



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

## **Stellungnahme**

**Wissenschaftliche Stellungnahme  
der Retinologischen Gesellschaft,  
der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und  
des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands**

**zur Therapie choroidaler Neovaskularisationen bei Pseudoxanthoma  
elasticum (PXE)**

**Stand März 2011**

## Fazit

Unbehandelt erleiden die meisten Patienten mit Pseudoxanthoma elasticum (PXE) in relativ jungem Alter einen erheblichen Sehverlust durch chorioidale Neovaskularisationen (CNV) an beiden Augen, daraus resultierend eine schwerer Beeinträchtigung. Mit den intraokular verabreichten VEGF-Inhibitoren steht erstmals eine wirksame Therapie zur Verfügung, die einen Visusverlust verhindern kann. Sehverbesserungen unter Anti-VEGF-Therapie sind mit entsprechenden Implikationen für die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbunden. Da es sich bei PXE um eine seltene Erkrankung handelt und bereits die vorliegende Evidenz der Durchführung einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie aus ethischen Gründen entgegen steht, ist mit dem jetzigen Kenntnisstand zu einer möglichst frühzeitigen - d.h. unmittelbar nach dem Nachweis einer CNV - und konsequenten Therapie mittels intravitrealer VEGF-Inhibitoren zu raten.

## Einleitung

Während die Prävalenz von „angioiden Streifen“ insgesamt niedrig ist, bewirkt die hohe Komplikationsrate durch sekundäre choroidale Neovaskularisationen (CNV) und nachfolgende Vernarbung vielfach einen schweren Sehverlust<sup>1</sup>. Häufigste Ursachen für angioiden Streifen sind Pseudoxanthoma elasticum, andere hereditäre Bindegewebserkrankungen wie Marfan-Syndrom, Morbus Paget und Hämoglobinopathien. Ein ebenfalls großer Anteil angioider Streifen tritt idiopathisch bei ansonsten gesunden Patienten auf<sup>1</sup>. Häufigste Ursache im nördlichen Europa ist Pseudoxanthoma elasticum (PXE), eine seltene, hereditäre Erkrankung, die auf einem Defekt des ABCC6-Gens beruht und vor allem die Haut, die Augen und das kardiovaskuläre System betrifft. Die genaue Prävalenz von PXE in der Bevölkerung ist nicht sicher bekannt, dürfte aber höher liegen als die weit verbreitete Angabe von 1:100.000<sup>1</sup>. Die amerikanische Patientenselbsthilfegruppe PXE International veranschlagte im Jahr 2000 für Neuengland eine Prävalenz von ca. 1:25.000. Möglicherweise stellt der klassische PXE-Phänotyp nur einen kleinen Teil der ABCC6-Mutations-Träger dar<sup>1</sup>. Frauen scheinen bis zu doppelt so häufig betroffen zu sein wie Männer, ohne dass es hierfür bisher eine Erklärung gibt. Die Lebenserwartung ist in den meisten Fällen unverändert. In den letzten Jahren haben sich durch umfangreiche klinische und grundlagenwissenschaftliche Forschungsaktivitäten neue Therapieansätze ergeben

## Klinik - Okuläre Manifestationen

Die okuläre Pathologie ist ausschließlich auf den Augenhintergrund beschränkt. Zuerst tritt ein orangenhautähnliches Erscheinungsbild („peau d'orange“) auf, welches am Augenhintergrund temporal der Makula am stärksten ausgeprägt ist<sup>2</sup>. Meist erst Jahre später treten sogenannte „angioiden Streifen“ auf<sup>3</sup>, welche bei flüchtiger Betrachtung mit Gefäßen verwechselt werden können. Sie imponieren als unterschiedlich breite und irregulär verlaufende, rötlich-braun-graue Linien, die typischerweise strahlenförmig vom Bereich um den Sehnervenkopf ausgehen und unter der Netzhaut verlaufen. In der Regel handelt es sich um eine Blickdiagnose, allerdings können die Veränderungen auch so diskret sein, dass sie leicht unerkannt bleiben. In Spätstadien finden sich häufig eine subretinale Fibrose (disziforme Narbe) nach einer aktiven CNV sowie eine diffuse chorioretinale Atrophie<sup>3</sup>. Weitere typische und einzige pathognomonische Veränderungen für PXE am Augenhintergrund sind multiple kleine, runde, ausgestanzte Atrophien des retinalen Pigmentepithels mittelperipher. Sie weisen am Rand der Läsion einen kleinen atrophischen Defekt des retinalen Pigmentepithels auf, der häufig schweifartig in Richtung des hinteren Augenpols zeigt („Kometenschweif-Läsion“)<sup>4</sup>.

Das histologische Korrelat von angioiden Streifen sind Brüche in einer verdickten und kalzifizierten Bruch'schen Membran. Diese konnten mittels hochauflösender Bildgebung der Netzhaut kürzlich erstmals in vivo dargestellt werden.<sup>5</sup> Je nach Ausmaß der Brüche zeigt die darüber liegende Netzhaut vorwiegend atrophische Veränderungen. Die Gewebsveränderungen breiten sich mit Fortschreiten der Erkrankung zentrifugal vom hinteren Pol in die Peripherie aus<sup>6</sup>. In fortgeschrittenen Fällen wurde das Einwachsen von fibrovakulärem Bindegewebe durch die Bruch'sche Membran gefunden<sup>5</sup>. Mit derselben hochauflösenden Bildgebung (spectral-domain optische Kohärenztomographie – SD-OCT) konnte die Pathologie der peau d'orange ebenfalls der Bruch'schen Membran zugeordnet werden. Die Atrophie des retinalen Pigmentepithels ist häufig deutlich ausgeprägter als sie funduskopisch erscheint und beeinflusst die funktionelle Prognose der Patienten entscheidend<sup>7</sup>.

Sekundäre Visusrelevante degenerative und neovaskuläre Veränderungen der Makula finden sich in 73-86% der Fälle<sup>3</sup>. Mit 50 Jahren hat der überwiegende Teil der PXE-Patienten einen Visus von lediglich 0,1 auf beiden Augen. Bei PXE entsteht die visumindernde CNV typischerweise am Rand der angioiden Streifen und kann mittels Fluoreszein-Angiographie diagnostiziert werden.

### Therapie der okulären Komplikationen

Eine Therapie der okulären Komplikationen ist zurzeit nur bei einer aktiven CNV möglich (Übersicht in Tabelle 1). Eine **Laserkoagulation** hat sich als nur bedingt erfolgreich herausgestellt, meist kam es zu einem Rezidiv der CNV mit fortschreitendem Visusverlust und ausgeprägten Zentralskotomen<sup>8</sup>. Gleiches gilt für chirurgische Herangehensweisen (**subretinale Chirurgie** mit Extraktion der CNV oder Makulatranslokation), die sich insgesamt langfristig nicht als erfolgreich erwiesen haben<sup>9, 10</sup>.

Es gibt bisher nur anekdotische Fallberichte über die Wirksamkeit von **intravitrealen Medikamenteneinbringung von Triamcinolon**, einem langwirksamen Kortikosteroid, das jedoch mit häufigen, klinisch relevanten Nebenwirkungen (Anstieg des intraokularen Drucks, Pseudoendophthalmitis, etc.) behaftet ist.

Die **Photodynamische Therapie (PDT)** hat sich bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) als klinisch effektiv im Sinne einer Verlangsamung der Progression erwiesen. Mehrere Fallserien konnten einen positiven Effekt auf die CNV bei PXE nachweisen mit einem Visuserhalt bzw. einer Verlangsamung der Progression. In der größten Fallserie mit der längsten Nachbeobachtungszeit zeigte sich jedoch bei der Mehrzahl der Patienten trotz Therapie eine weitere Verschlechterung, die durch die Behandlung lediglich geringfügig verzögert werden konnte<sup>11</sup>. Achtundvierzig Augen wurden an sechs teilnehmenden italienischen Zentren behandelt und über mindestens ein Jahr nachverfolgt. Der Visusverlust schritt auch nach der Behandlung weiter voran (32% bei subfoveal CNV; 50% bei juxtafoveolar CNV) und in der Mehrzahl der Augen wuchs die CNV weiter (62%)<sup>11</sup>. Ein bedeutender Nachteil der PDT ist außerdem die Zunahme/Ausbildung einer Atrophie im behandelten Areal.

Mit der Einführung der intravitrealen Medikamenteneingabe von **Anti-VEGF-Präparaten** steht eine Therapie der CNV bei PXE zur Verfügung, die sich bislang als sehr erfolgreich erwies. Diese bei der AMD bewährte Therapie<sup>12, 13</sup> wurde für die CNV bei PXE in mehreren kleineren Fallserien geprüft. Hier wurden positive Ergebnisse nach der intravitrealen Gabe von Bevacizumab oder Ranibizumab bei CNVs im Rahmen von PXE beschrieben<sup>14</sup>. Eine Untersuchung von Polymorphismen im VEGF-A-Gen von PXE-Patienten hat bestätigt, dass verschiedene Risikoallele für die Entwicklung einer schweren Retinopathie mit einhergehendem Visusverlust im Vergleich zu gesunden Kontrollen und PXE-Patienten ohne schwere Retinopathie zum Zeitpunkt der

Untersuchung existieren<sup>15</sup>. Dies deutet auf eine Rolle von VEGF in der Pathogenese der okulären Komplikationen bei PXE hin. Die Anti-VEGF-Therapie ist damit sowohl aus einer klinischen Perspektive – basierend auf bisherigen Erfahrungen –, als auch aus grundlagenwissenschaftlicher Perspektive sinnvoll.

### **Bevacizumab**

Alle bislang publizierten retrospektiven Fallserien berichten eine gute Wirksamkeit und Sicherheit von bedarfsgesteuerten Bevacizumab-Injektionen (Tabelle 1). In einer Serie zeigte sich bei insgesamt 16 behandelten Augen mit durchschnittlich 2,4 Injektionen (1,5 mg Bevacizumab) ein Visusanstieg<sup>16</sup>. Der durchschnittliche Visus stieg von 0,2 zu Therapiebeginn auf 0,32 nach der ersten Injektion an und blieb innerhalb der folgenden Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 8 Monaten stabil. Die zentrale Netzhautdicke bzw. das Netzhautödem nahm signifikant von im Mittel 252  $\mu\text{m}$  bei Therapiebeginn auf 214  $\mu\text{m}$  zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung ab (gemessen mittels optischer Kohärenztomographie,  $p=0.004$ ). Bei einer Unterteilung in 2 Subgruppen zeigte sich, dass sich die Gruppe mit nur wenigen Veränderungen und einem noch frühen Krankheitsstadium deutlich besser erholte. Sowohl der Visusanstieg als auch die Verringerung der zentrale Netzhautdicke zeigten deutlichere Effekte in dieser Subgruppe<sup>16</sup>. Der Langzeiteffekt sowohl bei Patienten mit frühen als auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist über Zeiträume von 2 Jahren hinaus ebenfalls sehr gut, mit einer Stabilisierung und nachfolgender Reduktion der Anzahl der Injektionen<sup>17, 18</sup>. Die erfolgreiche Therapie bedarf jedoch eines sehr strikten Monitorings mit regelmäßigen und häufigen Kontrolluntersuchungen ähnlich der AMD (s. Stellungnahme AMD).

### **Ranibizumab**

Bislang wurden nur eine größere<sup>19</sup> und wenige kleine<sup>20-24</sup> *retrospektive* Fallserien publiziert, die alle eine sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit berichteten. In einer *prospektive* Studie an der Universitäts-Augenklinik Bonn mit monatlichem Ranibizumab bei aktiven CNV bei PXE kam es bei 7 Patienten zu einer durchschnittlichen Verbesserung der bestkorrigierten Fern-Sehschärfe von 0,32 auf 0,63 nach 12 Monaten ( $p = 0,036$ ; Baseline zu Follow-up 1-3 Monate nach 12. Lucentis-Injektion im monatlichen Abstand)<sup>25</sup>. Die zentrale retinale Dicke nahm im Mittel um 86  $\mu\text{m}$  ( $p=0.074$ ) bei der Untersuchung nach 12 Monaten und um 65  $\mu\text{m}$  bei der Untersuchung 15 Monate ( $p=0.186$ ) nach Studienbeginn ab<sup>25</sup>.

### **Therapie-Regime**

Aufgrund der Aggressivität der CNV bei angioiden Streifen ist eine rasche Therapie mit initial 3 intravitrealen Eingaben eines VEGF-Inhibitors im Monatsabstand und nachfolgenden Injektionen nach Bedarf zu empfehlen. Dies mag in Einzelfällen beidseitige, monatliche Injektionen über einen längeren Zeitraum bedeuten, die jedoch eine lang anhaltende Stabilisierung und oft auch eine funktionelle Verbesserung erreichen können. Aus medizinischer Sicht müssen Verzögerungen des Therapiebeginns, z.B. durch Kostendiskussionen mit der zuständigen Krankenkasse, unbedingt vermieden werden. Die Implikationen der Therapie – Kosten, Monitoring, Erfolgchancen und fehlender Zulassungsstatus (off label) – müssen allerdings mit den Patienten ausführlich diskutiert werden. Die Injektionen als solche sind gemäß den Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte durchzuführen<sup>26</sup>. Für die weiblichen Patienten ist zum Teil wegen des noch jungen Alters das Thema einer Kontrazeption während der Behandlung abzuklären, weil Auswirkungen während Schwangerschaft und Stillzeit aktuell wegen fehlender Erfahrungen noch nicht abschließend bewertet werden können<sup>27</sup>. Die erfolgreiche Therapie bedarf eines strikten

Monitoring mit regelmäßigen und häufigen Kontrolluntersuchungen ähnlich der AMD-CNV (s. Stellungnahmen zur AMD).

### Übertragbarkeit auf Patienten mit Komplikationen bei Angioiden Streifen anderer Genese als PXE

Da die grundlegenden Mechanismen der okulären Komplikationen bei angioiden Streifen unabhängig von der Grunderkrankung die gleichen sind, ist auch bei Patienten, die kein nachgewiesenes PXE aber angioiden Streifen haben, eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie empfehlenswert. Diese sollte nach denselben Maßgaben wie bei der PXE-CNV ausgeführt erfolgen.

Therapeutische Option	Zusammenfassung bekannter Ergebnisse	Ausgewählte Studien
Chirurgie	Anekdotische Evidenz Enttäuschende Ergebnisse	Roth et al. <sup>10</sup> Adelberg et al. <sup>28</sup>
Laser-Photokoagulation	Kleine Fallserien Progression der Erkrankung; nur in seltenen Fällen Stabilisierung und Visuserhalt	Pece et al. <sup>29</sup> Lim et al. <sup>8</sup> Ulbig et al. <sup>30</sup> Gelissen et al. <sup>31</sup>
Photodynamische Therapie	Multiple Fallserien, Langzeitergebnisse (>1Jahr) verfügbar Progression konnte verlangsamt werden Progression und Visusverlust konnten aber nicht langfristig verhindert werden	Menchini et al. <sup>11</sup> Heimann et al. <sup>32</sup> Chung et al. <sup>33</sup> Arias et al. <sup>34</sup> Ladas et al. <sup>35</sup> Pece et al. <sup>36</sup>
Intravitreale Medikamente ○ Triamcinolon ○ VEGF-Hemmer	Anekdotische Evidenz Enttäuschende Ergebnisse Multiple Fallserien Progression der CNV und begleitender Visusverlust kann aufgehalten werden Multiple erneute Behandlungen meist erforderlich Langezeitergebnisse über 1 Jahr hinaus nur für Bevacizumab (retrospektiv) vorhanden	Lommatzsch et al. <sup>37</sup>  Bevacizumab : Chang et al. <sup>38</sup> Finger et al. <sup>16, 17</sup> Bhatnagar et al. <sup>39</sup> Pedersen et al. <sup>40</sup> Teixeira et al. <sup>14</sup>  Ranibizumab: Finger et al. <sup>25</sup> Kang et al. <sup>20</sup> Ladas et al. <sup>21</sup> Hefner et al. <sup>22</sup> Bloch et al. <sup>23</sup> Vadala et al. <sup>41</sup> Lazaros et al. <sup>24</sup> Mimoun et al. <sup>42</sup>

**Tabelle 1:** Therapeutische Optionen bei choroidalen Neovaskularisationen bei Pseudoxanthoma elasticum (PXE); VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor

## Redaktionskomitee

(„Financial disclosure“ nach Vorgabe der Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO): Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten)

R. Finger, Bonn Kat. 1 Novartis, Kat. 2 Novartis

F.G. Holz, Bonn Kat. 1: Alcon, Bayer, GSK, Novartis, Pfizer, Kat. 2: Acucela, Alcon, Bayer, Genentech, GSK, Novartis, Ophthotec, Pfizer

B. Bertram, Aachen ø

U. Bartz-Schmidt, Tübingen Kat. 1: Novartis, Bayer, Kat. 2: Novartis, Pfizer, Bayer

A. Kampik, München Kat. 1: Novartis, Bayer, Kat. 2: Novartis

## Literatur

1. Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig MS, et al. Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol* 2009;54:272-285.
2. Hu X, Plomp AS, van Soest S, Wijnholds J, de Jong PT, Bergen AA. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, histopathological, and molecular update. *Surv Ophthalmol* 2003;48:424-438.
3. Mansour AM, Ansari NH, Shields JA, Annesley WH, Jr., Cronin CM, Stock EL. Evolution of angioid streaks. *Ophthalmologica* 1993;207:57-61.
4. Gass JD. "Comet" lesion: an ocular sign of pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 2003;23:729-730.
5. Charbel Issa P, Finger RP, Holz FG, Scholl HP. Multimodal imaging including spectral domain OCT and confocal near infrared reflectance for characterization of outer retinal pathology in pseudoxanthoma elasticum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5913-5918.
6. Charbel Issa P, Finger RP, Gotting C, Hendig D, Holz FG, Scholl HP. Centrifugal fundus abnormalities in pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology* 117:1406-1414.
7. Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig M, Gotting C, Holz FG, Scholl HP. Fundus autofluorescence in Pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 2009;29:1496-1505.
8. Lim JI, Bressler NM, Marsh MJ, Bressler SB. Laser treatment of choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1993;116:414-423.
9. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994;101:1384-1396.
10. Roth DB, Estafanous M, Lewis H. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2001;131:390-392.
11. Menchini U, Virgili G, Introini U, et al. Outcome of choroidal neovascularization in angioid streaks after photodynamic therapy. *Retina* 2004;24:763-771.
12. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie. 2010. <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Stellungnahme-AMD-Erg%C3%A4nzung-010411.pdf>
13. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Deutschlands BdA. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen

Makuladegeneration. 2009.

[http://www.dog.org/publikationen/Stellungnahme\\_Makuladegeneration\\_200903.pdf](http://www.dog.org/publikationen/Stellungnahme_Makuladegeneration_200903.pdf)

14. Teixeira A, Moraes N, Farah ME, Bonomo PP. Choroidal neovascularization treated with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in angioid streaks. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:835-836.
15. Zarbock R, Hendig D, Szliska C, Kleesiek K, Gotting C. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms as prognostic markers for ocular manifestations in pseudoxanthoma elasticum. *Hum Mol Genet* 2009;18:3344-3351.
16. Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig M, Holz FG, Scholl HP. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularisation associated with pseudoxanthoma elasticum. *Br J Ophthalmol* 2008;92:483-487.
17. Finger RP, Issa PC, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Scholl HN. Long-Term Effectiveness of Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Angioid Streaks in Pseudoxanthoma Elasticum. *Retina* 2011. Epub ahead of print.
18. Myung JS, Bhatnagar P, Spaide RF, et al. Long-Term Outcomes of Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy for the Management of Choroidal Neovascularization in Pseudoxanthoma Elasticum. *Retina* 2010;30:748-755.
19. Mimoun G, Tilleul J, Leys A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Intravitreal Ranibizumab for Choroidal Neovascularization in Angioid Streaks. *Am J Ophthalmol* 2010;150:692-700.
20. Kang S, Roh YJ. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks. *Eye* 2009;23:1750-1751.
21. Ladas ID, Kotsolis AI, Ladas DS, et al. Intravitreal ranibizumab treatment of macular choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: one-year results of a prospective study. *Retina* 2010;30:1185-1189.
22. Hefner L, Riese J, Gerding H. Therapie chorioidaler Neovaskularisationen bei Angioid Streaks durch intravitreale Injektionen mit Ranibizumab. [Treatment of a choroidal neovascular membrane in angioid streaks with ranibizumab]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227:351-352.
23. Bloch SB, Larsen M. Fibrosis of extramacular angioid streaks following ranibizumab treatment of subfoveal choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e102-104.
24. Lazaros K, Leonidas Z. Intravitreal ranibizumab as primary treatment for neovascular membrane associated with angioid streaks. *Acta Ophthalmol* 2010;88:e100-101.
25. Finger RP, Charbel Issa P, Hendig D, Scholl HN, Holz FG. Monthly Ranibizumab for choroidal neovascularizations secondary to angioid streaks in Pseudoxanthoma elasticum: A One-Year Prospective Study. *Am J Ophthalmol* 2011;in press.
26. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Durchführung der Intravitrealen Injektion (IVI). 2007. [http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/DOG\\_Empfehlung\\_Intravitreale\\_Injektionen.pdf](http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/DOG_Empfehlung_Intravitreale_Injektionen.pdf)
27. Verbraak FD. Antivascular endothelial growth factor treatment in pseudoxanthoma elasticum patients. *Dev Ophthalmol* 46:96-106.
28. Adelberg DA, Del Priore LV, Kaplan HJ. Surgery for subfoveal membranes in myopia, angioid streaks, and other disorders. *Retina* 1995;15:198-205.
29. Pece A, Avanza P, Galli L, Brancato R. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in angioid streaks. *Retina* 1997;17:12-16.
30. Ulbig MW, McHugh DA, Hamilton AM. Photocoagulation of choroidal neovascular membranes with a diode laser. *Br J Ophthalmol* 1993;77:218-221.

31. Gelissen O, Hendrikse F, Deutman AF. A long-term follow-up study of laser coagulation of neovascular membranes in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1988;105:299-303.
32. Heimann H, Gelissen F, Wachtlin J, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization associated with angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1115-1123.
33. Chung AK, Gauba V, Ghanchi FD. Photodynamic therapy (PDT) using verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularisation (CNV) in angioid streaks (AS) associated with pseudoxanthoma elasticum: 40 months results. *Eye* 2006;20:629-631.
34. Arias L, Pujol O, Rubio M, Caminal J. Long-term results of photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:753-757.
35. Ladas ID, Georgalas I, Rouvas AA, Gotsis S, Karagiannis DA, Moschos M. Photodynamic therapy with verteporfin of choroidal neovascularization in angioid streaks: conventional versus early retreatment. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:69-73.
36. Pece A, Russo G, Ricci F, Isola V, Introini U, Querques G. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal triamcinolone for choroidal neovascularization due to angioid streaks. *Clin Ophthalmol* 4:525-530.
37. Lommatzsch A, Spital G, Trieschmann M, Pauleikhoff D. [Intraocular application of bevacizumab for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks.]. *Ophthalmologe* 2007;104:325-328.
38. Chang LK, Spaide RF, Brue C, Freund KB, Klanck JM, Jr., Slakter JS. Bevacizumab treatment for subfoveal choroidal neovascularization from causes other than age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008;126:941-945.
39. Bhatnagar P, Freund KB, Spaide RF, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 2007;27:897-902.
40. Pedersen R, Soliman W, Lund-Andersen H, Larsen M. Treatment of choroidal neovascularization using intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:526-533.
41. Vadala M, Pece A, Cipolla S, et al. Angioid streak-related choroidal neovascularization treated by intravitreal ranibizumab. *Retina* 30:903-907.
42. Mimoun G, Tilleul J, Leys A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2010;150:692-700 e691.