

# Diagnostik und Therapie optimieren

**Leckage** Bei der diabetischen Retinopathie handelt es sich um eine Erkrankung der kleinen Blutgefäße. Unter dem Einfluss von Botenstoffen kommt es zu einer Leckage bestehender Gefäße im Auge. Was zu tun ist, erfahren Sie hier.

Die diabetische Retinopathie ist eine Mikroangiopathie der Netzhaut, also eine Erkrankung der kleinen Blutgefäße, die die Netzhaut als lichtempfindliches Sinnesgewebe im Auge mit Blut versorgen. Die aus der diabetischen Mikroangiopathie resultierende Ischämie setzt einen Neovaskula-



Redaktion: 06131/9607035

risationsreiz, indem Botenstoffe wie u.a. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-A) freigesetzt werden. Diese auf den ersten Blick logisch und hilfreich erscheinende biologische Reaktion führt jedoch nicht

zu einem Wachstum von Gefäßen, die in der Lage wären, die ischämische Netzhaut nachhaltig mit ausreichend Blut zu versorgen. Vielmehr kommt es unter dem Einfluss von VEGF-A zunächst zu einer Leckage bestehender Gefäße. Dadurch schwillt insbesondere die Netzhautmitte ödematös an. Dort befindet sich die Makula, die Stelle des schärfsten Sehens. Das sogenannte diabetische Makulaödem führt daher zu einer deutlichen Sehverschlechter-

ung und gehört zu den häufigsten Ursachen der Blindheit im mittleren Lebensalter.

## Segelförmige Einwachsungen in den Glaskörper

VEGF-A führt weiter zu einem erratischen Wachstum imaturer Gefäße an verschiedenen Stellen im Auge. So wachsen gefäßführende Membranen segelförmig in den Glaskörper ein. Diese fibrotisch-vaskulären Segel neigen zu Blutungen und können durch Kontraktion Zug auf die

Netzhaut ausüben mit der Folge, dass sich die Netzhaut ablöst. Weiterhin können sich aberante Gefäße auf der Iris und im Kammerwinkel bilden (Rubeosis iridis). Hierdurch kann der Abfluss des Kammerwassers behindert werden und es kommt zu einem

*„Die diabetische Retinopathie ist eine Mikroangiopathie der Netzhaut.“*

Text: Prof. Dr. med. Oliver Zeitz, Prof. Dr. med. Antonia M. Jousseen.

## i Schwerpunkt „Diabetische Retinopathie“

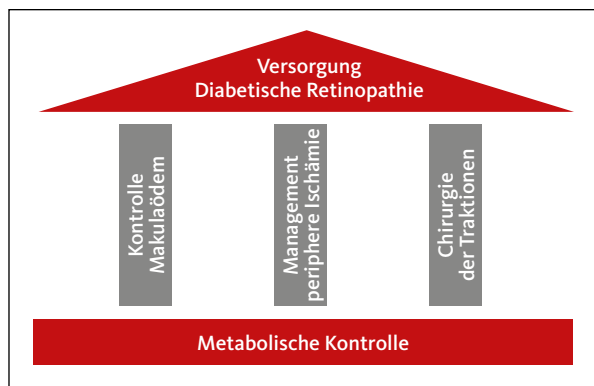
Die diabetische Retinopathie ist einer der Hauptgründe für Erblindung im Erwachsenenalter. Sie entwickelt sich schleichend, ist durch Verlust von Gefäßzellen und Zellverbindungen charakterisiert und kann im fortgeschrittenen Stadium schwierig behandelbar sein. Einbußen des Sehvermögens sind gefürchtet, sie schränken die Lebensqualität ein. Das Risiko für die Retina oder die Makula betreffenden Komplikationen nimmt mit langer Diabetesdauer und unzureichender Glukoseeinstellung zu.

Den Stand der Diagnostik und Therapie skizzieren zwei Experten der Augenklinik Charité Universitätsmedizin Berlin. Prof. Dr. Oliver Zeitz und Prof. Dr. Antonia M. Jousseen sind überzeugt, dass die längerfristige Gabe von VEGF-Inhibitoren ein besseres Ergebnis verspricht. Sie fordern auch ein gutes Zusammenspiel zwischen Ärzten.

Veränderungen der Retina bei pädiatrischen Patienten haben die Autoren der Universitätsmedizin Rostock im Blick. PD Dr. Dagmar-Christiane Fi-

scher aus der Kinder- und Jugendklinik und Prof. Dr. Oliver Stachs aus der Klinik für Augenheilkunde sehen die Retinopathie nicht nur als reine Gefäßkrankung, sondern eher als neurovaskuläre Erkrankung.

Über die optische Kohärenztomografie und die korneale konfokale Mikroskopie als neue diagnostische Verfahren berichtet PD Dr. Hans-Joachim Hettlich von der Augenklinik am Johannes Wesling Klinikum Minden, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum. Katrin Hertrampf



© Alle Fotos: Augenklinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin

**Abbildung 1:** Säulen der Behandlung der diabetischen Retinopathie.

schmerzhaften Anstieg des Augeninnendrucks mit der Gefahr des Verlusts des Auges.

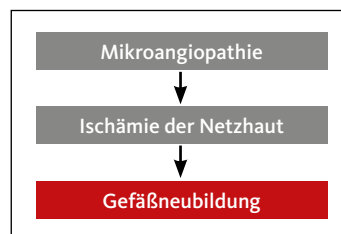
Die Basis der Behandlung und Prophylaxe der diabetischen Retinopathie ist die metabolische Kontrolle, d.h. eine suffiziente Blutzucker- und Blutdruckeinstellung. Am Auge ist das Management der peripheren Netzhautischämie essentiell, da hier am meisten angiogenes VEGF-A sezerniert wird. Zur Verbesserung der Sehkraft muss das Makulaödem behandelt und unter Kontrolle gehalten werden. Bei Blutungen in das Auge oder manifesten Neovaskularisationsmembranen im Glaskörper mit Zug auf die Netzhaut bedürfen diese einer chirurgischen Entfernung.

**Abbildung 3:** Typische Befunde bei diabetischer Retinopathie. (A) Gefäße wachsen in den Glaskörperraum und wandeln sich fibrotisch um. Die entstehenden segelförmigen Membranen ziehen an der Netzhaut und lösen diese ab. (B) Angiographisch zeigen sich periphere Proliferationsmembranen mit deutlicher Leckage. Leckage findet sich ebenfalls im Bereich der Makula. (C) Makulaödem im OCT-Schnittbild mit zystischer Auftreibung der Netzhaut.

## Metabolische Kontrolle als Fundament

Zur optimalen Einstellung der metabolischen Parameter ist eine enge Abstimmung zwischen spezialisierten Augenärzten und Diabetologen bzw. Hausärzten erforderlich. Das höchste Risiko für eine Progression der diabetischen Retinopathie besteht in der Phase der Normalisierung des Blutzuckers und Blutdrucks. Dies bedeutet praktisch,

dass Patienten mit entgleister Blutzuckereinstellung insbesondere in der Phase der Normalisierung der Blutzuckerwerte eine enge augenärztliche Überwachung benötigen. Neue effektivere Antidiabetika führen zu einer schnelleren und ausgeprägteren Senkung des HbA<sub>1c</sub> und sind daher in der Phase der Blutzuckereinstellung mit einem erhöhten Risiko für die Manifestation einer diabetischen Retinopathie assoziiert. Dies sollte jedoch nicht als Argument gegen eine effektive Einstellung des Blutzuckers missverstanden werden, denn aus Studien lässt sich ableiten, dass eine Senkung des HbA<sub>1c</sub> um einen Prozentpunkt längerfristig das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen um knapp 40% reduziert. Damit ist und bleibt die metabolische Kontrolle das Fundament eines erfolgreichen Managements der diabetischen Retinopathie.



**Abbildung 2:** Pathophysiologisches Prinzip der diabetischen Retinopathie.

## Kontrolle des Makulaödems

Unter dem Einfluss von VEGF-A wird das Endothel bestehender Gefäße für Wasser durchlässig. Hierbei handelt es sich um einen normalen Schritt in der frühen von VEGF-A gesteuerten Angiogenese. Im Rahmen der pathologischen An-

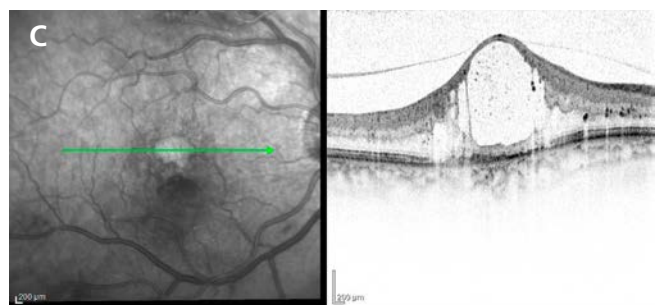
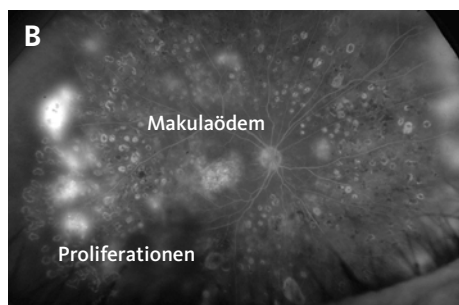
giogenese bei der diabetischen Retinopathie bleibt die Gefäßneubildung allerdings oft in dieser Phase stecken. Es kommt in der Folge zu einer Netzhautschwellung, die insbesondere die Makula als Stelle des schärfsten Sehens betrifft und hier über eine Sehverschlechterung symptomatisch wird. Noch vor 10 Jahren ist beim diabetischen Makulaödem die geschwollene Netzhaut mittels Laser behandelt und partiell verödet worden. Hierdurch bildete sich zwar das Ödem zurück, allerdings hinterließ der Laser Narben, die ihrerseits die Sehfunktion ge-

@ heinz@kirchheim-verlag.de

stört haben. Seit einigen Jahren stehen Medikamente zur Verfügung, die spezifisch VEGF-A neutralisieren können. Hierbei handelt es sich um großmolekulare Wirkstoffe, sogenannte Biologika, die im Rahmen einer kleinen Operation direkt in das Auge injiziert werden. Die medikamentöse Blockade von VEGF-A hat die Möglichkeiten, Betroffenen zu helfen revolutioniert, denn die zentrale Netzhaut schwillt ab, ohne das Gewebe zu zerstören. Große Studien belegen, dass sich das Sehvermögen im Mittel um ungefähr 2 Zeilen in einem standardisierten Sehtest verbessert. Solche Ergebnisse waren vor Einführung der Medikamente nicht vorstellbar; das Ziel war damals eher eine Stabilisierung der Sehschärfe und Verhinderung weiterer Verschlechterung.

## VEGF-Inhibitoren längerfristig geben

Mit zunehmender Erfahrung zeigt sich allerdings, dass VEGF-Inhibi-



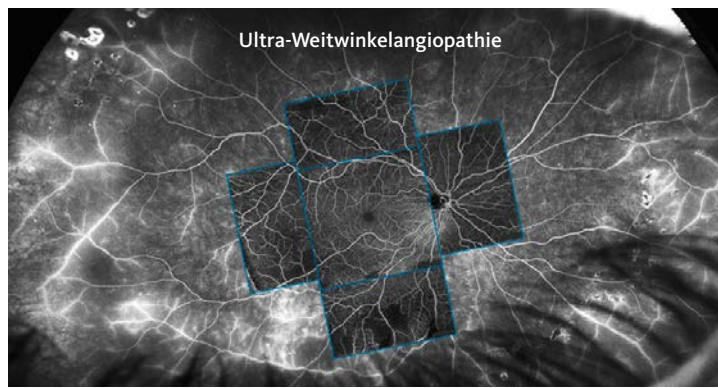
toren längerfristig gegeben werden müssen. Je nach Wirkstoff und Schweregrad der Erkrankung müssen Injektionen alle 4-8 Wochen konsequent wiederholt werden, da es sonst zu Rückfällen mit erneuter Sehverschlechterung kommt. Nur im längerfristigen Verlauf über ein bis drei Jahre kann das Behandlungsintervall eventuell weiter gestreckt werden bis vielleicht die Behandlung sogar beendet werden kann. Diese langfristige Therapie ist aufgrund der Applikationsroute, also der Injektion in das Auge, in der Umsetzung herausfordernd. Trotzdem ist der Nutzen für die meisten Patienten so signifikant, dass sie auch durch den betreuenden Diabetologen unbedingt motiviert werden sollten, die Behandlung stringent durchzuführen.

## Management der peripheren Ischämie

Die Ischämie der peripheren Netzhaut führt zu einer kontinuierlichen Freisetzung von angiogenen Mediatoren, insbesondere VEGF-A. Somit wird durch die periphere Ischämie ein Makulaödem oder die Ausbildung von Gefäßneubildungen unterhalten. Mit neuen diagnostischen Methoden, insbesondere

*„Die Einführung der VEGF-Inhibitoren hat die Behandlung der diabetischen Retinopathie revolutioniert.“*

der Ultra-Weitwinkelbildgebung und der OCT-Angiographie kann die periphere Ischämie sichtbar gemacht werden. Wenngleich die grundlegende Bedeutung der peripheren Ischämie für die diabetische Retinopathie lange bekannt ist, so kann das Ausmaß mit den neuen bildgebenden Verfahren eindrucksvoll sichtbar gemacht werden. Zur Reduktion des angiogenen Reizes sollte eine periphere Ischämie mittels Laserkoagulation eingedämmt werden. Bei der Laserkoagulation wird das ischämische Netzhautgewebe punktuell verödet, sodass die zur Verfügung stehende Blut- bzw. Sauerstoffmenge für die verbliebene Netzhaut aus-



reicht. Da die Netzhaut nur sehr peripher und punktuell verödet wird, beeinträchtigt die Laserkoagulation der Netzhautperipherie das Sehen nicht oder nur minimal. Auch in Zeiten der VEGF-Inhibition hat die periphere Laserkoagulation eine wichtige Rolle.

## Chirurgie der Traktionen: Spezialisten gefragt

In den Glaskörper eingewachsene Blutgefäße neigen zu Blutungen und wandeln sich in fibrotische Membranen um, die sich verkürzen und so die Netzhaut traktiv abheben können. Zum Erhalt des Auges und der Sehfunktion ist es notwendig, Blutungen zu entfernen. Traktionen müssen entlastet werden, um die Netzhaut wieder

anzulegen. Hierbei kann es notwendig sein, das Auge vorübergehend mit Gas oder Silikonöl zu füllen. Die chirurgische Behandlung der diabetischen Retinopathie ist eine Synthese aus komplexer Chirurgie von Netzhautablösungen und Chirurgie bei Erkrankungen der Makula, also der Stelle des schärfsten Sehens. Diese Form der Chirurgie ist somit spezialisierten netzhautchirurgischen Zentren vorbehalten.

## Ausblick

Die Einführung der VEGF-Inhibitoren hat die Behandlung der diabetischen Retinopathie revolutioniert.

Trotzdem erreichen nicht alle Betroffene eine Sehschärfe, die Lesen oder Autofahren erlaubt. Das diabetische Makulaödem bleibt eine wichtige Ursache der Blindheit im mittleren Lebensalter mit enormen sozioökonomischen und persönlichen Konsequenzen. Neuere klinische Daten legen nahe, dass die Ergebnisse der Behandlung mit VEGF-Inhibitoren durch zusätzliche Blockade von Angiopoetin-2 noch weiter verbessert werden können. Inwieweit sich diese Daten in eine klinische Anwendung übersetzen lassen, werden künftige Studien zeigen.

## Interdisziplinarität steht im Vordergrund

Die diabetische Retinopathie und ihre Folgen gehören zu den häufigsten Ursachen der Blindheit im mittleren Lebensalter. Die Therapie erfordert ein gutes Zusammenspiel von Diabetologen und Augenärzten, da die Basis der Behandlung nach wie vor eine optimale metabolische Kontrolle ist. Die augenärztliche Therapie ist eine Kombination aus konservativen, medikamentösen und chirurgischen Therapieverfahren, mit denen heutzutage bei vielen Patienten ein gutes Ergebnis in Bezug auf die Sehschärfe erreicht werden kann. Trotzdem bleibt ein Bedarf für neue innovative Therapieverfahren, um mehr Patienten nach Behandlung eine Sehschärfe zurückzugeben, die ihnen die Erfüllung wichtiger Alltagsaufgaben wie beispielsweise Lesen, Erkennen von Gesichtern oder Teilnahme am Straßenverkehr ermöglicht.

**Abbildung 4:** Darstellung der Netzhautgefäße mittels Ultraweitwinkelangiographie. Zentral und mittelperipher ist eine OCT-Angiographie überlagert. Bereits mittelperipher zeigen sich in der OCT-Angiographie avaskuläre Areale. Peripher finden sich ebenfalls ausgedehnte Ischämien. Erst mittels dieser neuen Verfahren können periphere Ischämien visualisiert werden.

**i Autoren**

Prof. Dr. med. Oliver Zeitz,  
Prof. Dr. med. Antonia M. Jousseaume  
Klinik für Augenheilkunde, Campus Benjamin Franklin – Campus Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin  
E-Mail: oliver.zeitz@charite.de

# Neurodegenerative Veränderungen der Retina

Text: PD Dr. rer. nat. habil. Dagmar-Christiane Fischer, Prof. Dr. rer. nat. Oliver Stachs.

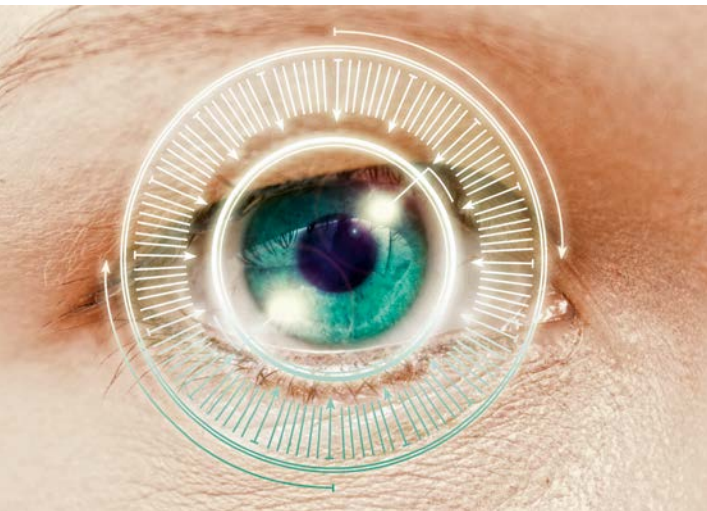
**D**er Typ-1-Diabetes (T1DM) stellt eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen in der Pädiatrie dar. Die progressive Zerstörung insulinproduzierender  $\beta$ -Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas bedingt einen absoluten Insulinmangel mit daraus resultierender lebenslanger Insulinabhängigkeit. Demgegenüber ist der Typ-2-Diabetes (T2DM) durch Insulinresistenz gekennzeichnet. Neben genetisch

für die Entwicklung von Komorbiditäten in der Regel vernachlässigbar sind, bieten Untersuchungen an pädiatrischen Patienten mit einem T1DM die Chance, die Ätiologie der Sekundärkomplikationen besser zu verstehen.

## Mikrovaskuläre Probleme klinisch lange unauffällig

Akute Komplikationen des T1DM, wie Hypoglykämie oder diabetische

tionen als Folge einer chronischen Hyperglykämie zu nennen. Die mikrovaskulären Veränderungen betreffen primär die kleinen Gefäße der Netzhaut, der Niere sowie der peripheren Nerven und bleiben lange klinisch stumm. Die Makroangiopathie ist durch Arteriosklerose der Leitungsgefäße gekennzeichnet und führt vor allem zu schwerwiegenden Komplikationen am Herzen, Gehirn oder an peripheren Gefäßen (Hürter et al. 2005).



© BRN-Pixel - Fotolia

**Untersuchung** Zahlreiche metabolische Erkrankungen gehen mit ophthalmologischen Veränderungen einher, die jedoch über lange Zeit symptomlos bleiben. In diesem Zusammenhang nimmt die Retina als ein vaskularisiertes neuronales Gewebe und Teil des Zentralnervensystems eine besondere Rolle ein. Ihre Zugänglichkeit ermöglicht es, vaskuläre und neurodegenerative Veränderungen mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie als einem nicht-invasiven Verfahren darzustellen.

bedingter Disposition tragen Adipositas und ein insgesamt ungesunder Lebensstil (Fehlernährung, Bewegungsmangel, Nikotin- und Alkoholabusus) zu der Entwicklung des T2DM bei. Ungeachtet der Pathogenese betreffen die Sekundärkomplikationen des DM nicht nur das Gefäßsystem, sondern auch das periphere und zentrale Nervensystem. Da bei Kindern und Jugendlichen Alters- und-/oder mit dem Lebensstil assoziierte Veränderungen

Ketoazidose, können inzwischen weitestgehend vermieden und gut behandelt werden. Dennoch haben pädiatrische Patienten mit Typ-1-Diabetes ein deutlich erhöhtes Risiko, schon im jungen Erwachsenenalter eine Vielzahl an Komplikationen und Komorbiditäten zu erleben. Neben der Entwicklung weiterer Autoimmunerkrankungen (z.B. Autoimmunthyreoiditis oder Zöliakie) sind hier insbesondere die vaskulären und neurologischen Komplika-

## Ab 15 Jahren Krankheitsdauer hohe Wahrscheinlichkeit für Retinopathie

Die häufigste Form der Mikroangiopathie, die bereits bei Jugendlichen beobachtet werden kann (Hürter et al. 2005), ist die diabetische Retinopathie (DR). Sie wurde lange Zeit primär als klassische Mikrozirkulationsstörung der Netzhaut betrachtet, die aufgrund der schädlichen metabolischen Effekte der Hyperglykämie



Alle Fotos: Augenklinik der Universität zu Köln

**Abbildung 1:**  
Fundusaufnahme eines Patienten mit einer leichten nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie: Lipidablagerungen bzw. harte Exsudate (weißer Pfeil), Mikroaneurysmen (roter Pfeil) und intraretinale Fleckblutungen (schwarzer Pfeil). (Abbildung angepasst nach Grehn 2012).

mie per se und durch die dadurch ausgelösten metabolischen Veränderungen an den Gefäßen entsteht (Villarreal et al. 2010). Wie häufig eine Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus auftritt, hängt neben der Stoffwechsellage auch vom Alter bei Krankheitsbeginn und damit von der Erkrankungsdauer ab. Mehr als 95% der Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigen ab einer Krankheitsdauer von 15 Jahren Zeichen einer diabetischen Retinopathie, während dies „nur“ bei 60% der Patienten mit Typ-2-Diabetes der Fall ist (Kellner & Joachim 2008). Damit ist das Auftreten einer DR bei einem jungen Erwachsenen, der in der frühen Kindheit an T1DM erkrankte, eine reale und belastende Komorbidität.

### Verdickung der Retina kann in Makulaödem gipfeln

Da die Retinopathie über lange Zeit symptomfrei verläuft, werden auch ohne Verschlechterung des Sehvermögens regelmäßige ophthalmologische Kontrollen empfohlen. Patienten mit T1DM sollten ab einem Alter von 11 Jahren oder ab einer Erkrankungsdauer von mehr als 5 Jahren alle 1 bis 2 Jahre eine Funduskopie in Mydriasis durch einen für die Fragestellung routinierten Augenarzt erhalten (Danne & Ziegler 2017).

Eines der frühesten Zeichen einer vaskulären DR ist eine durch die Schädigung der Basalmembran und des Endothels und der damit einhergehenden Zerstörung der Blut-Netzhaut-Barriere bedingte erhöhte Permeabilität der Netzhautgefäße (Cunha-Vaz et al. 1975; Kellner

& Joachim 2008). Die resultierende Verdickung der Retina kann in einem Makulaödem gipfeln. Eine Sehverschlechterung nehmen die Patienten jedoch erst wahr, wenn die Fovea centralis selbst mitbetroffen ist (Barber 2003; Kollias & Ulbig 2010). Weitere Merkmale diabetischer vaskulärer Veränderungen sind die Entwicklung von Mikroaneurysmen, die Ablagerung von Exsudaten, Blutungen und schließlich Neovaskularisationen an der Papille im Sinne einer proliferativen DR (Abb. 1).

### Retinopathie auch Folge von Schäden an Nervenzellen in Netzhaut

Seit einigen Jahren mehren sich die Hinweise, dass auch neurodegenerative Mechanismen in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie eine Rolle spielen (Lang 2013). Durch den Einsatz der optischen Kohärenztomographie (OCT) konnten sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Studien diabetesbedingte Änderungen an der Retina erfasst werden. An Ratten mit einem Streptozotocin induzierten Diabetes wurde zudem gezeigt, dass bereits nach 1 Monat eine ausgeprägte Apoptose in der Neuroretina nachweisbar ist und dass nach 7,5 Monaten die Zahl der retinalen Ganglienzellen sowie die Dicke der inneren plexiformen und nuklearen Schichten signifikant reduziert sind (Barber et al. 1998). Bei Menschen wurde dieser Vorgang

nach einer Diabetesdauer von etwa 6 Jahren beobachtet. Zudem wird die retinale Neurodegeneration auch im Rahmen anderer Netzhauterkrankungen, wie dem Glaukom und der Retinitis Pigmentosa, beobachtet (Glovinsky et al. 1991; Baumgartner 2000). Daher wird die DR nicht mehr nur als Folge einer reinen Mikrozirkulationsstörung, sondern auch als Folge von Schäden an retinalen Nervenzellen angesehen. Dennoch wird weiterhin entsprechend der S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) auch bei Kindern und Jugendlichen ausschließlich die Funduskopie als Methode der Wahl zur Früherkennung einer Retinopathie genannt.

nach einer Retinopathie genannt.

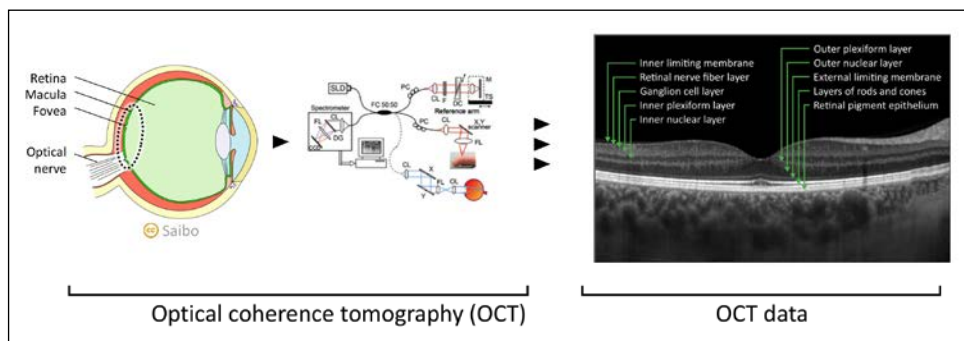
### Optische Kohärenztomographie der Ultraschalluntersuchung überlegen

Die optische Kohärenztomographie (OCT) des Auges ist ein diagnostisches Verfahren, das ermöglicht, in kurzer Zeit und ohne direkten Kontakt mit dem Auge mikroskopisch genaue Schnittbilder der Retina anzufertigen. Analog zur Sonographie werden auf der Grundlage von Reflexionsvermögen und Streueigenschaften Querschnittsbilder erzeugt. Bei der OCT wird ausgenutzt, dass die optische Dichte in biologischen Geweben variiert. Dies impliziert, dass nur ein Teil des Lichts an der Luft-Gewebegrenzschicht reflektiert wird, während ein anderer Teil des Lichts in das Gewebe eindringt und dort in unterschiedlicher Weise interagiert. Essentiell für die OCT ist insbesondere die Reflexion, da nur Photonen, die entgegen ihrer ursprünglichen Einfallsrichtung wieder aus dem Gewebe austreten, detektiert werden können und damit für die OCT nutzbar sind.

Im Gegensatz zur Sonographie verfügt die OCT nur über eine Eindringtiefe von wenigen Millimetern, ist aber hinsichtlich des Auflösungsvermögens einer Ultraschalluntersu-

*„Wie häufig eine Retinopathie bei Patienten mit Diabetes auftritt, hängt auch vom Alter bei Krankheitsbeginn ab.“*

**Abbildung 2:**  
Prinzip der optischen Kohärenztomographie der Netzhaut.



chung deutlich überlegen. Mit einer axialen Auflösung von zwei bis drei Mikrometern ist die OCT mehr als 10- bis 100-mal feiner als der klinische Ultraschall (Huang et al. 1991; Fujimoto et al. 2000; Drexler & Fujimoto 2008; Horstmann et al. 2016) und hat sich zum Goldstandard für die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung ophthalmologischer Erkrankungen (Jaffe & Caprioli 2004; Nouri-Mahdavi et al. 2004) entwickelt (Abb. 2).

## Einsatz im Rahmen neurodegenerativer Veränderungen wird diskutiert

Als nicht-invasive Untersuchungsmethode erlaubt die OCT schmerz- und berührungsfreie sowie detailgetreue Darstellung von intraretinalen Mikrostrukturen und ermöglicht als „optische Biopsie“ frühe und kleinste Veränderungen der Retinamorphologie zu erkennen. Eine qualitative Analyse geschieht üblicherweise sektorbasiert (Abb. 3).

Neben dem Einsatz unter rein ophthalmologischen Aspekten wird der Einsatz im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen diskutiert, da die retinalen Neurone und Axone Teil des Zentralnervensystems (ZNS) sind und pathologische Ver-

 [heinz@kirchheim-verlag.de](mailto:heinz@kirchheim-verlag.de)

änderungen des ZNS durch die OCT am Auge erfasst werden können. Neben dem Nachweis neurodegenerativer Veränderungen bei Patienten mit DM wird der diagnostische Nutzen der OCT auch bei Patienten mit multipler Sklerose, Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer untersucht (Albrecht et al. 2012; Larrosa et al. 2014; Liu et al. 2016; Satue et al. 2016; Chen et al. 2016; Picconi et al. 2017).

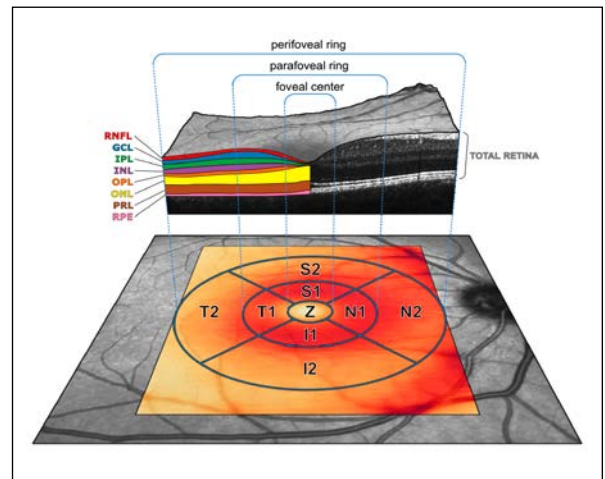
## Wirkung des Diabetes auf Retina in frühem Krankheitsstadium

In einer Querschnittsstudie bei pädiatrischen Patienten mit T1DM und ohne Nachweis einer DR

konnten wir signifikante Unterschiede für die Gesamtdicke der Retina sowie für einzelne Netzhautschichten im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen (Abb. 4 und 5). Die OCT zeigte, dass bei den Patienten die retinale Ganglienzellschicht (GCL) und die innere plexiforme Schicht (IPL) im Bereich der Parafovea betroffen sind. Dies spricht, trotz der insgesamt noch relativ kurzen Erkrankungsdauer von  $5,25 \pm 4,29$  Jahren für eine höhere Anfälligkeit der GCL und IPL. Darüber hinaus gehören die beiden veränderten Zellschichten zur inneren Netzhaut, die äußeren Netzhautschichten zeigten hingegen keine wesentlichen Unterschiede. Als Ursache für die Ausdünnung der GCL kann von einem Untergang der retinalen Ganglienzellen (RGC) und damit von einem neurodegenerativen Prozess ohne Vorliegen klinisch relevanter Symptome ausgegangen werden. Da die Dendriten der RGC bis in die IPL hinein reichen, ergab sich in der Folge offenbar auch die Abnahme dieser Schichtdicke. Dieser Zusammenhang konnte zusätzlich durch die signifikante Korrelation zwischen GCL- und IPL-Dicke belegt werden. Die parafoveale Ausdünnung der GCL und der IPL spricht für eine neurodegenerative Wirkung des Diabetes mellitus auf die Retina in einem frühen Krankheitsstadium. Die Netzhautveränderungen waren weder mit der Erkrankungsdauer noch mit dem Blutdruck oder dem  $HbA_{1c}$  assoziiert.

## Retinopathie keine reine Gefäßerkrankung, sondern vielmehr neurovaskuläre Erkrankung

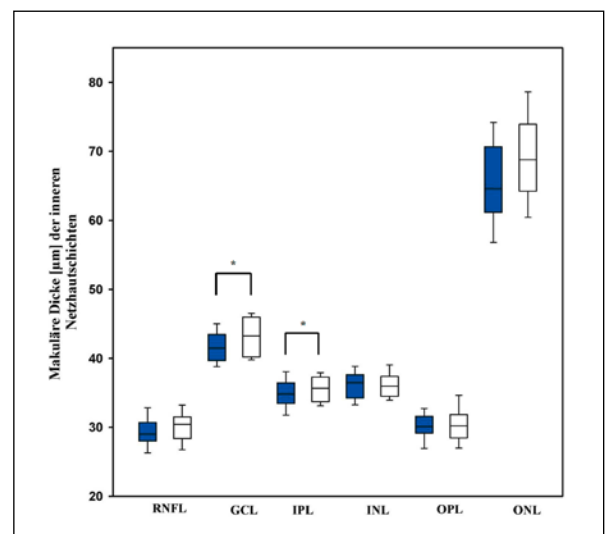
Wir interpretieren diese Veränderungen als Zeichen einer beginnenden diabetischen Retinopathie und als weiteren Beleg für die Hypothese, dass die DR nicht mehr ausschließlich als reine Gefäßerkrankung, sondern vielmehr als neurovaskuläre Erkrankung verstanden werden sollte (Glovinsky et al. 1991; Baumgartner 2000).

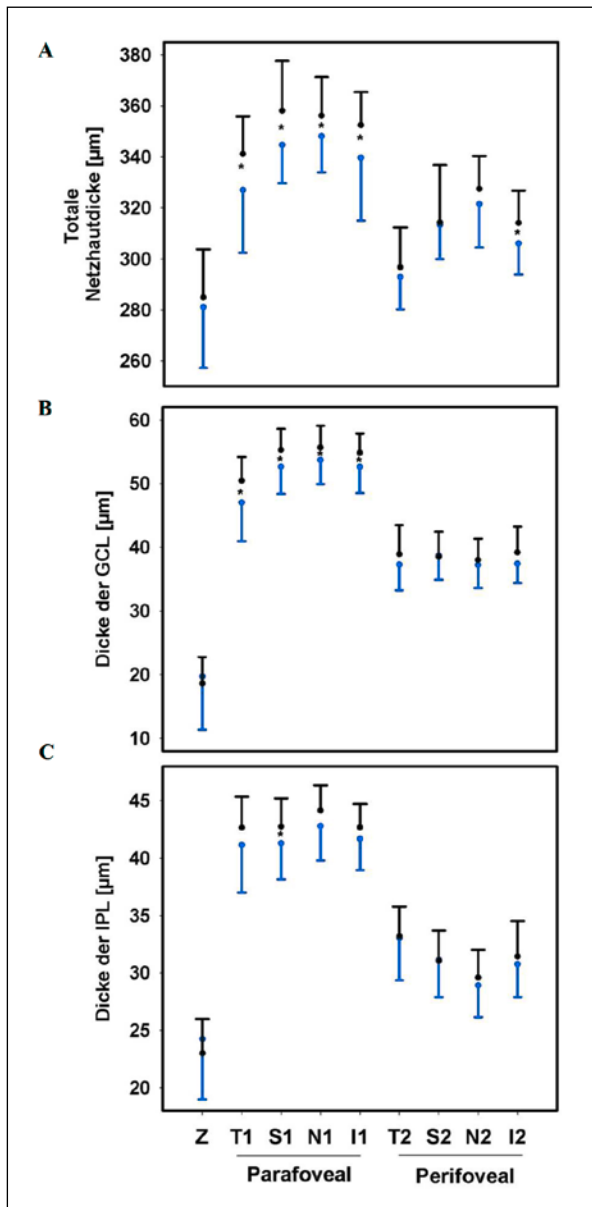


Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten El-Fayoumi et al. (2016), die in ihrer Studie 46 Kinder ( $12,21 \pm 3,04$  Jahre) mit T1DM ohne Vorliegen einer DR mit 50 gleichaltrigen gesunden Probanden verglichen. Mit einer Erkrankungsdauer von etwa 7 Jahren zeigten die betroffenen Kinder bereits eine Ausdünnung der retinalen Nervenfaser-schicht (RNFL) sowie des Ganglienzellkomplexes (GCC), den die Autoren als Abstand von der inneren Grenzmembran bis zur äußeren Begrenzung der IPL definierten. Zudem waren auch hier die Ergebnisse unabhängig vom Alter bei Erstmanifestation, der Erkrankungsdauer und dem  $HbA_{1c}$ . In der Studie von Karti et al. (2017) konnte für pädiatrische T1DM-Patienten unter Verwendung der OCT ebenfalls eine signifikante Reduktion der GCL-IPL-Dicke (GC-IPL) schon vor dem Auftreten einer

Abbildung 3: 3D-Rekonstruktion der Retinaschichten mit Projektion auf das Fundusbild und ETDRS-Maske.

Abbildung 4: Die an der Makula bestimmte mediane Dicke der inneren retinalen Zellschichten (ausgeschlossen sind das RPE und die PR) von T1DM-Patienten (blau) und Kontrollen (weiß). \*  $p \leq 0,05$ .





**Abbildung 5:** Sektorspezifische Schichtdicken der gesamten Netzhaut (A), der GCL (B) und der IPL (C) von T1DM-Patienten (blau) und Kontrollen (schwarz). Symbole repräsentieren die Mittelwerte und SD. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit einem \* markiert ( $p \leq 0,05$ ).

vaskulären diabetischen Retinopathie nachgewiesen werden. In den letzten Jahren konnte hauptsächlich bei erwachsenen Patienten eine selektive Ausdünnung der inneren Netzhautschichten, überwiegend der RNFL sowie der GCL und der IPL, als Folge des Diabetes mellitus nachgewiesen werden (van Dijk et al. 2009; van Dijk et al. 2010; Cabrera DeBuc & Somfai 2010; Araszkiwicz et al. 2012; Olcaysu et al. 2014; De Clerck et al. 2015; Chen et al. 2016; Sohn et al. 2016). Allerdings existieren derzeit nur wenige Studien, die OCT-Ergebnisse pädiatrischer Patienten, also von Patienten mit relativ kurzer Erkrankungsdauer und wenigen bis

keinen lebensstilassoziierten Begleiterkrankungen, vorlegen.

## Fazit

Anhand der vorgestellten Ergebnisse sollte evaluiert werden, ob und inwieweit eine Neurodegeneration an der Retina im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 1 bereits bei pädiatrischen Patienten nachgewiesen werden kann. Neurodegenerative Prozesse sind durch einen progredienten Untergang von Nervenzellen gekennzeichnet und können im Rahmen vieler Erkrankungen auftreten. Die Zugänglichkeit der Netzhaut, als Bestandteil des zentralen Nervensystems, ermöglicht es, neurodegenerative Veränderungen abzubilden. Eine etablierte, nicht-invasive Methode ist die optische Kohärenztomographie, mit deren Hilfe hochauflösende Bilder der Retina generiert werden können.

In einer 2018 publizierten Studie wurden OCT-Daten von Patienten mit T1DM im Kindes- und Jugendalter mit OCT-Daten von 30 gleichaltrigen gesunden Probanden verglichen. Keiner der Kinder zeigte zum Untersuchungszeitpunkt klinische Zeichen einer ophthalmologischen oder neurologischen Erkrankung. Die OCT-Untersuchung stellte sich als eine für Kinder in diesem Alter gut geeignete und reproduzierbare Messmethode heraus. Im Rahmen der Erkrankungen waren im Vergleich zu den gesunden Probanden die Gesamtdicke der Retina sowie die Ganglienzellschicht und die innere plexiforme Schicht ausschließlich parafoveal reduziert. Diese Veränderungen erwiesen sich als unabhängig vom Alter, dem Blutdruck, der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) sowie dem HbA<sub>1c</sub> der Patienten.

Durch OCT konnten in dieser Studie frühe neurodegenerative Veränderungen mit selektiver Ausdünnung der inneren Netzhautschichten bei pädiatrischen Patienten mit T1DM nachgewiesen werden. Aktuell existieren noch keine Richtlinien, die routinemäßig den Einsatz der OCT empfehlen. Die Standar-

disierung von OCT-Geräten sowie die Festlegung von Referenzwerten sind als Voraussetzung für die Einführung in die Patientenversorgung und für den Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen dringend erforderlich.

Offen bleibt, ob diabetesbedingte vaskuläre Netzhautveränderungen tatsächlich durch die Funduskopie ausreichend beurteilt werden können und in welcher (zeitlichen) Be-

Redaktion: 06131/9607035

ziehung neurodegenerative und vaskuläre Netzhautschäden bei beiden Erkrankungen zueinanderstehen.

*Auszugsweise aus der Dissertationsschrift „Die optische Kohärenztomographie zur Diagnostik früher neurodegenerativer Veränderungen der Retina bei pädiatrischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder einer chronischen Nierenerkrankung“ von Dr. Alvine Götzte in Ko-Betreuung von PD Dr. D.-Ch. Fischer und Prof. Dr. O. Stachs.*

## Literatur beim Verlag



## i Autoren

PD Dr. rer. nat. habil. Dagmar-Christiane Fischer, Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock  
Prof. Dr. rer. nat. Oliver Stachs, Experimentelle Ophthalmologie, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock, E-Mail: oliver.stachs@uni-rostock.de




# Sekundärkomplikationen diagnostizieren



**Anstieg** Aufgrund der demografischen Entwicklung ist über den altersbedingten Anstieg der Prävalenz des Diabetes mellitus mit einer Zunahme diabetischer Sekundärkomplikationen zu rechnen. Als Folge daraus wird die diabetische Retinopathie auch weiterhin eine der häufigsten Erblindungsursachen in Deutschland bleiben.

In Europa erhöht sich durch das steigende Durchschnittsalter der Bevölkerung besonders die Anzahl der Patienten mit Typ-2-Diabetes. Eine Prognose aus dem Jahr 2007 geht von einem Zuwachs von ca. 40 % bis zum Jahr 2032 aus (Candrilli et al. 2007). Sowohl für Typ-1- als auch für Typ-2-Diabetiker ist lange bekannt, dass das Risiko, eine Retinopathie zu entwickeln, entscheidend von der Diabetesdauer

 Redaktion: 06131/9607035

abhängt. So liegt die Prävalenz für Typ-2-Diabetiker in den ersten Jahren unter 5 %. Nach 25 Jahren entwickeln nahezu alle Patienten mit Diabetes mellitus eine Retinopathie (Klein et al. 2009). Möglicherweise wird die längere Überlebenszeit der Patienten, die nach modernen Gesichtspunkten therapiert werden, langfristig eine weitere Zunahme der Sekundärkomplikationen wie diabetische Retinopathie (DRP) oder

diabetische Polyneuropathie (DNP) bewirken (Klein et al. 2009).

Vor diesem Hintergrund wächst die Bedeutung einer hochspezifischen und sensitiven Frühdiagnostik. Neue bildgebende Verfahren in der Ophthalmologie ermöglichen nicht nur die differenzierte Darstellung mikrovaskulärer Veränderungen der Netzhaut, sondern auch eine sehr frühe Beurteilung neurodegenerativer Diabeteskomplikationen am Auge.

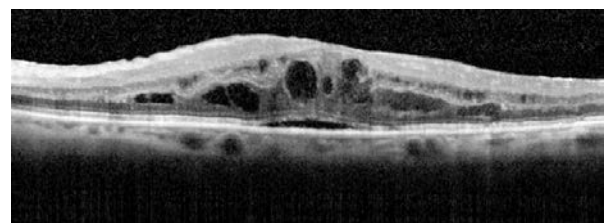
## Weitwinkeloptiken ermöglichen Blick in Netzhautperipherie

Seit langem gilt die ophthalmoskopische Untersuchung des Augenhintergrundes in Mydriasis als wichtiges Standardverfahren zur Beurteilung der diabetischen Retinopathie. Andere Augenbeteiligungen wie die diabetische Katarakt oder die diabetische Optikopathie sind ebenfalls klinisch leicht zu erkennen. Als wei-

terführende Diagnostik insbesondere zur Bewertung einer diabetischen Makulopathie ist seit Jahrzehnten die Fluoreszenzangiographie etabliert. Die hierbei resultierenden Aufnahmen zeigen die Verteilung des Farbstoffs im retinalen Gefäßsystem und auch mögliche Leckagen wie beispielsweise bei der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) oder beim diabetischen Makulaödem (DMÖ). Die gängigen Kameramodelle liefern Aufnahmen in einem Ausschnitt von 30° bis 40°, mit denen im Wesentlichen nur der hintere Augen-Pol untersucht werden kann. Seit kurzem stehen Weitwinkeloptiken zur Verfügung, die eine Gesamtübersicht bis in die

Text und Fotos:  
PD Dr. med. Hans-Joachim Hettlich.

Abbildung 1: Optische Kohärenztomographie beim diabetischen Makulaödem. Man sieht eine zentrale Verdickung der Netzhaut und ein intraretinales Ödem.



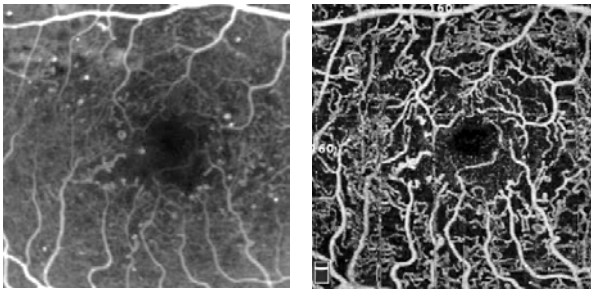


Abbildung 2: OCT-Angiographie (links) im Vergleich zur konventionellen Fluoreszenzangiographie (rechts).

Netzhautperipherie ermöglichen. Hierdurch erhält man wichtige Informationen über die Durchblutungssituation der peripheren Netzhaut. So können z.B. auch klinisch nicht sichtbare periphere Proliferationen entdeckt werden. Durch die heute gebräuchlichen digitalen Kamera- und Bildarchivierungssysteme sind die Aufnahmen sofort verfügbar und über die Praxis/Klinik-Software abrufbar.

Die klinische Einführung der optischen Kohärenztomographie (OCT) hat die diagnostischen Möglichkeiten erheblich erweitert. Seit etwa 10 Jahren steht damit ein Verfahren zur Verfügung, welches hochauflösende Schnittbilder von okulären Strukturen liefert. Besonders in der Netzhaut-Diagnostik und bei der Beurteilung von Glaukomschäden hat sich das Verfahren sehr bewährt. Das Spektral-Domain-OCT (SD-OCT) mit einer axialen Auflösung von unter 5 Mikrometer liefert Bilder, die vom Detailreichtum an histologische Schnitte erinnern (Abb. 1). Die Untersuchung ist patienten- und anwenderfreundlich und inzwischen fester Bestandteil der augenärztlichen Diagnostik. Besonders bei der Darstellung der zentralen Netzhaut im Rahmen der AMD-Diagnostik und bei verschiedenen Formen des Makulaödems ist die Methode heute unverzichtbar.

### Bei Diabetes Ausdünnung von retinaler Nervenfaserschicht und Photorezeptoren-Schicht feststellbar

Mit der OCT ist es möglich, die Dicke einzelner Netzhautschichten mittels spezieller Segmentierungs-Algorithmen sehr genau zu bestimmen. Bei Diabetikern konnte mit

dieser Technik eine Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht sowie der Photorezeptoren-Schicht gegenüber Nichtdiabetikern festgestellt werden (Bialosteriski et al. 2007, Oshibari et al. 2009, Verma et al. 2012). Diese Veränderungen zeigen sich sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern bereits vor dem Auftreten einer diabetischen Retinopathie. Mehrere klinische Studien beschäftigen sich gegenwärtig mit dieser Thematik.

Moderne OCT-Geräte sind heute mit Zusatzmodulen ausrüstbar, die Schichtaufnahmen einzelner Netzhautebenen ermöglichen. Hierbei ist auch die Dynamik des retinalen Blutflusses darstellbar, was als OCT-Angiographie derzeit klinisch erprobt wird (Abb. 2). Die Aufnahmen sind hochauflösend und bieten

[@ heinz@kirchheim-verlag.de](mailto:heinz@kirchheim-verlag.de)

detaillierte Einblicke in die Mikroarchitektur der Netzhaut und des Gefäßsystems. Dass hierbei kein Farbstoff appliziert werden muss, ist zwar für den Patienten sehr angenehm, andererseits kann aber mit dieser Methode weder eine Leckage noch eine Farbstoffansammlung (Pooling) dargestellt werden. Eine abschließende Bewertung der klinischen Bedeutung dieser Technik steht noch aus.

### Korneale konfokale Mikroskopie zur Früherkennung

Die korneale konfokale Mikroskopie (CCM) ist ein weiteres innovatives Untersuchungsverfahren, welches für Diabetiker in ersten klinischen Studien getestet wurde. Mit dieser Methode kann u.a. das subbasale Nervenfasergeflecht der Hornhaut dargestellt werden (Abb. 3), was für die Diagnostik der diabetischen peripheren Neuropathie und anderer Polyneuropathie-Formen von großem Interesse ist. Das Verfahren ist nicht-invasiv und ermöglicht durch digitale Überlagerung von Einzelbildern auch die Bewertung größerer Gewebeareale. Mittels einer geeigneten Software können so Dichte,

Länge und die Art der Verzweigung innerhalb des Nervenplexus analysiert werden. Erste Studien deuten darauf hin, dass mit der kornealen konfokalen Mikroskopie eine diabetische Polyneuropathie vor dem Auftreten von elektrophysiologischen oder klinischen Veränderungen erfasst werden kann (Ziegler et al. 2014).

### Verfahren wie OCT und CCM haben großes Potenzial

Die demografische Entwicklung der Bevölkerung in Europa lässt eine Zunahme der diabetischen Sekundärkomplikationen erwarten. Daher gewinnt die möglichst frühzeitige Erfassung mikrovaskulärer und neurodegenerativer Schäden zunehmende Bedeutung. Möglicherweise können neuartige diagnostische Verfahren am Auge wie die optische Kohärenztomografie (OCT) oder die korneale konfokale Mikroskopie (CCM) einen Beitrag dazu leisten.

In einer Übersicht der aktuellen Literatur fanden De Clerck und Mitarbeiter weitgehende Übereinstimmung darin, dass neurodegenerative Schäden am Auge deutlich vor der klinischen Manifestation einer diabetischen Retinopathie auftreten. Auch zeigte sich, dass eine in der OCT sichtbare Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht als frühes Zeichen einer beginnenden DRP zu werten ist. Mit der konfokalen Mikroskopie der Hornhaut wurde gezeigt, dass ein verändertes korneales Nervengeflecht bereits bei vielen Typ-2-Diabetikern vorliegt, die noch keine klinischen Zeichen einer diabetischen Polyneuropathie aufweisen.

### Einmal proliferative Retinopathie – immer proliferative Retinopathie muss nicht sein

Bei dauerhaft guter Glukoseeinstellung mit Werten nahe dem Zielbereich und bei Reduktion von Risikofaktoren ist mittlerweile im langjährigen Verlauf nicht selten eine Rückbildung selbst fortgeschrittene

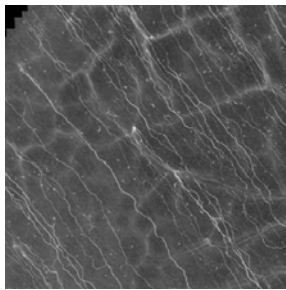


Abbildung 3: Darstellung des subbasalen Nervenplexus der Hornhaut mit Hilfe der kornealen konfokalen Mikroskopie.



**i** Autor

PD Dr. med. Hans-Joachim Hettlich  
Augenklinik,  
Johannes Wesling  
Klinikum Minden  
Universitätsklinikum  
der Ruhr-Universität  
Bochum  
E-Mail: info@augen-  
klinik-minden.de

ner mikrovaskulärer Sekundärkomplikationen am Auge zu sehen. Die klinisch gebräuchliche Formel „Einmal proliferative diabetische Retinopathie – immer proliferative Retinopathie“ gilt heute nur noch mit Einschränkung. Es erscheint vielmehr sinnvoll, in diesen Fällen von einem „postproliferativen“ Stadium zu sprechen. Im Gegensatz dazu konnte eine Rückbildung neurodegenerativer Schäden bisher nicht beobachtet werden. Möglicherweise wird die Anwendung der beschriebenen innovativen Untersuchungstechniken neue Erkenntnisse bringen. Für gut eingestellte Diabetiker wird diskutiert, die routinemäßigen ophthalmologischen Untersuchungsintervalle auf bis zu 24 Monate auszudehnen. Welche Intervalle für die Frühdiagnostik neurodegenerativer Sekundärkomplikationen sinnvoll sind, kann bisher nicht abgeschätzt werden.

#### Literatur:

1. Candrilli SD, Davis KL, Kan HJ et al. Prevalence and the associated burden of illness of symptoms of diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2007; 21:306–314
2. Klein R, Knudtson MD, Lee KE et al. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009; 116:497–503
3. Biallosterski C, van Velthove ME, Michels RP, Schlingemann RO, DeVries JH, Verbraak FD. Decrease optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1135–1138
4. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thickness measured by Stratus-OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond)* 2009; 23:884–889
5. Verma A, Raman R, Vaitheeswaran K, et al. Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy? *Ophthalmic Res* 2012; 47:202–207
6. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, Brüggemann J, Strom A, Peschel S, Köhler B, Stachs O, Guthoff RF, Roden M; German Diabetes Study (GDS) Group. Early detection of nerve fibre loss by corneal confocal microscopy and scin biopsy in recent diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014 Jul;63(7):2454–63. doi: 10.2337/db13-1819.

Patienten mit Typ-2-Diabetes und assoziierter Gefäßerkrankung\* (KHK, pAVK, mit MI oder Schlaganfall in der Historie) kann der kardiovaskuläre Tod jederzeit treffen<sup>1</sup>

# BEKÄMPFEN SIE DEN KARDIOVASKULÄREN TOD JETZT MEHR DENN JE<sup>2</sup>



**Jardiance®**   
(Empagliflozin)  
IHRE 1. WAHL NACH METFORMIN?

**BEHERZT:** 38% relative Reduktion der kardiovaskulären Mortalität<sup>2,3,\*</sup>  
**BEWÄHRT:** HbA<sub>1c</sub>-Senkung<sup>3</sup>  
**VIELSEITIG:** Gute Kombinierbarkeit<sup>3</sup>

\* Erwachsene mit Typ-2-Diabetes und antidiabetischer Begleitmedikation sowie einer der folgenden kardiovaskulären Begleiterkrankungen: bestätigter Myokardinfarkt, KHK (koronare Eingefäßerkrankung mit ≥50% Stenose oder Mehrgefäßerkrankung), instabile Angina Pectoris (mit Nachweis einer KHK), ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinisch relevanter Durchblutungsstörung). | 1. Morrish NJ et al. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 2): S14–21. | 2. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–28. | 3. Fachinformation JARDIANCE® (Empagliflozin), Stand: Mai 2018.

**Jardiance® 10 mg/25 mg Filmtabletten.** Wirkstoff: Empagliflozin. **Zusammensetzung:** Eine Tablette Jardiance® enthält 10 mg bzw. 25 mg Empagliflozin. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). **Anwendungsgebiete:** Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet: als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird u. zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation, Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Hypoglykämie (bei Kombination mit Sulfonylharnstoff oder Insulin). *Häufig:* vaginale Moniliasis, Vulvovaginitis, Balanitis, andere genitale Infektion, Harnwegsinfektion (einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis), Pruritus (generalisiert), Hautausschlag, verstärkte Harnausscheidung, Durst, Serumlipide erhöht. *Gelegentlich:* Urtikaria, Volumenmangel, Dysurie, Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Hämatokrit erhöht. *Selten:* diabetische Ketoazidose. *Häufigkeit nicht bekannt:* Angioödem. **Warnhinweise:** Enthält Lactose. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Stand:** Mai 2018

Pharmazeutischer Unternehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tel.: 0800/7790900, Fax: 06132/729999, E-Mail: [info@boehringer-ingelheim.com](mailto:info@boehringer-ingelheim.com)

54/18

 **Boehringer Ingelheim**