

## **Stellungnahme**

**des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands,  
der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und  
der Retinologischen Gesellschaft**

**Lasertherapie von Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration  
(AMD)**

**Stand August 2017**

### **Kernaussagen**

- Die konventionelle Laserkoagulation der Drusen bei AMD führt zwar zu einer Regression von Drusen, nach jetzigem Wissensstand aber nicht zu einer Reduktion des Progressionsrisikos der AMD und sollte daher nicht erfolgen.
- Neuere Mikropuls- und/oder „Sub-Threshold“-Laserverfahren sind bei der frühen und intermediären trockenen AMD (in Abwesenheit von geographischer Atrophie) noch in klinischer Erprobung. Es liegt gegenwärtig keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vor, um die Wirksamkeit bei der AMD abschließend beurteilen zu können.
- Aktuell sollen alle Arten möglicher retinaler Lasertherapien bei trockener AMD nicht außerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden.

### **Hintergrund**

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine Erkrankung der Netzhaut, die mit Ablagerungen von extrazellulärem Material (Drusen) und Pigmentveränderungen in der Netzhaut einhergeht.<sup>1</sup> Die AMD schreitet von einer frühen über eine mittlere (intermediäre) zu einer späten AMD voran, was durchschnittlich in einem Zeitraum von etwa 10 Jahren stattfindet.<sup>1</sup> Frühe und mittlere Stadien sind meist mit nur geringen Symptomen assoziiert, während es bei Spätstadien oft zu einem erheblichen Verlust an Sehschärfe und zentralem Gesichtsfeld kommt.

Es gibt bislang keine spezifische Therapie der frühen und mittleren AMD, die ein Vorschreiten verlangsamt, aufhält oder zu einer Heilung der Erkrankung in diesem Stadium führt. Allerdings ist eine präventive Behandlung der Patienten in Bezug auf die Entwicklung einer späten, exsudativen AMD durch die Gabe von hochdosierten Ernährungszusatzstoffen („AREDS-Medikation“) bei ausgeprägter früher AMD (AREDS-Studie Stadien 3 und 4; siehe Stellungnahme der Fachgesellschaften zur AREDS-Studie <sup>1,2</sup>) wissenschaftlich belegt und kann somit bei diesem Ausprägungsgrad der frühen AMD empfohlen werden.

## **Wirkweise der Laserkoagulation auf die Netzhaut**

### Hypothese

Durch eine Lasertherapie der Netzhaut, insbesondere des retinalen Pigmentepithels (RPE), könnte das Voranschreiten der AMD verlangsamt oder verhindert werden. Dies soll vor allem durch eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit des RPEs bewirkt werden. Insbesondere die Phagozytosefähigkeit des RPEs soll sich durch eine Lasertherapie bessern, so dass Drusen und Pigmentveränderungen abgebaut werden und sich dadurch die Funktionsfähigkeit der gesamten Netzhaut verbessert. Ferner werden parakrine Effekte durch die Ausschüttung von zum Beispiel Metallomatrixproteasen postuliert, die in der gesamten Netzhaut nachzuweisen sind und zu einem Abbau von Drusen und einer Strukturstabilisierung der Bruchschichten Membran führen sollen.<sup>2, 3</sup> Im Detail werden bei der konventionellen Lasertherapie bei Nutzung von Lasern grüner Wellenlänge 50% bis 60% der Laserenergie von den Melanosomen im RPE absorbiert. Dieses führt zu einer thermischen Destruktion des RPEs und ebenfalls zu einer thermischen Koagulation der darüber liegenden neurosensorischen Netzhaut.<sup>4</sup> Für die biologische Reaktion nach Laser ist die Koagulation und Zerstörung der Photorezeptoren selbst nicht nötig, Ziel ist lediglich die laserinduzierte Migration und Proliferation der dem Laserdefekt benachbarten RPE-Zellen, die diesen Defekt innerhalb einiger Tage decken können.<sup>5-7</sup> Es ist möglich, dass gerade durch diese Defektdeckung die oben erwähnte Funktionssteigerung des RPE erzielt werden könnte. Dieses würde wahrscheinlich eine Regression der Drusen bei intermediärer AMD unterstützen. Eine Übersicht der grundlegenden Prinzipien der retinalen Laserapplikation findet sich unter Framme et al.<sup>8</sup>

### **Laserkoagulation bei Drusen**

Drusen sind der Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV). Das Risiko, eine CNV innerhalb von 5 Jahren zu entwickeln, beträgt bei Vorliegen von großen weichen Drusen mit fokalen Hyperpigmentierungen zwischen 58% und 73%.<sup>9</sup> Deswegen sucht man nach Möglichkeiten, das Risiko für die CNV-Entstehung zu reduzieren. Schon früh wurde beobachtet, dass Drusen nach Laserkoagulation verschwinden, und zwar nicht nur in behandelten, sondern auch in unbehandelten Arealen.<sup>10,11</sup> Der Abbau und Rückgang von Drusen kann aber auch im natürlichen Verlauf der Erkrankung beobachtet werden. In verschiedenen zumeist

kleineren Studien wurde überprüft, ob die „Drusenkoagulation“ nicht nur generell zu einer Drusenreduktion, sondern maßgeblich eben auch zu einer Prävention der CNV-Entstehung führen kann. Die Patientenzahlen in den einzelnen Studien waren jedoch klein und schwankten zwischen n=12 und n=46. Die Einschlusskriterien waren heterogen, zumeist wurde mit Laserlicht im grünen Wellenlängenbereich und 50 µm bis 200 µm großen Herden in variabler Intensität und Anzahl (n=12 bis n=200) behandelt. Die Beobachtungsdauer betrug zwischen 1 und 3 Jahren.<sup>9-14</sup> Auch die Ergebnisse waren entsprechend sehr heterogen, wobei ein Verschwinden der Drusen von 52%<sup>11</sup> bis 100%<sup>13,14</sup> der Gesamtdrusenfläche im Makulabereich beobachtet wurde. In der Behandlungsgruppe ergab sich zumeist eine sehr geringe CNV-Rate, die in zwei Studien über 3 Jahre sogar 0/30 und 1/17 betrug.<sup>9,15</sup> In zwei anderen Studien betrug die CNV-Rate hingegen 7% bzw. 8%<sup>12,14</sup>. Zum Teil lag eine solche Rate höher als in nicht-behandelten Augen.

Zur grundlegenden Überprüfung des Konzepts trugen 1998 die Ergebnisse einer groß angelegten prospektiven vergleichenden Studie der „Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group – CNPTRG“ bei.<sup>16,17</sup> Behandelt wurde das Studienauge primär einmalig mit jeweils 20 sichtbaren Laserherden (100µm, 100ms) dreireihig temporal perifoveolär. Drusen wurden nicht direkt behandelt und eine Nachbehandlung war vorgesehen, falls die Drusenreduktion weniger als 50% nach 6 Monaten betrug. Zwei Patientenkollektive wurden untersucht: 1. Fellow eye study group (n=120); (1. Auge exsudativ, 2. Auge > 10 Drusen); 2. Bilateral Drusen Study Group (n=156). Kurzgefasst ergaben die Ergebnisse eine Drusenreduktion nach 12 Monaten von >90 % in der Behandlungsgruppe und <10 % in der Kontrollgruppe. In der „Fellow-Eye“-Gruppe betrug die CNV-Entwicklung n=10 in der Behandlungsgruppe versus n=2 in der Beobachtungsgruppe, sowie in der „Bilateral-Eye“-Gruppe n=4 versus n=2 zu Ungunsten der behandelten Augen. Die CNV war in der Regel mit dem Behandlungsareal assoziiert. Da die CNV-Membranen zum großen Teil okkulten Natur waren (16/18) wurden die Ergebnisse intensiv diskutiert, da man bei laserinduzierten Defekten von Bruch-Membran und RPE eher klassische CNV-Membranen erwarten würde und okkulte CNV-Membranen eher der Natur der AMD entsprechen würden. Zudem waren die Laserherde – im Gegensatz zu den zitierten kleineren Studien – sehr hart gesetzt (sichtbar grau-weiß), was sicherlich einer entsprechenden CNV-Genese bei Patienten mit einer Drusenmakulopathie zu-

träglich sein mag. Unabhängig dieser Diskussionen bedeuteten die Studienergebnisse sinnvollerweise das Ende der konventionellen Drusenkoagulation.

Einige der dargestellten Studien sowie weitere in der Folgezeit publizierte Studien wurden 2015 in einer systematischen Metaanalyse durch die Cochrane Collaboration bewertet. Diese Analyse höchsten Evidenzgrades konnte in der Gesamtschau **keine** Wirksamkeit einer konventionellen Lasertherapie auf das Voranschreiten einer AMD feststellen.<sup>18</sup> Zwar kam es wie oben beschrieben zu einem Abbau von Drusen, jedoch wirkte sich dies nicht positiv auf die Progression der Erkrankung aus, und es kam genau so oft wie in der nicht behandelten Vergleichsgruppe zur Entwicklung einer späten AMD (sowohl geographische Atrophie als auch chorioidale Neovaskularisation) und zu einem Sehverlust.<sup>18</sup> In einigen Studien war das Risiko für die Entwicklung einer CNV im Bereich der Lasernarben wie für CNPT (s.o.) dargestellt erhöht. In der Cochrane-Analyse wurden keine Mikropuls-Laser-Studien bewertet, obgleich in einer Studie mit einem 810nm-Infrarotlaser bereits auch zwischen sichtbaren und „unsichtbaren“ Herden (durch halbierte Pulsdauer von 200ms auf 100ms an der ophthalmoskopisch sichtbaren Leistungsschwelle) unterschieden wurde.<sup>19</sup> Interessanterweise wurde in dieser Studie ein signifikant verbesserter Visus unabhängig von der Sichtbarkeit der Laserherde erreicht ( $p < 0.001$ ).<sup>19</sup> Somit könnte – sofern die CNV-Rate nach Laser nicht erhöht wäre – durchaus auch ein verbesserter Visus oder eine Reduktion von Metamorphopsie ein positives Kriterium für eine Laserbehandlung darstellen. Basierend auf dieser Meta-Analyse kann aktuell jedoch eine rein konventionelle Lasertherapie zur Behandlung aller Stadien der frühen, mittleren oder späten AMD nicht empfohlen werden.

### **Neuer Ansatz: „Mikropuls“-/ „Subthreshold“-Lasertherapie**

Da die konventionelle Lasertherapie keinen Nutznachweis – wie oben beschrieben - erbringen konnte und es durch die Koagulationen sogar mittelfristig immer zu RPE-Atrophien und Netzhautnarben kommt<sup>20</sup>, die sich im Laufe der Zeit sogar vergrößern (atrophic creep)<sup>21</sup>, und so auch deutlich später noch zu signifikanten Visusverschlechterungen führen können, wäre eine Mikropuls- oder auch Subthreshold-Lasertherapie „ohne Narbenbildung“ eine mögliche Alternative. Für beide Begriffe gibt es bisher keine allgemein akzeptierten Definitionen und es subsumieren sich verschiedene Verfahren darunter, die relativ schwer abgrenzbar sind

und daher einer Erklärung bedürfen:

Im Gegensatz zur konventionellen Photokoagulation wird bei der Subthreshold-Lasertherapie versucht, den strukturellen Schaden der Netzhaut sowohl in horizontaler als insbesondere auch in vertikaler Ebene einzudämmen. Zum Einsatz kommen dabei kurz gepulste Lasersysteme, die thermische Schäden außerhalb des Zielgewebes minimieren und somit Netzhautgewebe intakt lassen. Um allerdings bei der Lasertherapie die Behandlung derart ausführen zu können, dass im Bereich des Laserspots die gesamte neurosensorische Schicht idealerweise intakt bleibt, bedarf es sehr kurzer Laserpulse im unteren Mikrosekunden- oder auch Nanosekunden-Bereich, die nur von sehr speziellen Lasertypen erbracht werden können.

Bei der Methodik der sogenannten selektiven Lasertherapie der Retina (SRT) sind die repetitiv applizierten grünen Laserpulse mit  $1.7\mu\text{s}$  so kurz (unterhalb der thermischen Relaxationszeit des RPEs), dass die Hitzeentwicklung lediglich im Bereich des RPE verbleibt, so dass die Photorezeptoren somit thermisch idealerweise nicht mehr zerstört werden. Dabei kommt es durch Bildung von Kavitationsblasen an den Melanosomen zu einer mechanischen Zerstörung der RPE-Zelle und einer Hitzeentwicklung, die fast ausschließlich im Bereich der Melanosomen und damit innerhalb der RPE-Zelle stattfindet.<sup>22</sup> Eine ausführliche Übersicht dieser Technik gibt Brinkmann et al.<sup>23</sup> Mit dieser Methode konnte sowohl klinisch als auch histologisch gezeigt werden, dass der gewünschte Schaden selektiv auf das primär absorbierende RPE begrenzt werden kann und die Photorezeptorenschicht intakt bleibt.<sup>24-26</sup> Lasersysteme, die mit deutlich längeren Pulsdauern arbeiten, können diesen selektiven Effekt reproduzierbar nicht erreichen, da bereits ab ca.  $5\mu\text{s}$  Pulslänge, mindestens aber bei  $50\mu\text{s}$  Pulslänge, immer eine Koagulation und eine Schädigung der Photorezeptoren stattfindet, selbst wenn der Laserspot ophthalmoskopisch nicht sichtbar ist.<sup>27</sup>

Die bereits länger auf dem Markt verbreiteten „Mikropuls-Laser“ emittieren Mikropulse bis minimal  $50\mu\text{s}$  und arbeiten in der Regel mit  $100\mu\text{s}$ -Pulsen oder höher<sup>28</sup>, die somit - so darf es angenommen werden - regelmäßig einen thermischen Schaden induzieren und nicht mehr „selektiv“ in Bezug zur absoluten Schonung von Photorezeptoren sein können. Dieses gilt natürlich nur, wenn die applizierte Laserenergie abhängig von der Leistung entsprechend hoch genug ist, dass auch eine Koagulation entsteht. Sollte die applizierte Laserenergie zu niedrig sein, kann eventuell lediglich

eine Gewebeerwärmung ohne strukturellen Schaden auftreten. Das therapeutische Fenster zwischen der Koagulation und einer möglicherweise einfachen Erwärmung der RPE-Zellen ist bei den üblicherweise (z.B. im Bereich Diabetisches Makulaödem) verwendeten Laserparametern wie 100µm Spotgröße, 200ms Laserpulsdauer bei 5% Duty-Cycle und Laserleistungen von 250mW (gelb) bis 750mW (infrarot)<sup>29</sup> und zum Teil sehr heterogener RPE-Pigmentierung enorm klein. Dieses gilt neben der Anwendung im grünen Wellenlängenbereich prinzipiell genauso auch für Systeme im gelben und infraroten Bereich, da auch hier absorptionsbedingt die maximale Hitzeentwicklung des Gewebes im RPE stattfindet, und die Erhitzungsmaxima in RPE und neurosensorischer Netzhaut annähernd vergleichbar sind.<sup>30</sup> Das bedeutet, dass es mit gewisser Wahrscheinlichkeit bei der Behandlung mit den entsprechenden Laserparametern durchaus auch nur zu einer Erwärmung der RPE-Zellen kommen kann oder aber – abhängig vom Erreichen der individuellen Schadensschwelle - direkt zu einer klassischen Koagulation. Dieses ist für den Laseranwender nicht steuerbar. Der Stellenwert einer laser-induzierten RPE-Erwärmung ist aktuell unklar, man weiß aber, dass die Hyperthermie in vitro die Funktionalität des RPEs verändern, vor oxidativem Stress schützen, und die VEGF-Sekretion vermindern kann.<sup>31</sup> Daher kann man annehmen, dass es in jedem Fall durch den Laser – egal ob mit Koagulation oder auch nur durch Erwärmung – zu einem wie auch immer gearteten „Behandlungseffekt“ kommen mag (z.B. Auflösung eines Makulaödems bei Diabetes oder Drusenregression).

Die 2RT-Therapie (Ellex Medical Lasers Ltd.) arbeitet – im Gegensatz zur SRT mit 200µm Spots - mit großen 400µm-Spots und sehr kurzen Pulszeiten von nur noch 3-4ns. Diese Pulse sind so kurz, dass sie möglicherweise ein höheres Potential für eine mechanische Disruption der Bruchschichten Membran haben, was zu Mikroblutungen führen könnte. Durch die besondere Technik des Systems kann dieses aber offensichtlich gut minimiert und kontrolliert werden. Gegenüber der SRT-Technik, die über den gesamten Laserspot homogen selektiv das RPE zerstört, wird bei der 2RT-Technik die sogenannte Speckle-Formation im Laserprofil genutzt. Der gesamte Laserspot besteht dabei sozusagen aus einem zufälligen Raster aus kleinen Laserspots. Dabei wird die applizierte Laserenergie über den gesamten Spot so niedrig gehalten, dass kein definitiver RPE-Schaden entsteht und innerhalb dieses Areals lediglich kleine „Laserspitzen“ (Speckles) hoher Energie den sehr eng lokalisierten

selektiven RPE-Schaden induzieren. Bei repetitiven Pulsen treten diese Effekte zufällig an unterschiedlichen Stellen innerhalb des Spots auf, so dass über die gesamte Fläche „Behandlung“ an vielen Stellen stattgefunden hat. Eine genaue Beschreibung dieser interessanten Technik gibt das US-Patent („Retinal rejuvenation laser, Patent US 8496649 B2“). Die SRT-Technik hingegen hat über das gesamte Spotprofil eine gleichbleibende reproduzierbare selektiv wirkende Laserleistung. Prinzipiell mag der technisch selektive Effekt auf das Gewebe bei beiden Methoden unabhängig von der Pulsdauer im unteren Mikro- oder Nanosekundenbereich bzgl. der biologischen Reaktion als ähnlich zu bewerten sein.

### **Studienlage zur Drusenbehandlung im „Subthreshold-Bereich“**

Da es lasertechnische Möglichkeiten gibt, das RPE möglichst selektiv und ohne Narbenbildung der neurosensorischen Netzhaut zu behandeln (SRT und 2RT), liegt es auf der Hand, das Thema Drusenreduktion unter diesem Gesichtspunkt neu zu untersuchen. Wie oben bereits beschrieben, kann dieser Effekt der Photorezeptorenschonung nicht dadurch erreicht werden, dass bei der klassischen Laserkoagulation die Laserleistung einfach soweit herunter reguliert wird, dass der Laserherd ophthalmoskopisch unsichtbar bleibt. Es entsteht bei diesem Vorgehen in der Regel trotzdem eine klassische Koagulation mit konsekutiver Gewebevernarbung. Ähnlich wie bei Olk et al. [19](#) beschrieben, wurde dieses Prinzip aber dennoch in weiteren Studien mit einem Infrarotlaser bei 810nm untersucht. Hier wurde die Laserleistung bei 200ms Pulsdauer soweit hochtitriert, bis eine ophthalmoskopisch leichte Färbung gesehen wurde, um dann die Pulsdauer auf 100ms herunter zu regulieren und damit die Behandlung durchzuführen. [32,33](#) Dieses sind wie besprochen keine Mikropuls-Laserbehandlungen und dürfen in diesem Kontext auch nicht damit verwechselt werden; es wurde lediglich durch die Reduktion der Pulsdauer die Hälfte der Laserenergie appliziert. Interessanterweise konnte die Studie von Scorolli et al. [33](#) bei 144 Patienten mit bilateralen weichen Drusen eine Verbesserung des Visus bei den behandelten Augen erreichen, während hingegen der Visus in der Studie von Rodanant et al. [32](#) (n=100) stabil blieb. In einer großen prospektiv randomisierten PTAMD-Studie wurde die „Subthreshold“-Technik in zwei Armen bei unilateral (1. Auge bereits exsudativ) und bilateral geeigneten Patienten untersucht. [34,35](#) Appliziert wurde ein Grid von 48 Läsionen von 125µm Größe 0,5-2,0 Papillengrößen vom Zent-



rum entfernt. Bei den unilateral geeigneten Patienten (n=240) zeigte sich über 2 Jahre eine deutlich erhöhte CNV-Rate bei den behandelten Augen (15,8%) versus der unbehandelten Augen (1,4%); (p=0,05).<sup>35</sup> In der bilateralen Gruppe (n=1278 Augen) unterschied sich die CNV-Rate der behandelten und der unbehandelten Augen nicht. Allerdings ergab sich eine moderate Visusverbesserung nach 2 Jahren (1,5 Letters Differenz, p=0,04).<sup>34</sup> Die Autoren schlussfolgerten, dass eine einzelne „Subthreshold“-Behandlung mit dem Infrarotlaser keine Prophylaxe einer CNV-Entstehung bietet. Interessant mag in diesem Kontext sein, dass später durchgeführte SD-OCT-Untersuchungen bei diesen Patienten definitive Schädigungen der äußeren Netzhautschichten zeigen konnten, was unterstreicht, dass diese Technik nicht ausreichend „selektiv“ zu sein scheint.<sup>36</sup>

Mittels SRT-Technik konnte in ersten Pilotstudien an sehr kleinen Patientenzahlen gezeigt werden, dass Drusen bei 7 von 10 Patienten reduziert werden konnten.<sup>37</sup> Behandelt wurde mit einem Nd:YLF-Laser bei 527nm (Laserparameter: 1,7µs Pulsdauer, 100 und 500 Pulse mit einer Repetitionsrate von 500Hz, Spotgröße: 160µm, Laserleistung: 70-100µJ). In einer weiteren Studie mit einem Nd:YAG-Prototypen der Fa. Zeiss wurde mit ähnlichen Parametern behandelt und bei 3/5 Patienten eine Drusenreduktion bei stabilem Visus identifiziert.<sup>38</sup> Beide Studien hatten primär das Ziel, diese spezielle neue Lasertechnik (SRT) klinisch zu erproben, so dass Patienten mit Drusen nur einen Teil der behandelten Patienten darstellten. Zusätzlich wurden Patienten mit diabetischem Makulaödem oder Makulaödem nach Venenverschlüssen behandelt. Die Studien waren damit nicht dafür ausgelegt, eine definitive Reduktion der CNV-Rate nach Drusenbehandlung zu beweisen. In 2009 konnte mittels SD-OCT hier aber auch klinisch der Nachweis erbracht werden, dass die SRT-Läsionen hochgradig selektiv sind und keinen nachweisbaren Photorezeptorschaden verursachen.<sup>39</sup>

Im Gegensatz zum diabetischen Makulaödem, zu dem es zahlreiche klinische Studien zur Anwendung handelsüblicher Mikropuls-Lasersysteme - allerdings mit unterschiedlichem Design - (s.o.) gibt, wurde diese Behandlung bei Drusen laut PubMed-Recherche bisher nicht im Rahmen von größeren Studien durchgeführt. Wie oben ausgeführt, kann man annehmen, dass Pulse über 50µs nicht reproduzierbar selektiv sind, so dass ähnliche Effekte wie bei der von Friberg et al. propagierten „Subthreshold-Technik“ mit regulären cw-Lasern erwartet werden könnten, da bei

beiden Verfahren klassische Koagulationseffekte auftreten. Dieses könnte klinisch allerdings nur durch eine große prospektive Studie mit entsprechender Nachbeobachtungszeit bewiesen werden.

Unter dem Terminus „Rejuvenation“ wird das bereits oben beschriebene Ellex®-System (2RT, Ellex Medical Lasers Ltd.) mit 3-4ns-Laserpulsen beworben. Diese Technik ermöglicht in der Tat selektive RPE-Effekte. In einer kleinen Pilotstudie wurde diese Lasertherapie an jeweils einem Auge von 50 Patienten mit intermediärer AMD getestet. Sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten entwickelte sich in keinem der behandelten Augen eine CNV, in zwei behandelten Augen entstand allerdings eine zentrale Atrophie. Bei den behandelten Augen konnte eine Drusenreduktion von 44% versus 22% im unbehandelten Partnerauge erreicht werden sowie eine moderate Funktionsverbesserung in der Flicker-Perimetrie.<sup>2,40</sup> In dieser Pilotstudie ergaben sich keine Sicherheitsbedenken, was den Einsatz des Nanosekundenlasers im Bereich der zentralen Netzhaut außerhalb der Fovea centralis angeht. Es fehlte allerdings eine Kontrollgruppe, und es erfolgte keine Randomisierung.

Zurzeit wird eine große klinische Studie mit diesem Nanosekundenlaser (2RT, Ellex Medical Lasers Ltd.) durchgeführt (LEAD-Laser Intervention in Early Age-Related Macular Degeneration Study), die derzeit noch nicht abgeschlossen ist, so dass bislang keine Ergebnisse vorliegen (Clinical Trials Identifier NCT01790802; [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)). Ergebnisse werden für Juni 2018 erwartet. Es handelt sich hier um eine multizentrische, doppel-blind randomisierte Studie über 3 Jahre, die im November 2011 gestartet ist und 292 Patienten einschließen konnte. Behandelt wurde mit 12 Laserspots innerhalb der großen Gefäßarkaden superior und inferior. Die Ergebnisse dieser Studie können erste valide Daten liefern, die in einem randomisierten Design die Wirkung der „Mikro-/Nanopuls-Lasertherapie“ auf Drusen im Rahmen einer AMD beschreiben. Sollten diese einen Vorteil für die selektive Laserbehandlung zeigen, wäre das der erste wissenschaftlich nachgewiesene Hinweis auf einen Nutzen der Behandlung der frühen und /oder intermediären AMD mittels laserchirurgischer Techniken.

### **Fazit**

Die Begrifflichkeiten der „Subthreshold“- und „Mikropuls/Nanopuls“-Lasertherapiemöglichkeiten sind nicht ausreichend präzise definiert, insbesondere was den thera-

apeutischen Effekt im Niveau des RPE unter Schonung der Photorezeptoren betrifft. Dieses ist wie dargestellt mittels SRT und 2RT technisch möglich und stellt unbestritten einen Vorteil bei makulären Laserbehandlungen dar.

Die im Bereich der Drusenbehandlungen durchgeführten „Subthreshold“-Techniken waren lediglich reine klassische cw-Laserbehandlungen mit verringerter Pulsdauer. Dabei kann trotz klinisch unsichtbarer Laserläsionen auf Zellebene die gleiche Koagulation und Gewebeerstörung stattfinden. Dieses gilt in der Regel auch für „Mikropuls-Laser“ mit minimalen Pulsdauern von lediglich 50µs und höher, auch wenn hier der Koagulationsschaden zumindest in horizontaler Richtung örtlich begrenzt sein mag. Ergebnisse randomisierter Studien mit Techniken wie SRT und 2RT existieren für die Drusenkoagulation aktuell noch nicht. Alle dargestellten Studienergebnisse mit konventionellen Lasern konnten bisher keinen hinreichenden Nachweis erbringen, dass die Drusenbehandlung mit dem Laser trotz Drusenreduktion das primäre Ziel, nämlich die CNV-Rate zu reduzieren.

Vor dem Hintergrund des fehlenden Nachweises einer Wirksamkeit - auch in der Meta-Analyse der Cochrane Collaboration - soll die konventionelle Lasertherapie nicht zur Behandlung der frühen, mittleren oder späten AMD eingesetzt werden.<sup>18</sup> Zum aktuellen Zeitpunkt gilt das in gleicher Weise auch für mikro-/nano-gepulste Vorgehensweisen, für die es bisher ebenfalls keinen hinreichenden evidenzbasierten Nachweis eines pos. Therapieeffektes auf den Verlauf der AMD gibt. Behandlungen sollten daher gegenwärtig ausschließlich innerhalb kontrollierter prospektiver und bei den regulativen Oberbehörden gemeldeter klinischer Studien stattfinden. Sollte sich zukünftig in entsprechenden Mikropuls-Studien zudem eine z.B. auch verbesserte Sehleistung oder Reduktion von Metamorphopsien zeigen (sofern die CNV-Rate mindestens stabil bleibt), wäre eine solche spezialisierte Therapie zu begrüßen. Aktuell aber soll bei immer noch fehlendem evidenzbasierten Nachweis keine Lasertherapie von Drusen außerhalb von klinischen Studien und ohne entsprechenden Hinweis auf die limitierte Evidenz stattfinden.

**Redaktionskomitee:**

Univ.-Prof. Dr. med. Robert P. Finger, Universitäts-Augenklinik Bonn (federführend)

Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Framme, Universitäts-Augenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover (federführend)

Prof. Dr. med. Bernd Bertram, Augenarztpraxis Aachen

Univ.-Prof. Dr. med. Frank G. Holz, Universitäts-Augenklinik Bonn

Prof. Dr. med. Daniel Pauleikhoff, St-Franziskus Hospital Münster

Univ.-Prof. Dr. med. Hans Hoerauf, Universitäts-Augenklinik Göttingen

**Angaben zu den Interessenkonflikten siehe Anhang**

## Referenzen

1. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM *et al.* Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012; **379**: 1728-38.
2. Jobling AI, Guymer RH, Vessey KA *et al.* Nanosecond laser therapy reverses pathologic and molecular changes in age-related macular degeneration without retinal damage. *FASEB J* 2015; **29**: 696-710.
3. Treumer F, Klettner A, Baltz J *et al.* Vectorial release of matrix metalloproteinases (MMPs) from porcine RPE-choroid explants following selective retina therapy (SRT): towards slowing the macular ageing process. *Exp Eye Res* 2012; **97**: 63-72.
4. Marshall J, Mellerio J. Pathological development of retinal laser photocoagulations. *Exp Eye Res* 1967; **6**: 303-8.
5. Del Priore LV, Glaser BM, Quigley HA *et al.* Response of pig retinal pigment epithelium to laser photocoagulation in organ culture. *Arch Ophthalmol* 1989; **107**: 119-22.
6. Framme C, Kobuch K, Eckert E *et al.* RPE in perfusion tissue culture and its response to laser application. Preliminary report. *Ophthalmologica* 2002; **216**: 320-8.
7. Wallow IH. Repair of the pigment epithelial barrier following photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1984; **102**: 126-35.
8. Framme C, Roider J, Brinkmann R *et al.* [Basic principles and clinical application of retinal laser therapy]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; **225**: 259-68.
9. Frennesson C, Nilsson SE. Prophylactic laser treatment in early age related maculopathy reduced the incidence of exudative complications. *Br J Ophthalmol* 1998; **82**: 1169-74.
10. Sigelman J. Foveal drusen resorption one year after perifoveal laser photocoagulation. *Ophthalmology* 1991; **98**: 1379-83.
11. Wetzig PC. Treatment of drusen-related aging macular degeneration by photocoagulation. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1988; **86**: 276-90.
12. Guymer RH, Gross-Jendroska M, Owens SL *et al.* Laser treatment in subjects with high-risk clinical features of age-related macular degeneration. Posterior pole appearance and retinal function. *Arch Ophthalmol* 1997; **115**: 595-603.
13. Little HL, Showman JM, Brown BW. A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. *Ophthalmology* 1997; **104**: 623-31.
14. Sarks SH, Arnold JJ, Sarks JP *et al.* Prophylactic perifoveal laser treatment of soft drusen. *Aust N Z J Ophthalmol* 1996; **24**: 15-26.
15. Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J *et al.* Laser photocoagulation for macular soft drusen. Updated results. *Retina* 1997; **17**: 378-84.
16. Choroidal neovascularization in the Choroidal Neovascularization Prevention Trial. The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. *Ophthalmology* 1998; **105**: 1364-72.
17. Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. *Ophthalmology* 1998; **105**: 11-23.
18. Virgili G, Michelessi M, Parodi MB *et al.* Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD006537.

19. Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL *et al.* Therapeutic benefits of infrared (810-nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration: two-year results of a randomized pilot study. *Ophthalmology* 1999; **106**: 2082-90.
20. Framme C, Roider J. Immediate and long-term changes of fundus autofluorescence in continuous wave laser lesions of the retina. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004; **35**: 131-8.
21. Morgan CM, Schatz H. Atrophic creep of the retinal pigment epithelium after focal macular photocoagulation. *Ophthalmology* 1989; **96**: 96-103.
22. Lee H, Alt C, Pitsillides CM *et al.* Optical detection of intracellular cavitation during selective laser targeting of the retinal pigment epithelium: dependence of cell death mechanism on pulse duration. *J Biomed Opt* 2007; **12**: 064034.
23. Brinkmann R, Schule G, Neumann J *et al.* [Selective retina therapy: methods, technique, and online dosimetry]. *Ophthalmologe* 2006; **103**: 839-49.
24. Framme C, Schuele G, Roider J *et al.* Influence of pulse duration and pulse number in selective RPE laser treatment. *Lasers Surg Med* 2004; **34**: 206-15.
25. Roider J, Hillenkamp F, Flotte T *et al.* Microphotocoagulation: selective effects of repetitive short laser pulses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; **90**: 8643-7.
26. Roider J, Michaud NA, Flotte TJ *et al.* Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992; **110**: 1786-92.
27. Schuele G, Rumohr M, Huettmann G *et al.* RPE damage thresholds and mechanisms for laser exposure in the microsecond-to-millisecond time regimen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; **46**: 714-9.
28. Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 2003; **18**: 147-53.
29. Vujosevic S, Martini F, Longhin E *et al.* SUBTHRESHOLD MICROPULSE YELLOW LASER VERSUS SUBTHRESHOLD MICROPULSE INFRARED LASER IN CENTER-INVOLVING DIABETIC MACULAR EDEMA: Morphologic and Functional Safety. *Retina* 2015; **35**: 1594-603.
30. Gabel VP, Birngruber R, Hillenkamp F. Visible and near infrared light absorption in pigment epithelium and choroid. In: Shimizu K, ed. *Visible and near infrared light absorption in pigment epithelium and choroid*, Kyoto, Japan: Excerpta Medica, 1978; 658-62.
31. Iwami H, Pruessner J, Shiraki K *et al.* Protective effect of a laser-induced sub-lethal temperature rise on RPE cells from oxidative stress. *Exp Eye Res* 2014; **124**: 37-47.
32. Rodanant N, Friberg TR, Cheng L *et al.* Predictors of drusen reduction after subthreshold infrared (810 nm) diode laser macular grid photocoagulation for nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2002; **134**: 577-85.
33. Scorolli L, Corazza D, Morara M *et al.* Argon laser vs. subthreshold infrared (810-nm) diode laser macular grid photocoagulation in nonexudative age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2003; **38**: 489-95.
34. Friberg TR, Brennen PM, Freeman WR *et al.* Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 2: 810-nanometer laser to eyes with drusen: bilaterally eligible patients. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009; **40**: 530-8.

35. Friberg TR, Musch DC, Lim JI *et al.* Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 1: 810-nanometer laser to eyes with drusen. Unilaterally eligible patients. *Ophthalmology* 2006; **113**: 622 e1.
36. Mojana F, Brar M, Cheng L *et al.* Long-term SD-OCT/SLO imaging of neuroretina and retinal pigment epithelium after subthreshold infrared laser treatment of drusen. *Retina* 2011; **31**: 235-42.
37. Roider J, Brinkmann R, Wirbelauer C *et al.* Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2000; **84**: 40-7.
38. Framme C, Brinkmann R, Birngruber R *et al.* Autofluorescence imaging after selective RPE laser treatment in macular diseases and clinical outcome: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2002; **86**: 1099-106.
39. Framme C, Walter A, Prahs P *et al.* Structural changes of the retina after conventional laser photocoagulation and selective retina treatment (SRT) in spectral domain OCT. *Curr Eye Res* 2009; **34**: 568-79.
40. Guymer RH, Brassington KH, Dimitrov P *et al.* Nanosecond-laser application in intermediate AMD: 12-month results of fundus appearance and macular function. *Clin Exp Ophthalmol* 2014; **42**: 466-79.

## Anhang – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte Stellungnahme zur Lasertherapie von Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte
Bertram, Prof .Dr. med. Bernd	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja BVA, DOG, RG, Sprecher Makula- und Leitlinien- Kommission	Nein	selbständiger Augenarzt	Nein
Finger, Prof. Dr. med. Robert	Ja Berater: Novartis, Bayer, Santen, QLT Inc. Opthea	Ja Vortrag: Bayer, Novartis	Ja Novartis	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Nein	Universität Bonn Universitäts- kliniken Bonn	Nein
Framme, Prof. Dr. med. Carsten	Ja Bayer, Zeiss; in Advisory Boards für Novartis und Allergan	Ja Novartis, Bayer, Allergan, Zeiss, Heidelberg, Medupdate	Ja Novartis	Nein	Nein	Nein	Ja BVA, DOG	Nein	Med. Hochschule Hannover	Nein



## Anhang – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte Stellungnahme zur Lasertherapie von Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Hoerauf, Prof. Dr. med. Hans	Ja Advisory Board Teilnahme: Bayer, Novartis, Allergan, Alimera, Alcon	Ja Bayer, Novartis, Allergan, OD-OS, Alcon, Alimera, Heidelberg Engineering, Zeiss	Ja Bayer, Novartis, Allergan, Alimera, Alcon, Lutronic, Heidelberg Engineering	Nein	Ja Aktien: Bayer, Novartis, Fresenius	Nein	Ja Mitglied: Vorstand Berufsverband der Augenärzte	Nein	Universitätsmedizin Göttingen	Nein
Holz, Prof. Dr. med. Frank G.	Ja Acucela, Allergan, Bayer, Novartis, Genentech/Roche Heidelberg Engineering	Ja Allergan, Bayer, Novartis, Genentech/Roche, Heidelberg Engineering	Ja Acucela, Allergan, Bayer, Novartis, Genentech/Roche, Heidelberg Engineering, Optos, Zeiss	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Euretina	Nein	Universitätsklinikum Bonn	Nein
Pauleikhoff, Prof. Dr. med. Daniel	Ja Novartis, Bayer, Roche	Ja Novartis, Bayer, Roche	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DOG, Retinologische Gesellschaft	Nein	selbstständig	Nein