

Therapiemöglichkeiten bei der altersbezogenen Makuladegeneration

Ursula Schmidt-Erfurth

Augenklinik der Medizinischen
Universität zu Lübeck

Zusammenfassung

Die altersbezogene Makuladegeneration (AMD) ist trotz der Fortschritte in Diagnose und Therapie noch eine der häufigsten Ursachen für einen schweren und irreversiblen Verlust des Sehvermögens. Vor allem die mit Neovaskularisationen einhergehende sog. exsudative Form der AMD ist nur bei einem Teil der betroffenen Patienten therapeutisch beeinflussbar. Die konventionelle Laserkoagulation erreicht nur bei Läsionen, die primär außerhalb des Netzhautzentrums liegen, eine Stabilisierung des Verlaufes mit einem hohen Risiko für Rezidive. Bei der häufigeren zentral gelegenen Form ist die photodynamische Therapie (PDT) eine Behandlungsalternative, die den Visus langfristig erhalten kann. Sie ist um so wirkungsvoller, je kleiner die neovaskuläre Läsion bei Behandlungsbeginn ist. Pharmakologische Ansätze mit lokaler Verabreichung von Steroiden oder anti-angiogenetisch wirksamen Substanzen werden in klinischen Studien auf Effizienz und Nebenwirkungsspektrum untersucht und stellen eine vielversprechende, nicht-invasive Methode dar. Hier wird vor allem die exsudative Komponente der Erkrankung behandelt. Eine verbindliche Empfehlung zur Therapie der trockenen AMD fehlt noch. Insgesamt ist eine Aufklärung der Pathogenese und Identifizierung von Risikofaktoren wünschenswert, um im Frühstadium beider Formen bereits gezielt einwirken zu können. Epidemiologische Studien und Studien zur Supplementierungstherapie mit Antioxidantien bzw. Makulapigment liefern hier weitere Informa-

tionen über Progredienz und prophylaktische Einflußmöglichkeiten.

Schlüsselwörter

Angiographie, Laserkoagulation, photodynamische Therapie, Antiangiogenese, Prophylaxe

Summary

Despite advances in diagnosis and therapeutic options, age-related macular degeneration (AMD) is still one of the most important causes for severe and irreversible visual loss. Particularly the exudative type which is accompanied by neovascularization may be influenced only in a minor portion of affected patients. Conventional photocoagulation may achieve a relative stabilization associated with a high rate of recurrence in lesions which are primarily located outside the central portion of the retina. In the more frequent situation of a centrally located lesion, photodynamic therapy (PDT) is an alternative which may achieve long-term maintenance of vision. The modality is more effective, if the lesion is still small at treatment initiation. Pharmacologic approaches using local applications of steroids or antiangiogenic agents are being evaluated in respect to efficacy and side-effects in clinical studies and may potentially offer an promising and non-invasive option. These modalities target the exudative component of the disease. A conclusive recommendation for the treatment of the dry type

of AMD is not available. In general, an elucidation of the pathogenesis and identification of risk factors is essential to be able to intervene in the early stage of both types of AMD. Epidemiologic studies and trials using supplements of antioxidants and macular pigment will provide further evidence about progression and prophylactic strategies.

Keywords

Angiography, photocoagulation, photodynamic therapy, antiangiogenesis, prophylaxis

Die altersbezogene Makuladegeneration (AMD) ist in ihren fortgeschrittenen Stadien eine der Hauptursachen für Erblindung im gesetzlichen Sinn in den westlichen Industrienationen. Bei der trockenen Makuladegeneration führt ein progressiver Ausfall von retinalem Pigmentepithel (RPE) zu einem langsam fortschreitenden Verlust der zentralen Sehschärfe, der zunächst zu einem Verlust der Lesefähigkeit und weiterhin zu einer Zerstörung des zentralen Gesichtsfeldes führt. Hier ist der Verlauf allerdings langsam, in der Regel wird mit einem ausgeprägten Visusabfall über Zeiträume von 7–10 Jahren gerechnet. Bei der exsudativen sog. feuchten Makuladegeneration tritt der Visusverlust wesentlich schneller und meist auch gravierender auf. Obwohl nur 10–20 % aller Patienten mit AMD unter der exsudativen Form leiden, stellt diese dennoch 90 % der Inzidenz für einen massiven Visusverlust dar. Leckagen und Blutungen aus der chorioidalen Gefäßneubildung sowie das destruktive proliferative Wachstum führen innerhalb von Monaten zu einer rasch fortschreitenden Destruktion der zentralen Netzhaut. Inwieweit die trockenen Vorläuferstadien wie z. B. Drusen und Lipofuszinablagerungen den neovaskulären Prozess steuern, ist nicht bekannt. Auch die frühen Stadien der Pathogenese sind noch nicht insoweit geklärt, um eine kausale und kurative Behandlung der feuchten Makuladegeneration zu erreichen. Die Therapieansätze sind deswegen weitgehend symptomatisch, wobei dennoch große therapeutische Erfolge in jüngster Zeit erreicht werden konnten. Für die Indikation zur speziellen Therapie gibt es Leitlinien aus großen klinischen Studien.

Die Behandlung der exsudativen AMD

Indikation aufgrund angiographischer Diagnostik

Wesentlich für die Behandlung der feuchten, d.h. neovaskulären Form ist eine genaue Diagnose. Hier ist der Visusverlauf und die zentrale Sehschärfe ein wesentlicher Faktor ebenso wie die angiographische Darstellung der Leckagequellen. Jeder Therapie geht

eine Fluoreszeinangiographie voraus, die eine genaue differentialdiagnostische Abklärung erlaubt. Die Darstellung von Gefäß- und Barrierenveränderungen mit fluoreszierendem Farbstoff erlaubt zunächst eine Abgrenzung zwischen okkulten und klassischen Komponenten. In der Mehrzahl der Fälle findet sich eine okkulte Neovaskularisation. Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass keine abgrenzbare Gefäßstruktur in der Angiographie vorhanden ist, sondern lediglich Leckagen, die Folge eines Zusammenbruchs der RPE-Schranke sind. Meistens spielt sich dieser Gefäßumbau noch unter dem retinalen Pigmentepithel in der Choriocapillaris ab. Die Sehschärfe kann lange ein relativ hohes Niveau halten, die Progredienz ist langsam. Dennoch ist die Prognose auch der okkulten chorioidalen Neovaskularisation (CNV) schlecht. Die klassische CNV ist angiographisch als neovaskuläres Gefäßmuster erkennbar und auch gut lokalisierbar. Es wird eine unmittelbar unter dem Makulazentrum gelegene, subfoveale, Form von neben dem Zentrum gelegenen, juxtafovealen, Formen und außerhalb des Zentrums gelegenen, extrafovealen, Formen unterschieden. Mit dem Abstand zur Fovea, d. h. dem funktionellen Zentrum der Makula, sind Interventionsmöglichkeiten und Prognose weitgehend vorgegeben. Aufgrund der angiographischen Form und Lokalisation bei der feuchten AMD wird eine Entscheidung getroffen zwischen Laserkoagulation, photodynamischer Therapie und pharmakologischen Maßnahmen.

Die thermische Laserkoagulation

Die Laserkoagulation ist eine konventionelle Interventionsform bei der feuchten AMD. Bei der Laserkoagulation wird thermisch Gewebe denaturiert, im Fall der neovaskulären AMD das Netzhaut-/Aderhautareal, das in der Angiographie die Gefäßneubildung aufweist. Ein Laser mit hochenergetischem Licht einer Wellenlänge zwischen 500 und 800 nm wird verwendet, um im Pigment des RPE thermische Effekte zu erzielen, die dann auch die unmittelbar benachbarten neovaskulären Strukturen schädigen. Nachteil dieser thermi-

schen Intervention ist die unspezifische Zerstörung auch sensorischer Netzhautanteile. Photorezeptoren sind im Behandlungsareal nicht mehr funktionsfähig. Entsprechend ist die Behandlung lediglich für nicht unmittelbar im Makulazentrum gelegene Veränderungen geeignet und weniger oder nur mit Einschränkungen für subfoveale Veränderungen. Eine extrafoveale Lage der Gefäßneubildung findet sich nur in etwa 10–15 % aller Fälle bei Erstvorstellung. Hier können mit der Laserverödung gute Ergebnisse erzielt werden. Die Neovaskularisationen werden verödet ohne foveale Beteiligung. Die Sehschärfe kann durch diese Behandlung ansteigen oder es kann eine langfristige Stabilisierung erreicht werden. Problematisch ist die hohe Zahl von Rezidiven, die über 2 Jahre bei 50–60% liegt (Macular Photocoagulation Study Group 1991). Höher ist das Risiko bereits bei der Verödung juxtafoveal gelegener Läsionen, hier muss mit einer iatrogenen Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe gerechnet werden, auch liegt die Rezidivrate bei 70–80 %, d. h. ein großer Teil der Patienten muss einer weiteren Therapie unterzogen werden. Liegt die Neovaskularisation primär subfoveal, hier handelt es sich um den Hauptanteil der Patienten, ist eine Laserverödung nur dann sinnvoll, wenn die Sehschärfe bereits einen niedrigen Wert von 0,1 erreicht hat. Es ist dann davon auszugehen, dass die Photorezeptoren des Zentrums bereits irreversibel geschädigt sind und durch die weitere destruktive Intervention kein weiteres Sehvermögen verloren geht. Vielmehr steht hier im Mittelpunkt das zentrale Gesichtsfeld zu erhalten und somit eine extrafoveale Fixation zu erlauben und die visuelle Rehabilitation mit vergrößernden Sehhilfen. Liegt die Sehschärfe noch über 0,1 ist zu einer nicht-thermischen Laserintervention zu raten.

Die photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie (PDT) beruht auf einem nicht-thermischen selektiven Mechanismus, Gefäßneubildungen gezielt zu alterieren. Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass es möglich ist mit einem lichtaktivierbaren Farbstoff, Photo-

sensibilisator, subretinal gelegene Gefäße zu thrombosieren ohne unmittelbar benachbarte neurosensorische Strukturen zu schädigen (Schmidt-Erfurth 1994). Dabei wird in den Sensibilisatormolekülen durch Aktivierung mit Licht einer entsprechend absorbierten Wellenlänge ein phototoxischer Prozess initiiert, der zu einem Untergang von vaskulären Endothelzellen führt und konsekutiv zu einer Thrombose des behandelten Gefäßkanals. Zahlreiche große klinische Studien haben dieses Konzept überprüft und Behandlungsempfehlungen definiert. Eine photodynamische Therapie ist sinnvoll, wenn es sich um eine subfoveal gelegene Gefäßneubildung handelt und diese vorwiegend klassisch, also angiographisch gut identifizierbar ist (TAP Study Group 1999). Die Behandlung führt zu einer Thrombose der Gefäßneubildung und anschließend zu einem Umbau, der zur Austrocknung des exsudativen Prozesses führt. Hier handelt es sich um eine Therapie, die additiv wirkt und in der Regel 3–5 x angewendet werden muss, je nach Leckageaktivität der CNV. Bei 2/3 aller Patienten aus der TAP-Studie konnte eine Visusstabilisierung über 3 Jahre erreicht werden und ein massiver Visusverlust, wie er sonst typischerweise bei dieser Erkrankung auftritt, vermieden werden. Auch ein Visusanstieg war nachweisbar, der in den ersten Studien in einer worst case-Situation, immerhin 13 % aller Patienten betraf. Nach den ersten Erfahrungen und dem Nachweis der Wirksamkeit wurde die PDT mit dem klinisch zugelassenen Sensibilisator Verteporfin für die Behandlung vorwiegend klassischer Neovaskularisationen zugelassen und hat sich weltweit als Therapie etablieren können.

Weitergehende Studien, die sich mit der okkulten Form befasst haben (VIP Study Group 2001), haben auch auf diesem Gebiet gute Erfolge erzielen lassen. Für die okkulte Form gilt, dass es nur sinnvoll ist, Augen zu behandeln, bei denen eine akute Progredienz nachweisbar ist und bei denen die Größe der neovaskulären okkulten Veränderungen noch relativ begrenzt ist. Hier wird eine Empfehlung von 4 Papillenflächen abgegeben. Für die

Subgruppe von Patienten, die bereits einen schlechten Visus, d. h. eine aggressive Form der Erkrankung haben und eine unter 4 Papillenflächen liegende Läsion, hat sich ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Behandlungsgewinn mit einem größeren Anteil von Visuserhalt und Visusbesserungen nachweisen lassen. Obwohl die PDT eine vielversprechende neue Therapieform ist, die erstmals nicht behandelbare Konstellationen therapeutisch zugänglich gemacht hat, sind noch Optimierungen der Methode zu diskutieren. So ist aus angiographischen Untersuchungen erkennbar geworden, dass neben der chorioidalen Gefäßneubildung auch normale Aderhaut von der photodynamischen Gefäßmethode geschädigt wird und es im gesamten Expositionsareal Minderdurchblutungen in der Aderhaut gibt, die an sich wiederum Ursache einer Neovaskularisation sein können (Schmidt-Erfurth 2002). Dass diese Veränderungen nicht nur angiographischer Natur sind, sondern auch anatomisch nachweisbar sind, haben histopathologische Untersuchungen an menschlichen Augen gezeigt (Schmidt-Erfurth 2002). Derartige Seiteneffekte können die relativ hohe erforderliche Anzahl von Behandlungen erklären. Vielversprechend erscheint das Konzept, die PDT, die als einzige einen unmittelbaren und schonenden Verschluss der Gefäßneubildungen erlaubt, mit antiangiogenetischen Maßnahmen zu kombinieren.

Pharmakologische Interventionen

Um die Therapie klassischer und vor allem die okkulter feuchter Formen zu verbessern, sind eine Vielzahl von pharmakologischen Interventionen in Diskussion. Da die Entstehung der CNV auf einer Aktivierung von Angiogenesefaktoren wie z. B. dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zurückgeführt werden, kann durch eine gezielte Blockade dieser Wachstumsfaktoren, die gleichzeitig auch Permeabilitätsfaktoren sind, ein therapeutischer Effekt erreicht werden. Steroide sind als effektive Inhibitoren von Angiogenesefaktoren bekannt und es gibt bereits Erfahrung mit der intraokularen Gabe von Triamcinolon (Danis 2000). Unabhängig vom klas-

sischen oder okkulten Stadium kann ein Rückgang der Leckage klinisch und angiographisch nachgewiesen werden, der potentiell auch Visusbesserungen induzieren kann. Allerdings gibt es hier nur kleine Studien, die nicht prospektiv oder nicht randomisiert sind, sodass noch keine eindeutige Aussage über die Wirksamkeit des Konzepts getroffen werden kann. Andere pharmakologische Interventionsmethoden sind die periokuläre Gabe von Steroiden wie z. B. dem Anecortave Acetat, das eine gute antiangiogenetische Wirkung im Tiermodell hat und auch eine ausreichende sklerale Penetration, sodass eine Gabe unmittelbar in den Glaskörperraum nicht erforderlich ist, sondern eine Injektion eines Depots unter die Tenonsche Schicht bereits ausreichend Wirkung erlaubt (de Faller 2000). Große klinische Studien werden im Moment zu Substanzen durchgeführt, die selektiv den vaskulären Wachstumsfaktor VEGF hemmen sollen. Hier werden Nukleotide sog. Aptamere verwendet oder Antikörperfragmente, die jeweils intraokular, d. h. in den Glaskörperraum mit einer hohen Wiederholungsfrequenz von 4–6wöchigen Injektionen gegeben werden müssen. Inwieweit diese Methoden sowohl therapeutische Wirkung haben, als auch frei sind von gravierenden Seiteneffekten, wird sich in den kommenden Jahren zeigen.

Behandlung der trockenen Makuladegeneration

Bei der trockenen Form der AMD handelt es sich sowohl um Ablagerungen in Form von großen, weichen oder konfluierenden Drusen, die therapeutisch beeinflusst werden sollen, als auch um eine Beeinflussung der atrophischen Form mit Verlust des retinalen Pigmentepithels bis zur geographischen, großflächigen Atrophie. Drusen sind größere Ansammlungen von nicht komplett metabolisierten Abbauprodukten der äußeren Photorezeptoren zwischen Pigmentepithel und Bruch'scher Membran. Sie gelten als Diffusionsbarriere und führen auch per se zu exsudativen Veränderungen am Augenhintergrund sowie zum Verlust des darüberliegenden RPE. Einzelne interventionelle Studien haben

gezeigt, dass durch eine milde Laserkoagulation derartige Drusendepots über eine gesteigerte Makrophakenaktivität abgebaut werden können. Dabei sind vorübergehend sogar Verbesserungen des Sehvermögens, jedoch in geringem Ausmaß von etwa 1 Zeile, beobachtet worden. Diese Visusbesserungen haben sich langfristig aber nicht mehr nachweisen lassen. Die Laserkoagulation von Drusen bei Patienten, deren Partnerauge bereits eine neovaskuläre Form hat, hat sich sogar als kontraproduktiv erwiesen, da eine erhöhte Rate von Gefäßneubildungen an den behandelten Augen auftrat. Eine Laserbehandlung von Drusen ist deshalb außerhalb von Studien in keinem Fall empfehlenswert.

Eine große multizentrische randomisierte Studie hat den Einfluss von hochdosierten Kombinationen aus Vitamin C, E, Beta-Karotin und Zink auf die Progression der AMD untersucht. Hier ging es sowohl darum die ausgeprägten geographischen Atrophien als auch die Rate an Neovaskularisationen zu reduzieren. Die 5-Jahres-Daten dieser Studie haben gezeigt, dass für bestimmte Stadien tatsächlich eine Progredienz der Erkrankung zum fortgeschrittenen Stadium aufgehalten werden kann. Im Einzelnen handelt es sich dabei um Gruppen der Kategorien 3 und 4, d.h. Patienten mit dichten Ansammlungen von mittelgroßen Drusen oder zumindest einer großen Druse im Zentrum oder eines nicht zentral gelegenen Geographicaareals oder solcher Patienten, die bereits am Partnerauge eine neovaskuläre oder geographische Form der AMD aufwiesen (AREDS-Gruppe 2001). Das Risiko einer Progression zur späten AMD wurde in der Gruppe, die eine Kombinationstherapie erhielt, von 28 auf 20 % gesenkt. Allerdings hatte diese Supplementierung trotz der hohen Dosis keinen Einfluss auf die Entstehung der Frühformen, sodass die Kausalzusammenhänge zwischen Antioxidantientherapie und Beeinflussung der Pathogenese noch nicht klärbar sind (weitere Einzelheiten siehe Beitrag von Wolf).

Ein anderes Konzept zur Behandlung der trockenen AMD oder der noch

nicht exsudativen Frühformen einer späteren feuchten AMD stellt die Rheopherese dar. Hierbei werden in einem dialyseähnlichen Verfahren serologische Parameter beeinflusst. Diese Methode ist momentan in klinischen Studien evaluiert. Offensichtlich ist es möglich durch Entfernung von Makromolekülen aus dem Blutplasma das biologische Verhalten von AMD-Fühformen wie z. B. weichen konfluierenden Drusen, zu beeinflussen (MIRA Study Group 2002). Innerhalb des Studiendesigns wurden Visusanstiege bei behandelten Patienten festgestellt. Auch hier stehen Langzeitbelege und Untersuchungen größerer Populationen noch aus.

Abschließende Bemerkungen oder Fazit

Das therapeutische Dilemma bei der AMD hat sich durch zahlreiche neue Therapiekonzepte in der jüngsten Zeit sehr positiv beeinflussen lassen. Die PDT ist eine der Methoden, die bereits bei vielen unbehandelbaren Fällen eine therapeutische Alternative bietet und erstmals einen Visuserhalt bei sonst infauster Prognose bietet. Pharmakologische Interventionen sind eine äußerst vielversprechende Option, sie müssen jedoch zunächst in entsprechenden klinischen Studien ihre Wirksamkeit nachweisen. Mit der weiteren Klärung der Pathogenese wird auch die trockene Form der AMD diagnostisch und therapeutisch immer weiter zugänglich werden, obwohl auf diesem Bereich momentan noch keine konkreten Behandlungsempfehlungen abgegeben werden können.

Literatur

Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1991; 109:1242-1257.

Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte T, Birngruber R. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. Ophthalmology. 1994; 101:1953-1961.

Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) study group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin. Arch Ophthalmol. 1999; 117:1329-1345.

Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - VIP report 2. Am J Ophthalmol. 2001; 131:541-560.

Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects on choroidal neovascularizations and physiological choroid. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43:830-841.

Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehardt U, Vitzenz A, et al. Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. Arch Ophthalmol. 2002; 120:835-844.

Danis RP et al. Intravitreal triamcinolon acetone in exudative age-related macular degeneration. Retina 2000; 20:244-250.

de Faller JM. A new pharmacological treatment for angiogenesis in: Taylor HR. The Hague: Kugler Publications 2000; 159-181.

The age-related eye disease study research group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta-carotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS report No 8. Arch Ophthalmol 2001; 119:1417-1436.

MIRA-Study Group. Multicenter prospective randomized double-masked, placebo-controlled study of rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: Interim analysis. Trans AM Ophthalmol Soc 2002; 100:85-108

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ursula Schmidt-Erfurth
Augenklinik
Medizinische Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23552 Lübeck
Tel. 0451-500-6028
Fax 0451-500-2671
uschmidt-erfurth@ophtha.mu-luebeck.de