



Ergänzende Stellungnahme des BVA, der DOG und der RG zur Lasertherapie von Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Stand Oktober 2018

Kernaussagen

1. 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.
2. Neuere „Mikropuls-“ und/oder „Subthreshold-Laserverfahren“ sind bei der frühen und intermediären trockenen AMD (in Abwesenheit von geografischer Atrophie) noch in klinischer Erprobung. Es liegt gegenwärtig keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vor, um die Wirksamkeit bzw. potentiell negative Wirkungen bei der AMD abschließend beurteilen zu können.
3. Aktuell sollen alle Arten möglicher retinaler Lasertherapien bei trockener AMD nicht außerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden. Eine Dokumentation in einem Register genügt nicht den Anforderungen einer klinischen Studie und ist vor diesem Hintergrund nicht ausreichend.

In einer vorhergehenden Stellungnahme zu diesem Thema wurden die obigen Kernaussagen getroffen und Hintergrund und Überblick über die Evidenz im Langtext dargestellt [1].

Im Folgenden sollen ergänzend neue Aspekte dargelegt werden, die aber nicht zu einer Änderung der Kernaussagen führen:

Seit Publikation der Stellungnahme wurde eine randomisierte klinische Studie zu einem neueren Laserverfahren bei intermediärer AMD durchgeführt und publiziert, was eine Ergänzung der Stellungnahme aus 2017 erforderlich macht [2]. In dieser Studie wurde ein Nanosekundenlaser (2RT, Ellex Medical Lasers Ltd., Adelaide, Australien) bei Patienten mit beidseitiger intermediärer AMD an je einem Studienauge erprobt (LEAD-Laser Intervention in Early Age-Related Macular Degeneration Study; Clinical Trials Identifier NCT01790802; clinicaltrials.gov). Die Teilnehmer wurden entweder behandelt (Behandlungsarm) oder nur beobachtet (Kontrollarm) und über 3 Jahre nachverfolgt. Im Behandlungsarm wurden alle 6 Monate am Rand der Makula (entlang der Gefäßbögen) insgesamt nicht mehr als 15 Laserherde appliziert (Testherde und 12 Behandlungs-herde). Die Auswahl der Teilnehmer der Studie basierte nicht nur auf morphologi-

schen Kriterien (Drusengröße $\geq 125 \mu\text{m}$ an beiden Augen, keine Anzeichen von sehr früher atropher Spätform der AMD, der sog. „nascent geographic atrophy“), sondern auch auf funktionellen Kriterien. Patienten mussten mindestens 69 Buchstaben im Sehtest erkennen, was einer Sehschärfe von etwa 0,5 entspricht.

Insgesamt hat die LEAD-Studie ihr Ziel (d. h. den primären Endpunkt), eine Verlangsamung der Progression zu später AMD, nicht erreicht.

Einige Punkte und deren Handhabung in der LEAD-Studie sind kritisch zu hinterfragen:

1. Behandlungsprotokoll:

Es wurden keine Vortestungen zum Behandlungsprotokoll durchgeführt, wie es z. B. mit Dosisfindungsstudien in der Medikamententestung notwendig und üblich ist. Das angewandte Behandlungsprotokoll wurde von den Studienleitern festgesetzt und dann 6-monatlich angewandt. Sowohl die Lokalisation der Laserherde (entlang der Gefäßarkaden, jeweils 6 am oberen und unteren Gefäßbogen) als auch die Häufigkeit (alle 6 Monate, d. h. insgesamt 6-mal im Rahmen der LEAD-Studie) sind kritisch zu hinterfragen. Die Lokalisation und Anzahl wurde in einer kleinen, nicht kontrollier-

Diese Stellungnahme erscheint ebenfalls in der Zeitschrift *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

ten Pilotstudie angewandt, und es konnte gezeigt werden, dass dieses Behandlungsprotokoll sicher war [3, 4]. Es wurde jedoch nicht getestet, ob weniger Herde ausreichen oder mehr Herde ggf. effektiver sind. Auch die Lokalisation wurde festgelegt und nicht getestet, ebenso wie die Wiederholungsbehandlungen, für die es bislang keine Evidenz gibt.

2. Endpunktbestimmung:

In der LEAD-Studie wurde sowohl die neovaskuläre als auch atrophe späte AMD als Endpunkt gewertet. In allen vorhergehenden Laserstudien ist primär die Entstehung einer CNV untersucht worden. Hinsichtlich der Entstehung von CNVs waren diese ebenso häufig in der Behandlungs- wie in der Kontrollgruppe (7/119 Laser vs. 5/124 sham).

3. Subgruppenanalysen:

In nicht vorgeplanten Subgruppenanalysen zeigte sich, dass behandelte Teilnehmer mit nur konventionellen Drusen (d. h. Drusen unter dem retinalen Pigmentepithel) eine reduzierte Progressionsrate zu Spätformen der AMD hatten (v. a. früher geografischer Atrophie, hier als „nascent geographic atrophy“ bezeichnet). Jedoch zeigte sich auch, dass behandelte Teilnehmer mit sog. retikulären Pseudodrusen (zusätzlich zu konventionellen Drusen) eine deutlich erhöhte Progressionsrate zu Spätformen der AMD hatten. Damit ist die Patientenauswahl für die Lasertherapie offensichtlich von großer Bedeutung. Bislang ist unklar, ob überhaupt und wenn ja wie viele retikuläre Pseudodrusen vorhanden sein dürfen, wenn diese Laserbehandlung erfolgt, ohne dass Schaden angerichtet wird. Auch ist unklar, was geschieht, wenn retikuläre Pseudodrusen nach Laserung mit einem Nanosekundenlaser auftreten.

4. Nebenwirkungen des Nanosekundenlasers:

Bei 10 Patienten (6,8 %) der Behandlungsgruppe kam es zu insgesamt 11 retinalen Blutungen, die im Bereich eines Laserherdes auftraten. Diese heilten ohne weitere Komplikationen wie sekundäre chorioidale

Neovaskularisationen aus. Ob der kurze Laserpuls des Nanosekundenlasers zu einem erhöhten Risiko für Blutungen führt, ist bislang unklar.

Bei Ungewissheit, ob ein erhöhtes Blutungsrisiko mit der Laserung verbunden ist, wird empfohlen, keine zentrale Laserung im Bereich der Makula mit einem Nanosekundenlaser durchzuführen.

Die Leiterin der LEAD-Studie, Professor Robyn Guymer, wies in der LEAD-Studienveröffentlichung explizit darauf hin, dass weitere größere Studien benötigt werden, bevor die Effektivität der getesteten Lasertherapie mit Sicherheit beurteilt werden könnte [2]. Auch sei wichtig, dass sichergestellt wird, dass niemand mit z. B. retikulären Pseudodrusen durch die Laserbehandlung zu Schaden komme. Die Ergebnisse der LEAD-Studie sind nicht auf andere Lasertypen oder -verfahren zu übertragen.

Vor diesem Hintergrund haben die Kernaussagen sowie die Stellungnahme von 2017 vollumfänglich Bestand [1]. Es werden weitere, größere, kontrollierte klinische Studien benötigt, um die mittel- und langfristige Wirksamkeit des Nanosekundenlasers bei intermediärer AMD zu beurteilen. Eine Wirksamkeit bei jeglicher anderen Form einer frühen AMD wurde nicht in der LEAD-Studie untersucht und kann nicht beurteilt werden. Auch bei einer trockenen späten AMD (sog. atropher AMD oder geografischer Atrophie) kann die Wirksamkeit aufgrund von fehlenden Studien nicht beurteilt werden. Die Erfassung in einem Behandlungsregister kommt einer klinischen Studie nicht gleich und ersetzt diese nicht.

Korrespondenzadresse

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Platenstr. 1, 80336 München, Deutschland
geschaeftsstelle@dog.org

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

Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Framme, Hannover (federführend)

Prof. Dr. med. Bernd Bertram, Aachen

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

Prof. Dr. med. Daniel Pauleikhoff, Münster

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Siehe **Tab. 1** im Anhang.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Anhang

Tab. 1 Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Berater- bzw. Gutachter- Tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizintechnikproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autorenten- oder Koautorenschaft im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Dritt- mittel) für Forschungs- vorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümer- interesse an Arzneimittel/ Medizin- produkten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkauf- lizenz)	Besitz von Geschäfts- teilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unter- nehmen der Gesundheits- wirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs- berechtigten eines Unter-nehmens der Gesundheits- wirtschaft	Mitglied von in Zusam- menhang mit der Leitlinien- entwicklung relevanten Fachgesell- schaften/ Berufs- verbänden, Mandats- träger im Rahmen der Leitlinien- entwicklung	Politische, akademische (z. B. Zuge- hörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaft- liche oder persönliche Interessen, die mögli- che 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 Leit- liniengruppe bedeutsame Interessen- konflikte
Bertram, Prof. Dr. med. Bernd	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Berufsverband der Augen- ärzte (BVA), Deutsche Ophthalmolo- gische Gesell- schaft (DOG), Retinologische Gesellschaft	Nein	Freiberuflicher Augenarzt	Nein
Finger, Prof. Dr. med. Robert	Ja Opthea, Retina Implant, San- ten, Novartis, Bayer, Santhe- ra, Allimera	Ja Bayer, Ellex	Ja Novartis	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Ophthal- mologische Gesellschaft (DOG)	Nein	Ja Universitäts- klinikum Bonn	Nein

Tab. 1 (Fortsetzung)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	<p>1 Berater- bzw. Gutachterfähigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</p>	<p>2 Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autorenter oder Koautorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</p>	<p>3 Finanzielle Zuwendungen (Dritt- mittel) für Forschungs- vorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</p>	<p>4 Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)</p>	<p>5 Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft</p>	<p>6 Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft</p>	<p>7 Mitglied von Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung</p>	<p>8 Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten</p>	<p>9 Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre</p>	<p>10 Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte</p>
<p>Framme, Prof. Dr. med. Carsten</p>	<p>Ja Bayer, Zeiss; in Advisory Boards für Novartis und Allergan</p>	<p>Ja Novartis, Bayer, Allergan, Zeiss, Heidelberg Engineering, Medupdate</p>	<p>Ja Novartis</p>	<p>Nein</p>	<p>Nein</p>	<p>Nein</p>	<p>Ja Berufsverband der Augenärzte (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)</p>	<p>Nein</p>	<p>Med. Hochschule Hannover</p>	<p>Nein</p>
<p>Hoerauf, Prof. Dr. med. Hans</p>	<p>Ja Bayer, Alimera, Alcon/Novartis, Thrombogenics, Allergan</p>	<p>Ja Bayer, Heidelberg Engineering, Alimera, TheaPharma, Thrombogenics, Allergan</p>	<p>Ja Bayer, Heidelberg Engineering, Carl Zeiss Meditec, Roche/Genentech, Ophthotech, Lutronic, Regeneron, Boehringer</p>	<p>Nein</p>	<p>Ja Aktien: BASF, Bayer, Amgen, 3M, Johnson&Johnson, Roche, Siemens, Medtronic, Novartis, Merck, GlaxoSmithKline</p>	<p>Nein</p>	<p>Ja Mitglied Geschäftsführer des Präsidium Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Vorstandsmitglied Berufsverband der Augenärzte (BVA)</p>	<p>Nein</p>	<p>Universitätsmedizin Göttingen</p>	<p>Nein</p>

Tab. 1 (Fortsetzung)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	<p>1 Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittel-industrie, Medizinprodukt-industrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinsti-tuts oder einer Versicherung</p>	<p>2 Honorare für Vortrags- und Schulungs-tätigkeiten oder bezahlte Autorenen-der Koauto-renschaf-tens im Auftrag eines Unter-nemens der Gesundheits-wirtschaft, eines kom-merziell ori-entierten Auftragsinsti-tuts oder einer Versicherung</p>	<p>3 Finanzielle Zuwendun-gen (Dritt-mittel) für Forschungs-vorhaben oder direkte Fi-nanzierung von Mitar-beitern der Einrichtung vonseiten eines Unter-nemens der Gesundheits-wirtschaft, eines kom-merziell ori-entierten Auftragsinsti-tuts oder einer Versicherung</p>	<p>4 Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufs-lizenz)</p>	<p>5 Besitz von Geschäfts-an-teilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unter-nemen der Gesundheits-wirtschaft</p>	<p>6 Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unter-nemens der Gesundheits-wirtschaft</p>	<p>7 Mitglied von in Zusammen-hang mit der Leitlinien-entwicklung relevanten Fachgesell-schaften/ Berufs-verbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinien-entwicklung</p>	<p>8 Politische, akademische (z. B. Zuge-hörigkeit zu bestimmten berechneten „Schulen“), wissenschaft-liche oder persönliche Interessen, die mögli-che Konflikte begründen könnten</p>	<p>9 Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre</p>	<p>10 Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leit-liniengruppe bedeutsame Interessen-konflikte</p>
Holz, Prof. Dr. med. Frank G.	Ja Acucela, All-ergan, Apellis, Bayer, Genen-tech/Roche, Geuder Gray-bug, Heidelberg Engineering, Lin BioScience, Novartis, Pixium Vision, Zeiss	Ja Acucela, All-ergan, Apellis, Bayer, Formy-con, Genen-tech/Roche, Geuder Gray-bug, Heidelberg Engineering, Lin BioScience, Novartis, NightStar, No-vartis, Zeiss	Ja Acucela, All-ergan, Bayer, Centervue, Genentech/Roche, Heidel-berg Enginee-ring, Optos, Zeiss	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Oph-thalmologische Gesellschaft (DOG), Berufs-verband der Au-genärzte (BVA), EURETINA, Re-tinologische Gesellschaft	Nein	Universitäts-klinikum Bonn	Nein
Pauleikhoff, Prof. Dr. med. Daniel	Ja Novartis, Bayer, Heidelberg Engineering	Nein	Ja Novartis, Bayer	Nein	Nein	Nein	Ja Berufsverband der Augenärzte (BVA), Deutsche Ophthalmolo-gische Gesell-schaft (DOG), Retinologische Gesellschaft	Nein	Selbstständig	Nein

Literatur

1. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft e.V. (2017) Stellungnahme des BVA, der DOG und der RG zur Lasertherapie von Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD): Stand August 2017. *Ophthalmologe* 114:1008–1014
2. Guymer RH, Wu Z, Hodgson LA, Caruso E, Brassington KH et al (2018) Subthreshold nanosecond laser intervention in age-related macular degeneration: the LEAD randomized controlled clinical trial. *Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2016.12.001>
3. Guymer RH, Brassington KH, Dimitrov P, Makeyeva G, Plunkett M et al (2014) Nanosecond-laser application in intermediate AMD: 12-month results of fundus appearance and macular function. *Clin Exp Ophthalmol* 42:466–479
4. Jobling AI, Guymer RH, Vessey KA, Greferath U, Mills SA et al (2015) Nanosecond laser therapy reverses pathologic and molecular changes in age-related macular degeneration without retinal damage. *FASEB J* 29:696–710