

Neue Stellungnahme der Netzhautkommission zur „2RT“-Lasertherapie (2019)

Die Firma Ellex vertreibt in Europa einen gepulsten 532 nm Laser, der ein CE Zeichen und eine FDA Zulassung für die Behandlung des diabetischen Makulaödems hat. Es wird aber nicht nur diese FDA-Indikation, sondern auch die Behandlung der Makula in Augen mit mäßig fortgeschrittener AMD beworben, wobei die Behandlung mit dem Nanopuls-Laser als „retinale Rejuvenationstherapie („2RT“) bezeichnet wird.

Der verwendete Laser ist ein q-switched 532 nm Laser, der Laserpulse von 3 nsec Dauer erzeugt. Diese Art der Laseranwendung vermeidet eine Ausbreitung der thermischen Energie, sodass die Wirkung auf den Ort der Absorption, die Melanosomen in den Pigmentepithelzellen, beschränkt bleibt (1). In der Folge kommt es zur Apoptose einzelner Zellen, die dann durch Migration und Proliferation benachbarter Zellen kompensiert wird, ohne dass die Photorezeptoren beschädigt werden (2). Eine Überdosierung kann aber zu einer Ruptur der Bruchschen Membran mit Auftreten einer Aderhautblutung führen (3). Die Wirkung des 2RT-Lasers auf Augen mit diabetischem Makulaödem wurde in 2 kleinen Studien mit insgesamt 48 Augen in der 2RT-Gruppe untersucht (4, 5). Die Wirkung des NanopulsLasers war dabei vergleichbar mit der Wirkung konventioneller Laser, der Vorteil des 2RT-Lasers sei eine deutliche reduzierte Narbenbildung mit Erhaltung von Netzhautstrukturen und Photorezeptoren. Das Hauptproblem des 2RT-Lasers ist aber während der Behandlung einerseits die exakte Dosierung und andererseits die Kontrolle über die bereits behandelten Stellen, weil diese Art der Laserbehandlung keine sichtbaren Läsionen erzeugt (6, 7). Es fehlt daher nach wie vor eine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit der 2RT-Lasertherapie bei diabetischem Makulaödem, und es läuft auch keine entsprechende Studie.

Die Firma Ellex behauptet nun, dass es möglich sei, mit einer 2RT-Therapie die Progredienz der AMD signifikant zu verlangsamen (<https://www.amdelay.com>). Als Beweis für diese Behauptung werden Ergebnisse der LEAD-Studie präsentiert (8). Diese Studie mit 292 Patienten berichtet, dass eine regelmäßig alle 6 Monate durchgeführte Behandlung mit ober- und unterhalb der Makula angebrachten 2RT-Applikationen zu keiner signifikanten Änderung der AMD Progression innerhalb eines Zeitraums von 36 Monaten Laserbehandlung führt. Dieses Resultat entspricht früheren Studien über Laserkoagulation von Drusen (9). Allerdings zeigt eine Subgruppenanalyse der LEAD-Studienautoren, dass in Augen der Therapiegruppe, die vor Therapiebeginn „subretinale drusenoide Deposits“ (SDD, „Pseudodrusen“) aufwiesen, öfter eine AMD-Progression gefunden wurde als in den Augen der Kontrollgruppe mit Pseudodrusen. Augen der Therapiegruppe ohne Pseudodrusen hingegen hatten eine niedrigere Progressionsrate als Augen der Kontrollgruppe ohne Pseudodrusen. Diese Subgruppenanalyse wird nun von der Firma Ellex dazu verwendet, die Nanolasertherapie einer Drusenmakula als „clinically proven to delay AMD“ anzupreisen.

Dazu muss folgendes festgehalten werden:

1. Die Zahl der inkludierten Fälle ist mit 292 im Vergleich zu anderen ähnlichen AMD-Studien (9, 10) sehr klein, und die Nachbeobachtungszeit mit 36 Monaten ist nicht sehr lange. Eine Analyse von Subgruppen verkleinert die Fallzahlen weiter, sodass beobachtete Unterschiede nur noch eine geringe Aussagekraft haben können (11).
2. Augen mit Pseudodrusen haben ein signifikant höheres Risiko einer Progression

zu Atrophie und/oder CNV (12-14). Gerade diese Augen würden daher von einer Therapie, die die Progression verlangsamt, profitieren. AMD-Augen ohne Pseudodrusen wiederum haben vergleichsweise eine wesentliche niedrigere Progressionsrate (12, 14).

3. Zudem stellt sich die Frage, welcher Behandlungseffekt in Augen zu erwarten ist, die erst nach dem Beginn der Therapie Pseudodrusen entwickeln.
4. Die Firma Ellex behauptet in ihren Aussendungen, dass 76% aller AMD-Patienten mit Drusenmakula behandelt werden können, weil Pseudodrusen nur in 24% der AMD Augen zu finden wären. Die Prävalenz von Pseudodrusen hängt aber von der Patientenselektion ab und liegt in verschiedenen Prävalenzstudien bei 27% (15), 38% (16) und 69% (17).
5. Die Autoren der LEAD-Studie schreiben selbst, dass unbedingt weitere Studien durchgeführt werden müssen, um nachzuweisen, bei welchen Augen mit beginnender AMD eine Therapie mit dem Nanopuls-Laser angewendet werden kann (8).

Die Netzhautkommission der österreichischen ophthalmologischen Gesellschaft warnt daher ausdrücklich davor diese Therapiemethode jetzt schon anzuwenden, solange nicht eindeutig geklärt ist, welche Therapieerfolge bei welchen Patienten erwartet werden können. Dazu muss abgewartet werden, bis entsprechende Studien durchgeführt sein werden, die mit einer ausreichenden Fallzahl und einer angemessenen Nachbeobachtungszeit nachweisen können, dass in der Tat mit Hilfe des gepulsten Nanosekunden-Laser die Progression der AMD verlangsamt werden kann.

Literatur:

1. Chidlow G, Shibebe O, Plunkett M, et al. Glial cell and inflammatory responses to retinal laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel, 3-nanosecond pulse laser. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(3):2319-32. Epub 2013/02/27.
2. Wood JP, Shibebe O, Plunkett M, et al. Retinal damage profiles and neuronal effects of laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel 3-nanosecond pulse laser. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(3):2305-18. Epub 2013/02/27.
3. Guymer RH, Brassington KH, Dimitrov P, et al. Nanosecond-laser application in intermediate AMD: 12-month results of fundus appearance and macular function. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2014;42(5):466-79. Epub 2013/10/15.
4. Casson RJ, Raymond G, Newland HS, et al. Pilot randomized trial of a nanopulse retinal laser versus conventional photocoagulation for the treatment of diabetic macular oedema. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;40(6):604-10. Epub 2012/02/04.
5. Pelosini L, Hamilton R, Mohamed M, et al. Retina rejuvenation therapy for diabetic macular edema: a pilot study. *Retina*. 2013;33(3):548-58. Epub 2012/10/02.
6. Mansouri A, Sampat KM, Malik KJ, et al. Efficacy of subthreshold micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema is influenced by pre-treatment central foveal thickness. *Eye*. 2014;28(12):1418-24. Epub 2014/11/02.
7. Park YG, Seifert E, Roh YJ, et al. Tissue response of selective retina therapy by means of a feedback-controlled energy ramping mode. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2014;42(9):846-55. Epub 2014/04/05.

8. Guymer RH, Wu Z, Hodgson LAB, et al. Subthreshold Nanosecond Laser Intervention in Age-Related Macular Degeneration: The LEAD Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2018. Epub 2018/09/24.
9. Virgili G, Michelessi M, Parodi MB, et al. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(10):CD006537. Epub 2015/10/24.
10. Laser treatment in patients with bilateral large drusen: the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology*. 2006;113(11):1974-86. Epub 2006/11/01.
11. Rosenfeld PJ, Feuer WJ. Lessons from Recent Phase III Trial Failures: Don't Design Phase III Trials Based on Retrospective Subgroup Analyses from Phase II Trials. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1488-91. Epub 2018/09/24.
12. Finger RP, Wu Z, Luu CD, et al. Reticular pseudodrusen: a risk factor for geographic atrophy in fellow eyes of individuals with unilateral choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2014;121(6):1252-6. Epub 2014/02/13.
13. Spaide RF, Ooto S, Curcio CA. Subretinal drusenoid deposits AKA pseudodrusen. *Survey of ophthalmology*. 2018;63(6):782-815. Epub 2018/06/03.
14. Mones J, Biarnes M. Geographic atrophy phenotype identification by cluster analysis. *The British journal of ophthalmology*. 2018;102(3):388-92. Epub 2017/07/22.
15. Wilde C, Poostchi A, Mehta RL, et al. Prevalence of reticular pseudodrusen in an elderly UK Caucasian population-The Bridlington Eye Assessment Project (BEAP): a cross-sectional study (2002-2006). *Eye*. 2018;32(6):1130-7. Epub 2018/03/02.
16. Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, et al. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1775-81. Epub 2010/05/18.
17. De Bats F, Mathis T, Mauget-Faysse M, et al. Prevalence of Reticular Pseudodrusen in Age-Related Macular Degeneration Using Multimodal Imaging. *Retina*. 2016;36(1):46-52. Epub 2015/06/20.