

## **5 Diskussion**

### **5.1 Allgemeines**

Die Zulassungsstudien für die PDT mit Verteporfin [14] [16] haben primär einen Wirkungsnachweis der PDT bei subfovealen überwiegend klassischen CNV bei AMD und bei subfovealen CNV bei Myopie im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe gezeigt. Das primäre Studienkriterium war die Frage, ob eine moderate Visusverschlechterung von 3 (1,5 bei den CNV bei Myopie) oder mehr ETDRS-Linien nach einer mehrfach durchgeführten PDT-Behandlung der CNV weniger häufig auftritt als in der Placebogruppe.

In der vorliegenden Untersuchung wurden über diese Untergruppe hinaus alle CNV-Formen (klassisch, minimal klassisch und okkult) sowohl bei subfovealer als auch bei juxta- und extrafovealer Lage untersucht. Es wurden nicht nur CNV bei AMD behandelt und untersucht, sondern auch CNV bei Ursachen wie Myopie, post-entzündlicher oder idiopathischer Genese auf verschiedene funktionelle Kriterien und potentielle Einflussfaktoren sowie Nebenwirkungen hin ausgewertet.

#### **5.1.1 CNV bei AMD**

##### **5.1.1.1 Subfoveale überwiegend klassische CNV bei AMD**

In der TAP-Studie konnte nach 1 und 2 Jahren bei den  $\geq 50\%$  klassischen CNV bei AMD ein moderater Visusverlust ( $\geq 3$  Zeilen) in 67% bzw. 59% der Fälle vermieden werden [14] [45]. Unsere Ergebnisse sind für diese Untergruppe mit 62,2% nach dem ersten Jahr gut vergleichbar. Betrachtet man den mittleren Visusverlauf, so zeigt sich in unserer Studie ein Verlust von im Mittel -1,9 und -2,9 Linien nach 1 und 2 Jahren und in der TAP-Studie von -2,4 Linien nach 2 Jahren. Interessanter Weise wurden, um dieses Ergebnis zu erreichen, im ersten Jahr im Mittel nur 2,5 Behandlungen durchgeführt, wogegen in der TAP-Studie im Mittel 3,8 Behandlungen benötigt wurden. Eine Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass in unserem Patientengut 1 Jahr nach Therapiebeginn bereits bei 58,5 % der Augen keine Leckage mehr vorhanden war, in der TAP-Studie dagegen nur in 19%. Dies mag an der unterschiedlichen Patientenpopulation liegen, obwohl viele Basismerkmale wie Patientenalter, Ausgangsvisus, CNV-Größe etc. sehr ähnlich verteilt waren. Im Gegensatz zur TAP-Analyse, die sich auf maximal 2 Jahre bezieht und durch eine offene, nicht kontrollierte Ergänzungsstudie [44] auch 3-Jahres-Daten liefert, stabilisierte sich in unserem Patientengut der Visus in diesem Zeitraum nicht, sondern es

kam auch ohne Progression der CNV zu einem weiteren signifikanten Abfall des Visus nach dem zweiten und dritten Jahr. Dagegen war der Anteil von Patienten mit einer Visusverbesserung von  $\geq 1$  Linie in unserer Untersuchung mit 28,6% und 20,8 % (entsprechend 1 und 2 Jahren) deutlich höher als in der TAP-Studie mit 15 % nach 2 Jahren.

Trotz dieser Unterschiede lässt sich auf Grund der hier dargestellten Ergebnisse feststellen, dass im klinischen Alltag eine ähnliche Wirksamkeit der PDT wie in den kontrollierten Zulassungsstudien besteht, auch wenn natürlich die Untersuchungen wegen ihres differierenden Studiendesigns und der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht direkt vergleichbar sind. Diese Beobachtung wird auch von kürzlich erschienenen Publikationen mit ähnlichen Ergebnissen unterstützt [35] [38].

#### 5.1.1.2 Subfoveale versus juxta/extrafoveale überwiegend klassische CNV bei AMD

Eine Erweiterung der Analyse auf die Gruppe der überwiegend klassischen juxta/extrafoveal gelegenen CNV ergibt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der funktionellen Ergebnisse. Es zeigt sich bezüglich aller funktionellen Kriterien ein besseres Resultat, wenn die CNV nicht subfoveal liegt. Während bei subfovealer CNV-Lage in jedem Jahr ein hoch signifikanter Visusabfall ( $-2,0 \pm 3,4$  Linien im ersten Jahr) auftritt, ist die Visusänderung bei den juxta/extrafovealen CNV deutlich geringer (im Mittel  $+0,3 \pm 2,9$  Linien im ersten Jahr) und gegenüber dem Ausgangsbefund nicht signifikant unterschiedlich. Nach 3 Jahren resultiert ein signifikanter ( $p=0,001$ ) Verlust von im Mittel  $4 \pm 2,5$  Linien bei den subfovealen und ein nicht signifikanter Anstieg von  $0,4 \pm 5,2$  Linien bei den juxta/extrafovealen CNV, was bedeutet dass in dieser Gruppe der Visus tatsächlich stabil bleibt. Nach 2 und 3 Jahren konnte jeweils noch bei über 80% (88,9% und 80,1%) eine moderate Visusverschlechterung vermieden werden, bei über der Hälfte der Augen sogar eine Visusverbesserung (55,6% nach 2 Jahren) festgestellt werden. Es zeigt sich bei der Analyse der Einflussfaktoren (s.u.) ebenso, dass bei nicht subfovealer Lage der CNV signifikant häufiger bessere funktionelle Ergebnisse erzielt werden.

Obwohl die entsprechenden Patientenzahlen klein sind, ist dieses Ergebnis plausibel und wird durch Berichte über die Behandlung einzelner juxta- oder extrafovealer CNV [183] [184] [75] [55] bei anderen Diagnosen als AMD gestützt. Bei der AMD gibt es eine retrospektive Analyse [42], die unsere Daten bestätigt. Der Grund für den besseren

Verlauf liegt wahrscheinlich in der Tatsache, dass die PDT generell nach 1 oder 2 Jahren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu einer inaktiven Vernarbung der CNV mit Stabilisierung führt. Bei juxta/extrafovealer Lage der CNV ist primär das Zentrum der Fovea noch nicht von der CNV betroffen, jedoch reicht die Exsudation und das Ödem oft schon nach zentral und ruft Symptome hervor, ohne dass das funktionelle Zentrum anatomisch in die CNV involviert ist. Gelingt es nun mittels der PDT die CNV zu begrenzen und auszutrocknen, geht die Exsudation zurück und die resultierende Narbe liegt außerhalb des Fixationszentrum, welches somit nur minimale Destruktion erfahren hat. Da die juxta/extrafovealen CNV nicht häufiger als die subfovealen CNV rezidivieren (19,2% vs 17 % nach 1 Jahr), kann dieser Effekt auch über 3 Jahre beibehalten werden. Essenziell scheint allerdings, dass das Wachstum der CNV vor der Ausdehnung unter das Zentrum der Fovea gestoppt werden kann, da sonst eine starke Sehverschlechterung möglich ist. Dies zeigte eine gerade zur Publikation eingereichte Arbeit [73] in der eine starke Sehverschlechterung 24 Monate nach PDT bei extrafovealen CNV mit der subfovealen Extension der CNV assoziiert ist.

Der Vergleich der hier mit der PDT erzielten Ergebnisse mit historischen Daten des natürlichen Verlaufs und denen anderer Therapieformen zeigt einen Vorteil der PDT gegenüber der Nichtbehandlung und der Laserkoagulation. Die MPS-Studien [11] [3] haben bei juxta- und extrafovealen CNV einen klaren Vorteil der thermischen Laserkoagulation gegenüber der Nichtbehandlung gezeigt. Nach Laserkoagulation trat bei 37% der Fälle eine starke Sehverschlechterung von  $\geq 6$  Linien innerhalb von 3 Jahren auf [6]. Im Verlauf von 5 Jahren trat bei extrafovealen CNV im Mittel ein Visusabfall von 7 Linien auf [7]. Im Vergleich hierzu war eine starke Visusverschlechterung nach PDT nach 1 Jahr in keinem Fall und nach 2 Jahren in 11% festzustellen und selbst bei der Behandlung der subfovealen CNV war mit 20,8% weniger häufig ein starker Visusabfall zu verzeichnen. Extrafoveale CNV hatten 2 Jahre nach PDT im Mittel  $3 \pm 2,7$  Linien gewonnen, wogegen bei juxta- bzw. subfovealer Lage jeweils ein Verlust von im Mittel 1,2 bzw. 2,9 Linien bestand.

Weitere mögliche Ursachen für den besseren funktionellen Verlauf der juxta/extrafovealen CNV können die im Vergleich zu den subfovealen CNV differierenden Ausgangsbefunde sein. So bestehen in unserem Patientengut bei den juxta/extrafovealen CNV mit einer kleineren CNV-Fläche, kleinerem CNV-Durchmesser und kürzerer Symptombdauer signifikante Unterschiede zu den subfovealen CNV. Auch dieses Merkmal übt zumindest teilweise einen signifikanten Einfluss auf das funktionelle

Ergebnis aus. Die CNV in Augen mit einer Visustabilisierung nach 1 Jahr sind mit 4,5 mm<sup>2</sup> deutlich kleiner als in den Augen bei denen keine Stabilisierung erreicht werden konnte (5,3 mm<sup>2</sup>). Aus kürzlich publizierten, retrospektiven explorativen Untersuchungen der Ergebnisse der TAP- und VIP-Studie [43] ist bekannt, dass kleine CNV einen signifikant besseren Visusverlauf zeigen als große Gefäßmembranen.

Die kürzere Symptombdauer ist Indiz für eine geringere, bereits vor Therapiebeginn stattgefundene, irreversible morphologische Schädigung. Es liegen somit bei den juxta/extrafovealen CNV bestimmte Ausgangsbefunde in einer prognostisch günstigeren Ausprägung vor als bei den subfovealen CNV, was eine weitere Erklärung für den besseren Verlauf ist.

#### 5.1.1.3 Alle CNV bei AMD

Es wurde nicht nur die Wirksamkeit der PDT bei überwiegend klassischen (subfovealen) CNV betrachtet, sondern auch Patienten mit minimal klassischer oder okkulten CNV in die Analyse eingeschlossen und die funktionellen Verläufe wie auch potenzielle Einflussgrößen analysiert.

Durch diese zusätzlichen Patienten verändern sich die Ausgangsbefunde qualitativ nicht wesentlich, die Zahl der untersuchten Augen zum 2- und 3-Jahres-Zeitpunkt und in den Untergruppen steigt aber an, so dass auch hier eine Analyse der Einflussfaktoren möglich wird.

Betrachtet man alle CNV unabhängig von der Läsionsart (klassisch, minimal klassisch oder okkult), so zeigt sich im Mittel ein Visusabfall von -1,8, -2,5 und -3,3 (entsprechend 1, 2 und 3 Jahren), der zwar von Jahr zu Jahr signifikant ist, aber etwas geringer ausfällt als bei der Gruppe der  $\geq 50\%$  klassischen subfovealen CNV. Bezüglich des Visusanstiegs zeigt sich auch nach 2 und 3 Jahren noch ein höherer Prozentsatz (21,8% und 17,1%) an Augen mit einer Visusverbesserung von  $\geq 1$  Linie als bei der TAP- oder VIP-Studie (15,5%). Die 2-Jahres-Ergebnisse der VIP-Studie zeigen einen Effekt der belegt, dass auch bei ausgewählten subfovealen okkulten CNV, die einen Visus von unter 20/40 oder eine Läsionsfläche von kleiner als 4 DA und eine Krankheitsprogression aufweisen, ein signifikanter Vorteil gegenüber der Placebogruppe besteht [20] [17]. Weiterhin konnte durch explorative Analysen der gepoolten Daten aus der TAP- und VIP-Studie [43] auch ein Effekt der PDT bei kleineren minimal klassischen subfovealen CNV bestätigt werden. Da in unserem Patientenkollektiv vor Behandlung die mittlere

CNV Größe 2 DA (alle) bzw. 2,2 DA (subfoveale CNV) betrug und der Median des Ausgangsvisus 20/100 war, sind die ähnlichen Ergebnisse erklärbar.

Unabhängig von der Läsionszusammensetzung zeigt sich der signifikante Vorteil einer nicht subfovealen CNV-Lage für die funktionellen Endergebnisse auch bei der Betrachtung aller CNV bei AMD.

Hinsichtlich der CNV-Form zeigt sich bei der Betrachtung der verschiedenen Läsionszusammensetzungen ein mittlerer Visusverlust nach 1 Jahr von im Mittel  $-2,0$ ,  $-2,4$  und  $-1,6$  Linien für entsprechend okkulte, minimal klassische und klassische CNV. Dieser Unterschied ist nicht signifikant, deutet aber ähnliche Ergebnisse an wie sie bereits in der TAP- und VIP-Studie [14] [20] diskutiert wurden, wonach die minimal klassischen CNV gegenüber der Nichtbehandlung den schlechtesten Verlauf aufweisen. Grund hierfür ist möglicherweise eine besondere Patientenselektion. Da okkulte CNV häufig auch im natürlichen Verlauf lange ohne Visusverschlechterung persistieren können und die Konversion von okkult zu klassisch als Änderung der Aktivität und Aggressivität der CNV angesehen [48] wird, sind bei der Behandlung der minimal klassischen CNV mit Krankheitsprogression die CNV-Untergruppe mit dem stärksten Wachstumsschub oder -potential behandelt und analysiert worden.

#### 5.1.1.4 Einflussfaktoren

Die Analyse der Einflussfaktoren zeigt unterschiedliche Ergebnisse je nach dem, welche funktionellen Kriterien und Nachbeobachtungszeiten betrachtet werden.

Als ein wesentlicher statistisch signifikanter Einflussfaktor sowohl auf den mittleren Visusverlauf nach 1, 2 und 3 Jahren als auch den Anteil an Patienten mit einer Visusverbesserung von  $\geq 1$  Linie nach 1 Jahr, sowie den Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung von weniger als 3 Linien nach 2 und 3 Jahren konnte das Patientenalter bei Therapiebeginn identifiziert werden. Je älter die Patienten sind, desto schlechter ist das funktionelle Endergebnis. Dieser Einfluss besteht für alle untersuchten funktionellen Merkmale. Mögliche Ursache ist das verminderte Regenerationspotenzial des gealterten RPE und der Aderhaut. Ein höheres Lebensalter birgt per se ein höheres Risiko für das Auftreten von Vorstufen der exsudativen AMD, was ganz wesentlich auf Alterungsprozesse im RPE, der Bruch'schen Membran und der Choriokapillaris zurückgeht [131]. Degenerative Veränderungen sind somit im höherem Alter häufiger anzutreffen und nehmen mit zunehmenden Alter auch bei Gesunden zu [147] [145]. Diese Veränderungen können das Regenerationspotential nach primärer erfolgreicher

PDT mit Okklusion der CNV vermindern. Bei Patienten mit CNV bei Myopie konnte beispielsweise gezeigt werden, dass jüngere Patienten nach PDT, wie auch im natürlichen Verlauf, eine wesentlich bessere Visusprognose als ältere haben [172] [103] [60]. Die Ergebnisse nach Behandlung von ebenfalls wesentlich jüngeren Patienten mit post-entzündlichen oder idiopathischen CNV sind, wie in dieser Arbeit und auch in anderen Publikationen [169] [141] [183] dargelegt, deutlich besser als bei CNV auf Grund einer AMD. Dies ist ebenfalls ein Indiz für den Einfluss des Alters. Histologisch konnte gezeigt werden, dass gerade bei jungen Patienten die CNV sehr gut abgrenzbar sind und häufig eine Ummantelung der CNV durch eine RPE-Duplikatur stattfindet [102]. Dies wiederum deutet auf das hohe Potenzial des „jungen“ RPE hin, dem Wachstum der CNV entgegen zu wirken und die Läsion zu begrenzen [29].

Der Einfluss der Läsionsbeschaffenheit, der in den PDT-Zulassungsstudien als wesentlicher Faktor für die Wirksamkeit gegenüber Plazebo beschrieben wurde, ist in der hier dargestellten Analyse zwar vorhanden, konnte aber nicht in diesem Ausmaß bestätigt werden. Die Läsionszusammensetzung ist in einzelnen Analysen ein signifikanter Einflussfaktor. So besteht bei einer kleineren Fläche des klassischen Anteils der CNV ein signifikant besserer mittlerer Visusverlauf nach 2 Jahren. Ebenso ist bei den klassischen CNV gegenüber den minimal klassischen oder okkulten CNV nach 2 Jahren signifikant häufiger ein Visusanstieg  $\geq 1$  Linien aufgetreten. Dies entspricht im Wesentlichen auch den Ergebnissen der TAP- und VIP-Studie, die die Wirksamkeit der PDT bei klassischen CNV im Vergleich zu minimal klassischen CNV jeweils gegenüber der Plazebogruppe untersucht haben und somit die größte Wirksamkeit der PDT bei rein klassischen CNV gefunden haben. Dies bedeutet aber nur, dass die rein klassischen CNV den größten Vorteil gegenüber der Nichtbehandlung haben, und sagt nichts über Einflussfaktoren für einen besonders günstigen Visusverlauf nach PDT aus. Die hier präsentierten Daten zeigen aber unabhängig vom Vergleich zu einer Plazebogruppe, dass ein hoher klassischer Anteil bzw. die überwiegend klassische Zusammensetzung der CNV ein positiver Faktor hinsichtlich des mittleren Visusverlaufs darstellt.

Auch die Größe der CNV ist teilweise ein Einflussfaktor, der das funktionelle Ergebnis mitbestimmt. So konnte in dieser Analyse ein Vorteil für kleinere Läsionen bei verschiedenen funktionellen Kriterien gefunden werden. So besteht hinsichtlich des mittleren Visusverlaufs nach 2 Jahren (Spotgröße, Läsionsgröße), des Anteils von Patienten mit einer Visusverbesserung  $\geq 1$  Linie nach 1 und 2 Jahren (Läsionsfläche) und des Anteils von Patienten, bei denen eine moderate Visusverschlechterung von  $\geq 3$

Linien nach 2 Jahren vermieden werden konnte (Fläche der Gesamtläsion und Fläche des klassischen Anteils), ein signifikanter Vorteil für kleinere Läsionen. Diese Ergebnisse werden von der explorativen Analyse der TAP- und VIP-Ergebnisse bestätigt, die einen, wenn gleich auch stärkeren, Einfluss der Läsionsgröße nach Dichotomisierung in größer oder kleiner 4 DA für den funktionellen Verlauf gezeigt hat [43]. Ebenso wurde für die okkulten und minimal klassischen CNV gezeigt, dass nur bei kleineren Läsionen unter 4 DA ein positiver Verlauf besteht. Dass der Einfluss der CNV-Größe in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv zwar vorhanden, aber nicht so stark ausgeprägt ist, kann daran liegen, dass die CNV-Größe bei Erstbehandlung im Mittel 2 DA (Median 1,3) betrug, während in der TAP-Studie bei 62,7% der Patienten die CNV eine Fläche von mehr als 3 DA aufwies, was auf eine andere Verteilung dieser Ausgangsbefunde und der Prognose hinweist.

Ein wesentlich bedeutsamerer Einflussfaktor allerdings ist die Läsionslage. Wie bereits bei der vergleichenden Analyse der subfovealen versus juxta/extrafovealen CNV konnte sowohl bei der Untergruppe der überwiegend klassischen als auch beim Gesamtkollektiv der AMD-Patienten die nicht subfoveale CNV-Lage als wichtigster Einflussfaktor für ein gutes funktionelles Ergebnis identifiziert werden. Außer beim Kriterium starke Visusverschlechterung von mehr als 6 Linien besteht hinsichtlich aller anderen untersuchten funktionellen Parameter nach 1 und 2 Jahren ein signifikanter Vorteil, wenn die CNV nicht subfoveal liegen. Teilweise besteht ein zusätzlicher Vorteil der extrafovealen gegenüber der juxtafovealen Lage, was aber nicht für alle Kriterien zutrifft und durch die kleinere Patientenanzahl in den Untergruppen bedingt sein kann.

Neben den genannten Einflussfaktoren zeigen sich für andere Merkmale wie Ausgangsvisus, Symptombdauer, Linsenstatus oder das Vorhandensein von Grunderkrankungen (Diabetes oder Hypertonus) ebenfalls bei einzelnen funktionellen Kriterien signifikante Zusammenhänge. Meist besteht ein plausibler Zusammenhang, z.B. dass bei längerer Symptombdauer oder gleichzeitig bestehenden Grunderkrankungen ein schlechteres Ergebnis zu finden ist. So ist auch ein guter Ausgangsvisus mit einem höheren Prozentsatz an starken Visusverschlechterungen von 6 oder mehr Linien verbunden. Dies ist erklärbar, da bei einem guten Visus das Verlustpotenzial entsprechend größer ist als bei einem bereits schon schlechten Visus, von dem aus nicht mehr so viel verloren werden kann. Insgesamt sind dies jedoch nur Tendenzen, und es kann im Gegensatz zu den anderen klaren Einflussfaktoren wie

Alter, Läsionslage, CNV-Größe und CNV-Zusammensetzung die Bedeutung dieser Ausgangsbefunde für den funktionellen Verlauf nicht eindeutig bestimmt werden.

#### 5.1.1.5 Nebenwirkungen und Komplikationen

Es traten selten Nebenwirkungen auf. Am häufigsten war der Rückenschmerz während der Infusion, der in den verschiedenen Publikationen [71] in einer ähnlichen Häufigkeit angegeben wird. Die Ursache des Rückenschmerzes ist nicht ganz geklärt. Bei anderen Medikamenten mit liposomaler Formulation treten ähnliche Symptome auf, so dass die liposomale Verkapselung möglicherweise eine wesentliche Rolle spielt [71], da ähnliche Symptome auch bei anderen liposomal zubereiteten Arzneimitteln (z.B. Amphotericin oder Daunorubicin) beschrieben wurden. Diese Nebenwirkung ist unangenehm, hat aber nur in ganz seltenen Fällen den Abbruch der Behandlung zur Folge.

Probleme mit der Infusion und eine Photosensibilisierung sind in vorgestellten Untersuchung im Gegensatz zu den publizierten Daten aus den Phase-II und -III-Studien nicht aufgetreten. Ein Grund ist sicherlich die besondere Vorsicht beim Umgang mit dem intravenösen Zugang und die konsequente Aufklärung und Ermahnung der Patienten, die Haut vor Sonnenlicht zu schützen.

Durch die vorliegende Untersuchung wurden zwei weitere, bisher kaum beachtete, Nebenwirkungen festgestellt. Zum einen tritt nach der PDT eine Veränderung im RPE auf, die zu einem angiographisch sichtbaren Fensterdefekt führt. Diese morphologische Veränderung ist bisher nur in Einzelfällen bei jüngeren Patienten nach PDT [182] [137] beschrieben worden. Die funktionelle Bedeutung dieser Veränderung ist zur Zeit nicht klar, und zur möglichen Ursache gibt es verschiedene Hypothesen. Zum einen ist ein reiner Fensterdefekt möglich. Denkbar ist auch eine sekundäre Atrophie des RPE, da aus ICG-Studien und histologischen Untersuchungen [112] [154] bekannt ist, dass durch die PDT ein, wenn auch geringer, Schaden in der Choriokapillaris entsteht, der wiederum im Lauf der Zeit eine sekundäre RPE-Atrophie auslösen kann. Ebenfalls diskutiert werden hormonelle Faktoren [137]. Eine weitere, bisher nicht bekannte bzw. untersuchte, Besonderheit nach der PDT ist das Auftreten von Rezidiven. Der Wirkmechanismus der PDT bedingt bei den klinisch angewandten Dosierungen zunächst eine Okklusion der CNV, und im Verlauf von etwa 6 Wochen tritt häufig eine Re-Perfusion der CNV auf, die dann weitere Behandlungen erforderlich macht [112]. Die hier vorgestellten Daten zeigen aber, dass ähnlich wie bei der Laserkoagulation auch tatsächliche Rezidive nach primärer Remission und stabilem angiographischem Befund

auftreten können. Die Häufigkeit liegt zwischen 17% (1 Jahr) und 34% (3 Jahre) und somit in der selben Größenordnung wie bei anderen Therapieformen auch [68] [4] [74]. Somit scheint bei allen Behandlungen der CNV eine gewisse Rezidivrate unvermeidlich. Die PDT bietet aber zur Zeit im Vergleich zu allen anderen Methoden den schonendsten und nebenwirkungsärmsten Ansatz zur erneuten Behandlung. Die Behandlung der Rezidive zeigt ähnliche Ergebnisse wie die Behandlung primärer CNV [69].

#### 5.1.1.6 Zwischenresumee CNV bei AMD

Zusammenfassend kann für die Behandlung von CNV bei AMD festgehalten werden:

Die PDT mit Verteporfin stellt eine wirksame Methode dar, um die Exsudation und Leckage bei allen Läsionsformen der CNV, unabhängig davon, ob okkult, minimal klassisch oder überwiegend klassisch, zu reduzieren bzw. zu stoppen. Es ist in der Mehrzahl der Fälle möglich eine moderate Sehverschlechterung von 3 oder mehr Linien zu vermeiden. Als besonders günstiger Einflussfaktor, der signifikant bessere funktionelle Ergebnisse im Verlauf zeigt, konnte die nicht subfoveale Lage der CNV identifiziert werden. In diesen Fällen kann eine tatsächliche Stabilisierung im Gegensatz zu den subfovealen CNV ohne Visusverlust über 3 Jahre erreicht werden. Als wichtigste signifikante Einflussfaktoren für bessere funktionelle Ergebnisse konnte neben der Läsionslage das Patientenalter indentifiziert werden. Bei zunehmender Läsionsgröße ist die Prognose ungünstiger, und die Läsionszusammensetzung hat einen Einfluss dahin gehend, dass mit steigendem klassischem Anteil die Prognose für den Visusverlauf besser wird. Die PDT stellt sich als ein nebenwirkungs- und komplikationsarmes Verfahren dar, allerdings treten Rezidive in einer bei den anderen Therapieoptionen der exsudativen Makulopathie vergleichbaren Häufigkeit auf, sind aber gut therapierbar. Veränderungen im RPE können relativ häufig beobachtet werden sind aber funktionell von untergeordneter Bedeutung.

### 5.1.2.CNV bei Myopie

#### 5.1.2.1 Alle CNV bei Myopie

Bei der Gesamtgruppe der Patienten mit CNV bei Myopie zeigt sich ebenfalls ein Ansprechen auf die PDT mit einem Austrocknen der CNV. Der mittlere Visusverlust fällt mit  $-1,2$  bzw.  $-0,7$  Linien nach 1 und 2 Jahren geringer aus als bei den AMD-Patienten. Im Vergleich dazu sind die 2-Jahres-Ergebnisse für myope Patienten aus der VIP-Studie [24] mit  $+0,2$  Linien etwas besser. In beiden Fällen besteht aber nach 2 Jahren keine signifikante Änderung zum Ausgangsvisus. Dies bedeutet, dass der Visus über 1 und 2 Jahre konstant gehalten werden konnte. Die Rate an Visusverbesserungen von  $\geq 1$  Linie ist nach zwei Jahren mit 42,9% in dieser Untersuchung und mit 40% in der VIP-Studie praktisch identisch, wenn gleich bei den Patienten aus der VIP-Studie nach dem ersten Jahr nur in 32% eine Visusverbesserung bestand und in der vorliegenden Untersuchung bei 41,9%. Die in 93,9 % der Fälle eingetretene Stabilisierung (Vermeidung einer Verschlechterung von 3 oder mehr Linien) wurde bereits im ersten Jahr erreicht, und danach konnte dieses funktionelle Niveau gehalten werden. Dies zeigt auch die geringe Rezidivrate von 14% über 2 Jahre und die im zweiten Jahr geringere Anzahl von zusätzlich erforderlichen PDT-Behandlungen (Mittel  $0,8 \pm 1,4$ ).

Bezüglich der wichtigsten baseline-Werte wie Geschlecht, Begleiterkrankungen sowie CNV-Form und -Größe, wiesen die Patientekollektive (VIP und die vorliegende Untersuchung) kaum Unterschiede auf und waren gut vergleichbar.

#### 5.1.2.2 CNV bei Myopie mit/ohne AMD-Zeichen

Der wesentliche Unterschied der VIP-Studie ist vor allem bei den Eingangsbefunden zu finden, da hier nur Augen mit einem Visus von mindestens 20/100 eingeschlossen wurden und Patienten mit myopen Veränderungen, die ebenfalls Zeichen einer AMD (Drusen, RPE-Veränderungen) aufwiesen, nicht eingeschlossen wurden. Ebenfalls unterschiedlich war die Altersverteilung mit im Mittel 51 Jahren (VIP) und 65 Jahren in dieser hier vorgestellten Untersuchung. Das höhere Alter in diesem Studienkollektiv rührt daher, dass myope Patienten mit zusätzlichen klinischen Zeichen einer AMD ebenso behandelt und analysiert wurden. Die Gegenüberstellung der myopen CNV mit und ohne AMD-Zeichen zeigt jedoch bei den wichtigsten Ausgangsmerkmalen keine differierenden Befunde. Lediglich das Alter ist in der Gruppe mit AMD-Veränderungen signifikant höher. Bei den funktionellen Ergebnissen zeigt sich, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht und der mittlere Visusverlauf, wie auch die

anderen untersuchten funktionellen Kriterien, denen der Gesamtgruppe der Augen mit CNV bei Myopie gleichen. Es zeigt sich z.B. nach zwei Jahren eine mittlere Visusänderung von  $-0,7 \pm 3,8$  Linien (mit AMD-Zeichen) bzw.  $-0,6 \pm 3,0$  Linien (ohne AMD-Zeichen). Ähnliche Zusammenhänge konnten in einer Untersuchung über den natürlichen Verlauf bei Patienten mit CNV bei Myopie und einem Alter von über 50 Jahren gefunden werden [172]. So bestanden bei 32 % der Augen mit Drusen zusätzliche AMD-Veränderungen, die jedoch nicht mit einem schlechteren Verlauf oder einer größeren CNV-Fläche assoziiert waren. Beim Vorliegen einer Myopie kann also unabhängig von gleichzeitig zusätzlichen bestehenden Altersveränderungen mit ähnlichen funktionellen Ergebnissen wie beim alleinigen Vorliegen einer myopen CNV ausgegangen werden. Nach 1 und 2 Jahren besteht keine signifikante Änderung des mittleren Visus im Vergleich zum Ausgangsvisus. Die Ergebnisse sind allerdings, wie schon bei der Gesamtgruppe der Augen mit CNV bei Myopie, etwas schlechter als in der VIP-Studie. Die Ursache liegt zum Teil in der unterschiedlichen Altersverteilung.

#### 5.1.2.3 Einflussfaktoren

Das Patientenalter konnte zwar nicht als signifikanter Einflussfaktor für die Gruppe der CNV bei Myopie identifiziert werden, bei allen anderen- in dieser Studie untersuchten-Patientengruppen war das Alter aber einer der wichtigsten Einflussfaktoren. Ebenso wurde von anderen Arbeitsgruppen gezeigt, dass das funktionelle Ergebnis nach PDT bei myopen Patienten mit CNV vom Alter beeinflusst wird. Eine Publikation aus dem Jahre 2003 zeigt einen deutlich schlechteren Visus 1 Jahr nach PDT bei myopen Patienten mit einem Alter von über 55 Jahren [119]. In einer anderen Studie wurden die myopen Patienten nach PDT in zwei Gruppen ( $>$  und  $<$  60 Jahre) analysiert und eine Visusverschlechterung von 3 oder mehr Linien trat bei den älteren Patienten in 50% der Fälle und bei den jüngeren nur in 8% der Fälle auf [103] [60]. Auch in der vorliegenden Arbeit besteht dieser Zusammenhang beispielsweise dahin gehend, dass die Patienten die keine Visusverbesserung erreicht haben, im Mittel 5 Jahre älter sind als die Patienten, bei denen eine Visusverbesserung zu verzeichnen war. Ein Unterschied zwischen den Studien besteht dabei jedoch in der statistischen Analyse. In der vorgestellten Arbeit wurde, im Gegensatz zu den zitierten Untersuchungen, das Alter als kontinuierliche und nicht als kategorielle Variable untersucht. Dies kann bei den geringen Fallzahlen, und der insgesamt homogeneren Altersverteilung in dieser Gruppe, ein Grund dafür sein, dass die vorhandenen Unterschiede nicht signifikant sind.

#### 5.1.2.4 Subfoveale versus juxta/extrafoveale CNV bei Myopie

Weiterhin konnte als positiver Einflussfaktor die Lage der CNV identifiziert werden.

So war zum 1-Jahres-Zeitpunkt der mittlere Visusverlauf bei subfovealen CNV signifikant schlechter ( $-1,8 \pm 3,3$  Linien) als bei juxta/extrafovealer Lage bei ( $+1,2 \pm 1,7$  Linien). Bei der Analyse der Einflussfaktoren ergibt sich eine signifikante ( $p = 0,022$ ) Abhängigkeit der Visusverbesserung von der Lage der CNV. So trat bei 83,3 % der CNV mit der juxta/extrafovealen Lage eine Verbesserung ein jedoch nur bei 32% der subfovealen CNV. Die extrafovealen CNV schneiden wiederum besser ab, als die juxtafovealen ( $p = 0,034$ ).

Das bedeutet, je weiter die CNV vom fovealen Zentrum entfernt ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für einen funktionell guten Verlauf mit Visusverbesserung. Die Zahl der benötigten Behandlungen ist bei den juxta/extrafovealen und subfovealen CNV mit im Mittel 2,2 gleich, und etwas geringer als bei der AMD. In 83,3% der Fälle ist angiographisch nach einem Jahr keine aktive Leckage nachzuweisen und in ca. 22% (1 Jahr) bzw. 14% (2 Jahre) entsteht ein behandlungsbedürftiges Rezidiv. Zusammengenommen zeigen diese Ergebnisse, dass extra- und subfoveale CNV bei Myopie gut behandelbar sind. Wenn es möglich ist, das CNV-Wachstum durch wenige Behandlungen vor dem Erreichen des fovealen Zentrums zu stoppen, kann ein guter Endvisus erreicht werden. Dieses Ergebnis wird von einem Fallbericht mit drei extrafovealen myopen CNV, die alle eine Visusverbesserung auch 3 Jahre nach der ersten PDT gezeigt hatten [75], bestätigt. Eine größere Serie, in der die Effektivität bei juxtafovealen CNV in einem chinesischen Patientenkollektiv untersucht wurde, kommt zu dem Schluss, dass juxtafoveale CNV, wegen der niedrigen Wiederbehandlungsrate und des guten Endvisus, eine erweiterte PDT-Indikation darstellen [104].

Selbst wenn die CNV erst nach dem Erreichen des fovealen Zentrums ausgetrocknet werden kann und eine Fibrose auftritt, kann dies bei myopen Augen mit einer relativ guten Funktion einhergehen [143].

#### 5.1.2.5 Nebenwirkungen und Komplikationen

Es konnten keine neuen, zusätzlichen, über die von der Behandlung der AMD hinausgehenden bekannten, Nebenwirkungen und Komplikationen beobachtet werden. Die Übelkeit nach der Infusion trat etwas häufiger als bei AMD Patienten auf, was jedoch

wegen der unterschiedlichen Fallzahlen und der niedrigen Frequenz dieser Nebenwirkung nicht abschließend bewertet werden kann.

Veränderungen im RPE, wie sie auch bei der AMD zu finden waren, sind bei den myopen Augen bereits im ersten Jahr zu einem Prozentsatz anzutreffen, der bei den AMD-Patienten erst im zweiten Jahr nach im Mittel deutlich mehr PDT-Behandlungen zu ermitteln ist. Hier besteht möglicherweise eine höhere Anfälligkeit des RPE [182] [137].

#### 5.1.2.6 Zwischenresumee CNV bei Myopie

Es zeigt sich eine gute Wirksamkeit der PDT bei der Behandlung von CNV auf Grund von hoher Myopie. Die erzielten Daten sind mit denen der VIP-Studie von der Größenordnung her vergleichbar, auch wenn Patienten mit einem schlechteren Ausgangsvisus (20/100) behandelt werden. Ebenfalls können Patienten, die neben den Veränderungen der Myopie auch typische Zeichen einer AMD (RPE-Defekte/Drusen) aufweisen, mit etwa gleichem Erfolg therapiert werden wie beim Vorliegen einer rein myopen CNV.

Als besondere Einflussfaktoren für einen günstigen Visusverlauf und ein gutes funktionelles Ergebnis nach 1 und 2 Jahren konnten das niedrigere Patientenalter bei Therapiebeginn und eine nicht subfoveale CNV-Lokalisation identifiziert werden. Je weiter die CNV initial vom fovealen Zentrum entfernt ist, desto besser ist der Visusverlauf.

Insgesamt sind die funktionellen Ergebnisse besser als bei der Behandlung von CNV bei AMD, und es werden weniger PDT-Behandlungen benötigt. Nachdem im ersten Jahr sehr schnell eine angiographisch stabile Situation erreicht wird, kann die Funktion auch im zweiten Jahr stabil gehalten werden. Die Zahl der Patienten mit einer Visusverbesserung ist ebenfalls deutlich höher als bei der Gruppe der CNV bei AMD. Wesentliche zusätzliche Nebenwirkungen und Komplikationen bestehen nicht.

### 5.1.3 CNV bei post-entzündlicher oder idiopathischer Genese

#### 5.1.3.1 Post-entzündliche CNV

Bei der Behandlung der post-entzündlichen CNV zeigt sich wiederum ein deutlich besseres Resultat als bei der Behandlung von AMD- oder Myopie-bedingten CNV. Auch nach 3 Jahren besteht im Mittel eine deutliche Verbesserung des mittleren Visus um  $+0,9 \pm 2,9$  Linien. Nach dem ersten und zweiten Jahr fällt der Visusanstieg mit  $+1,9 \pm 3,6$  und  $1,4 \pm 3,0$  Linie noch deutlicher aus und ist zu Beginn der Behandlung auch statistisch signifikant. Insgesamt sind in 3 Jahren im Mittel nur 2,5 Behandlungen notwendig, was andeutet, dass in den meisten Fällen mit ein oder zwei PDT ein angiographisch stabiler Befund erreicht werden kann. Die Ergebnisse sind deutlich besser als bei der Myopie. Auffällig ist auch der hohe Anteil an Visusverbesserungen von 60% nach 3 Jahren.

Die CNV bei post-entzündlicher Genese zeigt unbehandelt zwar auch eine deutliche Visusverschlechterung, allerdings besteht eine bessere Prognose als beispielsweise für CNV bei AMD. Somit kann dieser bessere natürliche Verlauf ein Zeichen für die geringere Aggressivität der CNV oder aber für das bessere Regenerationspotenzial des RPE sein. Zwar war in über 96% der Fälle nach 2 Jahren angiographisch keine Leckage mehr feststellbar, allerdings auch bei 84% eine sichtbare Veränderung des RPE aufgetreten. Dies kann auf eine stärkere Mitreaktion des RPE hindeuten. Ähnlich wie im natürlichen Verlauf kommt es nach Sistieren der Exsudation aus der CNV bei der Gruppe der post-entzündlichen CNV zu einer Pigmentierung der fibrosierten CNV durch proliferierendes RPE am Rande der CNV. Es bildet sich schon bei bestehender CNV durch eine RPE-Duplikatur eine Art Mantel um die Gefäßmembran [170] [29]. Dieser Prozess scheint durch die PDT zumindest nicht negativ, unter Umständen aber auch positiv, beeinflusst zu sein. Es ist bekannt, dass nach der PDT Wachstumsfaktoren, unter anderem auch PEDF [157] und Entzündungsmediatoren [78], verstärkt ausgeschüttet werden, die bei einem reaktionsfähigen RPE, ohne wie bei der AMD bestehende altersbedingte Funktionsstörungen, eine Abgrenzung des Herdes bzw. der CNV durch Proliferation unterstützen. So lassen sich auch nach der PDT in chirurgisch entfernten CNV Entzündungszellen nachweisen [120].

Weitere Gründe für den besonders guten Verlauf nach PDT sind im hohen Prozentsatz an klassischen CNV-Bestandteilen (im Mittel 74%-76% klassischer Anteil), der geringen CNV-Größe (im Mittel 0,8 bis 1,0 DA), dem hohen Anteil an juxta- und extrafovealen CNV (zwischen 35% und 40% je nach follow-up) und dem geringen Alter (Mittelwerte

38,7 bis 40,4 Jahre) zu finden. Dies sind alles Ausgangsbefunde, die bei CNV anderer Genese als signifikante Einflussfaktoren für einen guten Verlauf gelten. Auch im natürlichen Verlauf von subfovealen CNV bei OHS zeigt sich der Einfluss dieser Faktoren auf die Funktion nach 3 Jahren. So besteht bei einem Alter von < 30 Jahren, einer kleinen CNV-Größe und einem kleineren subfovealen Anteil der CNV, ein signifikant besseres funktionelles Ergebnis [100].

Die guten Ergebnisse bei der Behandlung der heterogenen Gruppe der post-entzündlichen CNV werden durch die wenigen bisher publizierten Fallserien gestützt [141]. So konnte bei einer mittleren Nachbeobachtung von 10 Monaten bei 7 Augen mit CNV auf Grund einer multifokalen Chorioiditis ein mittlerer Visusanstieg von 0,86 Linien mit im Mittel 1,9 Behandlungen erzielt werden [168]. Andere Studien haben den Effekt bei Patienten mit CNV bei OHS untersucht. Hier zeigt sich nach 2 Jahren ein Visusanstieg bei den 22 in der Studie verbliebenen Patienten von im Mittel 1 Linie und ein Visusanstieg von mindestens 1 Linie in 45% [142]. Eine andere Untersuchung konnte auch die besseren Resultate bei juxtafovealen CNV bestätigen [105].

Insgesamt zeigt sich also auch bei einer heterogenen Verteilung der zu Grunde liegenden Diagnosen bei einer post-entzündlichen Genese der CNV eine sehr gute Wirksamkeit der PDT mit einer mittleren Visusverbesserung.

#### 5.1.3.2 Idiopathische CNV

Nach Behandlung der idiopathischen CNV besteht ein sehr ähnlicher Verlauf wie bei den post-entzündlichen Neovaskularisationen. Zunächst steigt der mittlere Visus an und kann danach stabilisiert werden (+1,5 Linien im ersten Jahr, 2,3 im zweiten und 0,0 im dritten Jahr). Wegen der geringen Fallzahl (n=3) sind die Ergebnisse nach 3 Jahren nur eingeschränkt zu beurteilen. Nach zwei Jahren besteht jedoch eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Ausgangsvisus und wie bei den post-entzündlichen CNV ein sehr hoher Prozentsatz mit Visusverbesserung (88,9%).

Auch hinsichtlich der Ausgangsbefunde besteht mit einem hohen Anteil an jungen Patienten mit kleinen überwiegend klassischen CNV, die in 28% nicht subfoveal gelegen sind, eine vergleichbare Situation mit ähnlich guter Prognose wie bei den post-entzündlichen CNV.

Wenige Fallserien mit geringer Patientenzahl zeigen bei kürzerer Nachbeobachtung ähnlich gute Ergebnisse [121] [176]. Die einzige prospektive Untersuchung [52] bei idiopathischen CNV bestätigt die hier demonstrierten Ergebnisse. Nach 1 Jahr wurden

dabei bei 17 Patienten mit im Mittel 1,8 PDT-Behandlungen in 94% ein stabiler oder gebesserter Visus erreicht, wobei kleinere CNV signifikant besser abschneiden als größere.

#### 5.1.3.3 Post-entzündliche und idiopatische CNV zusammen

Da sowohl die baseline-Daten, als auch die Ergebnisse und Verläufe bei den post-entzündlichen und idiopathischen CNV sehr ähnlich waren und in einigen Fällen bei einer post-entzündlichen CNV keine weitere Differenzierung der Diagnose möglich war, wurden diese beiden Patientengruppen nochmals zusammen analysiert, um auf diese Weise Aussagen über den Verlauf von juxta/extrafoveal gelegenen CNV und andere potenzielle Einflussfaktoren zu erhalten. Ebenso ermöglicht die Zusammenlegung der Gruppen einen Vergleich mit historischen Daten zum natürlichen Verlauf und zum Effekt anderer Therapieverfahren wie Laserkoagulation oder Chirurgie.

Die statistische Analyse zeigt, dass die Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe post-entzündlich oder idiopatische CNV Ursache keinen signifikanten Einfluss auf das funktionelle Ergebnis hat. Die Ausgangsbefunde der beiden Patientengruppen sind ebenfalls sehr ähnlich.

Die funktionellen Ergebnisse der neuen Gesamtgruppe unterscheiden sich kaum von denen der beiden Untergruppen. Es zeigt sich ebenfalls ein mittlerer Visusanstieg von  $1,8 \pm 3,3$ ,  $1,7 \pm 2,9$  und  $0,8 \pm 2,7$  Linien und ein hoher Prozentsatz mit Visusverbesserungen (69,2 % nach 2 Jahren), wofür im Mittel 1,8, 2,2 und 2,4 Behandlungen nach entsprechend 1, 2 und 3 Jahren benötigt wurden. Es besteht nach dem ersten ( $p = 0,001$ ) und nach dem zweiten Jahr ( $p = 0,011$ ) eine signifikante Visusverbesserung im Vergleich zum Ausgangsvisus, danach bleibt der Visus konstant.

Auch bei der Gesamtgruppe konnte ein deutlich besseres funktionelles Ergebnis mit signifikant besserem mittleren Visusverlauf bei nicht subfoveale CNV-Lage festgestellt werden. So zeigt sich für die juxta/extrafovealen CNV nach 2 und 3 Jahren noch ein signifikanter Visusanstieg ( $p = 0,024$  und  $0,041$ ), während bei der subfovealen Lage nur ein nicht signifikanter Anstieg zu verzeichnen ist.

Ein weiterer wichtiger signifikanter Einflussfaktor findet sich im Alter der Patienten wie auch schon bei den anderen Ursachen einer CNV.

Im Vergleich zum natürlichen Verlauf und zur Laserkoagulation zeigen sich deutlich bessere Ergebnisse nach PDT. Die thermische Laserkoagulation hat bei juxtafovealen CNV einen so klaren Vorteil gegenüber der Nichtbehandlung, dass die Rekrutierung für

die prospektive macular photocoagulation study bei post-entzündlichen CNV gestoppt werden musste [5]. Im natürlichen Verlauf trat in 24,8 % nach 1 Jahr eine Sehverschlechterung von 6 oder mehr Linien auf, nach Laserkoagulation nur bei 6,6%. Trotzdem hat sich die Laserkoagulation nur bei juxta- oder extrafovealer CNV Lage etablieren können, da ähnlich wie bei der AMD nach der Koagulation von subfovealen CNV ein akuter Visusabfall eintritt und kein signifikanter Vorteil der Laserung besteht [62]. Das Problem der Koagulation der juxta/extrafovealen CNV besteht in der hohen Zahl an Rezidiven und in der Ausdehnung der Narben um bis zu 50% der Fläche nach einem Jahr [163]. Hier zeigen sich für die PDT bei eingeschränkter Vergleichbarkeit der Untersuchungen weniger Nebenwirkungen, bessere Visusverläufe sowie eine bessere Behandlungsmöglichkeit der Rezidive.

Insgesamt ergibt sich bei sehr unterschiedlicher Diagnosen ein homogen gutes Ansprechen auf die Therapie mit guten Verläufen.

#### 5.1.3.4 Zwischenresumee post-entzündliche und idiopathische CNV

Bei der Gruppe der sekundären CNV auf Grund post-entzündlicher wie auch idiopathischer Genese zeigt sich für beide Untergruppen separat wie auch für die Gesamtgruppe ein positiver Visusverlauf nach der PDT. Es resultiert im Mittel ein Visusanstieg, und dieses Ergebnis kann über 3 Jahre gehalten werden. Trotz der verschiedenen Diagnosen im Einzelnen zeigt sich ein gleichermaßen gutes Ansprechen auf die Therapie. Im Vergleich zu den anderen hier untersuchten Patientengruppen mit Myopie und AMD zeigen sich bei den post-entzündlichen und idiopathischen CNV die besten Verläufe. Hierbei kann ein nochmals besserer Verlauf mit einem signifikanten Visusanstieg 3 Jahre nach Therapiebeginn für die Sub-Gruppe der juxta/extrafovealen CNV festgestellt werden. Als weiterer Einflussfaktor konnte neben der nicht-subfovealen Lage noch das Alter identifiziert werden. Beim Vergleich mit historischen Daten sind die mit der PDT erzielten Resultate besser als die im natürlichen Verlauf oder mit anderen Therapieoptionen erreichten Ergebnisse. Nebenwirkungen und Komplikationen sind selten, allerdings finden sich, wie auch schon bei den anderen Diagnosen, bisher bei der PDT nicht beschriebene Besonderheiten. Zum einen sind dies Rezidive, die ebenfalls mit PDT behandelbar sind, und zum anderen Veränderungen im RPE, die in dieser Diagnosegruppe am häufigsten sind, allerdings in der vorliegenden Nachbeobachtungszeit keine funktionellen Auswirkungen zeigen.