

Altersbedingte Makuladegeneration

Ursachen und Therapie

Justus G. Garweg

Berner Augenklinik am Lindenhofspital, Universität Bern

Quintessenz



- Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) betrifft die Photorezeptoren, das Pigmentepithel, die Bruch'sche Membran und die Aderhaut. Die Inzidenz der AMD nimmt ab dem 60. Lebensjahr infolge der Ablagerung von Stoffwechselprodukten der Photorezeptoren an der Bruch'schen Membran kontinuierlich zu.
- Es werden eine trockene und eine feuchte Verlaufsform voneinander unterschieden. Erstere macht 85 bis 90% der Fälle aus und führt zu einer langsamen Verschlechterung der Sehfunktion im Verlaufe von Jahren bis Jahrzehnten. Eine Therapie ist nicht verfügbar.
- Die rasche Funktionsverschlechterung bei der feuchten Makuladegeneration kann mit der intravitrealen Therapie mit VEGF-Inhibitoren effektiv und langfristig aufgehalten werden, wenn die Patienten rechtzeitig, d.h. vor einer definitiven morphologischen Schädigung der Netzhautmitte, der Behandlung zugeführt werden.
- Bei einer akuten Sehverschlechterung infolge AMD steht und fällt der Therapieerfolg mit der frühzeitigen Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum und einer Behandlung innerhalb zwei, spätestens vier Wochen nach Symptombeginn.
- Die intravitreale Therapie ist sehr gut verträglich, und die Behandelbarkeit durch andere Medikamente oder Komorbiditäten (z.B. orale Antikoagulation) nicht eingeschränkt. Allerdings bestehen für die Betroffenen oft erhebliche logistische Probleme, einmal monatlich eine Kontrolle und Therapie wahrzunehmen.

Pathophysiologischer Hintergrund und Disposition

Die Fovea bildet das Zentrum der Makula und ist auf eine maximale Sehschärfe und Farberkennung spezialisiert. Deshalb führt die Fovea keine eigenen Blutgefässe, da diese das Sehen beeinträchtigen würden. Damit ist die Versorgung dieses Teils der Netzhaut nur über das Pigmentepithel und die Aderhaut gewährleistet. Trotz der hohen Anforderungen sind die Diffusionsstrecken in der Fovea damit länger als an der übrigen Netzhaut und vermehrt anfällig für altersabhängige Veränderungen, insbesondere eine Zunahme des Diffusionswiderstandes, welche infolge der Ablagerung von Stoffwechselprodukten an der sogenannten Bruch'schen Membran zwischen retinalem Pigmentepithel und Choroidea im Laufe des Lebens zu erwarten sind. Deshalb muss man annehmen, dass vermutlich jeder Mensch, wenn er alt genug wird, eine AMD entwickelt. Genetische Faktoren beeinflussen das Risiko, d.h. auch den Zeitpunkt des Auftretens einer AMD. Neben dem Alter wurden als Risikofaktoren genetische Disposition, Rauchen (auch Ex-Raucher), Hypercholesterinämie, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, eine helle Iris und Sonnenexposition im Lauf des Lebens identifiziert. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Wenn bereits ein Auge erkrankt ist, besteht für das Partnerauge erwartungsgemäss ebenfalls ein erhöhtes Risiko [3].

Klinischer Befund und Verlauf

Man unterscheidet zwei Formen der AMD, die ineinander übergehen: die trockene AMD, die 85–90% der Fälle ausmacht und zu einer langsamen Verschlechterung der Sehfunktion im Verlauf etlicher Jahre bis Jahrzehnte führt. Für diese Form gibt es bisher keine Therapie. Bei 10–15% der Betroffenen geht diese in eine feuchte Form der AMD über. Diese verläuft aggressiver und führt zu einer relativ raschen Verschlechterung des Sehvermögens. Die feuchte AMD ist für den Grossteil der Fälle verantwortlich, bei denen eine schwere Sehbeeinträchtigung bis hin zum Verlust des zentralen Sehens entsteht.

Am Fundus zeigen sich bei fortschreitender trockener AMD langsam zunehmend Drusen (gelbe Flecken) (Abb. 1 ). Vereinzelt kleine Drusen finden sich bei vielen über 50-Jährigen. Je mehr, grösser und dichter die Drusen werden, desto mehr steigt das Risiko einer Progression in Richtung einer feuchten AMD (Abb. 2 .

Einleitung

Mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung erlangt die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) eine immer grössere Bedeutung. Sie ist die häufigste Ursache für einen schweren Visusverlust in der entwickelten Welt. Diese Erkrankung der Netzhautmitte, welche die Sinneszellen der Netzhaut (Photorezeptoren), das Pigmentepithel, die Bruch'sche Membran und die darunter liegende Aderhaut betrifft, galt bis vor einigen Jahren als unbehandelbar. Lange bevor erste klinische Symptome oder Sehstörungen auftreten, können erste morphologische Veränderungen zu beobachten sein. Mit zunehmendem Alter nehmen diese Veränderungen zu, damit steigt auch das Risiko, eine AMD mit den damit einhergehenden Beeinträchtigungen des Sehens zu entwickeln, kontinuierlich an [1, 2].



Justus G. Garweg

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

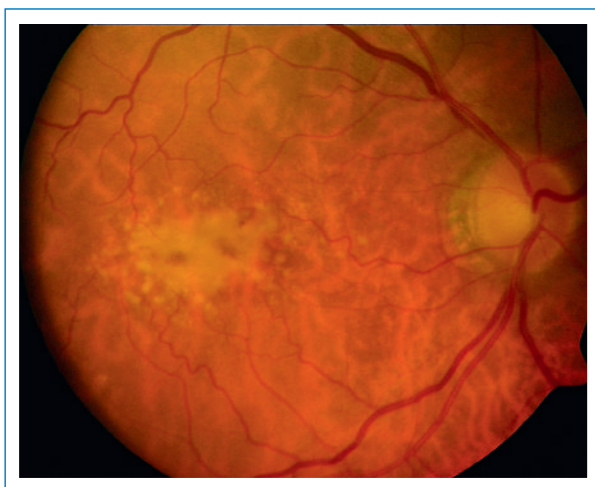


Abbildung 1


F, 73 Jahre, trockene altersbedingte Makuladegeneration mit Visusminderung auf 0,63 und erheblichen Sehproblemen im Dunkeln. Medikamentös kompensierte Hypertonie und Hyperlipidämie, mässige Adipositas. Als klinische Zeichen finden sich konfluierende Drusen und Pigmentunregelmässigkeiten.



Abbildung 2

F, 75 Jahre, gesund, Metamorphopsien und Visusabfall auf 0,4 seit drei Wochen. Klinischer Befund des Übergangs in eine feuchte Makuladegeneration mit frischen intra- und subretinalen Blutungen und beginnendem Ödem. Ausserdem finden sich Drusen bei ansonsten recht guter Pigmentierung.

Solange die Funktion noch nicht gestört ist, spricht man von altersbedingter Makulopathie, die Veränderungen bleiben vom Patienten unbemerkt, eine Behandlung ist nicht erforderlich (und nicht möglich). Erst wenn die Veränderungen zu einem Rückgang der Sehschärfe, anfangs vor allem zu einem schlechteren Kontrast- und Dunkelsehen, später auch zu Problemen beim Lesen führen, kommt den Veränderungen Krankheitswert zu, und man spricht von einer AMD.

Neben einer relativ rasch (Wochen bis wenige Monate) fortschreitenden Visusverschlechterung finden sich bei feuchter AMD als morphologische Befunde Netzhautödem, Lipidexsudate und oft Blutungen zusätzlich zu allen Veränderungen der trockenen Makuladegeneration, nämlich retinale Pigmentunregelmässigkeit und -atrophie, Choriokapillaris-Verlust und neuroretinale Atrophie im Bereich des hinteren Pols (Abb. 3 ). Als disponierender Risikofaktor sind häufig Drusen vorhanden. Netzhautödem, Drusen, Lipidablagerung, Blutung und subretinale Fibrose (Abb. 3A)

lassen sich mittels OCT (optische Kohärenztomographie; Abb. 3B) auch bildgebend darstellen, eine Fluoreszein-Angiographie beweist das Vorhandensein pathologischer Gefässe und einer Gefässleakage (Abb. 3C). Da die morphologische Ausgangssituation nur schwer Rückschlüsse auf die funktionelle Reserve und damit den möglichen Funktionsgewinn durch die Therapie erlaubt, wird die angiographische Darstellung der Gefässleakage, idealerweise auch der Gefässneubildungen, als Basis für die Vorhersagbarkeit des morphologischen Therapieerfolges vorausgesetzt. Als Folge des Makulaödems entstehen Visusminderung und Metamorphopsien. Langfristig bilden sich zentrale Skotome im Bereich der Narben, die sich im weiteren Verlauf so weit ausdehnen können, dass sie die Orientierung behindern [1, 2].

Als Ursache der Leakage und Neovaskularisation wurde eine vermehrte Ausschüttung von Gefässwachstumsfaktoren gefunden

Grundlage für die Entstehung und Ausbildung der Makuladegeneration ist die Akkumulation von amorphen Substanzen auf der Ebene der Bruch'schen Membran infolge der Ablagerung von nicht phagozytierten Photorezeptorendplatten, was eine Schädigung des Pigmentepithels und der Photorezeptoren der Netzhaut nach sich zieht. Die daraus entstehende nutritive Dysbalance führt langfristig zur Atrophie der zentralen Netzhaut oder zur Freisetzung von VEGF. Dies induziert das Wachstum pathologischer Gefässe aus der Aderhaut (choroidale Neovaskularisation) im Bereich der Makula, wo die nutritiven und trophischen Anforderungen am höchsten sind. Diese Neovaskularisationen sind als frustrierender Versuch der Netzhaut zu verstehen, den durch die Barrieren bedingten Sauerstoffmangel zu kompensieren. Infolge des Ödems wird die Nährstoffdiffusion weiter erschwert, was zu weiterer Progression führt. Gleichzeitig kommt es auch zu einer vermehrten Permeabilität und Fragilität der physiologischen Gefässe [1]. Infolge chronischer Exsudation kommt es sekundär zu entzündlichen Gewebsveränderungen und zur Pigmentepithelabhebung, bei weiterem Fortschreiten zur Ausbildung einer Pigmentatrophie, subretinalen Fibrose mit Photorezeptoruntergang und damit zu irreversiblen Visusverlust.

Als Ursache der Leakage und Neovaskularisation wurde eine vermehrte Ausschüttung von Gefässwachstumsfaktoren (vor allem *Vascular Endothelial Growth Factor* = VEGF) gefunden. Die Neutralisierung von VEGF führt folglich zur Reduktion der Gefässleakage und Rückbildung der Neovaskularisationen. Damit ist es nicht nur möglich, einen Sehschärfeverlust zu verhindern, sondern in vielen Fällen kann die Lesefähigkeit erhalten oder sogar eine Sehverbesserung erreicht werden. Dafür sind allerdings intravitreale Injektionen anfänglich alle vier bis sechs Wochen erforderlich, was einen er-

heblichen logistischen Aufwand für die Patienten und deren Angehörige mit sich bringt. Demgegenüber steht die massiv eingeschränkte Lebensqualität infolge des Sehverlustes bei unbehandelter feuchter Makuladegeneration, weil diese langfristig zum Verlust der Selbständigkeit und zu Ängsten und Depressionen führt [2, 4, 5].

Therapeutische Optionen

Da eine Leakage aus pathologischen oder veränderten Aderhautgefässen hinter der exsudativen Makulopathie steht und da diese vor allem durch VEGF verursacht bzw. unterhalten wird [1, 5], stehen anti-VEGF-Therapien derzeit im Zentrum therapeutischer Optionen [6, 7]. Eine systemische Applikation bietet sich – wegen des hohen Nebenwirkungsrisikos für

Blutdruckanstieg und thromboembolische Ereignisse, insbesondere Apoplexie, bei diesen vom Alter her diesbezüglich risikobehafteten Patienten nicht an, so dass diese Medikamente intravitreal gegeben werden. Dadurch werden gleichzeitig sehr viel höhere Wirkspiegel an der Makula erreicht als unter systemischer Therapie denkbar. Grundsätzlich stehen drei Präparate zur Verfügung: Ranibizumab (Lucentis®), Bevacizumab (Avastin®) und Pegaptanib (Macugen®). Bei beiden Ersteren handelt es sich um Antikörper bzw. Antikörperfragmente gegen die Isoform A von VEGF (VEGF-A), wohingegen Pegaptanib ein RNA-Fragment ist, welches die Produktion von VEGF kompetitiv hemmt [7].

Für das rekombinante humanisierte FAB-Fragment eines monoklonalen Mauseantikörpers gegen VEGF-A, Ranibizumab, liegen multiple, sehr gut kontrollierte Studien zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen vor, die eine klare Überlegenheit von Lucentis® gegenüber Placebo oder sämtlichen bisher verfügbaren Therapien wie Radiotherapie, photodynamischer Therapie mit Verteporfin etc. belegen, u.a. die vielfach zitierten Studien

namens MARINA, ANCHOR, PIER, Sustain and Excite. Alle diese Studien bestätigen einen stabilen Visusgewinn von mehr als fünf Buchstaben in mehr als zwei Dritteln der Fälle über lange Zeit bei sehr guter Verträglichkeit und nicht relevanten systemischen Nebenwirkungen. Voraussetzung für einen solchen Gewinn ist allerdings eine intravitreale Anwendung von mindestens sechs bis acht Injektionen pro Jahr [8]. Als Ausweichtherapie steht Pegaptanib (Macugen®) zur Verfügung. Dessen höhere Spezifität führt dazu, dass nicht alle VEGF-A-Isoformen neutralisiert werden, wodurch einerseits die geringere Wirksamkeit, andererseits ein mindestens theoretisch günstigeres Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil erreicht wird. Dadurch kann in der Überzahl der Fälle eine Funktionsverschlechterung verhindert, möglicherweise auch ein gewisser, wenn gleich nicht ganz so hoher Visusgewinn erreicht werden. Der Anteil der Patienten, die drei oder mehr Visusstufen schlechter werden, lässt sich mit dieser Therapie von 14 auf 7% halbieren. Das Präparat muss nur alle sechs Wochen injiziert werden, was ein Vorteil gegenüber Lucentis® ist.

Die Wirkung ist jener der photodynamischen Therapie überlegen, die Langzeitstabilität jener der Lucentis®-Therapie vergleichbar [8, 9].

Im Gegensatz zu den beiden obengenannten Therapien ist Bevacizumab (Avastin®) für die systemische, jedoch nicht die intravitreale Therapie zugelassen. Die Indikation feuchte altersbedingte Makuladegeneration wird deshalb nicht unterstützt. Dies erstaunt in Anbetracht der Erfahrung, dass diese kostenmässig sehr viel günstigere Therapie als die beiden Vorgenannten eine ähnliche Wirksamkeit zeigt wie Lucentis®. Ursache für die fehlende Zulassung ist das Fehlen von kontrollierten Studien, die Wirkung und Nebenwirkungsprofil analysieren. Es handelt sich wie bei Ranibizumab um einen humanisierten monoklonalen Mauseantikörper, allerdings um den gesamten Antikörper und nicht das FAB-Fragment, was eine möglicherweise schlechtere Wirksamkeit und Verträglichkeit erklären könnte. Klinisch

Anti-VEGF-Therapien stehen im Zentrum therapeutischer Optionen

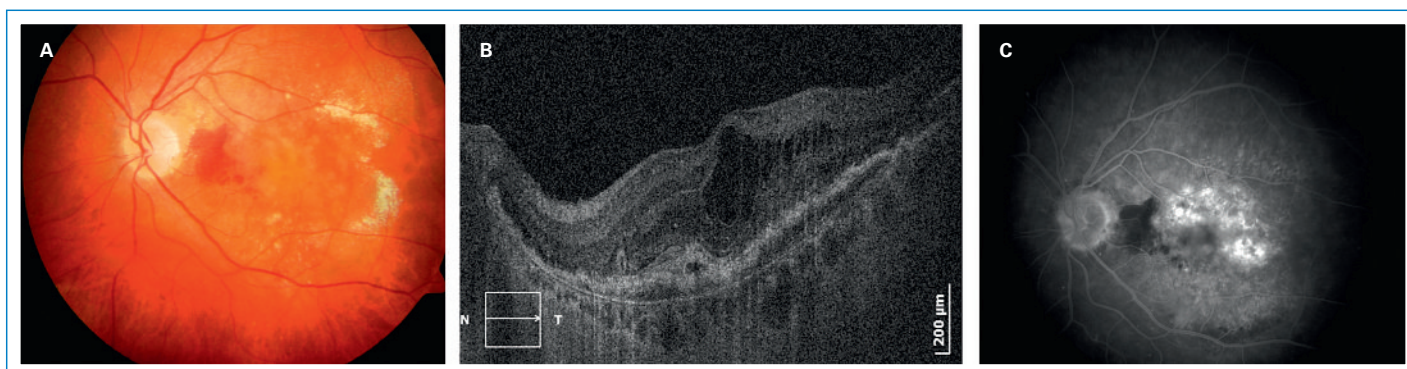


Abbildung 3

F, 75 Jahre, Hypertonie, Hyperlipidämie, mässige Adipositas, kompensierte Herzinsuffizienz. Metamorphopsien und Visusabfall auf 0,2 seit 4 Wochen.

A: Klinisch feuchte Makuladegeneration mit frischen intra- und subretinalen Blutungen, Netzhautödem und reichlich harten Exsudaten. Bereits klinisch ist die subretinale Neovaskularisation zu erkennen, die ursächlich dahinter steht.

B: Der korrespondierende Befund in der optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) zeigt die subretinale Verdichtung und das diffuse Makulaödem mit intraretinaler Zystenbildung.

C: Der angiographische Befund mit Darstellung von pathologischen Gefässen und deutlicher Kontrastmittel-Leckage bestätigt die Diagnose einer subfovealen choroidalen Neovaskularisation.

gibt es allerdings keine Hinweise, dass dies eine Rolle spielt. Das Problem mit dieser offensichtlich wirksamen, günstigen, aber nicht zugelassenen Therapie ist die reichliche und gute Erfahrung der Ärzte mit der Wirksamkeit, gleichzeitig aber das Fehlen einer systematischen Dokumentation der Nebenwirkungen, so dass das Sicherheitsprofil letztlich nicht beurteilt werden kann. Dies liegt daran, dass Bevacizumab und Ranibizumab von der gleichen Firma (Genentech) hergestellt werden, für die die Aufreinigung des Antikörpers und die Zulassungsstudien für Ranibizumab sehr aufwendig waren, so dass das Interesse fehlt, für die sehr viel günstigere Substanz Bevacizumab erneute aufwendige Studien zu realisieren, die sich nicht in den auf dem Markt erzielbaren Preis umsetzen lassen [10]. Eine Kombination mit anderen Verfahren, insbesondere der photodynamischen Therapie (PDT), hat die Hoffnung bisher nicht bestätigt, dass mit der Kombination von Ranibizumab und der PDT die Anzahl Injektionen reduziert werden kann. Vielerorts wird die Ranibizumabtherapie auch in bestimmten Situationen mit intravitrealen Steroiden (speziell Triamcinolonazetat) kombiniert, um die Wirkdauer des Ranibizumab zu verlängern. Die Idee ist, dass Steroide sowohl die Gefässleakage als auch die sekundäre entzündliche Gewebsreaktion positiv beeinflussen. Der damit erreichten Verlängerung der Wirkdauer stehen jedoch eine mit bis zu 30% recht hohe Inzidenz sekundärer Augendruckanstiege sowie die Kataraktogenese gegenüber. Damit reduziert sich wohl die Anzahl der Injektionen pro Jahr, jedoch nicht die Anzahl der erforderlichen Arztbesuche zur Kontrolle dieser Nebenwirkungen. Die photodynamische Therapie mit Verteporfin (Visudyne®) ist in der Schweiz immer noch zugelassen, wird jedoch nur noch in Ausnahmefällen bei fehlender funktioneller

Reserve zur Stabilisierung des Befundes bei drohenden Komplikationen wie stärkeren Blutungen angewandt. Die früher zur Stabilisierung gelegentlich angewandten konventionellen Therapieformen wie Argonlasertherapie, submakuläre Chirurgie und die Radiotherapie haben keine eindeutige Wirkung gezeigt und werden heute nicht mehr angewandt.

Da die heute verfügbaren therapeutischen Optionen erst wenige Jahre erprobt sind und das Hauptproblem der Therapie die kurze Wirkdauer der angewandten Medikamente von meist unter einem Monat darstellt, ist es offensichtlich, dass die zukünftigen Therapiestrategien vor allem auf eine Reduktion der Therapiefrequenz und die Verlängerung der Therapie- und Kontrollintervalle abzielen. Aktuelle Therapiestrategien können bereits in wenigen Jahren ihre Gültigkeit verloren haben, mindestens bedürfen sie regelmässiger Überprüfung.

Korrespondenz:

Prof. Justus G. Garweg
 Berner Augenklinik am Lindenhofspital
 Bremgartenstrasse 119
 CH-3012 Bern
justus.garweg@augenklinik-bern.ch

Empfohlene Literatur

- Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2008;358:2606–17.
- Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA.* 2004;291:1900–1.
- Katta S, Kaur I, Chakrabarti S. The molecular genetic basis of age-related macular degeneration: an overview. *J Genet.* 2009;88:425–49.
- Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27:331–71.
- Wong TY, Liew G, Mitchell P. Clinical update: new treatments for age-related macular degeneration. *Lancet.* 2007;370:204–6.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Altersbedingte Makuladegeneration / Dégénérescence maculaire sénile

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2008;358:2606–17.
- 2 Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA*. 2004;291:1900–1.
- 3 Katta S, Kaur I, Chakrabarti S. The molecular genetic basis of age-related macular degeneration: an overview. *J Genet*. 2009;88:425–49.
- 4 Chia EM, Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, Cumming RR, Mitchell P. Impact of bilateral visual impairment on health-related quality of life: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jan 2004;45:71–6.
- 5 Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27:331–71.
- 6 Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Huang SS, Recchia FM; American Academy of Ophthalmology. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2008;115:1837–46.
- 7 Wong TY, Liew G, Mitchell P. Clinical update: new treatments for age-related macular degeneration. *Lancet*. 2007;370:204–6.
- 8 Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*. May 20 2009.
- 9 Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432–44.
- 10 Editorial, *Lancet*. 2007;370:194.