

**Ergänzende Stellungnahme  
des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands,  
der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und  
der Retinologischen Gesellschaft**

**Lasertherapie von Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration  
(AMD)**

**Stand Oktober 2018**

November 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 geographischer 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.) bei Patienten mit beidseitiger intermediärer AMD an je einem Studienaue erprobt (LEAD-Laser Intervention in Early Age-Related Macular Degeneration Study; Clinical Trials Identifier NCT01790802; [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)). Die Teilnehmer wurden entweder behandelt (Behandlungsarm) oder nur beobachtet (Kontrollarm) und über drei Jahre

November 2018

---

nachverfolgt. Im Behandlungsarm wurden alle sechs Monate am Rand der Makula (entlang der Gefäßbögen) insgesamt nicht mehr als 15 Laserherde appliziert (Testherde und 12 Behandlungsherde). Die Auswahl der Teilnehmer der Studie basierte nicht nur auf morphologischen 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-kontrollierten 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.

November 2018

---

2. Endpunktbestimmung:

In der LEAD-Studie wurde sowohl die neovaskuläre als auch atrophe späte AMD als Endpunkt gewertet. In allen vorhergehenden Laserstudien ist primäre 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 geographischer Atrophie, hier als „nascent geographic atrophy“ bezeichnet). Jedoch zeigte sich auch, dass behandelte Teilnehmer mit sogenannten 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 zehn Patienten (6,8%) der Behandlungsgruppe kam es zu insgesamt elf 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.

November 2018

---

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 geographischer 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.

**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

November 2018

---

**Literaturangaben:**

1. (2017) Stellungnahme des BVA, der DOG und der RG zur Lasertherapie von Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) : Stand August 2017. *Ophthalmologie* 114: 1008-1014.
2. Guymer RH, Wu Z, Hodgson LA, Caruso E, Brassington KH, et al. (2018) Sub-Threshold Nanosecond Laser Intervention in Age-Related Macular Degeneration: The LEAD Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology*.
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.

## Anhang – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte

### Ergänzende Stellungnahme zur Lasertherapie von Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche 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 Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte
Bertram, Prof. Dr. med. Bernd	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja  Berufsverband der Augenärzte (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft	Nein	freiberuflicher Augenarzt	Nein

## Anhang – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte

### Ergänzende Stellungnahme zur Lasertherapie von Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Finger, Prof. Dr. med. Robert	Ja Opthea, Retina Implant, Santen, Novartis, Bayer, Santhera, Almira	Ja Bayer, Ellex	Ja Novartis	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Nein	Ja Universitätsklinikum Bonn	Nein
Framme, Prof. Dr. med. Carsten	Ja Bayer, Zeiss; in Advisory Boards für Novartis und Allergan	Ja Novartis, Bayer, Allergan, Zeiss, Heidelberg Engineering, Medupdate	Ja Novartis	Nein	Nein	Nein	Ja Berufsverband der Augenärzte (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Nein	Med. Hochschule Hannover	Nein
Hoerauf, Prof. Dr. med. Hans	Ja Bayer, Alimera, Alcon/Npvarios, Thrombogenics, Allergan	Ja Bayer, Heidelberg Engineering, Alimera, Alcon/Novartis, TheaPharma, Thrombogenics, Allregan	Ja Bayer, Heidelberg Engineering, Carl Zeiss Meditec, Roche/Genentech, Ophthotech, Lutronic, Regeneron, Boehringer	Nein	Ja Aktien: BASF, Bayer, Amgen, 3M, Johnson&Johnson, Roche, Siemens, Medtronic, Novartis, Merck, Glaxo Smith Kline	Nein	Ja Mitglied Geschäftsführendes Präsidium Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Vorstandsmitglied Berufsverband der Augenärzte (BVA)	Nein	Universitätsmedizin Göttingen	Nein
Holz, Prof. Dr. med. Frank G.	Ja Acucela, Allergan, Apellis, Bayer, Genentech/Roche, Geuder, Graybug,	Ja Acucela, Allergan, Apellis, Bayer, Formycon, Genentech/Roche, Geuder	Ja Acucela, Allergan, Bayer, Centervue, Genentech/Roche, Heidelberg	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der	Nein	Universitätsklinikum Bonn	Nein



## Anhang – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte

### Ergänzende Stellungnahme zur Lasertherapie von Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

	Heidelberg Engineering, Lin BioScience, Novartis, Pixium Vision, Zeiss	Graybug, Heidelberg Engineering, Lin BioScience, NightStar, Novartis, Zeiss	Engineering, Optos, Zeiss				Augenärzte (BVA), EURETINA, Retinologische Gesellschaft			
Pauleikhoff, Prof. Dr. med. Daniel	Ja Novartis, Bayer, Heidelberg Engineering	Nein	Ja Novartis, Bayer	Nein	Nein	Nein	Ja Berufsverband der Augenärzte (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft	Nein	selbstständig	Nein