

Nahrungsergänzungsmittel bei altersabhängiger Makuladegeneration

Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands – Oktober 2014

Mit der Entwicklung intravitreal applizierbarer Präparate zur Hemmung des „vascular endothelial growth factors“ (VEGF) wurde ein Durchbruch bei der Behandlung der neovaskulären/exsudativen („feuchten“) AMD erzielt. Für die trockene Spätform – die geographische Atrophie (GA) – existiert bislang keine zugelassene, wirksame Therapie zur Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung. Bei Patienten mit *trockenen Frühformen* ist unter bestimmten Voraussetzungen gemäß den ARED-Studien die Einnahme von entsprechend dosierten Nahrungsergänzungsmitteln sinnvoll.

Mit den nunmehr publizierten Ergebnissen der prospektiven, randomisierten ARED2-Studie stehen neue Erkenntnisse zur Frage der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln bei bestimmten frühen Formen der AMD zur Verfügung. Dabei wurden z. T. bestehende Annahmen über die Wirksamkeit einzelner Substanzen bestätigt, während andere falsifiziert wurden. Im Folgenden soll – unter Berücksichtigung der aktuellen Studienergebnisse – aufgezeigt werden, welche Substanzen in welcher Dosierung sinnvoll sein können und welche spezifischen Befundkonstellationen, die zuvor von ophthalmologischer Seite ermittelt werden müssen, vorliegen müssen, damit

ein positiver Effekt erwartet werden kann. Hierbei spielt die Klassifikation der Erkrankung eine entscheidende Rolle, weshalb diese – ebenfalls unter Berücksichtigung der neuesten Publikationen – der Stellungnahme vorangestellt wird.

Klassifikation der AMD

Frühformen der AMD sind charakterisiert durch die Gegenwart von Drusen variabler Größe und/oder Pigmentverschiebungen im Sinne von Hyper- oder Hypopigmentierungen. Typischerweise verursachen solche Veränderungen keine oder nur geringfügige Symptome. Die zentrale Sehschärfe ist in der Regel gut, allerdings können verschiedene Sehqualitäten beeinträchtigt sein, die sich beispielsweise in einer verlängerten Dunkeladaptation oder Sehproblemen bei schlechter Beleuchtung äußern können. Die Erstdiagnose einer AMD-Frühform wird deshalb nicht selten als Zufallsbefund im Rahmen einer Routineuntersuchung gestellt, oder die Veränderungen bestehen in Partneraugen von Patienten mit einseitiger AMD-Spätform, d. h. mit neovaskulärer AMD oder geographischer Atrophie (GA; nicht-exsudative Spätform).

Es existieren weltweit mehrere Klassifikationssysteme für die AMD [1, 2, 3,

4], ein Tatbestand der auch die klinische Variabilität des Krankheitsbildes reflektiert. Als international anerkannt gilt das Klassifikationssystem der ARED1-Studie [1], dessen Daten – leicht modifiziert – Eingang in das neue, klinische Klassifikationssystem der AMD gefunden haben, welches kürzlich durch ein internationales Expertenkomitee publiziert wurde („Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee“; [5]).

Die AREDs-Klassifikation war Grundlage für die Patientenrekrutierung und Auswertung für die ARED-Studien, den weltweit größten prospektiven Studien zur Evaluation der Wirksamkeit antioxidativer und anderer Nahrungsergänzungsmittel bei AMD (■ **Tab. 1**). Die Klassifikation bezieht sich auf *beide* Augen. Die Einstufung erfolgt anhand der funduskopischen Untersuchung bzw. der Fundusfotografie, d. h. OCT (optische Kohärenztomographie)-, FAF (Fundusautofluoreszenz)- oder angiographische Untersuchungsbefunde sind dabei zunächst nicht berücksichtigt.

Auch wenn die im Folgenden dargestellten ARED-Studien ausschließlich die

Diese Stellungnahme erscheint ebenfalls in der Zeitschrift *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Tab. 1 AMD-Klassifikation. (Nach AREDS [1, 6])

AREDS 1 „Keine AMD“	Kleine Drusen (<63 µm) Drusengesamtfläche <125 µm Keine Pigmentveränderungen <i>Zweites Auge: wie erstes Auge</i>
AREDS 2 „Frühe AMD“	Anwesenheit mindestens einer der folgenden Veränderungen: – Kleine Drusen (<63 µm) oder intermediäre Drusen (63–125 µm) – Drusengesamtfläche ≥125 µm – Pigmentepithelveränderungen, die mit AMD einhergehen, definiert als mindestens eine der folgenden Veränderungen im zentralen Feld und/oder in den inneren Feldern: – Depigmentierung – Hyperpigmentierung ≥125 µm – Hyperpigmentierung vorhanden und Depigmentierung zumindest vermutet <i>Zweites Auge: wie erstes Auge oder AREDS 1</i>
AREDS 3 „Intermediäre AMD“	Anwesenheit von mindestens einer der folgenden Veränderungen: – Große Drusen (>125 µm) – Weiche, unscharf begrenzte Drusen, Drusengröße ≥63 µm und gesamtes Drusenareal ≥360 µm – Weiche, scharf begrenzte Drusen, Drusengröße ≥63 µm und gesamtes Drusenareal ≥656 µm – Nicht-zentrale geographische Atrophie (außerhalb 500 µm Radius um foveales Zentrum) <i>Zweites Auge: wie erstes Auge oder AREDS 1 oder 2</i>
AREDS 4 „Fortgeschrittene AMD“	Fortgeschrittene AMD mit Anwesenheit von einer oder mehr der folgenden Veränderungen: – Zentrale geographische Atrophie mit zumindest fraglicher Beteiligung des Zentrums der Makula (500 µm Radius um foveales Zentrum) – Nachweis einer neovaskulären AMD – Fibrovaskuläre/seröse pigmentepitheliale Abhebung – Seröse (oder hämorrhagische) Ablösung der neurosensorischen Netzhaut – Subretinale Blutung – Subretinales fibröses Gewebe (oder Fibrin) – Photokoagulation im Rahmen der AMD ODER: Sehschärfe <20/32 aufgrund AMD, keine der oben genannten, fortgeschrittenen AMD definierenden Veränderungen vorhanden <i>Zweites Auge: wie AREDS 1, 2, oder 3</i>

AREDS-Klassifikation nutzen, sei nochmals erwähnt, dass 2013 ein etwas modifiziertes klinisches Klassifikationsschema durch ein internationales Experten-Komitee auf Grundlage der AREDS-Daten entstanden ist. Hiernach werden kleine Drusen <63 µm (kleinster Durchmesser) als „drupelets“ bezeichnet, um diese normalen Altersveränderungen auch nomenklatorisch klar von pathologischen Befunden abzugrenzen [5]. So weisen Augen mit solchen sehr kleinen Drusen praktisch kein erhöhtes Risiko für das Fortschreiten in typische Manifestationsformen der AMD auf. Eine weitere Neuerung ist die Einstufung jeglicher geographischer Atrophie (definiert als scharf abgrenzbare, üblicherweise rundliche Läsion mit partieller oder kompletter Depigmentierung des RPE, mit einem Durchmesser von ≥188 µm [1]) innerhalb von 2 Papillendurchmessern um die Fovea als späte AMD [5]. Der Begriff „trockene“

AMD wird in der Klassifikation nur noch für die geographische Atrophie verwendet, aber nicht mehr für frühe Formen der AMD [7]. Eine Übersicht über das klinische Klassifikationssystem der AMD gibt **Tab. 2**. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Studienergebnisse wird in dieser Stellungnahme die Klassifikation der ARED-Studie verwendet.

Rationale für die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln bei der AMD

Es wird postuliert, dass Licht retinale Schädigungsmechanismen auslösen kann. Durch die Sauerstoff-getriggerte Bildung von freien Radikalen wird dieser Prozess befördert [8]. Es wird angenommen, dass oxidativer Stress – im Sinne eines Überhangs von Sauerstoffradikalen – einen möglichen pathogenetischen Mechanismus bei der AMD darstellt. Durch

die lebenslange Lichtexposition und die hohe Stoffwechselaktivität der Netzhaut wird dieser Prozess begünstigt. Zu den durch die Nahrung bzw. Nahrungsergänzungsmittel aufzunehmenden Substanzen mit antioxidativer Wirkung gehören Vitamin C, Vitamin E und Karotenoid. Auch andere Vitamine und Mineralien (Zink, Selen) sowie Omega-3-mehrfach-ungesättigte Fettsäuren werden diskutiert [8, 9].

AREDS-Studie

Vor Beginn der AREDS-Studie gab es Hinweise aus kleineren Studien für einen protektiven Nutzen von antioxidativen Vitaminen und Zink [10, 11]. Die AREDS-Studie wurde in der Folge vom National Eye Institute (NEI) des National Institutes of Health (NIH) finanziert und etabliert, um Verlauf, Risikofaktoren und Entstehung/Fortschreiten von AMD und Katarakt zu untersuchen [6]. Es wurden 4757 Patienten/Probanden (Alter 55 bis 80 Jahre, 56% weiblich) in 11 verschiedenen Zentren innerhalb der USA eingeschlossen und über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,3 Jahren untersucht [12]; 1117 dieser Patienten/Probanden zeigten keine Zeichen einer AMD. Daher wurden lediglich die übrigen 3640 Patienten mit sowohl Veränderungen im Sinne einer frühen AMD als auch einer Sehschärfe von mindestens 20/30 bezüglich des möglichen protektiven Effektes von Nahrungsergänzungsmitteln untersucht. In dieser Stellungnahme wird nur auf den AMD-relevanten Studienteil eingegangen. Die Studienteilnehmer wurden bezüglich der Intervention in 4 Behandlungsgruppen randomisiert:

1. antioxidative Vitamine (Vitamin C 500 mg, Vitamin E 400 IU, β-Karotin 15 mg),
2. Zinkoxid 80 mg (plus Kupferoxid 2 mg, um das Risiko einer Zink-induzierten Kupfermangelanämie zu reduzieren),
3. antioxidative Vitamine und Zinkoxid (Kombination von 1. und 2.),
4. Placebo.

Außerdem hatten alle Patienten die Wahl, ob sie zusätzlich eine übliche Multivitamin-tablette (Centrum®) einnehmen, wo-

Tab. 2 Klinisches Klassifikationssystem der AMD nach dem AMD Classification Committee der Beckman Initiative für Makula-Forschung. (Nach [5])

Klassifikation der AMD	Definition (bewertet innerhalb 2 Papillendurchmesser um die Fovea in einem von beiden Augen)
Keine Altersveränderungen	Keine Drusen und keine AMD-Pigmentveränderungen ^a
Normale Altersveränderungen	Nur Drupelets (kleine Drusen $\leq 63 \mu\text{m}$) und keine AMD-Pigmentveränderungen ^a
Frühe AMD	Mittlere Drusen $>63 \mu\text{m}$ und $\leq 125 \mu\text{m}$ und keine AMD-Pigmentveränderungen ^a
Intermediäre AMD	Große Drusen $>125 \mu\text{m}$ und/oder jegliche AMD-Pigmentveränderungen ^a
Späte AMD	Neovaskuläre AMD und/oder jegliche geographische Atrophie

^aAMD-Pigmentveränderungen = jede definitive Hyper- oder Hypopigmentierung assoziiert mit mittleren oder großen Drusen, aber nicht assoziiert mit anderen bekannten Netzhauterkrankungen.

für sich 66% der Studienpopulation entschieden, was möglicherweise auch die besondere Situation hinsichtlich der Bereitschaft, „Vitaminpräparate“ einzunehmen, in den USA reflektiert. Die Auswertungen der Studie ergaben, dass die Einnahme dieser üblichen Multivitamin-tablette keinen Einfluss auf die Studienendpunkte hatte.

Primäre Endpunkte waren die Progression in fortgeschrittene AMD (diagnostiziert anhand von Fundusfotografien) und die Visusverschlechterung ≥ 15 Buchstaben (3 Zeilen).

Für Patienten der AREDS-Kategorie 3 und 4 ergab sich durch Einnahme der Studienmedikationen eine statistisch signifikante Risikoreduktion bezüglich des Fortschreitens der AMD in Spätformen. Es handelt sich hierbei also um Patienten mit folgenden Veränderungen:

- in mindestens einem Auge ausgeprägte (d. h. Drusenfläche insgesamt $\geq 360 \mu\text{m}$ Durchmesser) intermediäre Drusen ($63\text{--}125 \mu\text{m}$) oder
- in mindestens einem Auge mindestens eine große Druse ($>125 \mu\text{m}$) oder
- in mindestens einem Auge nicht-zentrale geographische Atrophie oder
- fortgeschrittene AMD (Definition s. **Tab. 1**) bzw. Visus $<20/32$ aufgrund der AMD in nur einem Auge.

Die Häufigkeit des Neuauftretens einer Spätform der AMD in 6,3 Jahren betrug, wenn initial eine AREDS-Kategorie 3 oder 4 vorlag, in den 4 Studiengruppen:

- Antioxidanzien und Zink: 20%,
- Zink: 22%,
- Antioxidanzien: 23%,

- Placebo: 28%.

Dies ergab laut Age-Related Eye Disease Study Research Group [13] eine Risikoreduktion für die Entwicklung von AMD-Spätformen über 6,3 Jahre für die einzelnen Kombinationen von:

- Antioxidanzien und Zink: 25%,
- Zink: 21%,
- Antioxidanzien: 17%.

Bei Betrachtung der Risikoreduktion bezüglich eines mindestens 15 Buchstaben umfassenden Visusverlustes zeigte allein die Gruppe mit AREDS-Kategorie 3 und 4, die Antioxidanzien und Zink einnahm, einen signifikanten Effekt [13].

Bei früheren Formen der AMD (AREDS-Kategorie 2) bzw. „keine AMD“ (AREDS-Kategorie 1) ergab sich in der 6,3-jährigen Beobachtungsdauer kein signifikanter Effekt der Risikoreduktion für die Entwicklung einer Spätform oder eines Visusabfalls um 3 Zeilen [7, 13].

Als mögliche Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen von Nahrungsergänzungsmitteln werden *grundsätzlich* in der Literatur mit wechselnden Angaben zur Dosierung kontrovers diskutiert [13, 14, 15, 16]:

- Vitamin C: Nierensteine,
- Vitamin E: Müdigkeit, Muskelschwäche, erhöhtes Risiko für Herzversagen,
- β -Karotin: gelbe Hautverfärbung, Lungenkrebs,
- Zink: Kupfermangel, Anämie, Leukopenie, Neutropenie, beeinträchtigte Immunfunktion, Reduktion des HDL-Cholesterins, Magenbeschwerden, Harnwegsinfekt.

In der ARED1-Studie wurde in den beiden Armen mit Einnahme von Antioxidanzien eine signifikant häufigere Gelbfärbung der Haut beobachtet sowie von den Teilnehmern eine signifikant höhere Rate an Anämie berichtet. Die Messung des Hämatokritwertes hingegen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo. Hinweise für andere Nebenwirkungen zeigten sich in der ARED1-Studie nicht [13]. In der ARED2-Studie fand sich nach der ersten Randomisierung (s. unten) kein Hinweis für unerwünschte Wirkungen. Bei der zweiten Randomisierung und unter Ausschluss der Raucher (aktueller Status, kein Ausschluss ehemaliger Raucher) zeigte sich eine höhere Rate an Lungenkrebs in den β -Karotin-Gruppen als in denen ohne β -Karotin ($p=0,04$), vor allem für die ehemaligen Raucher [17].

Falls keine Kontraindikationen (z. B. β -Karotin: positive Raucheranamnese, s. unten) vorliegen, sollte die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln nach der Studienformulierung erwogen werden (Tagesdosis):

- Vitamin C 500 mg,
- Vitamin E 400 IE (IE = internationale Einheiten),
- β -Karotin 15 mg,
- Zink 80 mg,
- Kupfer 2 mg.

Patienten mit beidseitig fortgeschrittener AMD wurden in AREDS *nicht* untersucht, weswegen für diese Gruppen auch *keine* Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Während des Verlaufs der ARED-Studie wurden andere Studien veröffentlicht, die eine erhöhte Inzidenz von Lungenkrebs bei Rauchern und Asbestarbeitern zeigten, die β -Karotin zusätzlich eingenommen hatten [18, 19]. Es erscheint daher sinnvoll, dass Raucher und eventuell auch ehemalige Raucher auf die Einnahme von β -Karotin verzichten.

Anhand der ARED1-Studiendaten kann keine Aussage dazu getroffen werden, wie der Effekt von Nahrungsergänzungsmitteln ausfällt, die *nicht* alle hier verwendeten Antioxidanzien und Mineralstoffe oder eine andere Dosierung enthalten [13].

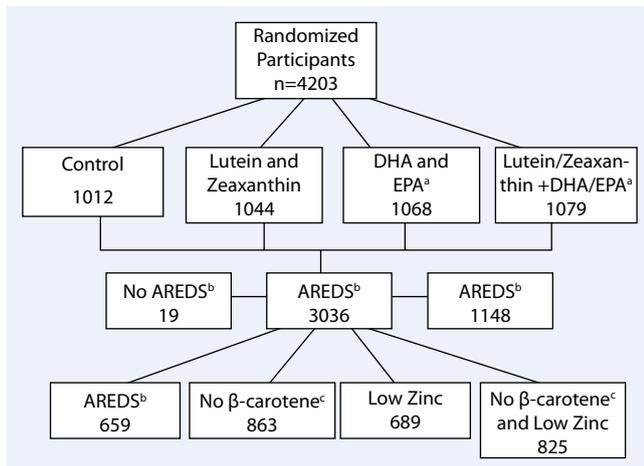


Abb. 1 ◀ ARED2-Studiendesign (nach [22])

Für das Fortschreiten einer frühen AMD in eine Spätform wurde auf Grundlage der ARED1-Studiendaten ein Risikoscore entwickelt. Folgenden Merkmalen wird entsprechend diesem Score jeweils ein Risikopunkt zugeordnet:

- mindestens 1 große Druse ($\geq 125 \mu\text{m}$) in einem Auge,
- jegliche Pigmentveränderungen im Rahmen der AMD in einem Auge,
- intermediäre Drusen ($63\text{--}125 \mu\text{m}$) in beiden Augen.

Besteht in einem Auge bereits eine späte AMD, so zählt dies mit 2 Risikopunkten. Das Risiko, innerhalb von 5 Jahren eine Spätform der AMD in mindestens einem Auge neu zu entwickeln, beträgt nach diesem Score:

- 0,5% bei Vorliegen von keinem der Risikopunkte,
- 3% bei Vorliegen von 1 Risikopunkt,
- 12% bei Vorliegen von 2 Risikopunkten,
- 25% bei Vorliegen von 3 Risikopunkten,
- 50% bei Vorliegen von 4 Risikopunkten.

Die Autoren der ARED1-Studie fordern aufgrund der Progressionsdaten u. a. auch, dass bei allen Menschen über 55 Jahren eine Fundusuntersuchung in Mydriasis stattfinden sollte, um das Risiko zur Entwicklung einer späten AMD abschätzen zu können.

Nach Beendigung der kontrollierten, randomisierten ARED1-Studie im Jahr 2001 wurde die ARED1-Studienpopulation bis 2005 im Rahmen einer reinen

Verlaufsbeobachtungsstudie (ohne Einflussnahme auf die Therapie der Probanden) im Rahmen von jährlichen (anstatt vorher halbjährlichen) Folgeuntersuchungen weiter beobachtet [21]. Da die ARED1-Nahrungsergänzungsmittel nach Beendigung der ARED1-Studie zunächst nicht verfügbar waren, nahmen sie in den ersten beiden Jahren nach Beendigung nur wenige Patienten ein. Nachdem die Medikation ARED1-Zusammensetzung 2003 verfügbar geworden war, nahmen sie ca. 70% der weiter beobachteten 3549 Patienten am Ende der Verlaufsbeobachtung ein. Der Effekt hiervon auf die „10-Jahres-AREDS-Daten“ ist nicht determinierbar. Der Anteil an Patienten, die die Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, war in allen 4 ursprünglichen Behandlungsgruppen ähnlich.

Die „10-Jahres-AREDS-Daten“ wiesen auf eine Persistenz der risikoreduzierenden Wirkung der ARED1-Medikation hin: Die Patienten mit ARED1-Kategorie 3 und 4 bei Baseline, die während der Studienlaufzeit in die Placebogruppe randomisiert wurden, zeigten eine Progressionsrate zu später AMD von 44% im Vergleich zu einer 34%igen Progressionsrate bei Patienten, die der Behandlungsgruppe „Antioxidative Vitamine und Zink“ angehörten [21]. Ähnlich wie bei den 6,3-Jahres-Ergebnissen zeigte sich auch nach dieser Auswertung bei Aufteilung der Spätformen in neovaskulär und atrophisch eine statistisch signifikante Risikoreduktion des Auftretens der Spätform nur für die neovaskuläre und nicht für die atrophische Spätform. Aufgrund einer relativ hohen Inzidenz von chorioidalen Neo-

vaskularisationen in Augen mit geographischer Atrophie erwuchs hieraus aber keine andere Empfehlung zur Einnahme der ARED1-Nahrungsergänzungsmittel als bei Studienende. Es wurden weiterhin keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

AREDS2-Studie

Die ARED2-Studie wurde im Jahr 2006 mit dem Ziel initiiert, folgende Fragen zu untersuchen:

1. Sicherheit und Effekt der Risikoreduktion für die Entwicklung von fortgeschrittener AMD durch die Nahrungsergänzung von Lutein und Zeaxanthin und/oder ungesättigten Omega-3-Fettsäuren [Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA)],
2. Reduktion der Zinkdosis im Vergleich zur originalen ARED1-Formulierung und Verzicht auf β -Karotin [17].

Es handelt sich ebenfalls um eine multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, prospektive Phase-3-Studie. Es wurden insgesamt 4203 Patienten im Alter zwischen 50 und 85 Jahren (Durchschnittsalter 73,1 Jahre) mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von fortgeschrittener AMD über einen mittleren Zeitraum von 5 Jahren beobachtet. Alle Patienten wiesen demnach bilateral große Drusen oder große Drusen in einem Auge und eine fortgeschrittene AMD im Partnerauge auf [22]. Es erfolgte eine doppelte Randomisierung der Patienten, wie aus **Abb. 1** ersichtlich: Die erste Randomisierung erfolgte in die Gruppen „Kontrolle/Placebo“, „Lutein 10 mg und Zeaxanthin 2 mg“, „DHA (350 mg) und EPA (650 mg)“ und „Lutein, Zeaxanthin und DHA/EPA“. Die zweite „Randomisierung“ erfolgte nur, wenn die Patienten ihr Einverständnis dafür gaben, nämlich in die 4 verschiedenen Gruppen „AREDS Original“, „AREDS ohne β -Karotin“, „AREDS mit weniger Zink (25 mg)“ und „AREDS ohne β -Karotin und weniger Zink (25 mg)“. Eine Placebogruppe gab es hierbei nicht, da die originale ARED1-Formulierung als Therapiestandard angesehen wurde. Zusätzlich

gab es die Gruppen von Patienten, die die originale AREDS-Formulierung einnehmen wollten und daher der zweiten Randomisierung widersprochen haben, sowie Patienten, die keine der oben aufgeführten AREDS-Formulierungen einnehmen wollten. Alle Patienten, die während der Studie Multivitamin-tabletten einnehmen wollten, mussten als Vorgabe das Präparat Centrum Silver® verwenden.

Die Klassifikation und Beurteilung der Befunde erfolgte wie bei AREDS-1 mittels stereoskopischer Farbfundusfotografien.

In der primären statistischen Auswertung zeigte sich in keiner der Gruppen der ersten Randomisierung ein statistisch signifikanter Effekt bezüglich einer Risikoreduktion für die Entstehung von fortgeschrittener AMD [17]. Es wurden daher weitere sekundäre statistische Analysen durchgeführt, z. B. Vergleich der Gruppen DHA + EPA vs. kein DHA + EPA sowie der Gruppen Lutein + Zeaxanthin vs. kein Lutein + Zeaxanthin, wobei sich in beiden Fällen keine signifikante Risikoreduktion bezüglich des Fortschreitens der AMD zeigte. Ebenso entstand nach der zweiten Randomisierung kein statistisch signifikanter Effekt der Risikoreduktion nach der Reduktion der Zinkdosis und dem Verzicht auf β -Karotin.

Erst nach weiterer Analyse nach Quintilen der Zufuhr von Lutein und Zeaxanthin über die Ernährung zeigte sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion durch Tablettengabe von Lutein und Zeaxanthin für das Quintil mit der geringsten Zufuhr über die Ernährung.

Bezüglich des Visusverlustes hatte keine der Komponenten an geprüften Nahrungsergänzungsmitteln einen signifikanten Einfluss.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass keine der geprüften Substanzen (DHA + EPA, Lutein + Zeaxanthin, DHA/EPA + Lutein/Zeaxanthin) in Addition zu der originalen AREDS-Formulierung in der primären Auswertung das Risiko für die Progression der AMD weiter reduzieren konnte. Der Vergleich der Gruppen „weniger Zink“ und „Zink nach originaler AREDS-Formulierung“ ergab ebenfalls keinen signifikanten Effekt, sodass hier davon ausgegangen wird, dass die geringere Zinkdosis in einem Kombinationspräparat ausreichend ist. Die Rol-

le von Lutein und Zeaxanthin bei der Behandlung der fortgeschrittenen AMD müsse weiter untersucht werden. Es gebe Hinweise dafür, dass Lutein + Zeaxanthin für die neue AREDS-2-Formulierung eher geeignet sind als β -Karotin [23].

Zusammenfassende Empfehlung zur Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten bei AMD

Es existiert aktuell kein Nachweis, dass die „prophylaktische“ Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln in der allgemeinen Bevölkerung das Risiko der Entstehung von AMD reduzieren könnte [24]. Die wesentliche und uneingeschränkt gültige Empfehlung für AMD-Patienten und auch an die allgemeine Bevölkerung bezüglich einer Prophylaxe ist, das Rauchen zu unterlassen, das in vielen Studien als Hochrisikofaktor für eine AMD identifiziert werden konnte.

Es bestehen Hinweise, dass eine hohe Zufuhr an Antioxidanzien und Zink über die Ernährung das Risiko der Entwicklung einer AMD reduzieren kann. In einer Studie in Holland („Rotterdam-Studie“) wurden 5836 >55-jährige Probanden ohne AMD bei Baseline über einen mittleren Zeitraum von 8 Jahren untersucht und anhand von Fragebögen ihre Ernährungsgewohnheiten dokumentiert. Bei einer überdurchschnittlichen Zufuhr von Vitamin C und E, β -Karotin und Zink zeigte sich eine Risikoreduktion von 35% für die Entwicklung einer AMD [25]. Als allgemeine Empfehlung kann daher auch eine ausgewogene Ernährung entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (<http://www.dge.de>) ausgesprochen werden.

Auf Grundlage der großen, randomisierten und kontrollierten ARED-Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln bei AMD können AMD-Patienten mit morphologischen Veränderungen der AREDS-Kategorien 3 und 4 von der Einnahme einer Kombination von Nahrungsergänzungsmitteln (Vitamin C 500 mg, Vitamin E 400 IE, Zink 80 mg, Kupfer 2 mg, β -Karotin 15 mg) bezüglich einer Verzögerung der Krankheitsprogression (Übergang in eine AMD-Spätform) profitieren. Dabei sprechen die ARED2-Daten dafür, dass β -Karotin durch Lutein 10 mg/Zea-

xanthin 2 mg ersetzt und die Zinkdosis auf 25 mg reduziert werden sollten können. Für andere Dosierungen wurde eine Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen [14], weshalb deren Einnahme nicht sinnvoll erscheint. Insbesondere Rauchern und ehemaligen Rauchern sollten Lutein und Zeaxanthin anstelle von β -Karotin empfohlen werden. Präparate, die sowohl die ARED1- als auch die ARED2-Studienresultate berücksichtigen, sind bereits im Handel.

Hier noch einmal – weil für die Indikationsstellung von essenzieller Bedeutung – zusammengefasst die Merkmale der AREDS-Kategorien 3 und 4:

- in mindestens einem Auge *ausgeprägte* (d. h. Drusenfläche insgesamt $\geq 360 \mu\text{m}$ Durchmesser) *intermediäre Drusen* (63–125 μm) oder
- in mindestens einem Auge mindestens eine *große Druse* (>125 μm) oder
- in mindestens einem Auge eine nicht-zentrale geographische Atrophie oder
- eine *fortgeschrittene AMD* (Definition s. **Tab. 1**) bzw. Visus <20/32 aufgrund der AMD *in nur einem Auge*.

Bei Vorliegen einer beidseitigen späten AMD kann die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln nicht empfohlen werden, da es für dieses Patientenkollektiv bislang *keine* aussagekräftigen Untersuchungen gibt.

Obwohl frühere, kleinere Studien gezeigt haben, dass der Verzehr von Fisch bzw. Nahrung reich an ungesättigten Omega-3-Fettsäuren das Risiko für die AMD-Progression möglicherweise verlangsamt, liefern die ARED2-Daten mit prospektivem Studiendesign keine Evidenz dafür, dass mit zusätzlicher Einnahme der ungesättigten Omega-3-Fettsäuren Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) eine Reduktion der Krankheitsprogression erreicht werden kann, gleichwohl hier methodische Einschränkungen bestehen [24].

Korrespondenzadresse

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Platenstr. 1, 80336 München
geschaeftsstelle@dog.org

Redaktionskomitee

[“Financial disclosure“ nach Vorgabe der Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO): Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien, Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten]

Dr. med. Arno P. Göbel

Kat. 1: Heidelberg Engineering, Optos, Zeiss
Kat. 2: Novartis

Priv.-Doz. Dr. med. Monika Fleckenstein

Kat. 1: Acucela, Alcon, Allergan, Bayer, Genentech, Heidelberg Engineering, Novartis, Optos, Zeiss
Kat. 2: Bayer, Heidelberg Engineering, Novartis

Prof. Dr. med. Bernd Bertram

ø

Prof. Dr. med. Daniel Pauleikhoff

Kat. 1: Alcon, Allergan, Bayer, Genentech, Heidelberg Engineering, Novartis
Kat. 2: Allergan, Alcon, Bayer, Genentech, Heidelberg Engineering, Novartis, Roche

Prof. Dr. med. Horst Helbig

Kat. 1: Acucela, Allergan, Bayer, Novartis
Kat. 2: Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Heidelberg, Novartis

Prof. Dr. med. Frank G. Holz

Kat. 1: Acucela, Alcon, Allergan, Bayer, Genentech, Heidelberg Engineering, Novartis, Optos, Zeiss
Kat. 2: Acucela, Allergan, Alcon, Bayer, Genentech, Heidelberg Engineering, Novartis, Roche

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001) The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol* 132:668–681
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB et al (1995) An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 39:367–374
- Klein R, Davis MD, Magli YL et al (1991) The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 98:1128–1134
- Seddon JM, Sharma S, Adelman RA (2006) Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 113:260–266
- Ferris FL III, Wilkinson CP, Bird A et al (2013) Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 120:844–851
- The Age-Related Eye Disease Study Research Group (1999) The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials* 20:573–600
- Downie LE, Keller PR (2014) Nutrition and age-related macular degeneration: research evidence in practice. *Optom Vis Sci* 91:821–831
- Zampatti S, Ricci F, Cusumano A et al (2014) Review of nutrient actions on age-related macular degeneration. *Nutr Res* 34:95–105
- SanGiovanni JP, Chew EY (2005) The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 24:87–138
- Sperduto RD, Ferris FL, Kurinij N (1990) Do we have a nutritional treatment for age-related cataract or macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 108:1403–1405
- Newsome DA, Swartz M, Leone NC et al (1988) Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 106:192–198
- Schutt F, Pauleikhoff D, Holz FG (2002) Vitamins and trace elements in age-related macular degeneration. Current recommendations, based on the results of the AREDS study. *Ophthalmologie* 99:301–303
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001) 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* 119:1417–1436
- Grossklaus R, Henning KJ (2009) Vitamins for the eyes? Risks and opportunities for physician and patient. *Ophthalmologie* 106:521–526
- Lonn E, Bosch J, Yusuf S et al (2005) Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 293:1338–1347
- Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D et al (2005) Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 142:37–46
- AREDS2 Group (2013) Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 309:2005–2015
- The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group (1994) The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 330:1029–1035
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al (1996) Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334:1150–1155
- Ferris FL, Davis MD, Clemons TE et al (2005) A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 123:1570–1574
- Chew EY, Clemons TE, Agrón E et al (2013) Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology* 120:1604–1611
- Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP et al (2012) The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology* 119:2282–2289
- Aronow ME, Chew EY (2014) Age-related Eye Disease Study 2: perspectives, recommendations, and unanswered questions. *Curr Opin Ophthalmol* 25:186–190
- Evans JR, Lawrenson JG (2014) A review of the evidence for dietary interventions in preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt* 34:390–396
- Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR et al (2005) Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 294:3101–3107