

# Adjuvante Therapie durch Nanosekundenlaser bei AMD?

Armin Junghardt

Eine Pilotstudie untersucht die Möglichkeit einer Nanosekunden-Lasertherapie (2RT) bei trockener altersbedingter Makuladegeneration (AMD) nach Anti-VEGF-Injektion. Kann die Kombination von intravitrealer Medikamenteneingabe und Laser den Verlauf der Makulopathie beeinflussen?

## Einleitung

Neue Lasertherapien im Nanosekundenbereich (2RT, Retinale Rejuvenations-Therapie) können trockene Makulopathien positiv beeinflussen, sofern retikuläre Pseudodrusen (RPD) ausgeschlossen werden. Dies im Unterschied zu früheren Lasertherapien mit potenziell erhöhtem Risiko für choroidale Neovaskularisationen, subretinale Fibrosen oder Mikroskotome [1, 2, 3, 4, 5].

Nanosekundenlaser haben keinen thermischen Effekt auf das Gewebe und beeinflussen zu-

dem die Stoffwechselaktivität des retinale Pigmentblattes positiv. Als effektivste Behandlungsmöglichkeit der feuchten AMD gilt derzeit die intravitreal operative Medikamenteneingabe (IVOM) von VEGF-Hemmern.

Diese Pilotstudie untersucht erstmals die Möglichkeit der Therapie-Kombination von IVOM mit Nanosekundenlaser im trockenen Intervall zwischen den IVOM. Es stellt sich die Frage, ob die Kombination von Medikamenteneingabe mit Nanosekundenlaser den therapeutischen Verlauf der Makulopathie beeinflusst sowohl bezüglich der

Häufigkeit der IVOM als auch deren Injektionsintervalle.

## Methoden

Im Zeitraum von Juni 2016 bis November 2017 erfolgte die Behandlung mittels Nanosekundenlaser im trockenen Intervall nach IVOM. Keine Behandlung wurde durchgeführt bei retikulären Pseudodrusen (►Abb. 1). Diese wurden mittels Farbfundusbild, OCT (DRI OCT Triton plus), Autofluoreszenz, rotfreien sowie infraroten Aufnahmen ausgeschlossen [6].

Es kam ein 532 nm Q-switched YAG-Laser (Ellex Pty Ltd, Australien) mit ultrakurzen Pulsen im Nanosekundenbereich (3 ns) zum Einsatz, welcher eine Speckle-Formation im Laserprofil bei einer Spotgröße von 400 µm nutzt. Der Nanosekundenlaser (2RT) ist seit 2013 für das diabetische Makulaödem CE-zertifiziert und FDA-zugelassen; 2014 wurde er für die frühe AMD CE-zertifiziert.

Die retrospektive Aufarbeitung im Rahmen der vorliegenden Arbeit umfasste 28 Augen mit feuchter AMD. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel  $18.07 \pm 6.04$  Monate. Die einmalige Behandlung erfolgte im trockenen Intervall 1 bis 3 Wochen nach einer IVOM mit VEGF-Hemmern (Aflibercept oder Ranibizumab). Unmittelbar vor der

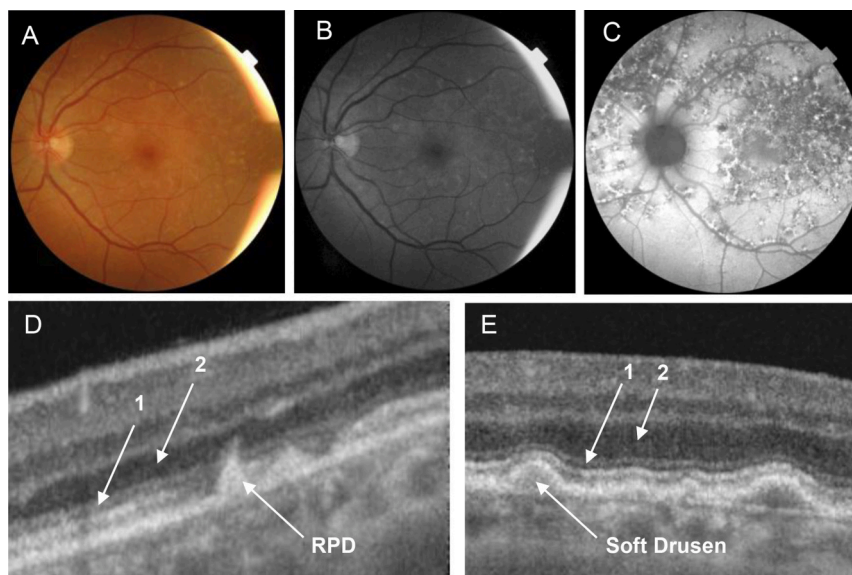


Abb. 1: Retikuläre Pseudodrusen (RPD), A-D vom gleichen Patienten. A: Fundusfarbbild mit Drusen. B: Rotfreie Aufnahme mit weißlich sichtbaren RPD. C: Autofluoreszenz mit netzförmigem Muster bei RPD, gelegentlich typisches „giraffe-like macular pattern“. D: OCT: RPD durchbrechen die Membrana limitans externa (1) bis in die äußere nukleäre Schicht (2). E: Soft-Drusen durchbrechen die Membrana limitans externa (1) nicht

Quelle: A. Junghardt

Behandlung wurden Probeherde außerhalb der Makula-Region appliziert, um die Laserenergie patientenindividuell zu titrieren und das Energieniveau so zu bestimmen, dass keine retinalen Aufhellungen zu beobachten waren. Bei einer mittleren Laserenergie von  $0,46 \pm 0,1$  mJ, einer Spotgröße von  $400 \mu\text{m}$  und einer Expositionszeit von  $3 \text{ ns}$  wurden makulaseitig im Mittel  $19 \pm 7$  Herde am oberen und  $21 \pm 8$  Herde am unteren Gefäßbogen gesetzt.

Alle 2RT-Behandlungen wurden vom gleichen Operateur durchgeführt. Die Patienten wurden über die Behandlungsmodalitäten aufgeklärt und willigten in die Behandlung ein.

Gemäß Stellungnahme der Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz (EKNZ) nach HFG Art. 51 bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung des genannten Forschungsvorhabens.

## Ergebnisse

Das mittlere Alter der Patienten betrug  $82,7 \pm 6,0$  Jahre. Der bestkorrigierte Visus über das gesamte Kollektiv lag vor Behandlung mit dem der 2RT-Laser im Mittel bei  $0,63 \pm 0,57$  logMAR, 12 Monate nach Behandlung im Mittel bei  $0,65 \pm 0,57$  logMAR.

Während des Nachbeobachtungszeitraumes kristallisierten sich 3 Patientengruppen heraus (►Tabelle 1). In 57 % der Augen (16 von 28 Augen; Gruppe 1 = Responder) waren nach der 2RT-Behandlung keine IVOM mehr notwendig. Bei 14,5 % der Augen (4 von 28; Gruppe 2) waren weiterhin IVOM notwendig und das Injektionsintervall der Erstin-

Gruppe	1 Responder	2 Reduzierte IVOM	3 Non-Responder
Anzahl Augen	16 von 28 (57 %)	4 von 28 (14,5 %)	8 von 28 (28,5 %)
IVOM Intervall vor 2RT-Behandlung (Monate) MW $\pm$ STABW	2,8 $\pm$ 2,4		
IVOM Intervall nach 2RT-Behandlung (Monate) MW $\pm$ STABW	keine IVOM mehr	9,2 $\pm$ 4,0	2,8 $\pm$ 2,4
IVOM = intravitreale operative Medikamenteneingabe; 2RT= Retinale Rejuvenations-Therapie; MW = Mittelwert; STABW = Standardabweichung			

Tabelle 1: IVOM-Intervalle vor 2RT-Behandlung und im trockenen Stadium nach 2RT-Behandlung

Quelle: A. Junghardt

jektion nach der 2RT-Behandlung konnte von vorher  $2,75 \pm 2,4$  Monate auf  $9,2 \pm 4$  Monate deutlich verlängert werden. Bei 2 Augen der Gruppe 2, welche ihre erste IVOM nach der 2RT-Behandlung erst nach 16 bzw. 20 Monaten benötigten, zeigte sich im weiteren Verlauf eine auffallende Verkürzung des IVOM-Injektionsintervalls.

In einer dritten Gruppe (Non-Responder) von 8 Augen (28,5%) waren nach der 2RT-Behandlung IVOM in einem unveränderten Intervall von  $2,75$  Monaten  $\pm 2,4$  Monate erforderlich. In dieser Gruppe lag der bestkorrigierte Visus vor der 2RT-Behandlung bei im Mittel  $0,46 \pm 0,39$  logMAR, 12 Monate nach der Behandlung bei im Mittel  $0,67 \pm 0,43$  logMAR.

Die Nachuntersuchungen mittels OCT zeigten eine Autofluoreszenz der Laserherde, welche nach Behandlung mit konventionellen Lasern (Argon/Diodenlaser) nicht zu beobachten ist. Diese Autofluoreszenz ist ein Hinweis auf die Aktivität im retinalen Pigmentblatt. Zwei Jahre nach der 2RT-Behandlung wurde eine Abnahme derselben beobachtet.

## Diskussion

Derzeit gilt die intravitreale Injektion mit VEGF-Hemmern als Standardbehandlung der feuchten AMD. Die häufige und wiederholte Gabe dieser Injektionen führt bei einem Drittel der Patienten zu einem guten Visus und bei einem Drittel trotzdem zu einem schlechten Resultat [7]. Auch sind Komplikationen der IVOM bekannt bis hin zu infektiösen Endophthalmitiden [8]. Da es sich bei der Makulopathie um eine chronische Erkrankung handelt und die IVOM nicht immer helfen können, ist das adjuvante Lasern mittels Nanosekundenlaser eine weitere vielversprechende Therapieoption [9].

Doch auch die Behandlung mit dem Nanosekundenlaser birgt Risiken, da Patienten mit RPD (►Abb. 1) nicht behandelt werden dürfen. Diese müssen mittels Fundusfarbbild, OCT, Autofluoreszenz, rotfreien und infraroten Aufnahmen ausgeschlossen werden [6].

In der vorliegenden Pilot-Studie wurden, entsprechend den aktuellen Standardvorgaben, vor der 2RT-Behandlung IVOM im Inter-

vall von im Mittel 2.8 Monaten verabreicht. Die Auswertung der Behandlungsergebnisse zeigt, dass eine Injektion von VEGF-Hemmern bei Patienten mit einer feuchten AMD im trockenen Stadium 1-3 Wochen nach der letzten IVOM in 71.5 % der Fälle (Gruppe 1 und Gruppe 2) entweder beendet oder die Intervalle auf im Mittel 9.2 Monate verlängert werden konnten. Auch wenn keine Verbesserung der Sehschärfe in Aussicht gestellt werden kann, reduziert die adjuvante Nanosekundenlaser-Behandlung ein Fortschreiten der AMD, was zur Stabilisierung der chronischen Erkrankung führt.

Erste wissenschaftlich nachgewiesene Hinweise auf das Potential einer laserchirurgischen Behandlung mit dem Nanosekundenlaser zeigt die multizentrische, doppeltmaskierte randomisierte LEAD-Studie über 4 Jahre [10]. Ziel der Studie war es zu bewerten, ob eine 2RT-Behandlung eine Progression der AMD von frühen zu späteren Stadien verlangsamen kann verglichen mit einer Gruppe „scheinbehandelter“ Patienten.

Im Ergebnis zeigte sich keine signifikante Verlangsamung der Progression zur späten AMD im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine post-hoc Analyse ergab jedoch: Bei Augen mit früher AMD und ohne RPD zu Studienbeginn konnte eine vierfache Reduktion der Progressionsrate zur späten AMD im Vergleich zu Patienten, welche im Rahmen der Studie „scheinbehandelt“ wurden, erreicht werden. Demgegenüber steht eine erhöhte Progressionsrate der Erkrankung bei 2RT-behandelten Augen, welche bereits zu Studienbeginn RPD aufwiesen.

Biochemische Veränderungen in der Netzhaut durch Laserbehandlungen (Krypton und Argon) sind seit 1984 bekannt im Rahmen der panretinalen Laserkoagulation durch Bildung von VEGF-Hemmern [5]. Gleiches bei der 2RT-Behandlung mit dem Unterschied, dass selektiv das retinale Pigmentblatt behandelt wird ohne Koagulation des umgebenden Gewebes (Schonung der Photorezeptoren). Das heißt, thermische Schäden außerhalb des Zielgewebes werden eingedämmt und die Photorezeptorschicht bleibt intakt.

Erste Studien zeigen, dass mit der 2RT-Behandlung eine Umkehrung pathologischer Veränderungen bei Patienten mit AMD im frühen und mittleren Stadium erreicht werden kann [11-14].

Zusätzlich beeinflusst die 2RT-Behandlung im Rahmen des natürlichen biologischen Heilungsprozesses die Modulation der Zytokine und der Matrix-Metall-Proteinase (MMP), was zu einem Abbau der Stoffwechselablagerungen (Drusen) im Bereich der Bruch'schen Membran führt [14]. Die beiden obigen Effekte können die positiven Effekte der 2RT-Behandlung durch eine Verbesserung der Stoffwechsellage im retinalen Pigmentblatt erklären.

## Fazit

Die Behandlung mit dem Nanosekundenlaser (2RT) ist eine vielversprechende und effiziente Therapiemöglichkeit zur adjuvanten Behandlung der AMD. Die Tatsache, dass Patienten unterschiedlich auf die 2RT-Behandlung ansprechen, muss Gegenstand weiterer Studien sein. Weitere Untersuchungen

in großer Zahl sind notwendig, um die Wirksamkeit des 2RT-Lasers als adjuvante Therapie zur IVOM zu erhärten.

## Schlüsselwörter:

2RT-Laser, adjuvante Therapie, AMD, intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM), Nanosekunden-Lasertherapie, retinales Pigmentblatt

## Literatur:

1. Bressler NM, Maguire MG, Murphy PL, et al. Macular scatter („grid“) laser treatment of poorly demarcated subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results of a randomized pilot trial. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1456–1464.
2. Morgan CM, Schatz H, Singerman LJ, Rice TA. Atrophic creep of the retinal-pigment epithelium after focal macular photocoagulation. *Ophthalmology.* 1989;96:96–103.
3. Owens SL, Bunce C, Brannon AJ, et al. Prophylactic laser treatment hastens choroidal neovascularization in unilateral age-related maculopathy: final results of the Drusen Laser Study. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:276–281.
4. Owens SL, Guymer RH, Gross-Jendroska M, Bird AC. Fluorescein angiographic abnormalities after prophylactic macular photocoagulation for high-risk age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:681–687.
5. Marshall J, Clover G, Rothery S. Some new findings on retina irradiation by Krypton and Argon lasers. *Docum. Ophthalmol. Proc. Series 36.* Ed Gabel VP and Birngruber. 1984; 21-37. ISBN 906193329.
6. Steinberg JS. In-vivo Bildgebung retikulärer Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration mittels konfokaler Scanning Laser Ophthalmoskopie und Spektral-Domain optischer Kohärenztomographie. Gutachter: Holz G, Wüllner U. Inaugural Dissertation. 2011.
7. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadd SVR, Zhang K, Seven-Year

Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON. *Am J Ophthalmol.* 2013; 2292-2299.

8. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: A review of literature. *Eye (London).* 2013;27(7):787-794.
9. Richert E., Schonende Lasertherapien als Therapieoption der frühen nicht-exsudativen AMD. *Der Augenspiegel.* Dezember 2019, 28-31.
10. Guymer RH, Zhichao W, Lauren AB, et al. Sub-Threshold Nanosecond Laser Intervention in Age-Related Macular Degeneration: The LEAD Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology* 2018;Sep 20. pii: S0161-6420(18)32135-3. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.09.015. [Epub ahead of print].
11. Guymer RH, Brassington KH, Dimitrov P, et al. Nanosecondlaser application in intermediate AMD: 12-month results of fundus appearance and macular function. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014;42:466-479.
12. Lek JJ, Brassington KH, Luu CD, et al. Subthreshold nanosecond laser intervention in intermediate age-related macular degeneration (AMD): The Laser in Early Stages of Age-Related Macular Degeneration (LEAD) Study: study design and baseline characteristics. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016;44:118-119.
13. 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.
14. Hussain AA, Lee Y, Marshall J. Understanding the complexity of the matrix metalloproteinase system and its relevance to age-related diseases: Age-related macular degeneration and Alzheimer's disease. *Prog Retin Eye Res.* 2019 Aug 29:100775.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Armin Junghardt  
Rütistrasse 6  
CH- 5400 Baden  
Schweiz  
junghardt@augenarztpraxis-baden.ch



Dr. med. Armin  
Junghardt