



BVA

Berufsverband
der Augenärzte
Deutschlands e.V.



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft

Gesellschaft
für Augenheilkunde



**Retinologische
Gesellschaft**

German Retina Society

Stellungnahme

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

Chorioretinopathia centralis serosa (CCS)

Stand 18. Oktober 2021

1. Allgemeine Statements	Empfehlungsgrad
Definition Die Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) ist eine ein- oder beidseitig auftretende Erkrankung der Makula, die initial mit einer Schwellung der Aderhaut und einer Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit einhergeht.	
Inzidenz Die Häufigkeit der CCS wird mit einer Inzidenz von 1:10.000 überwiegend für Männer im Alter von 30 bis 50 Lebensjahren angegeben.	
Pathogenese Die Pathogenese der CCS ist multifaktoriell und beruht auf einer komplexen Interaktion von Umwelt- und genetischen Risikofaktoren, wobei eine Hyperpermeabilität der Aderhautgefäße mit konsekutiver Veränderung des RPE als zentraler pathogenetischer Faktor angenommen wird.	
Einteilung - Zur Einteilung der CCS wird der zeitliche Verlauf (akut/chronisch) herangezogen. Beide Formen zeichnen sich im behandlungsfähigen Stadium durch eine neurosensorische Abhebung aus. - Akute CCS: Die akute CCS zeigt subretinale Flüssigkeit und eine oder mehrere umschriebene Pigmentepithelabhebungen, die in der Fluoreszenzangiographie als „Quellpunkte“ imponieren können. Sie kann rezidivieren und kann in einen chronischen Verlauf übergehen. - Chronische CCS: Die chronische CCS zeigt flächige RPE-Destruktionen unterschiedlichen Ausmaßes mit assoziierter Photorezeptordegeneration mit oder ohne subretinale Flüssigkeit. Sie ist möglicherweise eine ätiologisch heterogene Krankheitsgruppe mit ähnlichem klinischem Erscheinungsbild. - Selten tritt als Komplikation eine chorioidale Neovaskularisation auf.	

2. Klinik	Empfehlungsgrad
Klinische Symptome • Symptome der akuten CCS sind eine häufig geringe Visusverschlechterung, eine reduzierte Kontrastsensitivität („graue Scheibe“), Verschwommensehen, Metamorphopsie, Mikropsie, Dyschromatopsie und relative Skotome. • Symptome einer chronischen CCS sind eine langsame Visusminderung oft nach rezidivierenden akuten Episoden, Störungen in der Kontrastsensitivität, im Farbsehen und im Gesichtsfeld.	
Anamnese Bei Erstdiagnose soll eine gezielte Medikamenten- und Krankheitsanamnese erhoben werden, um bei Bedarf die Medikation umzustellen und Risikofaktoren in Zusammenarbeit mit dem Allgemeinarzt zu behandeln. Insbesondere soll, falls möglich, eine Steroidtherapie beendet werden. Patienten müssen über das lebenslange Risiko einer CCS für den Fall einer späteren Gabe von Steroiden informiert werden.	↑↑↑
Diagnose • Zur Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle der akuten CCS soll der bestkorrigierte Visus bestimmt sowie eine funduskopische und OCT-Untersuchung durchgeführt werden. Zudem kann bei unklarer Differentialdiagnose oder zur Lokalisation und Dokumentation von Quellpunkten eine Fluoreszeinangiographie eingesetzt werden. Diese soll vor gezielter Lasertherapie oder PDT sowie bei Verdacht auf eine chorioidale Neovaskularisation erfolgen. Eine ICG- und OCT-Angiographie kann ebenfalls sinnvoll sein.	↑↑↑ ↔ ↑↑↑ ↔
Spontanverlauf • Die Spontanremissionsrate der subretinalen Flüssigkeit liegt laut Literatur bei 68% innerhalb von 4 Monaten und 84% innerhalb von 6 Monaten nach Erstdiagnose (Daruich et al, Retina 2017). In ca. 50 % der Fälle rezidiert die subretinale Flüssigkeit im weiteren Verlauf.	

3. Therapie	Empfehlungsgrad
Therapie Aufgrund der guten Spontanremission der CCS soll innerhalb der ersten vier Monate einer akuten CCS nur ein Beobachten ohne Therapie erfolgen, es sei denn eine chorioidale Neovaskularisation liegt vor.	↑↑
Therapie - Persistiert die subretinale Flüssigkeit länger als 4 Monate und fehlt eine eindeutige Rückbildungstendenz, sind folgende Therapieoptionen der chronischen CCS zu prüfen: - Die photodynamische Therapie mit Verteporfin kann im Bereich von diffusen Leckagearealen im „half-dose“ oder „half-fluence“ Modus eingesetzt werden. - Extrafoveal gelegene solitäre Quellpunkte können mit einer Laserkoagulation oder Mikropuls-Laserbehandlung therapiert werden, zentral gelegene solitäre Quellpunkte mit einer Mikropuls-Laserbehandlung. - Carboanhydrasehemmer und Mineralokortikoid-Antagonisten sollten nicht eingesetzt werden. - Nicht-steroidalen Antirheumatika, Antioxidantien sollen nicht eingesetzt werden.	⇔ ⇔ ⇔ ↓↓↓ ↓↓↓
Therapie - Eine sekundäre chorioidale Neovaskularisation bei einer CCS soll mit einer intravitrealen Gabe eines VEGF-Inhibitors behandelt werden (s. Stellungnahme CNV außerhalb nAMD). - Eine Anti-VEGF Therapie soll bei CCS ohne CNV nicht angewendet werden.	↑↑↑ ↓↓↓

Einleitung

Die Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) ist eine ein- oder beidseitig auftretende Erkrankung der Makula, die initial mit einer Verdickung der Aderhaut und einer Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit einhergeht. In chronischen Verlaufsformen kommt es zu einer sekundären Degeneration des retinalen Pigmentepithels und der Photorezeptoren sowie selten zu der Entstehung von chorioidalen Neovaskularisationen.

Epidemiologie

Die CCS tritt am häufigsten im Alter von 30 bis 50 Jahren auf (Kitzmann et al., 2008; Spaide et al., 1996a) und ist nach der altersabhängigen Makuladegeneration, der diabetischen Retinopathie und den retinalen Gefäßverschlüssen die häufigste Ursache für eine irreversible Schädigung der Makula (Daruich et al., 2015). Die Datenlage zur Häufigkeit der CCS ist schlecht. In einer Studie wird die Inzidenz mit 1:10.000 pro Jahr angegeben und betraf überwiegend Männer und ca. 6-fach seltener Frauen (Kitzmann et al., 2008). Eine ethnische Prädisposition für die Entwicklung einer CCS wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine höhere Inzidenz der CCS bei Kaukasiern, Hispanoamerikanern und Asiaten gegenüber Afro-Amerikanern wurde postuliert (Yannuzzi, 1986), jedoch in anderen Studien in Frage gestellt (Desai et al., 2003). Die CCS kann in bis zu 45% der Fällen bilateral auftreten (Bujarborua et al., 2005; Gäckle et al., 1998).

Risikofaktoren

Eindeutige Risikofaktoren für die Entwicklung einer CCS existieren nicht. Die hohe Anzahl an verschiedenen Untersuchungen mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen spiegelt das bisher fehlende Verständnis über die Pathogenese der Erkrankung wider. In einer Metaanalyse wurden von Liu und Kollegen mögliche Risikofaktoren für eine CCS ausgewertet (Liu et al., 2016). Risikofaktoren für die Entwicklung einer CCS sind demnach eine systemische oder lokale Kortikosteroid-Therapie (OR = 4,2 CI 2,0-9,1), Autoimmunerkrankungen (OR 3,4 CI 1,9-6,2), eine Helicobacter pylori Infektion (OR 3,1 CI 1,8-5,4), die Einnahme von Psychopharmaka (OR 2,6 CI 1,6-4,4), eine Typ-A Persönlichkeit (OR 2,5 CI 1,0-5,9), Schlafstörungen (OR = 1,9, CI 1,2 -1,8) sowie eine arterielle Hypertonie (Odds ratio 1.7, CI 1,2 -2,2).

Des Weiteren werden psychologischer Stress, ein gastro-ösophagealer Reflux, Magenulzera, eine Schwangerschaft, ein systemischer Lupus erythematodes, ein multiples Myelom sowie die Einnahme von Antacida, Antihistaminika oder Alkohol mit der Entstehung einer CCS assoziiert. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass psychosozialer Stress zu einer Reihe von psychosomatischen Erkrankungen führen kann, wie z.B. eine Schlafstörung, ein gastro-ösophagealer Reflux oder ein Magenulcus, welche allesamt mit der CCS Entstehung assoziiert sind, und somit eher Epiphänomene als unabhängige Risikofaktoren darstellen könnten. Ein Zusammenhang einer Herzkranzgefäßerkrankung und der CCS wurde postuliert, jedoch in der Metaanalyse nicht bestätigt (Liu et al., 2016). Genetische Analysen weisen zudem darauf hin, dass Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) in bestimmten Genen das Risiko für eine CCS Entstehung erhöhen (Schubert et al., 2014) (de Jong et al., 2015). Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse von insgesamt 415 Publikationen beschreibt eine signifikante Assoziationen zwischen dem Auftreten einer CCS und sechs SNPs in drei Genen, nämlich dem *ARMS2* Gen (*Altersbedingte Makulopathie-Suszeptibilität 2*, rs10490924 OR=1,37; $p=0,00064$), dem *CFH* Gen (*Komplementfaktor H*, rs800292, OR=1.44; $p=7.80 \times 10^{-5}$) und dem *TNFRSF10A* Gen (rs13278062, *Tumornekrosefaktor-Rezeptor-Superfamilie*, Mitglied 10a, OR=1,34; $p=1,44 \times 10^{-15}$) (Chen et al., 2021). Die pathophysiologische Bedeutung dieser genetischen Konstellationen und ihre Bedeutung zur Risikoabschätzung des Auftretens einer CCS sind jedoch nicht geklärt.

Dabei ist zu erwähnen, dass die CCS und die AMD einige prädisponierende genetische Veränderungen gemeinsam haben, aber auch unterschiedliche genetische Assoziationsmuster aufweisen können. So können z.B. bestimmte SNPs im *CFH* Gen ein Risiko für eine AMD, aber einen Schutz für die CCS darstellen, wohingegen andere SNPs mit einem Schutz für die AMD und einem erhöhten Risiko für die CCS assoziiert sind. Derzeit ist noch unklar, wie solche gegensätzlichen Alleleffekte die phänotypischen Ausprägungen von CCS und AMD beeinflussen und ob diese durch epigenetische Effekte bedingt sind (de Jong et al., 2015).

Pathophysiologie

Die Pathogenese der CCS scheint multifaktoriell zu sein und beruht auf einer komplexen Interaktion von Umwelt- und genetischen Risikofaktoren. Basierend auf

klinischen und fluoreszenzangiographischen Befunden schlug Gass bereits 1967 vor, dass eine Hyperpermeabilität und erhöhter hydrostatischer Druck in der Aderhaut zu einer Schädigung des RPE, zu Pigmentepithelabhebungen und bei Vorliegen eines Defekts in der äußeren Blut-Netzhaut Schranke zu subretinaler Flüssigkeit führen kann (Gass, 1967). Als zusätzliche Beobachtung publizierten Spaide et al die Beobachtung, dass bei CCS-Patienten häufig die Ausbildung von venösen Anastomosen unter der Fovea zwischen den Vortexvenen zu beobachten sei (Spaide et al 2021). Dies wurde als Folge einer Hyperperfusion im Bereich der venösen Aderhautgefäße auf Grund der erhöhten Vasopermeabilität interpretiert - ein Phänomen, das auch bei Patienten mit Verschluss der Vortexvenen oder Sinus-Cavernosus-Fisteln beobachtet wird. Während Patienten mit einem Verschluss der Vortexvene oder Sinus-Cavernosus-Fisteln extraokuläre venöse Umgehungskreisläufe ausbilden, scheint dies bei Augen mit CCS in der Aderhaut und unter der Fovea zwischen den Vortexvenen zu erfolgen (Spaide et al 2021).

Pathophysiologisch scheint - zumindest im Tiermodell - die Hyperpermeabilität der Aderhautgefäße besonders durch Kortikosteroide (Nicholson et al., 2017) und eine Überaktivierung des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR) in der Aderhaut vermittelt zu werden (Daruich et al., 2015). Diese Rezeptoren haben mit Cortisol und Aldosteron zwei natürliche Liganden, wobei ersterer im Blut deutlich höher konzentriert ist. Diese tierexperimentellen Studien zeigen, dass eine Überaktivierung der Mineralokortikoid-Rezeptoren durch Aldosteron oder Kortikosteroide zu einer Vasodilatation und erhöhten Permeabilität der Aderhautgefäße führt. Insbesondere intravitreal appliziertes Aldosteron induziert im Tiermodell eine chorioidale Vasodilatation sowie eine vermehrte Bildung von Natrium- (ENaC- α), Kalium- (Kir4.1) und Wasser-Kanälen (Aquaporin 4), die eine serösen Pigmentepithelabhebung und eine Akkumulation von subretinaler Flüssigkeit begünstigen (Zhao et al., 2012). Alternative Erklärungsversuche postulieren ein dysfunktionales RPE und eine aberrante Ionen-Pumpleistung, die zu einem reversen chorio-retinalen Fluss und zur Akkumulation von subretinaler Flüssigkeit führen (Spitznas, 1986).

Einteilung und Klinik

Zur Einteilung der CCS wird der zeitliche Verlauf der Erkrankung (akut/chronisch) herangezogen. In der Literatur wird eine arbiträre Grenze von 4 bis 6 Monaten

Krankheitsdauer vorgeschlagen, welche die akute von der chronischen Form abgrenzt (Daruich et al., 2015).

Die akute Form der CCS ist durch eine kuppelförmige Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit (SRF) und eine oder mehrere meist kleine, umschriebene seröse Pigmentepithelabhebungen charakterisiert, die häufig in Bereichen von chorioidaler Vasodilatation und Hyperpermeabilität lokalisiert sind (Shinojima et al., 2010). Symptome der akuten CCS sind eine geringe Visusverschlechterung, eine reduzierte Kontrastsensitivität („graue Scheibe“), Verschwommensehen, Metamorphopsie, Mikropsie, Dyschromatopsie und relative Skotome. Durch die neurosensorische Abhebung kann es zudem zu einer Hypermetropisierung kommen. Der Spontanverlauf der akuten CCS ist günstig und die subretinale Flüssigkeit wird in 68% der Fälle innerhalb von 4 Monaten und in 84 % der Fälle innerhalb von 6 Monaten nach Erstdiagnose resorbiert (Daruich et al., 2017). Trotz der Remission der subretinalen Flüssigkeit können die Patienten langfristig unter Metamorphopsie, reduzierter Kontrastsensitivität und Farbsehalterationen leiden (Wong et al., 2004). In ca. 50 % der Fälle rezidiert die subretinale Flüssigkeit im weiteren Verlauf (Fok et al., 2011). Als unabhängige Risikofaktoren für ein CCS Rezidiv werden eine subfoveale Aderhautschwellung, eine schwach-intensive Fluoreszein-Leckage in der Angiographie, hyperreflektive Foci in der SD-OCT sowie das Vorliegen von Schichtarbeit diskutiert (Lee et al., 2016; Matet et al., 2017). In ca. 14% der Patienten persistiert die subretinale Flüssigkeit über einen Zeitraum von sechs Monaten. Dies betrifft insbesondere Patienten über dem 40. Lebensjahr sowie Patienten mit einer erhöhten subfovealen Aderhautdicke ($>500\ \mu\text{m}$) und hoher Pigmentepithelabhebung ($>50\ \mu\text{m}$) bei Erstvorstellung (Daruich et al., 2017).

Persistiert die subretinale Flüssigkeit über einen Zeitraum von mehr als 4 Monaten so spricht man in der Literatur von einer chronischen CCS. Im Vergleich zur akuten CCS, imponieren bei der chronischen CCS mehrere fokale Leckagepunkte, die mit einer flacheren subretinale Flüssigkeitsansammlung einhergehen. Funduskopisch können zudem kleine, gelbliche Präzipitate im Bereich der subretinalen Flüssigkeit beobachtet werden, die im SD-OCT als hyperreflektive Strukturen in der äußeren Körnerschicht oder auf dem retinalen Pigmentepithel imponieren (Maruko et al., 2010). Die Symptome dieser Form gleichen denen der akuten CCS. Einige Patienten mit

chronischer CSC weisen zudem intraretinale zystoide Flüssigkeitsräume auf (Mohabati et al., 2020a). Diese als "posteriore zystoide Netzhautdegeneration (PCRD)" bezeichneten zystoiden Veränderungen betreffen nicht unbedingt die zentrale Makula, sondern sind typischerweise extrafoveal an verschiedenen Stellen des hinteren Pols lokalisiert. Die zystoiden intraretinalen Veränderungen können im OCT detektiert werden, färben sich aber im Gegensatz zum klassischen zystoiden Makulaödem nicht in der FAG an. Die PCRD tritt vor allem bei Patienten mit über fünf Jahre bestehender chronischer CCS auf und kann mit einer schlechteren Prognose und Sehschärfe verbunden sein (Mohabati et al., 2018).

Als Folge einer länger bestehender chronischer CCS kann eine chronische atrophe Form der CCS entstehen. Diese wurde früher als „Diffuse retinale Pigmentepitheliopathie“ bezeichnet und ist durch eine flächige RPE-Destruktion mit assoziierter Photorezeptordegeneration mit oder ohne subretinale Flüssigkeit charakterisiert. Die Symptome bestehen in einer moderaten bis schwerwiegenden Sehinderung und reduzierter Licht-Sensitivität, die in ihrer Ausprägung abhängig von dem Ausmaß der Photorezeptordegeneration sind. In der Fundusautofluoreszenz ist diese Form durch eine Verringerung der Autofluoreszenz (Teke et al., 2014) und in der Fluoreszenzangiographie durch granuläre Hyperfluoreszenzareale mit nur geringer und langsam zunehmender Leckage charakterisiert (Yannuzzi et al., 1984). Zudem kann die chronisch atrophe CCS eine intraretinale Ödembildung in der SD-OCT aufweisen, die als Folge einer RPE Degeneration angesehen wird (Iida et al., 2003). Ob die akute CCS mit persistierender subretinaler Flüssigkeit in eine chronisch atrophe CCS übergehen kann oder es sich um zwei unterschiedliche Krankheitsbilder handelt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige retrospektive Untersuchungen deuten darauf hin, dass nur wenige Patienten mit chronischer atropher CCS eine Vorgeschichte mit akuter CCS aufweisen, was trotz gemeinsamer Risikofaktoren auf eine unterschiedliche Ätiologie und Krankheitsmechanismen hinweisen könnte (Mohabati et al., 2018). Andere Fallserien hingegen beschreiben ein Kontinuum zwischen den beiden Formen (Bujarborua, 2001; Katsimpris et al., 2007). Zur eindeutigen Beantwortung dieser Frage sind daher weitere prospektive Studien erforderlich.

Als „Komplikation“ einer CCS kann es - vermutlich als Folge der Veränderungen im Bereich RPE/Bruchsche Membran - zur Ausbildung einer chorioidalen Neovaskularisation kommen. Klinische Zeichen sind subretinale Blutungen und gut abgrenzbare, flächige frühe Hyperfluoreszenzen mit Leckagen („klassische“ oder Typ 2 CNV) in der Fluoreszenzangiographie. Das Auftreten einer CNV ist bei jungen Patienten mit dem klinischen Bild einer CCS selten und muss bei diesen Patienten von einer idiopathischen CNV unterschieden werden. Bei der chronischen Form der CCS scheinen sekundäre CNV häufiger aufzutreten und bevorzugt im Bereich von irregulären Pigmentepithelabhebungen zu entstehen (Bonini Filho et al 2015, Bousquet et al 2017). Bei älteren Patienten ab dem 50. Lebensjahr ist zudem die Diagnose einer exsudativen AMD eine wichtige Differentialdiagnose.

Eine seltene Sonderform der chronischen CCS stellt die aggressive bullöse, seröse Netzhautablösung mit massiver Exsudation und subretinaler Fibrinablagerung dar, die v.a. bei Asiaten oder als Exazerbation nach systemischer Kortikosteroid-Therapie beobachtet wird (Gass and Little, 1995).

Pachychorioidale Erkrankungen

Da die CCS mit einer verdickten Aderhaut vergesellschaftet sein kann, wird sie von einigen Autoren als Teil des Spektrums der pachychorioidalen Erkrankungen betrachtet. Diese umfasst mehrere klinische Entitäten, denen eine diffuse oder fokale Zunahme der Aderhautdicke, eine Atrophie der inneren Aderhautschichten, erweiterte Aderhautvenen und eine chorioidale vaskuläre Hyperpermeabilität in der ICG-Angiographie gemeinsam sind (Cheung et al., 2019; Siedlecki et al., 2019). Nach der Hypothese der pachychorioidalen Erkrankung kann das Fortschreiten der Erkrankung kontinuierlich in mehreren Stadien erfolgen. Im frühesten asymptomatischen Stadium liegen eine Aderhautverdickung ohne sichtbare RPE- und neuroretinale Veränderungen vor. Das zweite Stadium ist die sogenannten pachychorioidale Pigmentepitheliopathie, bei der diskrete RPE-Veränderungen imponieren können (Warrow et al., 2013). Die CCS wird als drittes Stadium der pachychorioidalen Krankheitsprogression angesehen, bei der die chorioidale Verdickung mit einer serösen neuroretinalen Ablösung vergesellschaftet ist. Die vierte Stufe des pachychorioidalen Spektrums ist die pachychorioidale Neovaskulopathie, die

chorioidale Neovaskularisationen vom Typ 1 und/oder polypoidale Gefäßanomalien enthalten kann. Das Konzept des „pachychorioidalen Spektrums“ ist jedoch weiterhin mit vielen Unsicherheiten behaftet. So besteht aktuell kein Konsens darüber, wie genau eine verdickte Aderhaut definiert ist und verschiedene Grenzwerte von 200 oder 300 µm werden diskutiert. Zudem gibt es bezüglich der Aderhautdicke Variationen nach Alter, Refraktion, ethnischer Herkunft und sogar Tageszeit (Siegfried et al., 2019). Somit wären viele gesunde Augen mit einer Aderhautdicke von >200 oder >300 µm nach aktueller Definition Teil des „pachychorioidalen Spektrums“, ohne dass sie klinisch relevante Anomalien wie eine pachychorioidale Pigmentepitheliopathie oder CCS entwickeln. Auf der anderen Seite können auch Patienten mit - nicht erst nach einer photodynamischen Therapie - normaler Aderhautdicke typische klinische Merkmale einer CCS entwickeln. Zuletzt ist weiterhin nicht eindeutig bewiesen, dass es sich um ein homogenes Krankheitsbild eines kontinuierlichen Spektrums handelt. Weitere longitudinale Studien an Patienten mit verdickter Aderhaut werden von Nöten sein, um die Übergänge zwischen den verschiedenen postulierten Stadien des „pachychorioidalen Spektrums“ zu beweisen und die Zugehörigkeit der CCS zu diesem Krankheitsspektrum eindeutig zu definieren.

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnosen der CCS sind die altersabhängige Makuladegeneration (s.o.), die polypoidale chorioidale Vaskulopathie, die chorioidale Neovaskularisation anderer Genese, die Grubenpapille, das chorioidale Hämangiom, die Metastase, das Melanom, die posteriore Uveitis, die vitreo-makuläre Traktion, das Papillenödem, die Optikusneuritis sowie die „dome-shaped“ Makulopathie, die mit einem posterioren Staphylom und einer moderaten Myopie assoziiert ist und vornehmlich Frauen betrifft.

Untersuchungsmethoden

Bei Erstdiagnose soll eine gezielte Medikamenten- und Krankenanamnese erhoben werden, um bei Bedarf die Medikation umzustellen und Risikofaktoren in Zusammenarbeit mit dem Allgemeinarzt zu behandeln. Insbesondere soll, falls möglich, eine Steroidtherapie vermieden werden. Zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle der akuten CCS sollen der bestkorrigierte Visus erhoben und die

makulären Veränderungen mittels Funduskopie und Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) untersucht werden.

OCT

Die OCT zeigt dabei charakteristischerweise subretinale Flüssigkeit und ggf. fokale Pigmentepithelabhebungen sowie eine Zunahme der Aderhautdicke im Bereich der Makula (Daruich et al., 2015). Zudem weist sie eine Verlängerung der Photorezeptor-Außensegmente (Matsumoto et al., 2008) und hyperreflektive Punkte in der Netzhaut und im subretinalen Raum auf, deren Anzahl mit der Erkrankungsdauer zunehmen und mit einer schlechten Sehschärfe korrelieren (Daruich et al., 2015). Ebenso sind Veränderungen in der ellipsoiden Zone, eine Verjüngung der Photorezeptorschicht sowie eine Auflockerung der retinalen Pigmentepithelschicht mittels OCT detektierbar und mit einem schlechten Visus assoziiert (Yalcinbayir et al., 2014). Bei chronischen CCS Verläufen kann die OCT zudem intraretinale Flüssigkeit zeigen, v.a. in Fällen, bei denen die CCS länger als 5 Jahre persistiert (Iida et al., 2003; Piccolino et al., 2008)

Fluoreszein-Angiographie

Bei unklarer Differentialdiagnose oder zur Lokalisation und Dokumentation von Quellpunkten und chorioidaler Neovaskularisationen kann eine Fluoreszeinangiographie eingesetzt werden. Zur exakten Planung einer fokalen Quellpunktlaserung oder einer photodynamischen Therapie soll eine Fluoreszeinangiographie erfolgen.

Patienten mit akuter CCS weisen in der Frühphase fokale Hyperfluoreszenzareale auf, die in der Folge zirkulär expandieren (sogenanntes Tintenfleck-Muster) oder sich in ca. 15 % vertikal und horizontal ausbreiten, was als sog. Schornsteinphänomen bezeichnet wird (Bujarborua et al., 2010). In chronischen Verlaufsformen weist die Fluoreszein-Angiographie granuläre Hyperfluoreszenzareale mit nur geringer und langsam zunehmender Leckage auf (Yannuzzi et al., 1984). Zudem zeigt die Fluoreszein-Angiographie ein Pooling des Farbstoffs im Bereich der subretinalen Flüssigkeit sowie in chronischen Verläufen Fensterdefekte.

Indocyaningrün-Angiographie (ICG-A)

Ergänzend zu der Fluoreszein-Angiographie gibt die ICG-Angiographie zusätzliche Hinweise zur Lokalisation und Ausdehnung der krankhaften chorioidalen Gefäße und kann vor einer geplanten Quellpunkt-Laserung oder PDT durchgeführt werden. Die ICG-Angiographie zeigt initial hypofluoreszente Füllungsdefekte der Arterien und Choriocapillaris, die bis in die Spätphase zu finden sind (Kitaya et al., 2003). In der mittleren Phase stellen sich zudem dilatierte chorioidale Venen dar sowie landkarten-ähnliche Areale mit erhöhter Fluoreszenz und unscharfen Konturen und ggf. Schornsteinphänomen, die klassischerweise als chorioidale Hyperpermeabilität gesehen werden und das Ziel der PDT darstellen (Spaide et al., 1996b). Bei der chronischen CCS findet sich ein frühes Staining mit später Hypofluoreszenz. Darüber hinaus kann die ICG Angiographie wichtige Hinweise zur Diagnosestellung einer CCS in unklaren Fällen liefern und zur Abgrenzung von einer untypischen exsudativen altersbedingten Makuladegeneration hilfreich sein. Typischerweise sieht man in der ICG Angiographie Hyperfluoreszenzen auch in extramakulären Arealen, die sich in der FLA nicht darstellen.

Fundusautofluoreszenz

Die Fundusautofluoreszenz wird vornehmlich durch Lipofuszin-Granula im retinalen Pigmentepithel hervorgerufen und gibt zusätzliche Informationen über strukturelle und metabolische Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (Delori et al., 1995). Die akute CCS zeigt eine fokale Verminderung der Fundusautofluoreszenz im Bereich des Exsudationsareals, was auf einen fokalen RPE-Defekt und eine RPE-Abhebung im initialen Stadium hinweist (Ayata et al., 2009). Im Bereich der subretinalen Flüssigkeit zeigt die Fundusautofluoreszenz eine verminderte Autofluoreszenz, die sich mit Abnahme der subretinalen Flüssigkeit wieder normalisiert und als ein Abschattungsphänomen durch die Flüssigkeit und Verlängerung der Photorezeptor-Außensegmente interpretiert wird (Reich et al., 2020)(Iacono et al., 2015). Bei chronischen Verläufen zeigen sich fokale granuläre Areale mit erhöhter Autofluoreszenz, die durch eine Akkumulation von Fluorophoren in den Photorezeptor-Außensegmenten (Matsumoto et al., 2008) oder durch eine subretinale Anreicherung von phagozytierender Mikroglia erklärt sein könnten (Nicholson et al., 2013). Patienten mit chronisch atropher CCS sind durch längliche, der Schwerkraft folgende Areale mit aufgehobener Fundusautofluoreszenz charakterisiert (sogenannte „gravitational

tracks“), die besonders im Bereich des Sehnerven und der Makula ihren Ursprung nehmen und von einem feinen Saum mit erhöhter Fundusautofluoreszenz begleitet sind (Spaide and Klancnik, 2005). Der Stellenwert der Autofluoreszenz ist derzeit aber unklar.

OCT Angiographie

Die OCT Angiographie (OCTA) besitzt im klinischen Alltag noch keine eindeutige Relevanz für die Diagnostik der CCS, kann aber eventuell in der Zukunft weitere Details hinzufügen (Cakir et al., 2019). Insbesondere bei der Detektion von chorioidalen Neovaskularisationen, die bei der CCS oftmals eine Herausforderung darstellt, kann die OCT Angiographie hilfreich sein (Borrelli et al., 2018). So erkennt die OCTA chorioidale Neovaskularisationen in ca. 35% aller flachen irregulären PEDs bei Patienten mit CCS, was über die Bildgebung mittels OCT, FAG und ICGA nur zu 25% möglich ist (Bousquet et al., 2017). Zudem scheint die OCTA-gesteuerte PDT zu ähnlichen anatomische und funktionellen Ergebnissen zu führen wie die ICG-gesteuerte PDT, was gerade bei Patienten mit Kontraindikationen für eine ICG-A zukünftig hilfreich sein kann (Hu et al., 2021). Ob sekundäre CNV Membranen, die lediglich in der OCTA und nicht in der FAG/ICG darstellbar sind, jedoch einer Anti-VEGF-Therapie bedürfen oder ob es sich ggf. auch um ruhende („quiescent“) CNV Membranen handelt, ist weiterhin umstritten.

Therapie

Aufgrund der niedrigen Inzidenz, der heterogenen Verläufe und der relativ häufigen spontanen Abheilung gibt es nur wenige großangelegte, multizentrische und randomisierte Doppelblindstudien. Im Jahr 2015 kam eine Cochrane Arbeit nach der Analyse von insgesamt 25 randomisierten kontrollierten Studien (RCT = randomized controlled trials) zu dem Schluss, dass keine der verfügbaren Therapieoptionen, insbesondere die früher weit verbreitete Behandlung mit Carboanhydrase-Hemmern oder nicht-steroidale anti-entzündliche Medikamente (NSAID), eine ausreichende Evidenz bezüglich eines Therapienutzens aufwies (Salehi et al., 2015). Inzwischen gibt es auch neue Studiendaten (VICI trial: ISRCTN92746680; PLACE trial: NCT01797861; SPECTRA trial: NCT03079141), die hier diskutiert werden.

Therapie der akuten CCS

Beobachtung und Modifikation der Risikofaktoren

Aufgrund der guten Spontanremission der CCS soll eine Therapie innerhalb der ersten vier Monate unterbleiben und der weitere Verlauf beobachtet werden, wenn keine chorioidale Neovaskularisation vorliegt. Gleiches gilt für Patienten mit einem akuten CCS Rezidiv, die neue subretinale Flüssigkeit ohne Anzeichen für Pigmentepithelalterationen, im Sinne eines chronisch degenerativen Prozesses, aufweisen. Bei der Remission der CCS kommt es meist zunächst zu einer langsamen Besserung des morphologischen Befundes, während die funktionelle Erholung verzögert ist (Chuang et al., 1987).

Eine Therapie mit systemisch- oder lokal-applizierten Kortikosteroiden soll - wenn möglich und nach Rücksprache mit dem Hausarzt - abgesetzt oder z.B. durch nicht-steroidale Immunmodulatoren ersetzt werden (Sharma et al., 2004). Eine Stichprobe amerikanischer Verordnungsdaten zeigte, dass bereits zwei Jahre nach der Erstdiagnose eine signifikante von Patienten mit CCS wieder eine systemische Steroid-Therapie erhalten hatte (Azad et al., 2021). Betroffene müssen darüber informiert werden, dass Kortikosteroide lebenslang zu Rezidiven der CCS führen können und ihre Gabe daher, unter Prüfung der jeweiligen Alternativen und Dringlichkeit, sorgfältig geprüft und diskutiert werden sollte.

Aufgrund der Assoziation zwischen erhöhten Cortisol-Blutwerten und dem Auftreten einer CCS, wurde eine Stressvermeidung insbesondere bei Typ A Persönlichkeiten als Therapieoption diskutiert. Die Charakterisierung von Personen zu bestimmten Typen wie sie in den 80 er Jahren des 20 Jahrhunderts populär war, spielt aber heute in der Psychologie keine große Rolle mehr. Yanuzzi hatte diese Charakterisierung 1986 eingeführt (Yannuzzi, 1986) und hier auf einen Case Report von Lipowski und Kirikos und noch ältere Literatur von 1971 zurückgegriffen (Lipowski and Kiriakos, 1971). Die bisher wenig überzeugenden psychologischen therapeutischen Ansätze lassen den Stellenwert einer Stresshypothese eher fraglich erscheinen. Es fehlen zudem klinische Studien mit hohem Evidenzgrad, welche die Stressvermeidung als Therapieoption validieren (Nicholson et al., 2013).

Die Behandlung einer konkomitanten Schlaf-Apnoe, einer Helicobacter pylori Infektion oder das Absetzen von 5-Phosphodiesterase Inhibitoren (z.B. Sildenafil) zur Therapie

der CCS wurde in der Literatur diskutiert, hat aber keine ausreichende Evidenz gezeigt (French and Margo, 2010; Jain et al., 2010; Rahbani-Nobar et al., 2011).

Eine Therapie der akuten CCS mittels Mineralokortikoid-Antagonisten (Venkatesh et al., 2020) oder mittels photodynamischer Therapie wurde berichtet (van Rijssen et al., 2019a), soll aber aufgrund der unzureichenden Evidenzlage und der guten Spontanresorption der Flüssigkeit im akuten Stadium nicht angewandt werden.

Therapie der chronischen CCS

Interventionelle Therapieansätze

Persistiert die subretinale Flüssigkeit länger als 4 Monate ohne eindeutige Rückbildungstendenz, können folgende Laser-assistierte Therapiemöglichkeiten angeboten werden. Gleiches kann auch für Patienten mit Pigmentepithelveränderungen, die einen Anhalt für eine chronische rezidivierende CCS darstellen, gelten, wenn diese sich akut mit einem CCS Rezidiv und neuer subretinaler Flüssigkeit vorstellen. Vor Therapiebeginn soll der Patient über die Studienlage, die möglichen Nebenwirkungen und über den Off-Label Gebrauch der genannten Behandlungsformen aufgeklärt werden.

Laser-assistierte Therapieansätze

Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird dem Patienten ein photosensibles Medikament (Verteporfin, Visudyne®; Cheplapharm, Deutschland) intravenös appliziert und der Bereich der chorioidalen Hyperpermeabilität mit einem nicht-thermischen Laser und einer Wellenlänge von 693 nm belichtet. Dabei hängt die Effektivität der Anwendung der PDT von der richtigen Auswahl des Zielbereichs ab, der mit einem kreisförmigen Lichtpunkt bestrahlt werden soll. Eine übliche Auswahlstrategie besteht darin, das Zentrum und den Durchmesser dieses Lichtpunkts so zu wählen, dass er den Bereich der hyperfluoreszierenden Anomalien in der mittleren Phase der ICGA und die in der FAG detektierten Leckagepunkte abdeckt, da diese der scheinbare Ausgangspunkt für die subretinale Flüssigkeit darstellen. Nach der Bestrahlung setzt das Licht-aktivierte Verteporfin Radikale frei, welche die Endothelzellen der Aderhaut schädigen und zu einem verringerten Blutfluss

und einer reduzierten Vasopermeabilität führen (Chan et al., 2003). Als Nebenwirkungen der PDT wird eine Schädigung der nicht-erkrankten Choriocapillaris und des RPEs diskutiert, die zu einer Ischämie der äußeren Netzhaut und zu sekundären chorioidalen Neovaskularisation führen können (Chan et al., 2003). Da diese Veränderungen jedoch auch im natürlichen Verlauf der Erkrankung auftreten, ist eine klare Kausalität zu der PDT nicht bewiesen. Um mögliche Schädigungen der Aderhaut und des retinalen Pigmentepithels zu reduzieren, wird die PDT heutzutage als „Half-fluence PDT“ oder „Half-dose PDT“ durchgeführt. Bei der „half-dose PDT“ wird die Medikamentendosis auf 3 mg/m^2 reduziert, bei der „half-fluence PDT“ wird die Lichtintensität auf 25 J/cm^2 verringert. Eine weitere Reduktion der Lichtintensität auf 15 J/cm^2 (30%) oder 20 J/cm^2 (40%) scheint im Vergleich zur „half-fluence“ PDT mit 25 J/cm^2 (50) bezüglich der Rezidivrate und der Resorption der subretinalen Flüssigkeit schlechter zu wirken (Park et al., 2021). Da die „Half-dose PDT“ genauso wirksam ist und insgesamt weniger Nebenwirkungen aufweist als die „full-dose“, „half-fluence“ oder „half-time“ PDT, wird in den meisten Behandlungszentren die „Half-dose PDT“ für die Behandlung der CCS bevorzugt (van Rijssen et al., 2019a).

Seit den ersten Beschreibungen der PDT bei CCS (Battaglia Parodi et al., 2003; Yannuzzi et al., 2003) wurden mehr als 100 Arbeiten zu dem Nutzen der PDT bei Patienten mit CCS veröffentlicht. Darunter befindet sich eine Reihe von größeren Fallserien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mehreren Jahren, Therapievergleichsstudien und Metaanalysen (Ma et al., 2014; Nicholson et al., 2013; Salehi et al., 2015). Nur wenige dieser Studien befassen mit dem Nutzen der PDT bei Patienten mit akuter CCS. Obwohl einige Autoren einen günstigen Effekt der PDT auf die subretinale Flüssigkeit (Chan et al., 2008; Kim et al., 2014; Wu et al., 2011; Zhao et al., 2015) und die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit (Mohabati et al., 2020b) beschreiben, ist diese Therapie aufgrund der hohen Spontanresorption der subretinalen Flüssigkeit und der unzureichenden Evidenzlage bei der akuten CCS aktuell nicht zu empfehlen.

Bei Patienten mit chronischer CCS hingegen führt sowohl die „Half-fluence-PDT“ als auch die „Half-Dose PDT“ in über 90% der Fälle zu einer vollständigen Resorption der SRF 12 Monate nach Therapie (Cheng et al., 2017; Reibaldi et al., 2010), ohne dass relevante Nebenwirkungen auftreten (Senturk et al., 2011; Wu et al., 2011). Zudem scheint die PDT die Rezidivrate der subretinalen Flüssigkeit (SRF) zu reduzieren

(Rouvas 2012, Karakus 2013, Vasconcelos 2013, Tseng 2015, Silca 2013). Bei chronisch atropher CCS mit zystoider retinaler Degeneration hingegen scheint die PDT zwar zu einer Resorption der SRF zu führen, jedoch weder zu einer Verbesserung der Sehschärfe noch zu einer Reduktion der Rezidivrate beizutragen (Nicolò et al., 2012).

Ma und Kollegen untersuchten in Ihrer Metaanalyse neun Therapiestudien mit insgesamt 319 CCS Patienten. Sie kamen zu dem Schluss, dass die „Half-dose PDT“ eine effiziente Therapieoption darstelle und die Sehschärfe und zentrale Netzhautdicke nach 12 Monaten positiv beeinflusse. Zudem postulierten sie, dass die PDT zu einer besseren Resorption der subretinalen Flüssigkeit im Vergleich zur konventionellen Argon-Lasertherapie und anti-VEGF Therapie führe (Ma et al., 2014). Des Weiteren zeigte auch die später veröffentlichte PLACE und REPLACE Studie eine Überlegenheit der „Half-Dose PDT“ gegenüber der unterschwelligen Mikropuls-Laserung (MPL, 810 nm) bei Patienten mit chronischer CCS (van Dijk et al., 2018; van Rijssen et al., 2020). In der PLACE Studie, einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie mit insgesamt 179 Patienten mit chronischer CCS, führte eine PDT Behandlung im Vergleich zur MPL zu einem signifikant höheren Anteil an Patienten mit vollständiger Resorption der subretinalen Flüssigkeit und zu einer Verbesserung der Netzhaut-Empfindlichkeit und Sehschärfe. Die PDT-behandelten Patienten wiesen eine verbesserte Sehschärfe (+4,6 gegenüber +1,4 Buchstaben in der MPL Gruppe) und eine höhere Netzhautsensitivität im Vergleich zu MPL-behandelten Patienten auf (+2,0 dB gegenüber +0,9 dB in der MPL Gruppe). Darüber hinaus wiesen 51% bzw. 67% der CCS Patienten eine vollständige Resorption der subretinalen Flüssigkeit zwei bzw. acht Monaten nach ICGA-gesteuerter „Half-dose“ PDT auf, wohingegen dies in der MPL Gruppe lediglich in 14 % bzw. 29 % der Fälle zu beobachten war. Die sehbezogene Lebensqualität, hingegen, besserte sich nach der PDT und der MPL in beiden Gruppen gleichermaßen (van Dijk et al., 2018). Im Rahmen der REPLACE Studie wurde zudem gezeigt, dass auch nach frustraner MPL eine „half-dose“ PDT oft zum kompletten Rückgang der subretinalen Flüssigkeit führt, während eine MPL nach frustraner „half-dose“ PDT zu keiner signifikanten Verbesserung geführt hat (van Rijssen et al., 2020). Des Weiteren zeigten OCTA Untersuchungen, dass die PDT im Vergleich zur MPL zu einer stärkeren Reduktion der Aderhautdicke und zu einer Minderung der Fluss-armen Choriocapillaris-Areale

sechs Monaten nach Therapie führte, was als ein günstiger PDT-vermittelter Effekt zur Förderung der Choriocapillaris-Erholung interpretiert wurde (Ho et al., 2021). Nachbeobachtungen des PLACE Patientenkollektivs wiesen darauf hin, dass 93 % der mit PDT behandelten Patienten eine vollständige Auflösung der SRF nach ca. 2 Jahren zeigten, verglichen mit 53% der mit MPL behandelten Patienten. Die funktionellen Ergebnisse, wie z.B. die Sehschärfe, Netzhaut-Sensitivität und die subjektiv angegebenen alltagsrelevanten Sehbeeinträchtigungen, waren in den beiden Gruppen nach 2 Jahren jedoch ähnlich (van Rijssen et al., 2021). Trotz dieser ermutigenden Ergebnisse kann die PDT bei einigen CCS Patienten unwirksam sein und mit Rezidiven von subretinaler Flüssigkeit einhergehen. Zu den prädiktiven Faktoren, die mit einem reduzierten Erfolg der PDT in Verbindung gebracht werden, gehören das männliche Geschlecht, ein schlechter Ausgangsvisus, eine diffuse Leckage in der Fluoreszenzangiographie sowie das Fehlen von hyperfluoreszierenden Veränderungen im ICG Angiographie (van Rijssen et al., 2018). Eine erneute PDT Behandlung aufgrund von persistierender oder wieder auftretender subretinaler Flüssigkeit ist möglich und führt laut der PLACE-Studie in 32 % der Patienten zu einer vollständigen Resorption der subretinalen Flüssigkeit (van Dijk et al., 2018b).

Kürzlich zeigte die SPECTRA Studie, dass die „half-dose“ PDT auch gegenüber einer oralen Eplerenon-Therapie sowohl in Bezug auf das anatomische Ergebnis als auch das Nebenwirkungsprofil überlegen ist. In dieser multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie wurden insgesamt 107 Patienten mit chronischer CCS mit einer „half-dose“ PDT (n=53) oder Eplerenon-Therapie (n=54) behandelt und über einen Zeitraum von drei Monaten beobachtet. Dabei wiesen 78 % der Patienten in der PDT-Gruppe eine vollständige Resorption der subretinalen Flüssigkeit verglichen mit nur 17 % der Patienten in der Eplerenon-Gruppe nach drei Monaten Therapie auf. Darüber hinaus zeigte sich eine diskrete Verbesserung der mittleren Netzhautsensitivität in der PDT- gegenüber der Eplerenon-Gruppe. Die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe sowie die sehbezogene Lebensqualität, hingegen, war in beiden Gruppen nach drei Monaten ähnlich. Bei ca. 6% der Patienten in der PDT-Gruppe traten während der Studie unerwünschte Ereignisse auf, verglichen mit 33% der Patienten in der Eplerenon-Gruppe (van Rijssen et al., 2021c).

Zusammenfassend zeigten die „Half-fluence“ oder „Half-dose PDT“ eine gute Sicherheit und Wirksamkeit über noch relativ kurze Zeiträume der Nachbeobachtung. Trotz positiver Auswirkungen auf die SRF wurde oft nur ein begrenzter, positiver Effekt auf die Sehschärfe beobachtet. Da zudem die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit durch die PDT gesenkt werden konnte, kann diese Therapie Patienten mit chronischer CCS mit mindestens 4 Monate persistierender Flüssigkeit angeboten werden.

Dabei ist zu beachten, dass der Einsatz von Verteporfin bei der CCS ein Off-Label-Use ist mit entsprechender Notwendigkeit der speziellen Aufklärung und der Abklärung der Kostenübernahme durch die Krankenkasse.

Argon Lasertherapie

Die fokale Argon-Lasertherapie von Quellschmelzen wird seit den 90er Jahren als Therapieoption für Patienten mit CCS angewandt. Mehrere Studien belegen, dass die fokale Laserung der Quellschmelzen zu einer schnelleren Resorption der subretinalen Flüssigkeit führt, jedoch keinen Einfluss auf die Sehschärfe, das Farbsehen und auf die Rezidivrate hat (Ficker et al., 1988; Robertson and Ilstrup, 1983)(Leaver and Williams, 1979). Als Wirkmechanismus der fokalen Quellschmelzenlaserung wird eine durch Hitze induzierte Vernarbung des retinalen Pigmentepithels und eine Expansion des umliegenden retinalen Pigmentepithels mit konsekutiv verbesserter Pumpfunktion des retinalen Pigmentepithels diskutiert (Daruich et al., 2015). Ein Einfluss der fokalen Laserung auf die Aderhaut hingegen wird im Gegensatz zu der PDT (siehe oben) nicht angenommen (Maruko et al., 2010). Die fokale Lasertherapie außerhalb der Fovea centralis ist in der Regel eine sichere Therapieoption und es existieren nur wenigen Fallberichte bezüglich Komplikationen, wie z.B. einer sekundären CNV oder parazentraler Skotome (Ficker et al., 1988; Gilbert et al., 1984). Bei all diesen sehr alten Fallberichten einer sekundären Komplikation muss berücksichtigt werden, dass diese Behandlungen mit Laserparametern durchgeführt wurden, die heute nicht mehr verwendet werden oder die Existenz einer bereits bestehenden CNV nicht ausreichend berücksichtigt wurde.

CCS Patienten mit einem außerhalb der Fovea gelegenen solitären Quellschmelzen können mit einer fokalen Argon-Laserkoagulation (514 nm) oder den Diodengepumpten Festkörperlaser (532nm, 577nm) oder mit dem klassischen Infrarot-

Diodenlaser (810nm) im cw- Modus behandelt werden. Dabei wird je nach Größe des Quellpunkts eine Laserspotgröße von 50 – 200 µm und eine Energie von 150 - 400 mW gewählt und das Quellpunktareal für 20 – 200 ms gelasert (Ficker et al., 1988; Leaver and Williams, 1979). Quellpunkte innerhalb von 500 µm im Bereich der Fovea sollen von der fokalen Laserung ausgenommen werden. Vor der fokalen Laserung sollte eine sorgfältige Titration der Laserenergie im Bereich der Gefäßbögen erfolgen und die Laserenergie gerade so niedrig gewählt werden, dass maximal ein diskretes Netzhautödem zu sehen ist.

Mikropuls Laser und selektive Retinatherapie

Alternative Laserstrategien versuchen den mit einer konventionellen Laserkoagulation einhergehenden Nebeneffekt einer Netzhautschädigung durch die großräumige Erhitzung durch Verwendung deutlich kürzerer Laserpulse zu vermeiden. Bei der konventionellen Laserkoagulation liegt die Expositionszeit des Einzelpulses zwischen 50 – 200 ms, bei der Exposition mit kurzen Pulsen sind die Expositionszeiten um einen Faktor von mehr als 1.000 bis 30.000 kürzer. Zu diesen Verfahren gehören die Mikropuls-Laserbehandlung (MPL) mit Dioden-gepumptem grünen und gelben Festkörperlaser (532, 577nm) oder Infrarotlaser (810nm) und die Selektive Retinatherapie (SRT) mit einem Nd:YLF-Laser (527nm). Bei beiden Verfahren werden während der Gesamtdauer einer Einzelexposition (typischerweise zwischen 50 und 200ms) diese kurzen Pulse schnell hintereinander appliziert, üblicherweise mit einer Frequenz von 500 Hz, also ein Einzelpuls alle 2 ms. Bei der SRT beträgt die Dauer des Einzelpulses 1-2 µs, bei der unterschweligen MPL liegt der Einzelpuls bei 50 – 100 µs. Da die Einzelpulsdauer einer unterschweligen MPL aber um den Faktor 100 länger ist, entspricht die MPL mehr einer schwachen konventionellen Laserkoagulation mit dem etwas höheren Risiko einer thermischen Schädigung der Netzhaut. Beide Verfahren werden als weitere Therapieoptionen der Behandlung einer CCS mit persistierender Flüssigkeit angewandt. Das retinale Pigmentepithel soll dadurch in seiner Funktion stimuliert werden, ohne dass es eine thermische Schädigung erfährt. Somit ist diese Technik auch für subfoveal gelegene Quellpunkte geeignet und führt insgesamt zu weniger Komplikationen als die Argonlasertherapie (Scholz et al., 2017).

Um mit konventionellen Lasern und konventioneller Expositionsdauer auch möglichst netzhautschonend den Quellpunkt zu behandeln, wurde von Lavinsky zur optimalen

Titrierung der Laserenergie bei jedem Patienten der sogenannte „Endpoint Management Algorithmus“ entwickelt, bei dem die Energie ausgehend von einem gerade noch sichtbaren Lasereffekt (=100%) auf 30% reduziert wird (Lavinsky et al., 2014). Bei allen Verfahren wird das retinale Pigmentepithel je nach Fläche mit einer unterschiedlichen Anzahl an Einzelexpositionen behandelt (Wood et al., 2017). Klinische Studien zeigen, dass sowohl unterschwellige MPL-Verfahren als auch die SRT zu einer gesteigerten Resorption der subretinalen Flüssigkeit und zu einem Visusanstieg bei Patienten mit akuter CCS verglichen mit nicht-behandelten Kontrollpatienten führen. Dabei scheinen unterschwellige Verfahren bezüglich der Erholung der Kontrastsensitivität und des Gesichtsfeldes gegenüber der konventionellen Argon-Lasertherapie überlegen zu sein (Verma et al., 2004). Koss und Kollegen zeigten in ihrer randomisierten kontrollierten Studien, dass die zentrale Netzhautdicke von Patienten mit chronischer CCS 10 Monate nach MPL um 94 µm abnahm und die Sehschärfe um 6 ETDRS Buchstaben anstieg, wohingegen in der unbehandelten Kontrollgruppe die Netzhautdicke unverändert blieb und die Sehschärfe um 2 Buchstaben abnahm (Koss et al., 2012). Wood und Kollegen fassten in ihrer Metaanalyse die Studienergebnisse zur unterschweligen Lasertherapie bei Patienten mit chronischer CCS zusammen und berichteten, dass die zentrale Netzhautdicke von insgesamt 398 Patienten 3 Monate nach der Lasertherapie um 80% abnahm und die Sehschärfe anstieg. Da in dieser Metaanalyse jedoch nur vier von insgesamt sechzehn analysierten Studien eine adäquate Kontrollgruppe aufwiesen, können diese beobachteten Effekte auch auf den mitunter günstigen Spontanverlauf beruhen. Bis auf leichte RPE Verschiebungen bei insgesamt 6 Patienten, die auf eine Überdosierung der Laserung zurückzuführen seien, wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beschrieben (Wood et al., 2017).

Die bisher größte prospektive, multizentrische, randomisierten, kontrollierte Behandlungsstudie, die den Nutzen einer ICGA-gesteuerten unterschweligen Lasertherapie (810 nm) bei Patienten mit chronischer CCS untersucht, ist die PLACE Studie. In dieser wurde eine vollständige Resorption der subretinalen Flüssigkeit nach 2 bzw. 7-8 Monaten in 14 % bzw. 29 % der Fälle nach MPL beobachtet (van Dijk et al., 2018). Dabei liegen die Erfolgsraten wesentlich niedriger als die in der Literatur angegebenen Ergebnisse von retrospektiven Studien und kleineren prospektiven Studien. Diese Diskrepanz kann durch den retrospektive Charakter der bisherigen

Studien, die relativ kleinen Stichprobengrößen und unterschiedliche Einschluss- und/oder Ausschlusskriterien erklärt werden. Es wird postuliert, dass die Mikropuls-Laser-Behandlung bei Augen mit chronischer CCS und fokaler Leckage effektiver sei als bei Augen mit diffuser Leckage (Chen et al., 2008). Hinweise dafür fanden sich auch in der PLACE-Studie, in der 41% bzw. 21% der Patienten mit fokaler bzw. diffuser Leckage eine vollständige Auflösung der SRF nach 7-8 Monaten aufwiesen (van Rijssen et al., 2019b). Diese Beobachtungen müssen zukünftig in weiteren großangelegten randomisierten Kopf-an-Kopf-Studien mit genügend großen Patientenzahlen und ausreichend langer Dauer verifiziert werden und durch anderen MPL Verfahren (z.B. unter Verwendung des 577-nm Lasers) ergänzt werden. Zudem gilt es zu klären, ob eine Kombination des Lasers mit einer navigierten, funduskamerabasierten Laserplattform die Präzision im Anwendungsgebiet erhöhen kann, wie es für Patienten mit diabetischen Makulaödem beschrieben wurde (Kozak 2011 und Kozak 2012). Die aktuellen Studien zeigen jedoch schon auf, dass Patienten mit chronischer CCS und fokalen Leckagearealen mit einer unschwelligen Lasertherapie therapiert werden können.

Zur Verwendung eines bereits kommerziell erhältlichen Nanosekunden-Lasers (2RT, Ellex Medical Lasers Ltd) bei der CCS liegen bislang keine zitierfähigen Studiendaten vor und diese Behandlung sollte daher genauso wie die SRT derzeit nur in Studien erfolgen.

Behandlung von sekundären chorioidalen Neovaskularisationen

Ein sekundäre chorioidale CNV kann in seltenen Fällen bei Patienten mit akuter CCS und etwas häufiger bei Patienten mit chronischer CCS auftreten (Bonini Filho et al., 2015; Bousquet et al., 2017; Peiretti et al., 2015; Quaranta-El Maftouhi et al., 2015). Die Ergebnisse der Phase-3 MINERVA Studie verdeutlichen, dass eine Anti-VEGF Therapie mit Ranibizumab die zentrale Netzhautdicke und die Sehschärfe von Patienten mit CCS-assoziiierter CNV verbessert (+6.6 Buchstaben im Vgl. zu +1.6 Buchstaben in der Kontroll-Gruppe (Lai et al., 2017)). Eine sekundäre chorioidale Neovaskularisation bei einer CCS soll daher mit einer intravitrealen Gabe eines VEGF-Inhibitors behandelt werden (s. Stellungnahme CNV außerhalb nAMD). Ansonsten soll eine Anti-VEGF-Therapie bei CCS nicht angewendet werden.

Medikamentöse Therapieansätze

Mineralokortikoidrezeptor Antagonisten

Die spontane oder durch Kortikosteroide-induzierte Überaktivierung des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR) in chorioidalen Gefäßen wird als ein zentraler Faktor bei der Entstehung der CCS angenommen (siehe oben). MR Antagonisten, wie z.B. Spironolacton oder Eplerenon, binden an MR und verhindern somit eine Überaktivierung des MR. Spironolacton ist dabei wenig selektiv und interagiert zusätzlich mit Progesteron-Rezeptoren; es kann somit zu hormonellen Nebenwirkungen, wie z.B. der Gynäkomastie, erektiler Dysfunktion und Menstruationsstörungen führen. Eplerenon besitzt im Vergleich zu Aldosteron eine ca. 10-20-fache geringere Affinität zu MR (de Gasparo et al., 1987), ist aber selektiver und weist weniger Nebenwirkungen auf. Eine Hyperkaliämie ist die häufigste Nebenwirkung, die infolge einer Behandlung mit Aldosteronantagonisten auftreten kann (Lainscak et al., 2015). Selbst unter den sorgfältig kontrollierten Bedingungen der EPHESUS-Studie (NCT00132093) trat bei 5,5% der mit Eplerenon-behandelten gegenüber 3,8% der Placebo-behandelten Patienten eine gefährliche Hyperkaliämie (Werte von 6,0 mmol/l oder höher) auf (Pitt et al., 2008). In der Praxis dürften Hyperkaliämien noch häufiger vorkommen. In der EPHESUS-Studie wurden ferner unter Eplerenon etwas mehr gastro-intestinale Symptome (Durchfall, Brechreiz) als unter Placebo beobachtet (21,5% gegen 17,6% in der Placebogruppe, $p=0,06$) (O'Keefe et al., 2008). Dank der Selektivität von Eplerenon sind endokrine Nebenwirkungen (Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, Menstruationsstörungen) selten.

Eine Reihe von randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien an kleinen Patientengruppen untersuchten den Effekt von Spironolacton und Eplerenon auf die subretinale Flüssigkeit und die Sehschärfe bei CCS Patienten mit nicht innerhalb von 3-4 Monaten resorbierter subretinaler Flüssigkeit (Bousquet et al., 2015; Pichi et al., 2016; Rahimy et al., 2017; Schwartz et al., 2017). Bousquet und Kollegen berichten, dass eine einmonatige Spironolacton-Therapie zu einer Reduktion der subretinalen Flüssigkeit und der subfovealen chorioidalen Dicke führte ($p=0,04$), die Sehschärfe im

Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe jedoch nicht veränderte (Bousquet et al., 2015). Jedoch ist die Studie von Bousquet eine Studie mit Crossover-Design an nur 16 Patienten. Zudem wurde als positives Ergebnis eine Abnahme in einem 3 Monatszeitraum gewertet, aber nicht eine vollkommene Resorption der Leckage in der OCT. Ähnliche Anmerkungen sind zu den Ergebnissen von Pichi et al (2016) zu machen. Diese Autoren kamen in ihrer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie (3 Gruppen mit je 20 Patienten) zu ähnlichen Ergebnissen und fanden, dass eine einmonatige Spironolacton-Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Sehschärfe und einer Abnahme der subretinalen Flüssigkeit um 94 µm führte verglichen mit einer Zunahme der subretinalen Flüssigkeit um 24 µm in der Placebo-Kontrollgruppe. Eine wirkliche Kontrollgruppe über die gesamte Studiendauer existierte allerdings nicht, da die Placebogruppe nach 4 Wochen in den Behandlungsarm wechselte. Bei dem komplexen Aufbau dieser Studie mit zusätzlichem Crossover in den beiden anderen Armen ist es schwierig hier eine aussagekräftige Schlussfolgerung zu ziehen, die einer statistischen Evaluation standhält.

Die bisher umfangreichste randomisierte kontrollierte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Eplerenon ist die multizentrische VICI Studie, die neben der Therapiestudie auch eine Metanalyse über die bisher veröffentlichten RCTs zu der Fragestellung beinhaltet (Lotery et al., 2020). In dieser Studie wurden 114 Patienten mit chronischer CCS untersucht, die über einen Zeitraum von 12 Monaten mit Eplerenon (n=57) oder Placebo (n=57) behandelt wurden. Insgesamt zeigte sich kein Behandlungseffekt von Eplerenon im Vergleich zur Placebo-Gruppe in Bezug auf den Fernvisus und eine Reihe sekundärer anatomischer Ergebnisse, wie z.B. subretinale Flüssigkeit, Netzhautdicke, Flüssigkeitsauflösung und Rezidiv-freie Zeit. Zu erwähnen ist, dass die teilnehmenden Probanden zu Beginn der Studie allesamt eine gute Sehschärfe aufwiesen (besser als 6/9 = >0,7) und dass die Sehschärfe auch in der Placebo-behandelten Gruppe im Schnitt um fast vier Buchstaben im Laufe der Studie anstieg, was einen potentiellen Therapieeffekt von Eplerenon erschwert haben könnte (Sadda, 2020). Zudem ist zu erwähnen, dass in der VICI Studie keine OCT-Angiographie benutzt hat, um CNV Läsionen mit Sicherheit auszuschließen. Da die in der VICI genutzte FAG/ICG im Gegensatz zur OCTA ca. ein Drittel der CCS-assoziierten CNV übersieht (Bousquet et al., 2017) und eine vorliegende CNV die Wirksamkeit von Eplerenon verringern kann (Sacconi et al., 2018), wird spekuliert, ob

nicht detektierte CNV Läsionen das Ergebnis der Studie beeinflusst haben (Sacconi et al., 2020). Trotz dieser Bedenken unterstützt die Gesamtheit der Daten, insbesondere das Nicht-Ansprechen der anatomischen Parameter, die Schlussfolgerung der Autoren, dass Eplerenon bei der Behandlung der chronischen CCS über einen Zeitraum von einem Jahr dem Placebo nicht überlegen war. Auch die von den Autoren durchgeführte Metaanalyse, die drei RCT (Pichi et al., 2016; Rahimy et al., 2017; Schwartz et al., 2017) und die VICI Studie zusammenfasst, zeigte keinen wesentlichen Einfluss der Eplerenon-Therapie auf die Sehschärfe (-3,0, 95% CI -4,5- +1,0 Buchstaben) und subretinale Flüssigkeit (-26,7 µm, 95% CI -63,1 - +9,8).

Die Autoren kommen somit zu der Empfehlung, Eplerenon nicht mehr bei der Behandlung der CCS anzuwenden, eine Einschätzung die von weiteren Kollegen geteilt wurde (Rabiolo and Bandello, 2020; Sadda, 2020). Vor diesem Hintergrund sollte Eplerenon nicht mehr als primäre Therapieoption bei CCS angewandt werden, allenfalls sollten Patienten ermutigt werden, an weiteren kontrollierten Studien über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr teilzunehmen.

Anti-Glucocorticosteroid

Aufgrund der erhöhten Cortisol-Spiegel im Blut von Patienten mit CCS (Haimovici et al., 2003), wurden eine Reihe von Therapiestudien mit Medikamenten durchgeführt, die den Cortisol-Signalweg modulieren. Zu diesen Medikamenten gehören z.B. Ketoconazol (Meyerle et al., 2007), Mifepristone (Nielsen and Jampol, 2011), Finasterid (Forooghian et al., 2011), Rifampin (Shulman et al., 2016) oder Anti-Adrenergika (Heinrich, 1974). Trotz der teilweise positiven gewerteten Effekte auf die Resorption der subretinalen Flüssigkeit und die Sehschärfe, ist die Therapie mit diesen Medikamenten aufgrund noch fehlender randomisierter kontrollierter Studien und geringer Evidenz aktuell nicht zu empfehlen.

Antioxidantien und Lutein

Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie postuliert eine positive Wirkung von oral gegebenen Antioxidantien und Lutein auf die Resorption der subretinalen Flüssigkeit bei Patienten mit CCS. Weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien werden von Nöten sein, um diesen für die asiatische Bevölkerung

postulierten Effekt zu validieren, so dass eine Therapie aktuell nicht empfohlen werden kann (Shinojima et al., 2017).

Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente

Bzgl. des Therapienutzens von nicht-steroidalen Antirheumatika gibt es aktuell keine ausreichende Evidenz. Obwohl Therapiestudien mit Aspirin (Caccavale et al., 2010), Ketorolac (Chong et al., 2012) oder Nepafenac (Alkin et al., 2013) einen positiven Behandlungseffekt bei der CCS postulieren, ist ein eindeutiger Nutzen der Therapie nicht nachgewiesen.

Carboanhydrase Hemmer

Es wird vermutet, dass die orale Einnahme von Carboanhydrase Hemmern (z.B. Azetazolamid) die Resorptionsleistung des retinalen Pigmentepithels steigern und die retinale Adhäsion verbessern könnte (Wolfensberger et al., 2000). Zu dieser Therapie vermuteten Pikkol et al. in der einzigen prospektiven nicht-randomisierten Studie mit wenigen Patienten (15 behandelte und 7 unbehandelte CCS-Patienten) eine schnellere Resorption (3,3 vs 7,7 Wochen) bei gleichem Endvisus unter dieser Therapie (Pikkol et al., 2002). Da aber grundlegend die Wirksamkeit von Carboanhydrase-Hemmern nur theoretisch begründet wird, aber nicht in Studien nachgewiesen wurde, sollte eine Therapie mit Carboanhydrase Hemmern wegen sehr geringer Evidenz nicht erfolgen.

Anti-VEGF Therapie

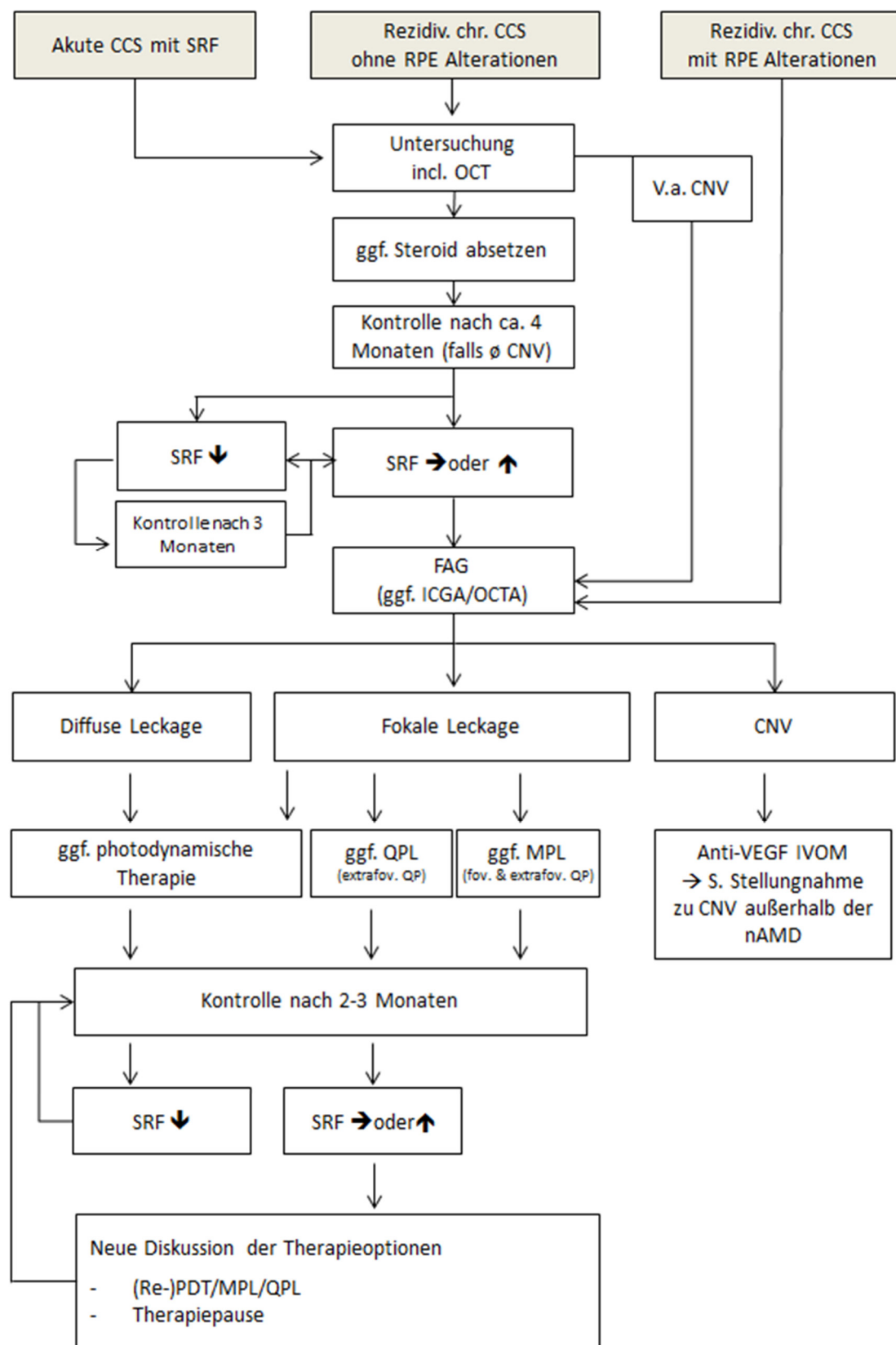
Obwohl die intraokulare Konzentration des „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) bei Patienten mit CCS normal ist (Shin and Lim, 2011), wird die intravitreale Applikation von anti-VEGF Therapeutika als eine mögliche Therapieform zur Reduktion der chorioidalen Hyperpermeabilität bei der CCS diskutiert (Chung et al., 2013). Kleine randomisierte kontrollierte Studien zeigen jedoch, dass intravitreal-appliziertes Bevacizumab keinen Einfluss auf die CCS hat (Lim et al., 2010) bzw. eine intravitreale Injektion von Ranibizumab einer Half-fluence PDT unterlegen ist (Bae et al., 2011). Eine Metaanalyse von anti-VEGF Therapiestudien kam zu dem Schluss, dass weder die Sehschärfe noch die zentrale Netzhautdicke bei Patienten mit akuter oder chronischer CCS 6 Monate nach einer anti-VEGF Therapie positiv beeinflusst

wurden (Chung et al., 2013). Patienten mit einer CCS ohne sekundäre CNV sollen daher nicht mit einer anti-VEGF Therapie behandelt werden. Diese soll nur bei dem Vorliegen einer CNV in Erwägung gezogen werden (siehe unten).

Sonstige medikamentöse Therapieformen

Neben den oben genannten Therapeutika, wurden weitere Therapiestudien mit Antibiotika (z.B. Amoxicillin), Protonenpumpen-Inhibitoren (Omeprazol), Anti-Metaboliten (Methotrexate) oder Diarylheptanoide (Curcumin) zur Behandlung der CCS durchgeführt, die teils keinen oder nur einen schwachen Effekt auf die CCS aufwiesen und aktuell nicht empfohlen werden können (ausführliche Zusammenfassung: (Nicholson et al., 2013)).

Therapiealgorithmus:



Redaktionskomitee der vorliegenden ergänzenden Stellungnahme:

Clemens Lange, Freiburg (federführend)

B. Bertram, Aachen

D. Pauleikhoff, Münster

Redaktionskomitee der Erststellungnahme 2018:

Clemens Lange, Freiburg (federführend)

F. Treumer, Kassel

B. Bertram, Aachen

N. Feltgen, Göttingen

H. Hoerauf, Göttingen

D. Pauleikhoff, Münster

J. Roider, Kiel

Literaturverzeichnis

- Alkin, Z., Osmanbasoglu, O.A., Ozkaya, A., Karatas, G., and Yazici, A.T. (2013). Topical nepafenac in treatment of acute central serous chorioretinopathy. *Med. Hypothesis Discov. Innov. Ophthalmol. J.* 2, 96–101.
- Ayata, A., Tatlipinar, S., Kar, T., Unal, M., Ersanli, D., and Bilge, A.H. (2009). Near-infrared and short-wavelength autofluorescence imaging in central serous chorioretinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 93, 79–82.
- Azad, A.D., Zhou, M., Afshar, A.R., Bakri, S.J., and Pershing, S. (2021). Systemic Corticosteroid Use after Central Serous Chorioretinopathy Diagnosis. *Ophthalmology* 128, 121–129.
- Bae, S.H., Heo, J.W., Kim, C., Kim, T.W., Lee, J.Y., Song, S.J., Park, T.K., Moon, S.W., and Chung, H. (2011). A randomized pilot study of low-fluence photodynamic therapy versus intravitreal ranibizumab for chronic central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 152, 784–792.e2.
- Battaglia Parodi, M., Da Pozzo, S., and Ravalico, G. (2003). Photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina Phila. Pa* 23, 235–237.
- Bonini Filho, M.A., de Carlo, T.E., Ferrara, D., Adhi, M., Baumal, C.R., Witkin, A.J., Reichel, E., Duker, J.S., and Waheed, N.K. (2015). Association of Choroidal Neovascularization and Central Serous Chorioretinopathy With Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol.* 133, 899–906.
- Borrelli, E., Sarraf, D., Freund, K.B., and Sadda, S.R. (2018). OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog. Retin. Eye Res.* 67, 30–55.
- Bousquet, E., Beydoun, T., Rothschild, P.-R., Bergin, C., Zhao, M., Batista, R., Brandely, M.-L., Couraud, B., Farman, N., Gaudric, A., et al. (2015). SPIRONOLACTONE FOR NONRESOLVING CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. *Retina Phila. Pa* 35, 2505–2515.
- Bousquet, E., Bonnin, S., Mrejen, S., Krivosic, V., Tadayoni, R., and Gaudric, A. (2017). OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF FLAT IRREGULAR PIGMENT EPITHELIUM DETACHMENT IN CHRONIC CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. *Retina Phila. Pa*.
- Bujarborua, D. (2001). Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy without laser. *Acta Ophthalmol. Scand.* 79, 417–421.
- Bujarborua, D., Chatterjee, S., Choudhury, A., Bori, G., and Sarma, A.K. (2005). Fluorescein angiographic features of asymptomatic eyes in central serous chorioretinopathy. *Retina Phila. Pa* 25, 422–429.
- Bujarborua, D., Nagpal, P.N., and Deka, M. (2010). Smokestack leak in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 248, 339–351.
- Caccavale, A., Romanazzi, F., Imparato, M., Negri, A., Morano, A., and Ferentini, F. (2010). Low-dose aspirin as treatment for central serous chorioretinopathy. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* 4, 899–903.

- Cakir, B., Reich, M., Lang, S., Bühler, A., Ehlken, C., Grundel, B., Stech, M., Reichl, S., Stahl, A., Böhringer, D., et al. (2019). OCT Angiography of the Choriocapillaris in Central Serous Chorioretinopathy: A Quantitative Subgroup Analysis. *Ophthalmol. Ther.* 8, 75–86.
- Chan, W.-M., Lam, D.S.C., Lai, T.Y.Y., Tam, B.S.M., Liu, D.T.L., and Chan, C.K.M. (2003). Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br. J. Ophthalmol.* 87, 1453–1458.
- Chan, W.-M., Lai, T.Y.Y., Lai, R.Y.K., Liu, D.T.L., and Lam, D.S.C. (2008). Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 115, 1756–1765.
- Chen, S.-N., Hwang, J.-F., Tseng, L.-F., and Lin, C.-J. (2008). Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. *Ophthalmology* 115, 2229–2234.
- Chen, Z.J., Lu, S.Y., Rong, S.S., Ho, M., Ng, D.S.-C., Chen, H., Gong, B., Yam, J.C., Young, A.L., Brelen, M., et al. (2021). Genetic associations of central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.*
- Cheng, C.-K., Chang, C.-K., and Peng, C.-H. (2017). COMPARISON OF PHOTODYNAMIC THERAPY USING HALF-DOSE OF VERTEPORFIN OR HALF-FLUENCE OF LASER LIGHT FOR THE TREATMENT OF CHRONIC CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. *Retina Phila. Pa* 37, 325–333.
- Cheung, C.M.G., Lee, W.K., Koizumi, H., Dansingani, K., Lai, T.Y.Y., and Freund, K.B. (2019). Pachychoroid disease. *Eye* 33, 14–33.
- Chong, C.-F., Yang, D., Pham, T.Q., and Liu, H. (2012). A novel treatment of central serous chorioretinopathy with topical anti-inflammatory therapy. *BMJ Case Rep.* 2012.
- Chuang, E.L., Sharp, D.M., Fitzke, F.W., Kemp, C.M., Holden, A.L., and Bird, A.C. (1987). Retinal dysfunction in central serous retinopathy. *Eye Lond. Engl.* 1 (Pt 1), 120–125.
- Chung, Y.-R., Seo, E.J., Lew, H.M., and Lee, K.H. (2013). Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review. *Eye Lond. Engl.* 27, 1339–1346.
- Daruich, A., Matet, A., Dirani, A., Bousquet, E., Zhao, M., Farman, N., Jaisser, F., and Behar-Cohen, F. (2015). Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog. Retin. Eye Res.*
- Daruich, A., Matet, A., Marchionno, L., De Azevedo, J.-D., Ambresin, A., Mantel, I., and Behar-Cohen, F. (2017). ACUTE CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: Factors Influencing Episode Duration. *Retina Phila. Pa.*
- Delori, F.C., Dorey, C.K., Staurenghi, G., Arend, O., Goger, D.G., and Weiter, J.J. (1995). In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36, 718–729.
- Desai, U.R., Alhalel, A.A., Campen, T.J., Schiffman, R.M., Edwards, P.A., and Jacobsen, G.R. (2003). Central serous chorioretinopathy in African Americans. *J. Natl. Med. Assoc.* 95, 553–559.

van Dijk, E.H.C., Fauser, S., Breukink, M.B., Blanco-Garavito, R., Groenewoud, J.M.M., Keunen, J.E.E., Peters, P.J.H., Dijkman, G., Souied, E.H., MacLaren, R.E., et al. (2018). Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology* 125, 1547–1555.

Ficker, L., Vafidis, G., While, A., and Leaver, P. (1988). Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 72, 829–834.

Fok, A.C.T., Chan, P.P.M., Lam, D.S.C., and Lai, T.Y.Y. (2011). Risk Factors for Recurrence of Serous Macular Detachment in Untreated Patients with Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmic Res.* 46, 160–163.

Forooghian, F., Meleth, A.D., Cukras, C., Chew, E.Y., Wong, W.T., and Meyerle, C.B. (2011). Finasteride for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina Phila. Pa* 31, 766–771.

French, D.D., and Margo, C.E. (2010). Central serous chorioretinopathy and phosphodiesterase-5 inhibitors: a case-control postmarketing surveillance study. *Retina Phila. Pa* 30, 271–274.

Gäcke, H.C., Lang, G.E., Freissler, K.A., and Lang, G.K. (1998). [Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects]. *Ophthalmol. Z. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* 95, 529–533.

de Gasparo, M., Joss, U., Ramjoué, H.P., Whitebread, S.E., Haenni, H., Schenkel, L., Kraehenbuehl, C., Biollaz, M., Grob, J., and Schmidlin, J. (1987). Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 240, 650–656.

Gass, J.D. (1967). Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am. J. Ophthalmol.* 63, Suppl:1-139.

Gass, J.D., and Little, H. (1995). Bilateral bullous exudative retinal detachment complicating idiopathic central serous chorioretinopathy during systemic corticosteroid therapy. *Ophthalmology* 102, 737–747.

Gilbert, C.M., Owens, S.L., Smith, P.D., and Fine, S.L. (1984). Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 68, 815–820.

Haimovici, R., Rumelt, S., and Melby, J. (2003). Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 110, 698–703.

Heinrich, M.R. (1974). [Central serous retinopathy and alpha-blockers]. *Bull. Soc. Ophtalmol. Fr.* 74, 681–683.

Ho, M., Lai, F.H.P., Ng, D.S.C., Lu, L.P.L., Chen, L.J., Mak, A.C.Y., Yip, Y., Cheung, C., Young, A.L., and Brelen, M. (2021). Analysis of choriocapillaris perfusion and choroidal layer changes in patients with chronic central serous chorioretinopathy randomised to micropulse laser or photodynamic therapy. *Br. J. Ophthalmol.* 105, 555–560.

Hu, J., Qu, J., Li, M., Sun, G., Piao, Z., Liang, Z., Yao, Y., Sadda, S., and Zhao, M. (2021). OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY-GUIDED PHOTODYNAMIC THERAPY FOR ACUTE CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. *Retina Phila. Pa* 41, 189–198.

Iacono, P., Battaglia, P.M., Papayannis, A., La Spina, C., Varano, M., and Bandello, F. (2015). Acute central serous chorioretinopathy: a correlation study between fundus autofluorescence and spectral-domain OCT. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 253, 1889–1897.

Iida, T., Yannuzzi, L.A., Spaide, R.F., Borodoker, N., Carvalho, C.A., and Negrao, S. (2003). Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina Phila. Pa* 23, 1–7; quiz 137–138.

Jain, A.K., Kaines, A., and Schwartz, S. (2010). Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 248, 1037–1039.

de Jong, E.K., Breukink, M.B., Schellevis, R.L., Bakker, B., Mohr, J.K., Fauser, S., Keunen, J.E.E., Hoyng, C.B., den Hollander, A.I., and Boon, C.J.F. (2015). Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 122, 562–570.

Katsimpris, J.M., Pournaras, C.J., Sehgelmeble, C.W., and Petropoulos, I.K. (2007). Severe bilateral central serous chorioretinopathy in a black patient: 16 years follow-up. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 245, 460–463.

Kim, K.S., Lee, W.K., and Lee, S.B. (2014). Half-Dose Photodynamic Therapy Targeting the Leakage Point on the Fluorescein Angiography in Acute Central Serous Chorioretinopathy: A Pilot Study. *Am. J. Ophthalmol.* 157, 366–373.e1.

Kitaya, N., Nagaoka, T., Hikichi, T., Sugawara, R., Fukui, K., Ishiko, S., and Yoshida, A. (2003). Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 87, 709–712.

Kitzmann, A.S., Pulido, J.S., Diehl, N.N., Hodge, D.O., and Burke, J.P. (2008). The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002. *Ophthalmology* 115, 169–173.

Koss, M.J., Beger, I., and Koch, F.H. (2012). Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation versus intravitreal injections of bevacizumab in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Eye Lond. Engl.* 26, 307–314.

Lai, T.Y.Y., Staurenghi, G., Lanzetta, P., Holz, F.G., Melissa Liew, S.H., Desset-Brethes, S., Staines, H., Hykin, P.G., and MINERVA study group (2017). EFFICACY AND SAFETY OF RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION DUE TO UNCOMMON CAUSE: Twelve-Month Results of the MINERVA Study. *Retina Phila. Pa*.

Lainscak, M., Pelliccia, F., Rosano, G., Vitale, C., Schiariti, M., Greco, C., Speziale, G., and Gaudio, C. (2015). Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int. J. Cardiol.* 200, 25–29.

Lavinsky, D., Sramek, C., Wang, J., Huie, P., Dalal, R., Mandel, Y., and Palanker, D. (2014). Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina Phila. Pa* 34, 87–97.

Leaver, P., and Williams, C. (1979). Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 63, 674–677.

Lee, H., Lee, J., Chung, H., and Kim, H.C. (2016). BASELINE SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHIC HYPERREFLECTIVE FOCI AS A PREDICTOR OF VISUAL OUTCOME AND RECURRENCE FOR CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. *Retina Phila. Pa* 36, 1372–1380.

Lim, J.I., Spee, C., and Hinton, D.R. (2010). A comparison of hypoxia-inducible factor-alpha in surgically excised neovascular membranes of patients with diabetes compared with idiopathic epiretinal membranes in nondiabetic patients. *Retina* 30, 1472–1478.

Lipowski, Z.J., and Kiriakos, R.Z. (1971). Psychosomatic aspects of central serous retinopathy. A review and case report. *Psychosomatics* 12, 398–401.

Liu, B., Deng, T., and Zhang, J. (2016). RISK FACTORS FOR CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina Phila. Pa* 36, 9–19.

Lotery, A., Sivaprasad, S., O’Connell, A., Harris, R.A., Culliford, L., Ellis, L., Cree, A., Madhusudhan, S., Behar-Cohen, F., Chakravarthy, U., et al. (2020). Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy in patients with active, previously untreated disease for more than 4 months (VICI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 395, 294–303.

Ma, J., Meng, N., Xu, X., Zhou, F., and Qu, Y. (2014). System review and meta-analysis on photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 92, e594–e601.

Maruko, I., Iida, T., Sugano, Y., Ojima, A., Ogasawara, M., and Spaide, R.F. (2010). Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 117, 1792–1799.

Matet, A., Daruich, A., Zola, M., and Behar-Cohen, F. (2017). RISK FACTORS FOR RECURRENCES OF CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. *Retina Phila. Pa*.

Matsumoto, H., Kishi, S., Otani, T., and Sato, T. (2008). Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 145, 162–168.

Meyerle, C.B., Freund, K.B., Bhatnagar, P., Shah, V., and Yannuzzi, L.A. (2007). Ketoconazole in the treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina Phila. Pa* 27, 943–946.

Mohabati, D., van Rijssen, T.J., van Dijk, E.H., Luyten, G.P., Missotten, T.O., Hoyng, C.B., Yzer, S., and Boon, C.J. (2018). Clinical characteristics and long-term visual outcome of severe phenotypes of chronic central serous chorioretinopathy. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* 12, 1061–1070.

Mohabati, D., Hoyng, C.B., Yzer, S., and Boon, C.J.F. (2020a). CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOME OF POSTERIOR CYSTOID MACULAR DEGENERATION IN CHRONIC CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. *Retina Phila. Pa* 40, 1742–1750.

Mohabati, D., Boon, C.J.F., and Yzer, S. (2020b). Risk of Recurrence and Transition to Chronic Disease in Acute Central Serous Chorioretinopathy. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* 14, 1165–1175.

Nicholson, B., Noble, J., Forooghian, F., and Meyerle, C. (2013). Central Serous Chorioretinopathy: Update on Pathophysiology and Treatment. *Surv. Ophthalmol.* 58, 103–126.

Nicholson, B.P., Atchison, E., Idris, A.A., and Bakri, S.J. (2017). Central Serous Chorioretinopathy and Glucocorticoids: An Update on Evidence for Association. *Surv. Ophthalmol.*

Nicolò, M., Zoli, D., Musolino, M., and Traverso, C.E. (2012). Association between the efficacy of half-dose photodynamic therapy with indocyanine green angiography and optical coherence tomography findings in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* *153*, 474-480.e1.

Nielsen, J.S., and Jampol, L.M. (2011). Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina Phila.* Pa *31*, 1928–1936.

O’Keefe, J.H., Abuissa, H., and Pitt, B. (2008). Eplerenone improves prognosis in postmyocardial infarction diabetic patients with heart failure: results from EPHESUS. *Diabetes Obes. Metab.* *10*, 492–497.

Park, D.-G., Jeong, S., Noh, D., and Sagong, M. (2021). Optimal fluence rate of photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* *105*, 844–849.

Peiretti, E., Ferrara, D.C., Caminiti, G., Mura, M., and Hughes, J. (2015). CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN CAUCASIAN PATIENTS WITH LONGSTANDING CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. *Retina Phila.* Pa *35*, 1360–1367.

Piccolino, F.C., De La Longrais, R.R., Manea, M., and Cicinelli, S. (2008). Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina Phila.* Pa *28*, 1008–1012.

Pichi, F., Carrai, P., Ciardella, A., Behar-Cohen, F., Nucci, P., and Central Serous Chorioretinopathy Study Group (2016). Comparison of two mineralcorticosteroids receptor antagonists for the treatment of central serous chorioretinopathy. *Int. Ophthalmol.*

Pikkel, J., Beiran, I., Ophir, A., and Miller, B. (2002). Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology* *109*, 1723–1725.

Pitt, B., Bakris, G., Ruilope, L.M., DiCarlo, L., Mukherjee, R., and EPHESUS Investigators (2008). Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation* *118*, 1643–1650.

Quaranta-El Maftouhi, M., El Maftouhi, A., and Eandi, C.M. (2015). Chronic central serous chorioretinopathy imaged by optical coherence tomographic angiography. *Am. J. Ophthalmol.* *160*, 581-587.e1.

Rabiolo, A., and Bandello, F. (2020). Eplerenone is not superior to placebo for chronic central serous chorioretinopathy. *The Lancet* *395*, 252–253.

Rahbani-Nobar, M.B., Javadzadeh, A., Ghojzadeh, L., Rafeey, M., and Ghorbanihaghjo, A. (2011). The effect of *Helicobacter pylori* treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol. Vis.* *17*, 99–103.

Rahimy, E., Pitcher, J.D., Hsu, J., Adam, M.K., Shahlaee, A., Samara, W.A., Vander, J.F., Kaiser, R.S., Chiang, A., Spirn, M.J., et al. (2017). A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROL PILOT STUDY OF EPLERENONE FOR THE TREATMENT OF CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY (ECSELSIOR). *Retina Phila.* Pa.

Reibaldi, M., Cardascia, N., Longo, A., Furino, C., Avitabile, T., Faro, S., Sanfilippo, M., Russo, A., Uva, M.G., Munno, F., et al. (2010). Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am. J. Ophthalmol.* *149*, 307-315.e2.

Reich, Mi., Böhringer, D., Rothaus, K., Cakir, B., Bucher, F., Daniel, M., Lang, S., Lagreze, W., Agostini, H., and Lange, C. (2020). Comparative Analysis of Choriocapillaris Structure in the Presence of Subretinal Fluid Using Spectral-Domain and Double-Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Int. Ophthalmol.*

van Rijssen, T.J., van Dijk, E.H.C., Dijkman, G., and Boon, C.J.F. (2018). Clinical characteristics of chronic central serous chorioretinopathy patients with insufficient response to reduced-settings photodynamic therapy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 256, 1395–1402.

van Rijssen, T.J., van Dijk, E.H.C., Yzer, S., Ohno-Matsui, K., Keunen, J.E.E., Schlingemann, R.O., Sivaprasad, S., Querques, G., Downes, S.M., Fauser, S., et al. (2019a). Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog. Retin. Eye Res.* 73, 100770.

van Rijssen, T.J., van Dijk, E.H.C., Scholz, P., Breukink, M.B., Blanco-Garavito, R., Souied, E.H., Keunen, J.E.E., MacLaren, R.E., Querques, G., Fauser, S., et al. (2019b). Focal and Diffuse Chronic Central Serous Chorioretinopathy Treated With Half-Dose Photodynamic Therapy or Subthreshold Micropulse Laser: PLACE Trial Report No. 3. *Am. J. Ophthalmol.* 205, 1–10.

van Rijssen, T.J., van Dijk, E.H.C., Scholz, P., Breukink, M.B., Dijkman, G., Peters, P.J.H., Tsonaka, R., MacLaren, R.E., Downes, S.M., Fauser, S., et al. (2020). Crossover to Photodynamic Therapy or Micropulse Laser After Failure of Primary Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The REPLACE Trial. *Am. J. Ophthalmol.* 216, 80–89.

van Rijssen, T.J., van Dijk, E.H.C., Scholz, P., Breukink, M.B., Dijkman, G., Peters, P.J.H., Tsonaka, R., Keunen, J.E.E., MacLaren, R.E., Hoyng, C.B., et al. (2021). Long-term follow-up of chronic central serous chorioretinopathy after successful treatment with photodynamic therapy or micropulse laser. *Acta Ophthalmol. (Copenh.).*

Robertson, D.M., and Ilstrup, D. (1983). Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 95, 457–466.

Sacconi, R., Baldin, G., Carnevali, A., Querques, L., Rabiolo, A., Marchini, G., Bandello, F., and Querques, G. (2018). Response of central serous chorioretinopathy evaluated by multimodal retinal imaging. *Eye Lond. Engl.* 32, 734–742.

Sacconi, R., Borrelli, E., and Querques, G. (2020). Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy. *The Lancet* 396, 1556.

Sadda, S.R. (2020). Lack of efficacy of eplerenone for treatment of active central serous chorioretinopathy. *Eye* 34, 1489–1490.

Salehi, M., Wenick, A.S., Law, H.A., Evans, J.R., and Gehlbach, P. (2015). Interventions for central serous chorioretinopathy: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD011841.

Scholz, P., Altay, L., and Fauser, S. (2017). A Review of Subthreshold Micropulse Laser for Treatment of Macular Disorders. *Adv. Ther.* 34, 1528–1555.

Schubert, C., Pryds, A., Zeng, S., Xie, Y., Freund, K.B., Spaide, R.F., Merriam, J.C., Barbazetto, I., Slakter, J.S., Chang, S., et al. (2014). Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum. Mutat.* 35, 859–867.

Schwartz, R., Habot-Wilner, Z., Martinez, M.R., Nutman, A., Goldenberg, D., Cohen, S., Shulman, S., Guzman-Gur, H., Loewenstein, A., and Goldstein, M. (2017). Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy-a randomized controlled prospective study. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)*.

Senturk, F., Karacorlu, M., Ozdemir, H., Karacorlu, S.A., and Uysal, O. (2011). Microperimetric changes after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 151, 303-309.e1.

Sharma, T., Shah, N., Rao, M., Gopal, L., Shanmugam, M.P., Gopalakrishnan, M., Bhende, P., Bhende, M., Shetty, N.S., and Baluswamy, S. (2004). Visual outcome after discontinuation of corticosteroids in atypical severe central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 111, 1708–1714.

Shin, M.C., and Lim, J.W. (2011). Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina Phila. Pa* 31, 1937–1943.

Shinojima, A., Hirose, T., Mori, R., Kawamura, A., and Yuzawa, M. (2010). Morphologic Findings in Acute Central Serous Chorioretinopathy Using Spectral Domain-optical Coherence Tomography With Simultaneous Angiography. *Retina* 30, 193–202.

Shinojima, A., Sawa, M., Sekiryu, T., Oshima, Y., Mori, R., Hara, C., Sugano, Y., Kato, A., Asato, H., Yuzawa, M., et al. (2017). A Multicenter Randomized Controlled Study of Antioxidant Supplementation with Lutein for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol. J. Int. Ophthalmol. Int. J. Ophthalmol. Z. Augenheilkd.* 237, 159–166.

Shulman, S., Goldenberg, D., Schwartz, R., Habot-Wilner, Z., Barak, A., Ehrlich, N., Loewenstein, A., and Goldstein, M. (2016). Oral Rifampin treatment for longstanding chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 254, 15–22.

Siedlecki, J., Schworm, B., and Priglinger, S.G. (2019). The Pachychoroid Disease Spectrum-and the Need for a Uniform Classification System. *Ophthalmol. Retina* 3, 1013–1015.

Siegfried, F., Rommel, F., Rothe, M., Brinkmann, M.P., Sochurek, J.A.M., Freitag, J., Grisanti, S., and Ranjbar, M. (2019). Evaluating diurnal changes in choroidal sublayer perfusion using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 97, e1062–e1068.

Spaide, R.F., and Klancnik, J.M. (2005). Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 112, 825–833.

Spaide, R.F., Campeas, L., Haas, A., Yannuzzi, L.A., Fisher, Y.L., Guyer, D.R., Slakter, J.S., Sorenson, J.A., and Orlock, D.A. (1996a). Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 103, 2070–2079; discussion 2079-2080.

Spaide, R.F., Hall, L., Haas, A., Campeas, L., Yannuzzi, L.A., Fisher, Y.L., Guyer, D.R., Slakter, J.S., Sorenson, J.A., and Orlock, D.A. (1996b). Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina Phila. Pa* 16, 203–213.

Spitznas, M. (1986). Pathogenesis of central serous retinopathy: a new working hypothesis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 224, 321–324.

Teke, M.Y., Elgin, U., Nalcacioglu-Yuksekkaya, P., Sen, E., Ozdal, P., and Ozturk, F. (2014). Comparison of autofluorescence and optical coherence tomography findings in acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Int. J. Ophthalmol.* 7, 350–354.

Venkatesh, R., Pereira, A., Jayadev, C., Prabhu, V., Aseem, A., Jain, K., Bavaharan, B., Yadav, N.K., and Chhablani, J. (2020). Oral Eplerenone Versus Observation in the Management of Acute Central Serous Chorioretinopathy: A Prospective, Randomized Comparative Study. *Pharmaceuticals* 13, 170.

Verma, L., Sinha, R., Venkatesh, P., and Tewari, H. (2004). Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: A pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]. *BMC Ophthalmol.* 4, 15.

Warrow, D.J., Hoang, Q.V., and Freund, K.B. (2013). Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina Phila. Pa* 33, 1659–1672.

Wolfensberger, T.J., Chiang, R.K., Takeuchi, A., and Marmor, M.F. (2000). Inhibition of membrane-bound carbonic anhydrase enhances subretinal fluid absorption and retinal adhesiveness. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 238, 76–80.

Wong, R., Chopdar, A., and Brown, M. (2004). Five to 15 year follow-up of resolved idiopathic central serous chorioretinopathy. *Eye Lond. Engl.* 18, 262–268.

Wood, E.H., Karth, P.A., Sanislo, S.R., Moshfeghi, D.M., and Palanker, D.V. (2017). NONDAMAGING RETINAL LASER THERAPY FOR TREATMENT OF CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: What is the Evidence? *Retina Phila. Pa* 37, 1021–1033.

Wu, Z.H.Y., Lai, R.Y.K., Yip, Y.W.Y., Chan, W.M., Lam, D.S.C., and Lai, T.Y.Y. (2011). Improvement in multifocal electroretinography after half-dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: a randomized placebo-controlled trial. *Retina Phila. Pa* 31, 1378–1386.

Yalcinbayir, O., Gelisken, O., Akova-Budak, B., Ozkaya, G., Gorkem Cevik, S., and Yucel, A.A. (2014). Correlation of spectral domain optical coherence tomography findings and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Retina Phila. Pa* 34, 705–712.

Yannuzzi, L.A. (1986). Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 84, 799–845.

Yannuzzi, L.A., Shakin, J.L., Fisher, Y.L., and Altomonte, M.A. (1984). Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. *Ophthalmology* 91, 1554–1572.

Yannuzzi, L.A., Slakter, J.S., Gross, N.E., Spaide, R.F., Costa, D.L.L., Huang, S.J., Klancnik, J.M., and Aizman, A. (2003). INDOCYANINE GREEN ANGIOGRAPHY-GUIDED PHOTODYNAMIC THERAPY FOR TREATMENT OF CHRONIC CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: A Pilot Study. *Retina* 23, 288–298.

Zhao, M., Célérier, I., Bousquet, E., Jeanny, J.-C., Jonet, L., Savoldelli, M., Offret, O., Curan, A., Farman, N., Jaisser, F., et al. (2012). Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J. Clin. Invest.* 122, 2672–2679.

Zhao, M., Zhang, F., Chen, Y., Dai, H., Qu, J., Dong, C., Kang, X., Liu, Y., Yang, L., Li, Y., et al. (2015). A 50% vs 30% Dose of Verteporfin (Photodynamic Therapy) for Acute Central Serous Chorioretinopathy: One-Year Results of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 133, 333.

Anhang – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte

Stellungnahme Chorioretinopathia centralis serosa (CCS)

	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. Arzneimittel-industrie, Medizinprodukt-industrie), 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. Bernd	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja BVA 1. Vorsitzender, DOG Mitglied des Gesamtpräsidiums , Sprecher der DOG-BVA- Leitlinien- Kommission	Nein	selbständiger Augenarzt	Nein
Feltgen, Prof. Dr. Nicolas	Nein	Nein	Ja AMG-Studien mit Sponsoren:	Nein	Nein	Nein	Ja BVA , DOG	Nein	Universität Göttingen	Nein

Anhang – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte

Stellungnahme Chorioretinopathia centralis serosa (CCS)

			Novartis, Bayer, Allergan, Roche							
Hoerauf, Prof. Dr. Hans	Ja Teilnahme an AdBoards: Allegan, Alimera, Bayer, Novartis	Ja Vortragstätigkeit: Allergan, Alimera, Bayer, Heidelberg Engineering, Novartis	Ja Allergan, Alcon, Bayer, Boehringer Ingelheim, Formycon/ Bioeq, Novartis, Ophthotech, Regeneron Pharmaceuticals, Roche, Lutronic	Nein	Ja Novartis, Roche, 3M, Johnsson & Johnsson	Nein	Ja Vorstandsmitglied BVA, Vorstandsmitglied Gesamtpräsidium DOG, DRG	Nein	Universitäts- medizin Göttingen	Nein
Lange, Prof. Dr. Clemens	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DOG	Nein	Klinik für Augenheilkunde, Universitäts- klinikum Freiburg	Nein
Pauleikhoff, Prof. Dr. med. Daniel	Ja Novartis, Bayer, Roche	Ja Novartis, Bayer, Roche	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DOG, BVA Retinologische Gesellschaft	Nein	selbstständig	Nein
Roider, Prof. Dr. Johann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DOG, BVA	Nein	Universitäts- klinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel	Nein

Anhang – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte Stellungnahme Chorioretinopathia centralis serosa (CCS)

Treumer, Prof. Dr. Felix	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja BVA und DOG	Nein	Universitäts- klinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel	Nein
-----------------------------	------	------	------	------	------	------	-----------------------	------	---	------