

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) – gibt es eine wirksame medikamentöse Therapie?

Langfassung zum gleichnamigen Artikel, AVP Ausgabe 4, Band 30, November 2003, Seite 3

Die altersabhängige Makuladegeneration ist in den Industrieländern die häufigste Erblindungsursache. Die Störung des Sehens entwickelt sich nach dem 50. Lebensjahr und betrifft das zentrale Sehvermögen und die Lesefähigkeit, so dass eine selbständige Lebensführung zunehmend eingeschränkt und verhindert wird. Die isolierten pathologischen Prozesse im Bereich des zentralen Augenhintergrundes beziehen die Photorezeptoren, das retinale Pigmentepithel (RPE), die Bruchsche Membran und die Aderhaut ein. Dabei kommt es zum Untergang von retinalem Pigmentepithel aber auch zu Zellproliferationen, Abhebungen des RPE sowie zum Einsprossen von Aderhautkapillaren und zur Ausbildung fibrovaskulärer Membranen mit sehr unterschiedlichem individuellen Verlauf (1-3). Alle bisherigen therapeutischen Ansätze sind auf Dauer wenig wirksam und können die schlechte Prognose des Leidens nicht grundsätzlich beeinflussen. Die seit längerem etablierte Laserphotokoagulation bestimmter Stadien der neovaskulären Form der AMD geht mit einer unspezifischen thermischen Gewebszerstörung einher. Sie wird neuerdings bei verschiedenen Krankheitsbildern durch die schonende fotodynamische Therapie mit systemisch appliziertem Fotosensitizer (Benzoporphyrinderivat) ersetzt (4). Weiterhin werden die Bestrahlung mit unterschiedlichen Techniken sowie verschiedene chirurgische Therapieansätze zum Ersatz des defekten RPE durch Verlagerung der Makula oder durch Transplantation von retinalen Pigmentepithelzellen versucht.

Für eine suffiziente medikamentöse Therapie gibt es bisher keine gesicherten Belege. Dies ist bei dem jetzigen Kenntnisstand zur Ätiopathogenese der AMD auch nicht zu erwarten. Da die pathologische chorioidale Neovaskularisation ein zentrales Problem darstellt, werden versuchsweise Angiogeneseinhibitoren, das Interferon alfa-2 sowie monoklonale Antikörper zur Hemmung des „Vascular endothelial growth factor (VEGF)“ eingesetzt. Weitere alternative Präventions- bzw. Therapieansätze berücksichtigen hypothetisch den mit dem Risikofaktor „Alter“ einhergehenden Mangel an bestimmten reparativen und antioxidativen Enzymen. Mit der Lichtexposition erzeugte freie Radikale könnten in der äußeren Netzhaut zu einer Peroxidation von Membranlipiden führen und damit die Entwicklung einer AMD unterstützen. Hier setzt die gegenwärtig noch unzureichend abgeklärte Prävention durch Substanzen mit antioxidativer Wirkung an. Dazu gehören Vitamine (C, E u.a.), Flavonoide (Rutin), Karotinoide, besonders das Makulapigment Xanthophyll mit den Komponenten Lutein und Zeaxanthin, mikronutritive anorganische Bioelemente (Spurenelemente wie Kupfer, Selenium, Zink u. a.), Polyphenole und weitere Nahrungsergänzungskomponenten. Alle bisher bekannten epidemiologischen Studien haben keinen sicheren Beleg für die präventive Wirksamkeit dieser Substanzen gebracht.

Selbst jüngste randomisierte klinische vergleichende Studien mit der Gabe von Antioxidantien und/oder Spurenelementen führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. So konnte – bis auf einen geringen Effekt der Kombination Antioxidans und Zink – in allen anderen von Evans erfassten Studien kein positiver Einfluss dieser Nahrungsergänzungsmittel auf die Prävention oder den Verlauf der AMD gesichert werden (5;6). Die gleiche Erkenntnis ist einer Übersicht von Christen (7) zu entnehmen. Dagegen konnten Sackett und Schenning (8) mit der multizentrischen „Age-Related Eye Disease Study (AREDS)“ zeigen, dass das Risiko der AMD-Entwicklung durch die Therapie mit Megadosen einer Vitamin/Mineralkombination (Vitamin A und C, Betakarotin, Zink und Kupfer) um 25 % gesenkt wird. Ähnlich berichtet Richer (9) in einer multizentrischen Studie über die Stabilisierung der trockenen AMD durch die gemeinsame Gabe von 14 verschiedenen Antioxidantien.

In einigen Beobachtungsstudien wurde nach reichlicher Aufnahme von Xanthophyll (Lutein und Zeaxanthin) eine Reduzierung (bis zu 40 %) des Risikos einer AMD erzielt, wobei diese Beobachtungen weiter abzusichern sind (10) bzw. wurde bei hoher Luteinaufnahme eine erniedrigte Prävalenzrate der AMD gefunden (11).

Ebenso ließ sich bei Luteindauergabe bzw. entsprechender Diät die Makulapigmentdichte steigern (12;13). Gerade wegen der Bedeutung der AMD als führende Erblindungsursache in den Industrieländern werden hier weiterführende „large-scale“ klinische Studien zur Abklärung des Effektes von antioxidativen Nahrungsergänzungstoffen gefordert (14-16). Hierzu könnten neueste Erkenntnisse aus klinischen, Labor- und tierexperimentellen Studien zur Rolle des Makulapigmentes Xanthophyll (Lutein und Zeaxanthin) beim Schutz vor lichtinduzierter oxidativer Photorezeptoren-Schädigung der zentralen Netzhaut die Grundlage bilden (14;17-35).

Trotz dieser neuen Studienergebnisse kann heute Patienten mit einer beginnenden oder frühen Ausbildung der AMD keine begründete Hoffnung auf einen prophylaktischen Effekt dieser Präparate gemacht werden, die als Nahrungsergänzungsmittel angeboten oder auch mit der Nahrung aufgenommen werden. Andererseits ist eine positive Wirkung nicht auszuschließen, am ehesten für die antioxidativen Karotinoide Lutein und Zeaxanthin.

Da auch toxische Wirkungen bei hochdosierter Langzeitsubstitution mit antioxidativen Substanzen, insbesondere beim älteren Menschen, möglich sind, sollte eine derartige Medikation zur Prävention oder Therapie der AMD vorerst nicht empfohlen werden.

Fazit:

Die Ätiopathogenese der altersbedingten Makuladegeneration ist bisher nicht ausreichend aufgeklärt.

Für medikamentöse Therapieansätze einer Unterstützung reparativer und antioxidativer Enzyme durch die Langzeitsubstitution von Nahrungsergänzungsmitteln fehlt bisher der eindeutige Nachweis der Wirksamkeit.

Deshalb sind derartige Präparate zur Prävention oder Therapie der AMD gegenwärtig nicht zu empfehlen. Weiterführende „large-scale“ Untersuchungen sollten insbesondere das Nutzen-Risiko-Potenzial der antioxidativen Karotinoide Lutein und Zeaxanthin abklären.

Literatur

1. Holz FG, Pauleikhoff D: [Age-related macular degeneration. 2. Therapeutic approaches]. *Ophthalmologie* 1996; 93: 483-506.
2. Kichhof B. Die altersabhängige Makuladegeneration. *Dt Arztebl.* 97, A1458-A1462. 2000.
3. Pauleikhoff D, Holz FG: [Age-related macular degeneration. 1. Epidemiology, pathogenesis and differential diagnosis]. *Ophthalmologie* 1996; 93: 299-315.
4. Besch D, Schmidt-Erfurth U, Zrenner E. Photodynamische Therapie mit Verteporfin. *Augenärztliche Therapie hereditärer Netzhauterkrankungen.* Kampik A, Grehn F, editors. *Augenärztliche Therapie.* 1-24. 2002. Stuttgart, Georg Thieme.
Ref Type: Generic
5. Evans JR, Henshaw K: Antioxidant vitamin and mineral supplementation for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000253.
6. Evans JR: Antioxidant vitamin and mineral supplements for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000254.
7. Christen WG: Antioxidant vitamins and age-related eye disease. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 16-21.
8. Sackett CS, Schenning S: The age-related eye disease study: the results of the clinical trial. *Insight* 2002; 27: 5-7.
9. Richer S: Multicenter ophthalmic and nutritional age-related macular degeneration study--part 2: antioxidant intervention and conclusions. *J Am Optom Assoc* 1996; 67: 30-49.
10. Moeller SM, Jacques PF, Blumberg JB: The potential role of dietary xanthophylls in cataract and age-related macular degeneration. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 522S-527S.
11. Snellen EL, Verbeek AL, Van Den Hoogen GW et al.: Neovascular age-related macular degeneration and its relationship to antioxidant intake. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 368-371.
12. Hammond BR, Jr., Johnson EJ, Russell RM et al.: Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1795-1801.

13. Landrum JT, Bone RA, Joa H et al.: A one year study of the macular pigment: the effect of 140 days of a lutein supplement. *Exp Eye Res* 1997; 65: 57-62.
 14. Beatty S, Koh H, Phil M et al.: The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 115-134.
 15. Fekrat S, Bressler SB: Are antioxidants or other supplements protective for age-related macular degeneration? *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 7: 65-72.
 16. Pratt S: Dietary prevention of age-related macular degeneration. *J Am Optom Assoc* 1999; 70: 39-47.
 17. Beatty S, Murray IJ, Henson DB et al.: Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 439-446.
 18. Berendschot TT, Goldbohm RA, Klopping WA et al.: Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective techniques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3322-3326.
 19. Bernstein PS, Khachik F, Carvalho LS et al.: Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the tissues of the human eye. *Exp Eye Res* 2001; 72: 215-223.
 20. Bernstein PS, Zhao DY, Wintch SW et al.: Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology* 2002; 109: 1780-1787.
 21. Bone RA, Landrum JT, Dixon Z et al.: Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects. *Exp Eye Res* 2000; 71: 239-245.
 22. Bone RA, Landrum JT, Mayne ST et al.: Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 235-240.
 23. Broekmans WM, Berendschot TT, Klopping-Ketelaars IA et al.: Macular pigment density in relation to serum and adipose tissue concentrations of lutein and serum concentrations of zeaxanthin. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 595-603.
 24. Curran-Celento J, Hammond BR, Ciulla TA, Cooper DA, Pratt LM, Danis RB. Relation between dietary intake, serum concentrations and retinal concentrations of lutein and zeaxanthin in adults in a Midwest population. *Am J Clin Nutr*. 74, 796-802. 2001.
- Ref Type: Generic
25. Dachtler M, Glaser T, Kohler K et al.: Combined HPLC-MS and HPLC-NMR on-line coupling for the separation and determination of lutein and zeaxanthin stereoisomers in spinach and in retina. *Anal Chem* 2001; 73: 667-674.
 26. Gellermann W, Ermakov IV, Ermakova MR et al.: In vivo resonant Raman measurement of macular carotenoid pigments in the young and the aging human retina. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2002; 19: 1172-1186.
 27. Junghans A, Sies H, Stahl W: Macular pigments lutein and zeaxanthin as blue light filters studied in liposomes. *Arch Biochem Biophys* 2001; 391: 160-164.
 28. Pauleikhoff D, van Kuijk FJ, Bird AC: [Macular pigment and age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie* 2001; 98: 511-519.
 29. Rapp LM, Maple SS, Choi JH: Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from perifoveal and peripheral human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1200-1209.
 30. Rock CL, Thornquist MD, Neuhouser ML et al.: Diet and lifestyle correlates of lutein in the blood and diet. *J Nutr* 2002; 132: 525S-530S.
 31. Schweitzer D, Lang GE, Beuermann B et al.: [Objective determination of optical density of xanthophyll after supplementation of lutein]. *Ophthalmologie* 2002; 99: 270-275.
 32. Sundelin SP, Nilsson SE: Lipofuscin-formation in retinal pigment epithelial cells is reduced by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 217-225.
 33. Thomson LR, Toyoda Y, Langner A et al.: Elevated retinal zeaxanthin and prevention of light-induced photoreceptor cell death in quail. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 3538-3549.
 34. Toyoda Y, Thomson LR, Langner A et al.: Effect of dietary zeaxanthin on tissue distribution of zeaxanthin and lutein in quail. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1210-1221.

35. Yemelyanov AY, Katz NB, Bernstein PS: Ligand-binding characterization of xanthophyll carotenoids to solubilized membrane proteins derived from human retina. *Exp Eye Res* 2001; 72: 381-392.

Prof. Dr. med. Hans-Gert Struck, Halle
hans-gert.struck@medizin.uni-halle.de