotz dieser entzündungshemmenden Basistherapie ein Makulaödem bestehen, wird dessen gezielte Behandlung notwendig.

Zunächst wird die Therapie mit Acetazolamid, eventuell auch parabolbären Injektionen oder systemischen Kortikosteroiden versucht. Wenn diese erfolglos oder unzureichend ist, folgt eine Therapie mit der intravitrealen Medikamentengabe. Dabei sind intravitreale Kortikosteroide das Mittel der ersten Wahl.

Der Einsatz von VEGF-Inhibitoren ist bei fehlendem Ansprechen auf intravitreale Kortikosteroide oder bei bekannter okulärer Hypertension, Glaukom oder steroid-induziertem Augendruck 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) und/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 verwiesen.

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 Kortikosteroideingaben erhalten.

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

Wenn dann im weiteren Verlauf wieder eine relevante Verschlechterung des Makulaödems (Visus, OCT, FLA) eintritt, kann eine erneute Therapie erfolgen.

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

Redaktionskomitee
Financial Disclosure nach

Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien
Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten

Prof. Dr. B. Bertram, Aachen
Kategorie 1: -
Kategorie 2: -

Prof. Dr. A. Heiligenhaus, Münster
Kategorie 1: Novartis, Pfizer
Kategorie 2: AbbVie, Allergan, Lux-Biosciences, Novartis, Pfizer, Santen

Priv. Doz. Dr. C. Heinz
Kategorie 1: Novartis, Pfizer
Kategorie 2: AbbVie, Allergan, Lux-Biosciences, Novartis, Pfizer, Santen

PD Dr. L. Krause, Dessau
Kategorie 1: Novartis, Santen, Alcon
Kategorie 2: Alcon, Pfizer, Novartis

Prof. Dr. U. Pleyer, Berlin

Kategorie 1: Allergan, Lux Biosciences, Novartis, Thea, Ursapharm

Kategorie 2: Abbott, Alcon, Allergan, Amgen, Bausch und Lomb, Bayer/Schering, Centocor, Esba Tech, Essex Pharma, Lux Biosciences, Novartis, Thea, Ursapharm, Winzer

Prof. Dr. J. Roider, Kiel

Kategorie 1: Novartis

Kategorie 2: -

Dr. S. Sauer, Frankfurt/M.-Höchst

Kategorie 1: -

Kategorie 2: -

Prof. Dr. S. Thureau, München

Kategorie 1: Novartis, Santen, Bausch und Lomb, Novartis, AbbVie

Kategorie 2: Novartis, Santen, Bausch und Lomb, Dr. Mann Pharma, Pfizer, AbbVie, Novartis

Literatur:

1. Acharya, NR, Hong, KC, Lee, SM. Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009;148:303-9.
2. Adan, A, Pelegrin, L, Rey A, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2013; 33: 1435-40.
3. 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.
4. Androudi, S, Tsironi, E, Kalogeropoulos, C, Theodoridou, A, Brazitikos, P. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1612-6.
5. 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.
6. 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.
7. Arcinue, CA, Ceron, OM, Foster, CS. A comparison between the fluocinolone acetonide (Retisert) and dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implants in uveitis. *J Ocul Pharmacol Therapeutics* 2013; 29: 501-7.
8. 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.

9. 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.
10. Becker, M, Davis, J. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1096-105.
11. Breitbach, M, Rack, D, Dietzel, M, et al. Dexamethason-Implantation zur Behandlung des therapierefraktären zystoiden Makulaödems bei nichtinfektiöser Uveitis. *Der Ophthalmologe*, 2012; DOG Abstract
12. 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.
13. Cervantes-Castaneda, RA, Giuliari, GP, Gallagher, MJ, et al. Intravitreal bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:622-9.
14. 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.
15. Cordero, Coma, M, Sobrin, L, Onal, S, Christen, W, Foster, CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1574-9.
16. 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.
17. 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.
18. Eckardt, C, Bacskulin, A. Vitrectomy in intermediate uveitis. *Dev Ophthalmol* 1992;23:232-8.
19. Erb, C, Schlote, T. *Medikamentöse Augentherapie*; 2011.
20. Farvardin, M, Afarid, M, Mehryar, M, Hosseini, H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina* 2010;30:1530-5.
21. Ferrante, P, Ramsey, A, Bunce, C, Lightman, S. Clinical trial to compare efficacy and side effects of injection of posterior sub-Tenon triamcinolone versus orbital floor methylprednisolone in the management of posterior uveitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32:563-8.
22. Feucht, M, Sturm, V, Weissmann, J, Richard, G, Pressmar, S. [Uveitic cystoid macular edema: intravitreal triamcinolone]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007;224:62-5.
23. 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.

24. 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.
25. Habet-Wilner, Z, Sallam, A, Pacheco, PA, Do, HH, McCluskey, P, Lightman, S. Intravitreal triamcinolone acetate as adjunctive treatment with systemic therapy for uveitis macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:56-61.
26. 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.
27. 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.
28. Hardman, Limbird. *The pharmacological basis of therapeutics*: New York: McGraw-Hill; 1996.
29. 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.
30. 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.
31. Jaissle, GB, Szurman, P, Volker, M, Bartz-Schmidt, KU. Epiretinal deposit of triamcinolone acetate at the posterior pole after intravitreal injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:238-41.
32. Kempen, JH, Altaweel, MM, Holbrook, JT, Jabs, DA, Louis, TA, Sugar, EA, Thorne, JE. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetate implant for intermediate, posterior and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology* 2011;118:1916-26.
33. 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.
34. Kiss, S, Wessel, MW. Multiple treatments of the sustained release dexamethasone implant for the treatment of posterior non-infectious uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; ARVO Abstract 1185.
35. Kok, H, Lau, C, Maycock, N, McCluskey, P, Lightman, S. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology* 2005;112:1916.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Leder, HA, Jabs, DA, Galor, A, Dunn, JP, Thorne, JE. Periocular triamcinolone acetonide injections for cystoid macular edema complicating noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2011;152:441-8.
45. Levin, MH, Pistilli, M, Daniel, E, et al. Incidence of visual improvement in uveitis cases with visual impairment caused by macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:588-95.
46. Lott, MN, Schiffman, JC, Davis, JL. Bevacizumab in inflammatory eye disease. *Am J Ophthalmol* 2009;148:711-7.
47. Lowder, C, Belfort, R, Jr., Lightman, S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129:545-53.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. Mackensen F, Jakob E, Springer C, et al. Interferon versus methotrexate in intermediate uveitis with macular edema: results of a randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2013;156:478-86.
52. Miserocchi, E, Modorati, G, Pastore, MR, Bandello, F. Dexamethasone intravitreal implant: an effective adjunctive treatment for recalcitrant noninfectious uveitis. *Ophthalmologica*. 2012; 228:229-33.
53. 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.
54. 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.
55. Myong JS, Aaker GD, Kiss S. Treatment of noninfectious posterior uveitis with dexamethason intravitreal implant. *Clin Ophthalmol* 2010;6:1423-6.
56. 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.
57. 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.
58. Pleyer, U, Klamann, Winterhalter, et al. Ozurdex: a new therapeutic option in uveitis - clinical outcome from two German centers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; ARVO Abstract 2249.
59. Position of the Retinological Society, the German Ophthalmological Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on the current therapeutic possibilities for neovascular age-related macular degeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007; 224: 559–66.
60. 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;242:273-8.
61. Radwan AE, Arcinue CA, Yang P, et al. Bromfenac alone or with single intravitreal injection of bevacizumab or triamcinolone acetonide for treatment of uveitic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1801-6.
62. 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.

63. Roesel, M, Gutfleisch, M, Heinz, C, Heimes, B, Zurek-Imhoff, B, Heiligenhaus, A. Intravitreal and orbital floor triamcinolone acetonide injections in noninfectious uveitis: a comparative study. *Ophthalmic Res* 2009; 42:81-6.
64. Sallam A, Taylor SRJ, Habot-Wilner Z, et al. Repeat intravitreal triamcinolone acetonide injections in uveitic macular edema. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: e323-325.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Soheilian, M, Rabbanikhah, Z, Ramezani, A, Kiavash, V, Yaseri, M, Peyman, GA. Bevacizumab vs. triamcinolone. *Ophthalmology* 2010;117:855.
69. Soheilian, M, Karimi, S, Ramezani, A, et al. Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various etiologies. *Retina*. 2010; 30:509–15.
70. Soheilian, M, Eskandari ,A, Ramezani, A, et al. A pilot study of intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:124-9.
71. Taylor, SRJ, Banker, A, Schlaen, A, et al. Intraocular methotrexate can induce extended remission in some patients in noninfectious uveitis. *Retina* 2013;33:2149-54.
72. Thomas, ER, Wang, J, Ege, E, Madsen, R, Hainsworth, DP. Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2006;142:860-1.
73. Tranos, PG, Tsaousis, KT, Vakalis, AN, Asteriades, S, Pavesio CE. Long-term follow-up of inflammatory cystoid macular edema. *Retina* 2012;32:1624-8.
74. 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.
75. 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.
76. Weiss, K, Steinbrugger, I, Weger, M, et al. Intravitreal VEGF levels in uveitis patients and treatment of uveitic macular oedema with intravitreal bevacizumab. *Eye* 2009; 23:1812-8.

77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.