

Die 2RT (Retinale Rejuvenations Therapie) ist eine adjuvante Therapie im Intervall bei feuchter AMD.

Ziel

Jährlich werden in der Schweiz tausende von Intra Vitrealen Injektionen (IVI) durchgeführt. Laut IMS Health Register sind es über die letzten 12 Monate 176`000 Injektionen (Aflibercept+Ranibizumab). In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob diese Injektionszahl in Kombination mit einer Retinalen Rejuvenations Therapie (R+R+T=2RT-Behandlung mit dem Nanosekundenlaser) reduziert werden kann. Die 2RT-Behandlung ist zugelassen bei diabetischem Makulaödem (CE+FDA Zulassung, Juli 2013) und bei früher Altersbedingter MakulaDegeneration (AMD, CE Zulassung, Feb.2014). Die 2RT-Behandlung wird mit dem Nanosekundenlaser durchgeführt, welcher den Stoffwechsel im retinalen Pigmentepithel positiv beeinflusst.¹

Erste Laborpublikationen mit dem Nanosekundenlaser in Verbindung mit der Abgabe geringer Energien von 0.1- 0.2 mJ wurden bereits 2008 veröffentlicht.² Der Nanosekundenlaser wird mit sehr geringer Energie entlang der Gefässbogen makulaseitig appliziert. Er beeinflusst die Entwicklung von Makulopathien positiv. Folgende Eigenschaften zeichnen den Laser aus: Pulsdauer von 3 Nanosekunden, Spotgrösse von 400 micron und Wellenlänge von 532nm.

Der Nanosekundenlaser wurde in dieser Arbeit im trockenen Intervall zwischen IVI von Aflibercept/Ranibizumab angewendet. Insofern wurde der Laser gemäss den CE/FDA Richtlinien off-label angewendet. Die behandelten Patienten wurden über die Behandlungsmodalitäten aufgeklärt und um ihre Einwilligung zur Behandlung gebeten.

Da ein markanter positiver Effekt im trockenen Stadium der AMD (zwischen den Spritzen) gefunden wurde, soll das Resultat kommuniziert werden.

Methoden

Retrograd werden ausschliesslich Fälle mit feuchter AMD aufgearbeitet. Diese hatten im Rahmen der feuchten Makulopathie wiederholt IVI mit Aflibercept/Ranibizumab erhalten.

Die 2RT-Behandlung wurde strikt im trockenen Intervall durchgeführt das heisst 1-3 Wochen nach der letzten IVI. Die Resultate werden weiter unten veranschaulicht mit der Anzahl IVI vor und nach 2RT-Behandlung mittels Nanosekundenlaser.

Die 2RT-Behandlung wurde immer durch den gleichen Operateur und am gleichen Ort durchgeführt. Wichtig ist es unmittelbar vor der Behandlung Probeherde ausserhalb der Makula zu applizieren, um die Energie optimal, das heisst minimal, zu titrieren.

Der Effekt des Lasers in der Netzhaut soll makroskopisch praktisch nicht sichtbar sein. Je nach Linsentrübung und Kippung des Behandlungsglases (Volk, Area centralis) kann die Energie, welche angewendet wird, variieren. Die 2RT-Behandlung wurde strikt nur bei trockener Makula im Intervall durchgeführt.

Bei der 2RT-Behandlung tritt eine Autofluoreszenz der Laserherde auf, welche bei den bisherigen Lasern (Argon/Diodenlaser) nicht zu beobachten ist.^{3,4} Diese Autofluoreszenz ist ein Hinweis auf die Aktivität im retinalen Pigmentblatt. Sie wurde mittels OCT dokumentiert. Erst nach zwei Jahren Beobachtungszeit nimmt diese wieder ab.

Die 2RT (Retinale Rejuvenations Therapie) ist eine adjuvante Therapie im Intervall bei feuchter AMD.

Resultate

162 Augen wurden mittels 2RT behandelt: 134 Augen wurden im Rahmen einer frühen, trockenen AMD oder einer Makulanarbe mit geografischer Atrophie oder eines diabetischen Makulaödemes behandelt.

Die übrigen 28 Augen (von 162) wurden behandelt nach einer IVI mit antiVEGF Behandlung (Aflibercept oder Ranibizumab) im trockenen Intervall. Betrachtet man diese Kohorte der 28 antiVEGF Augen genau, so zeigt sich folgendes:

Fig.1 Kohorte

| | | |
|--------------------------------|------------------|-----------------|
| Alter (über alle Fälle) | 82.7 ± 6.0 Jahre | |
| Geschlecht | 16 Frauen | 8 Männer |
| Seite | 25x (einseitig) | 3x (beidseitig) |

Der bestkorrigierte Visus vor 2RT-Behandlung bewegte sich zwischen 0.01-0.8 nach DIN EN ISO 8596 (bzw. logMAR Mittelwert 0.66) und 1 Jahr danach zwischen 0.05-0.9 nach DIN EN ISO 8596 (bzw. logMAR Mittelwert 0.63).

Fig. 2 Behandlungsparameter als Mittelwerte und einfache Standardabweichungen

| | | |
|-------------------------------------|----------|-------------|
| Anzahl Herde | | |
| oben (makulaseitig am Gefässbogen) | 19 Herde | (± 7 Herde) |
| unten (makulaseitig am Gefässbogen) | 21 Herde | (± 8 Herde) |
| Schuss-Energie | 0.46mJ | (±0.1mJ) |

Fig. 3 Resultate: 2RT im trockenen Stadium nach IVI

| | | |
|--|------------------------------------|--|
| 1. Gruppe Keine IVI mehr = Responder | 2. Gruppe Reduzierte IVI | 3. Gruppe Unverändert= Non-Responder |
| 16 Augen (57%) | 4 Augen (14.5%) | 8 Augen (28.5%) |

Bei den 28 Augen mit antiVEGF Behandlung kristallisierten sich drei Gruppen von Patienten heraus:

In der ersten, „idealen“ Gruppe waren nach der 2RT-Behandlung keine IVI mehr notwendig. Diese sog. Responder sind 16 Augen (von 28) oder 57%. Der Beobachtungszeitraum betrug 20 Monate.

In der zweiten Gruppe waren Injektionen in einem verlängerten Intervall wie vor 2RT-Behandlung weiterhin notwendig. Bei 4 Augen (von 28) oder 14.5% wurde ein grösseres Intervall zwischen der Gabe von Spitzen festgestellt als vor der 2RT-Behandlung (9.2 Monate ± 4 Monate nachher im Verhältnis zu 2.75 Monaten ± 2.4 Monate vorher). Dabei ist auffallend, dass ausgerechnet bei 2 Augen, bei welchen später mit Spritzen angefangen wurde (16 bzw. 20 Monate) die meisten IVI gemacht werden mussten.

In der dritten Gruppe waren IVI in unverändertem Intervall von 2.75 Monate ± 2.4 Monate notwendig. Diese sog. Non-Responder waren eine Gruppe von 8 Augen (von 28) oder 28.5%.

Die 2RT (Retinale Rejuvenations Therapie) ist eine adjuvante Therapie im Intervall bei feuchter AMD.

Schlussfolgerungen

Die IVI Intervalle zwischen zwei Injektionen waren vor der Applikation des Nanosekundenlaser alle 2.75 Monate. Dies entspricht den aktuellen Standardvorgaben. Diese Injektionen können in der 1. und der 2. Gruppe (zusammen 71.5%) entweder beendet oder die Intervalle verlängert werden.

Der Nutzen der 2RT-Behandlung als adjuvante Therapie in der feuchten AMD liegt in der Reduktion der Anzahl der IVI von antiVEGF (Aflibercept/Ranibizumab). Der bestkorrigierte Visus bleibt dabei praktisch unverändert. Insofern führt die nanosekundenlaser Behandlung im Rahmen der AMD als chronisch fortschreitende Erkrankung zu einer Stabilisierung der Visuswerte.^{1,5}
Eine Verbesserung der Visuswerte darf der Patient jedoch nicht erwarten.

Die Kombination von antiVEGF und Nanosekundenlaser stellt eine gute Behandlungsoption dar. Immerhin konnten in dieser Untersuchung in der 1. Gruppe 57% und in der 2. Gruppe 14.5% der Fälle profitieren. Dabei wird die 1. Gruppe ohne weitere Injektionen als Responder bezeichnet. In der 2. Gruppe kommt es lediglich zu einer Verlängerung des IVI-Intervalles.

Weshalb die 2RT-Behandlung nicht bei allen Patienten gleich gut wirkt, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Der Stoffwechsel in der Retina lässt sich unter Umständen nicht bei allen Patienten mittels Nanosekundenlaser in gleichem Masse beeinflussen.

Weiterführende Studien sind im Bereich der adjuvanten Therapie von IVI und 2RT-Behandlung notwendig. Die Publikation der Ergebnisse der australischen LEAD-Studie werden weitere Einblicke in den Behandlungserfolg der hier beschriebenen Methode geben.

Sehr bemerkenswert ist, dass die hier beschriebene Vorgehensweise nicht nur einen positiven Effekt auf die AMD als chronische Erkrankung, sondern auch auf die steigenden Gesundheitskosten hat.

Referenzen

1. Kirstan A. Vessey, Tracy Ho, Andrew I. Jobling, Samuel A. Mills, Mai X. Tran, Alice Brandli, Jackson Lam, Robyn H. Guymer, and Erica L. Fletcher. Nanosecond Laser Treatment for Age-Related Macular Degeneration Does Not Induce Focal Vision Loss or New Vessel Growth in the Retina. Investigative Ophthalmology & Visual Science. ARVO 2018;2:731-745.
2. J. Zhang, Y. Sun, A. Hussain, A. El-Osta, L. Pelosini, P. Hamilton, J. Marshall. Sub- Threshold Q-Switched Laser (Ellex 2RT) – Induced Migration of Human RPE and Concomitant Release of Matrix Metallproteinases (MMPs). Ophthalmology, London, United Kingdom. ARVO 2008.
3. Robert J Casson FRANZCO Dphil, Grant Raymond FRANZCO, Henry S Newland FRANZCO MPH, Jagjit S Gilhotra FRANZCO and Tim L Gray FRANZCO. Pilot randomized trial of a nanopulse retinal laser versus conventional photocoagulation for the treatment of diabetic macular oedema. Clinical and Experimental Ophthalmology. 2012;40:604-610.
4. C. D. Luu,† K. Z. Aung,† L. Trogrlic,* M. Plunkett,‡ E. L. Fletcher*, A. I. Jobling,* R.H. Guymer,† K. A. Vessey,* U. Greferath,* S.A. Mills,* and K.H. Brassington, †. Nanosecond laser therapy reverses pathologic and molecular changes in age-related macular degeneration without retinal damage. The FASEB Journal 2014;29.
5. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA and HORIZON: a multicentre cohort study. Ophthalmology. 2013;120

Ich deklariere hiermit, keine finanziellen Interessen zu haben.