

Medikamente zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration ist in den Ländern Europas und Nordamerikas die häufigste Erblindungsursache. In Deutschland geht rund jede dritte Erblindung (WHO Grad 4) und nahezu jeder zweite Fall einer schweren Sehbehinderung (WHO Grad 3) auf die altersbedingte Makuladegeneration zurück. Bislang gab es keine Möglichkeiten einer medikamentösen Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration. Neue Einblicke in die Entstehung der altersbedingten Makuladegeneration, wobei besonders die Mechanismen der Neovaskularisation im Mittelpunkt des Interesses stehen, haben nun zu neuen medikamentösen Therapieansätzen geführt.

1 Pathologische Grundlagen der altersbedingten Makuladegeneration

Es werden zwei Formen der altersbedingten Makuladegeneration unterschieden: die trockene und die feuchte Form. Die feuchte Form entwickelt sich immer aus der trockenen Form heraus. Es ist die feuchte Form der AMD, die zur Erblindung führt. Unter Erblindung darf hier aber nicht der vollständige Verlust der Lichtwahrnehmung verstanden werden. Es ist nur der zentrale Bereich des Gesichtsfeldes ausgefallen, sodass eine Blindheit entsprechend der Einstufung der Sehbehinderungen durch die Weltgesundheitsorganisation nach dem

Grad	Sehschärfe	Gesichtsfeld-durchmesser
1	< 0,3	
2	< 0,1	
3	< 0,05	< 20°
4	< 0,02	< 10°
5	keine Lichtwahrnehmung	

Tab. 1: WHO-Klassifizierung der Sehbehinderungen.

Grad 4 erfolgt. Das periphere Sehen ist von den Veränderungen der Netzhaut nicht betroffen, sodass die Patienten noch über ein brauchbares räumliches Orientierungsvermögen verfügen.

1.1 Trockene Form der altersbedingten Makuladegeneration

Drusen zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren einer altersbedingten Makuladegeneration. Weiche Drusen sind hyaline Ablagerungen von nicht abbaubaren Resten abgestoßener Rezeptoren unterhalb des Pigmentepithels. Sie sind im Gegensatz zu den harten Drusen unscharf begrenzt. Harten Drusen wird, da sie bei mehr als 90 Prozent aller 65-Jährigen vorkommen, kein Krankheitswert mehr zugeschrieben.

Im Bereich der weichen Drusen kommt es zu einer Verdrängung von Zellen des Pigmentepithels und schließlich einer Atrophie des retinalen Pigmentepithels. Kennzeichen der trockenen Form der altersbedingten Makuladegeneration ist daher eine Atrophie des retinalen Pigmentepithels. Wenn die atrophischen Bereiche einen Durchmesser von mehr als 180 µm aufweisen, spricht man von der trockenen altersbedingten Makuladegeneration. Die Folge der Atrophie des retinalen Pigmentepithels ist ein Untergang benachbarter Netzhautstellen und der Choriokapillaris. Im Folgenden bil-

det sich eine areoläre Atrophie der Makula aus. Dies kann folgendes Erscheinungsbild aufweisen:

- Das Pigmentepithel ist verschwunden.
- Die Netzhaut ist zu einer dünnen gliösen Zellschicht degeneriert.
- Häufig bleibt im zentralen Bereich der Netzhaut ein kleines funktionierendes Areal mit intaktem Pigmentepithel übrig.
- Die Sehschärfe kann lange ausreichend hoch bleiben.

Nach dem heutigen Stand der Medizin gibt es noch keine erfolgreichen medikamentösen Verfahren zur Vermeidung und/oder zur Verbesserung der trockenen AMD.

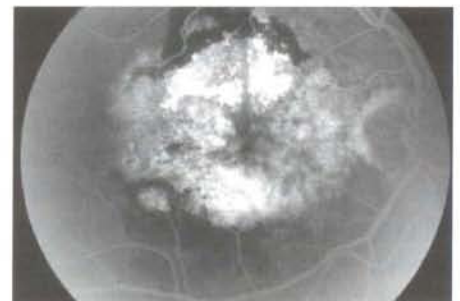


Abb. 1: Neovaskularisationsmembran bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration.

1.2 Feuchte Form der altersbedingten Makuladegeneration

1.2.1 Stufen der Neovaskularisation

Innerhalb weniger Wochen kann sich



Dr. rer. nat. Andreas Berke, Studium der Physik und Biologie in Münster. Seit 1978 Dozent an der Höheren Fachschule für Augenoptik Köln.

aus der trockenen Makuladegeneration eine feuchte altersbedingte Makuladegeneration entwickeln. Durch Risse in der Bruch'schen Membran wird die Neubildung von Blutgefäßen aus der innersten Schicht der Aderhaut, der Choriokapillaris, stimuliert. Die Neubildung von Blutgefäßen läuft in mehreren Stufen ab. Diese sind

- **Proliferation:** Der Zellverband der vorhandenen Blutgefäße wird gelockert. Die Endothelzellen der Blutgefäße vermehren sich.
- **Migration:** Die neugebildeten Endothelzellen wandern an neue Orte ein.
- **Stabilisierung:** Die eingewanderten Endothelzellen bilden stabile Zellschläuche.
- **Rekrutierung:** Die Zellen der Zellschläuche ziehen weitere, so genannte perivasuläre Zellen an. Diese Zellen verankern die neugebildeten Zellschläuche im umgebenden Gewebe, sodass sich dichte Gefäßstrukturen bilden können.

1.2.2 Angiogenesefaktoren

Die Neovaskularisation wird durch Angiogenesefaktoren veranlasst, die im Pigmentepithel der Netzhaut gebildet werden. Bei den Angiogenesefaktoren handelt es sich um chemische Substanzen, die in einem Gewebe die Neubildung von Blutgefäßen aus bereits bestehenden Blutgefäßen veranlassen. Der wichtigste Angiogenesefaktor der Netzhaut ist VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Die wichtigsten Eigenschaften von VEGF sind

- Stimulation der Teilung der Endothelzellen, die das Innere von Blutgefäßen auskleiden.
- Förderung des Aufbaus von Blutgefäßnetzen.
- Erhöhung der Durchlässigkeit von Kapillaren. Die Wirksamkeit von VEGF ist rund 50.000-mal höher als die des Histamins.

VEGF wird in den Zellen des retinalen Pigmentepithels gebildet. Altersveränderungen des Pigmentepithels und der Bruch'schen Membran können aber die

Bildung von VEGF stimulieren und so die Bildung einer chorioretinalen Neovaskularisationsmembran anregen und deren Wachstum aufrechterhalten.

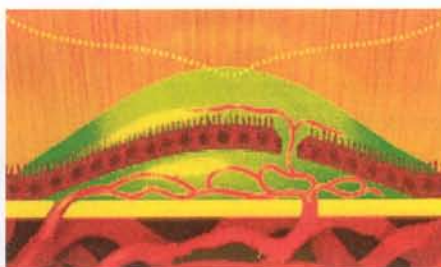
1.2.3 Angiogenese-Inhibitoren

Angiogenesefaktoren werden durch so genannte Angiogenese-Inhibitoren herunterreguliert, da die unkontrollierte Neubildung von Blutgefäßen, wie sie die feuchte AMD zeigt, für das Organ in anatomischer wie funktioneller Hinsicht schädlich ist. Der wichtigste Gegenspieler des VEGF in der Netzhaut ist das im retinalen Pigmentepithel gebildete PEDF (Pigment Epithelium Derived Factor). Dieser Angiogenese-Inhibitor wird vom retinalen Pigmentepithel an das umliegende Gewebe abgegeben und verhindert so die Neubildung von Blutgefäßen. Er wandert auch in den Glaskörper und bis zu Hornhaut. Zu den hervorstechenden Funktionen des PEDF zählen

- Förderung der Apoptose von Endothelzellen.
- Neuroprotektion.
- Gewährleistung der Avaskularität von Hornhaut und Glaskörper.

Im Normalfall dominiert in der Netzhaut die Wirkung von PEDF, bei der feuchten Form der altersbedingten Makuladegeneration scheint jedoch die Wirkung des VEGF zu überwiegen, weshalb es zu der Neubildung von Blutgefäßen aus der Choriokapillaris heraus unter die Netzhaut kommt.

Diese beschriebenen Mechanismen, die zur Ausbildungen der chorioretinalen Gefäßmembran führen, sind nicht allein auf die altersbedingte Makuladegeneration beschränkt. Sie können auch



bei der Myopie auftreten. Risse in der Bruch'schen Membran, wie sie u. a. auch nach Verletzungen des Auges möglich sind, können auch noch nach langer Zeit die Entstehung einer Gefäßmembran begünstigen.

2 Bisherige medikamentöse Therapien der altersbedingten Makuladegeneration

Mit Ausnahme von Vitaminen und Spurenelementen, deren Wirksamkeit aber nur sehr begrenzt dokumentiert ist, ist die trockene Form der altersbedingten Makuladegeneration einer medikamentösen Behandlung zurzeit nicht zugänglich. Hier spielen nach wie vor vergrößernde Sehhilfen zur Verbesserung des Sehens im Alltag eine wichtige Rolle. Für die feuchte Form der AMD wurden dank breiteren Wissens um die molekularen Vorgänge bei ihrer Entstehung erstmalig medikamentöse Therapien (denk-)möglich.

2.1 Vitamine und Spurenelemente

Die Einnahme von Antioxidanzien zur Vorbeugung einer AMD ist, obgleich ihre Wirksamkeit allenfalls mäßig ist, sehr populär. Der Anwendung von Antioxidanzien liegt die Annahme zu Grunde, dass die altersbedingte Makuladegeneration durch freie Radikale, die aus dem Zusammenwirken von Licht und Sauerstoff in der Netzhaut entstehen, mit verursacht wird. Zu den häufig verwendeten Antioxidanzien zählen die Vitamine A, C und E, das Lutein sowie Spurenelemente wie Zink oder Kupfer.

- **Vitamin A:** In seiner Aldehydform Retinal ist das Vitamin A entschei-



Abb. 2: Neovaskularisation bei feuchter AMD; links: klassische Form; rechts: okkulte Form. Die klassische Form ist einer photodynamischen Neovaskularisation besser zugänglich als die okkulte Form.

fassenden und unter epidemiologischen Aspekten hervorragenden Studie, der Age Related Eye Disease Study¹ (AREDS) untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen.

- Durch die regelmäßige Einnahme von Vitaminen und Mineralstoffen kann die Entstehung einer altersbe-

dingten Makuladegeneration nicht verhindert werden.

- Bei einer bereits vorliegenden altersbedingten Makuladegeneration profitieren nur Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium von der Einnahme von Vitaminen und Spurenelementen. Die Erfolge können aber allenfalls als mäßig eingestuft werden. Über einen Beobachtungszeitraum von sieben Jahren wurde bei einer bereits fortgeschrittenen altersbedingten Makuladegeneration ein rund neun Prozent geringeres Risiko für das Fortschreiten der AMD beobachtet. Um dieses eher enttäuschende Ergebnis etwas aufzuwerten, wurde auf den statisti-

schon Trick, anstelle des absoluten Risikos das relative Risiko² zu verwenden, zurückgegriffen. Das relative Risiko eines Fortschreitens der AMD ist bei Gabe von Vitaminen und Spurenelementen um 25 Prozent verringert.

Die Autoren der ARED-Studie empfehlen auf Grund der Studienergebnisse, dass Personen ab dem 55. Lebensjahr sich einer Untersuchung der Netzhaut unterziehen sollten. Wenn mehr als vier Drusen vorliegen und die Patienten Nichtraucher sind, dann sollte über zusätzliche Vitamine und Spurenelemente zur Nahrung nachgedacht werden. Die zusätzliche Einnahme von Vitaminen und Spurenelementen ist auch unter psychologischen Aspekten zu bewerten. Es wird der Eindruck erweckt, dass etwas gegen die altersbedingte Makuladegeneration sowohl hinsichtlich ihrer Entstehung als auch ihres Verlaufs getan werden kann.

2.2 Photodynamische Therapie

In der Vergangenheit wurde versucht, die Neovaskularisationsmembran unterhalb der Makula durch Bestrahlung der Makula mit Laserlicht zu beseitigen. Dabei mussten aber so hohe Laserenergien verwendet werden, dass die Makula immer schwere Lichtschäden erlitt. Durch Verwendung eines photosensibilisierenden Farbstoffs, der sich gezielt in die Neovaskularisationsmembran einlagert, und die anschließende Bestrahlung der Makula mit einer deutlich geringeren Laserleistung ließen sich diese Schäden deutlich vermindern.

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird als photosensibilisierender

2) Das Verwenden des relativen anstelle des absoluten Risikos ist ein statistisch legitimes Verfahren. Es wird lediglich die Bezugsgröße verändert. Das Verfahren sei an einem Beispiel erläutert. Leiden von 1000 Personen 100 Personen an der AMD und schreitet bei zehn Personen die Erkrankung voran, so ergibt sich auf die Gesamtgruppe von 1000 Personen ein absolutes Risiko von einem Prozent, dass die Erkrankung voranschreitet. Bezieht man aber die zehn Fälle auf die Gruppe der bereits erkrankten, d. h. auf nur 100 Personen, so ergibt sich ein relatives Risiko von zehn Prozent. Sowohl beim absoluten wie auch beim relativen Risiko beträgt die absolute Zahl der Fälle, in denen die Erkrankung fortschreitet, zehn.

1) AREDS Report No. 8: 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, Arch Ophthalmol 2001; 119: 1417-1436.

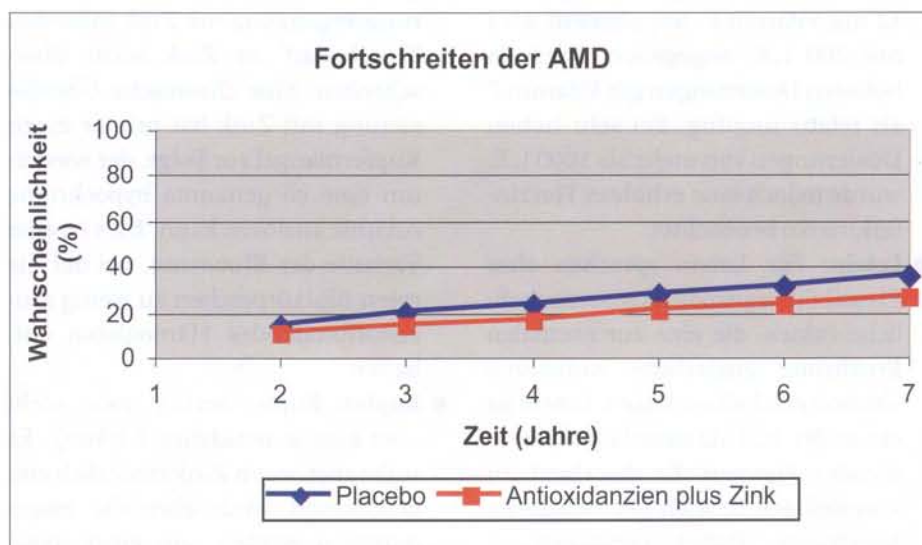


Abb. 4: Fortschreiten der altersbedingten Makuladegeneration bei Gabe von Antioxidanzien (rot) und eines Placebos (blau) (nach AREDS).

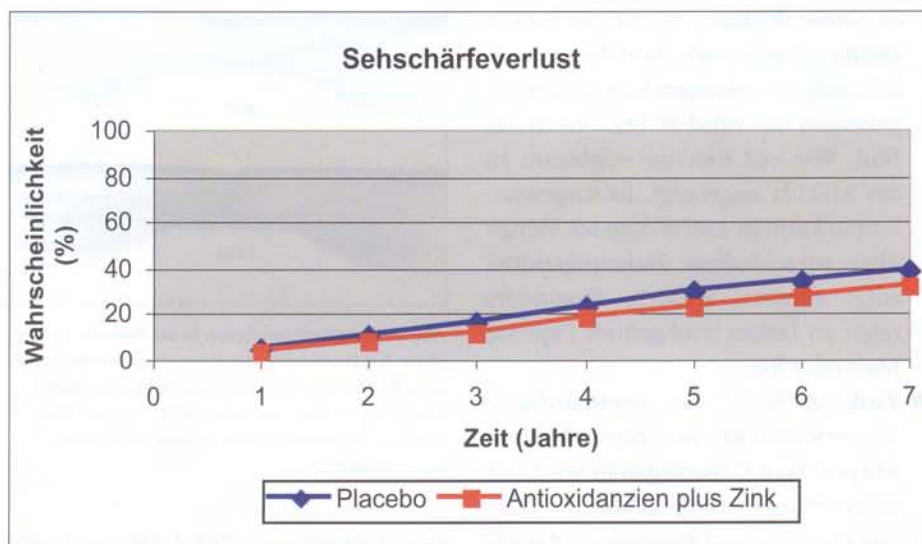


Abb. 5: Fortschreiten des Visusverlustes bei altersbedingter Makuladegeneration bei Gabe von Antioxidanzien (rot) und eines Placebos (blau) (nach AREDS).

dend am Sehvorgang beteiligt. Am Auge verhindert es die Verhornung der Hornhaut. Ein Mangel an Vitamin A hat außerdem den Verlust der Becherzellen der Bindehaut und damit ein trockenes Auge zur Folge. Das wasserlösliche Molekül wirkt in hohen Dosierungen toxisch. Zu den toxischen Auswirkungen eine Hypervitaminose A zählen u. a. eine erhöhte Brüchigkeit der Knochen, Leberschäden oder ein erhöhter Hirndruck. Vitamin A wird häufig in Form von Provitamin A (β -Carotin) als Nahrungsergänzungsmittel, das in der Leber zu Vitamin A umgewandelt wird, eingenommen. Von dessen Einnahme sollte unbedingt Abstand genommen werden. Bei Rauchern und ehemaligen Rauchern ist durch die Einnahme von Provitamin A das Risiko, am Lungenkrebs zu erkranken, deutlich erhöht.

- **Vitamin C:** Ascorbinsäure oder Vitamin C ist ein wasserlösliches Vitamin, das in einer nennenswerten Konzentration im Kammerwasser vorliegt. Im Kammerwasser ist die Vitamin-C-Konzentration rund 30-mal höher als im Blut. Hier wirkt Vitamin C als UV-A-Filter. Es schützt hierdurch die Augenlinse vor den schädlichen Einflüssen des UV. Die Linse selbst enthält noch höhere Vitamin-C-Konzentrationen. In der Linse ist es an der Beseitigung von freien Radikalen beteiligt, die an der Entstehung einer Linsentrübung beteiligt sein können. Zusätzlich ist Vitamin C hier auch an der Erneuerung des Vitamin E beteiligt. Empfohlen wird eine tägliche Dosis von 20 bis 50 mg.
- **Vitamin E:** Dieses Vitamin umfasst eine Gruppe fettlöslicher Vitamine, die unter der Bezeichnung Tocopherole zusammengefasst werden. Der wichtigste Vertreter aus der Gruppe des Vitamin E ist das α -Tocopherol. Es ist an zahlreichen Reaktionen des Fettstoffwechsels und der Bildung von Eiweißen in Nerven und Muskeln beteiligt. Das Vitamin E gilt als die wirksamste aller im Körper vorhandenen antioxidativen Substanzen. In besonders hoher Konzentra-

tion findet man Vitamin E in den Zellmembranen der Außensegmente der Lichtrezeptoren. Hier beugt es offensichtlich den schädigenden Einflüssen von Licht und Sauerstoffradikalen vor. Ein Mangel an Vitamin E, der bei normaler ausgewogener Ernährung ausgesprochen selten ist, führt besonders zu Veränderungen der Muskulatur und der Nerven. Da Vitamin E durch die Wirkung von Vitamin C ständig erneuert wird, ist der Vitamin-E-Bedarf relativ niedrig. Speziell für die Schutzwirkung für die Linse ist die Vitamin-E-Konzentration über lange Zeiträume ernährungsunabhängig. Ein Erwachsener benötigt am Tag rund 12 mg Vitamin E. Supplement wird mit 200 I. E. angegeben. Auch in höheren Dosierungen gilt Vitamin E als relativ ungiftig. Bei sehr hohen Dosierungen von mehr als 1000 I. E. wurde jedoch eine erhöhtes Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko beobachtet.

- **Lutein:** Für Lutein sprechen eher Plausibilitätsgründe als wissenschaftliche Fakten, die eine zur normalen Ernährung zusätzliche Aufnahme sinnvoll erscheinen lassen. Lutein ist ein in der Makula natürlich vorkommendes Pigment. Es absorbiert im kurzwelligen Bereich des sichtbaren Spektrums. Daher entwickelt es Schutz vor der energiereichen blauen und violetten Strahlung für die empfindlichen Lichtrezeptoren. Eine antioxidative Wirkung wurde für Lutein nicht nachgewiesen. Von den zusätzlich aufgenommenen Luteinmengen gelangen nur rund 20 Prozent in das Blut. Wie viel hiervon wiederum in der Makula angelangt, ist ungewiss. Lutein kann in ausreichender Menge über verschiedene Nahrungsmittel aufgenommen werden. Besonders reich an Lutein sind grüner Paprika, Mais oder Eier.
- **Zink:** Zink ist das zweithäufigste Spurenelement im menschlichen Körper. Sein Gesamtgehalt wird mit ca. zwei Gramm angegeben. Mehr als 300 Proteine und Enzyme sind zinkabhängig. Am Auge ist Zink am Vitamin-A-Stoffwechsel beteiligt. Es

stabilisiert die Zellmembranen der Fotorezeptoren. Ein Zink-Mangel kann hier zu einem vermehrten Untergang von Zellen und damit zur Bildung freier Lipidradikale führen. Die Lichtreaktionen des Rhodopsins, des Fotopigments der Stäbchen, sind auf die Anwesenheit von Zink angewiesen. In vitro konnte eine antioxidative Wirkung von Zink nachgewiesen werden. Ob Zink auch in der Netzhaut antioxidative Wirkung entfaltet, ist bisher nicht geklärt. Der tägliche Zinkbedarf beträgt rund 10 bis 15 mg. Der größte Teil des Zinks wird über den Darm ausgeschieden, sodass Zink mit der täglichen Nahrung aufgenommen werden muss. Eine Nahrungsergänzung mit Zink sollte den Tagesbedarf an Zink nicht überschreiten. Eine chronische Überdosierung mit Zink hat primär einen Kupfermangel zur Folge, der wiederum eine so genannte hypochrome Anämie auslösen kann. Dies ist eine Variante der Blutarmut, bei der die roten Blutkörperchen zu wenig sauerstoffbindendes Hämoglobin enthalten.

- **Kupfer:** Kupfer verfügt zwar nicht über eine antioxidative Wirkung. Es sollte aber, wenn Zink zusätzlich eingenommen wird, ebenfalls eingenommen werden, um einer hypochromen Anämie vorzubeugen.

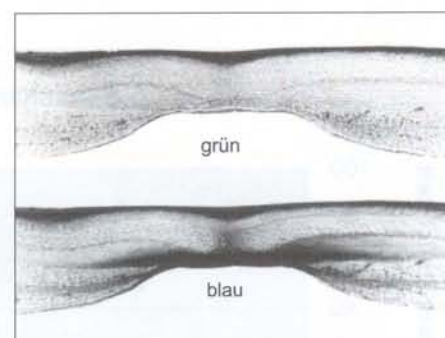


Abb. 3: Verteilung von Lutein in der Makula. Lutein ist ein Schutzmolekül, das die zentrale Netzhaut vor der schädigenden Wirkung kurzwelliger sichtbarer Strahlung schützt. Im blauen Licht (unten) absorbiert Lutein, während es im grünen Licht (oben) kaum absorbiert.

Die Wirksamkeit von Vitaminen und Mineralstoffen zur Vorbeugung und Behandlung der AMD wurde in einer um-

Farbstoff auf ein körpereigenes Abbauprodukt des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin zurückgegriffen. Es handelt sich hierbei um das Benzoporphyrin, das unter dem Namen Visudyne erhältlich ist. Dieses Molekül verfügt über ausgewiesene photosensibilisierende Eigenschaften. Es wird in eine Armvene injiziert. Im Blut bindet sich das Molekül an das LDL-Cholesterin. Dieses Lipid wird an den Stellen im Körper besonders benötigt, wo neue Zellen oder Gewebe aufgebaut werden; dazu zählt auch die Neovaskularisationsmembran unterhalb der Makula. Das Medikament gelangt auf diese Weise gerichtet zur Makula, wo es in der Neovaskularisationsmembran eingelagert wird. 15 Sekunden nach der Injektion wird der Farbstoff mit Laserstrahlung der Wellenlänge 687 nm (Lichtdosis 50 J/cm²) für 83 Sekunden angeregt. Die Größe des Laserspots entspricht dem Durchmesser der zentralen Neovaskularisationsmembran. In der Neovaskularisationsmembran kommt es daraufhin auf Grund biochemischer Prozesse zu Schädigungen des Endothels der Blutgefäße. In den folgenden Tagen entwickelt sich eine Photothrombose, die zum Verschluss der Neovaskularisationsmembran führt. Da Visudyne selektiv in die Neovaskularisationsmembran eingelagert wird, sind angesichts der niedrigen Laserleistung Schäden anderer Netzhautbereiche als vernachlässigbar anzusehen.

Zu den Nebenwirkungen des photosensibilisierenden Moleküls zählt eine erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut³,

3) König George III. (1738–1820) ist das bekannteste Opfer der Porphyrie, einer Störung des Hämoglobin-Abbaus, bei der sich Porphyrin im Körper auf Grund eines unvollständigen Abbaus des Hämoglobins anreichert. Er galt als wahnsinnig. Von 1811 bis 1820 lebte er isoliert, häufig hinter Gittern und eingezwängt in eine Zwangsjacke. Er ererbte diese Krankheit von Königin Maria von Schottland, die diese Erkrankung an ihren Sohn Jakob I. weitervererbte. Die Symptome der Porphyrie sind ein abnorm erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, schwere Schmerzen im Bauchbereich, ein portweinfarbener Urin sowie Lähmungen von Armen und Beinen. Die Störung der Signalleitung zum Gehirn führt zu psychiatrischen Auffälligkeiten. Schließlich treten epileptische Anfälle auf und der Patient versinkt ins Koma.

und zwar besonders im Bereich der Einstichstelle, an der die Injektion gegeben wurde. Die Haut sollte daher in den ersten 24 Stunden nach der Behandlung nicht dem Licht ausgesetzt sein. Besonders empfindlich reagiert die Augenlinse auf die Einlagerung des Mittels. Durch die photosensibilisierende Wirkung kann es zu einer Linsentrübung kommen. Daher müssen die Patienten nach der Infusion dunkle Lichtschutzgläser tragen.

Die PDT mit Visudyne lässt sich nicht bei allen Formen der feuchten altersbedingten Makuladegeneration mit gleichen Erfolgsaussichten anwenden. In erster Linie ist sie für die klassische Neovaskularisationsmembran geeignet. Eine feuchte AMD mit einer okkulten Neovaskularisationsmembran ist weniger erfolgreich behandelbar. Die Wirksamkeit der photodynamischen Therapie ist nur von begrenzter Dauer. Im ersten Jahr muss dieses Verfahren drei- bis viermal wiederholt werden. In der Folgezeit kann mit längeren Wiederholungsintervallen gerechnet werden. Die PDT kann mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit das Fortschreiten der feuchten AMD verhindern. Ein Wiedererlangen des ursprünglichen Sehens ist mit der PDT, wie auch mit anderen neuen Verfahren, nicht zu erwarten. Die Erfolgsquote der PDT beträgt rund 60 Prozent. Als Erfolgskriterium gilt ein Visusverlust von weniger als drei Reihen in einem Zeitraum von zwei Jahren.

Das Anwendungsgebiet der photodynamischen Therapie wurde auch auf andere Erkrankungen der Netzhaut, die mit der Bildung von Neovaskularisationsmembranen einhergehen, ausgedehnt. Hierzu zählen die Myopie und die Histoplasmose. Bei Letzterer handelt es sich um eine Infektion durch den Pilz *Histoplasma capsulatum*, die besonders in den USA häufig auftritt.

Die photodynamische Therapie kann durch intravitreale Gabe von Triamcinolon, einem Cortisonpräparat, ergänzt werden. Triamcinolon wird zeitnah entweder vor oder nach einer PDT in den Glaskörper injiziert. Hierdurch soll die Bildung von Wachstumsfaktoren im Anschluss an die PDT gehemmt wer-

den. In der Regel werden 4 mg Triamcinolon injiziert. Ziel dieser Kombinationsbehandlung ist es, die Zahl der erforderlichen PDT-Behandlungen zu verringern. Wegen des Risikos einer Endophthalmitis und des Aufwands, den eine intravitreale Injektion darstellt, sollte die Kombinationstherapie nur für den konkreten Einzelfall in Erwägung gezogen werden.

3 Hemmung der Neovaskularisation

Neuere Entwicklungen zur Behandlung der AMD setzen auf so genannte antiangiogenetische Medikamente. Diese Mittel bewirken molekulare Mechanismen, die zur Neubildung von Blutgefäßen führen. Die Neovaskularisation könnte in allen Stadien, d. h. Proliferation, Migration, Stabilisierung oder Rekrutierung, durch Medikamente gehemmt werden. Am besten untersucht ist die Wirkung des Angiogenese-Faktors VEGF, weshalb dieser auch das bevorzugte Angriffsziel antiangiogenetischer Medikamente ist.



Abb. 6: Tumorwachstum und Angiogenese.

3.1 Tumorwachstum und Angiogenese

Ergebnisse der Tumorforschung werden nun auch zur Behandlung der AMD herangezogen. Jeder Tumor benötigt, wenn er eine Größe von einem Millimeter überschritten hat, für das weitere Wachstum eine eigene Blutversorgung, da er über körpereigene Blutgefäße nicht ausreichend versorgt wird. Hierzu bilden die Tumorzellen Wachstumsfaktoren, die dann die Neubildung von Blutgefäßen aus dem umgebenden Gewebe veranlassen und somit das Tumorstadium überhaupt erst ermöglichen. Das Abschneiden des Tumors von der

Blutversorgung galt als eine erfolgversprechende Behandlungsstrategie in der Tumorbehandlung. Leider haben sich die hochgesteckten Erwartungen nicht erfüllt. Der Grundsatz, Neovaskularisationen zu unterdrücken oder rückgängig zu machen, wurden aber auf Erkrankungen der Haut (Psoriasis) und der Netzhaut (altersbedingte Makuladegeneration, diabetische Retinopathie) übertragen. Mittlerweile stehen mehrere Mittel zur Verfügung, mit denen die chorioretinale Neovaskularisation behandelt werden soll.

3.2 Hemmung der Proliferation

Die Proliferation von Blutgefäßen, die Lockerung des bestehenden Zellverbandes von Blutgefäßen sowie die Vermehrung der die Blutgefäße auskleidenden Endothelzellen kann durch geeignete Cortisonpräparate gehemmt werden. Hier stehen zurzeit zwei Mittel zur Verfügung, das Triamcinolon und das Anecortave Acetat.

Damit neu gebildete Endothelzellen in das Gewebe hineinwandern und sich dort die Zellschläuche ausbilden können, muss das Gewebe erst durch Proteasen so weit gelockert bzw. aufgeweicht werden, dass die Zellen ihre Wanderschaft beginnen können. Anecortave Acetat hemmt diese Proteasen (Plasminogen-Aktivatoren, Matrix-Metalloprotease 3), die das Gewebe lockern.

Triamcinolon und Anecortave Acetat können auch die Wanderung der neugebildeten Endothelzellen und das Einwandern von perivaskulären Zellen hemmen, indem sie das die neugebildeten Blutgefäße umgebende Gewebe so verändern, dass die gerichtete Wanderung der neugebildeten Zellen behindert wird.

Triamcinolon ist nach seiner Injektion in den Glaskörper ungefähr drei Monate lang wirksam. Ungefähr die Hälfte aller Patienten, die mit Triamcinolon behandelt werden, erfahren einen Anstieg des Augeninnendrucks auf Werte von über 21 mm Hg. Anecortave Acetat, ein synthetisches Cortison-Derivat, zeigt keine glucocorticoiden Wirkungen, die

in erster Linie für den Anstieg des Augeninnendrucks verantwortlich sind. Dieses Mittel wird nicht in den Glaskörper, sondern parabolär gespritzt; die Injektion erfolgt mit speziellen Kanülen zwischen Sklera und Tenon'scher Kapsel am hinteren Augenpol. Die Tatsache, dass die Injektion nicht in das Auge hinein zu erfolgen hat, ist gegenüber den anderen antiangiogenetischen Medikamenten als Vorteil anzusehen.

3.3 Hemmung von VEGF

3.3.1 Macugen (Pegaptanib)

Macugen (Pegaptanib) ist ein Oligonukleotid, das aus einem synthetisch hergestellten kurzen Strang einer RNA besteht. Dieses Molekül ist kein Antikörper, es wirkt aber wie ein Antikörper (auch Antisense genannt), indem es sich an den RNA-Strang bindet und die Proteinsynthese verhindert. Es ist speziell gegen eine Unterform (Isoform) des VEGF, das VEGF 165 gerichtet. Es diffundiert, nachdem es in den Glaskörper injiziert worden ist, durch die Netzhaut hindurch und kann sich unterhalb der Netzhaut an freie VEGF-Moleküle binden. Infolgedessen kann sich das VEGF nicht mehr an Rezeptoren der Endothelzellen in der Choriokapillaris oder der bereits gebildeten Neovaskularisationsmembran anlagern. Das VEGF wird auf diese Weise neutralisiert. Durch natürliche Abbauprozesse im Glaskörper und in der Netzhaut lässt die Wirkung von Macugen jedoch nach, sodass ungefähr alle sechs Wochen eine neue Injektion erforderlich ist. Der Behandlungszeitraum erstreckt sich über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren. Im ersten Behandlungsjahr erreichten 70 Prozent der behandelten Patienten mindestens einen stabilen Visus. In der Kontrollgruppe, die ein Placebo bekam, betrug die Erfolgsquote immerhin 55 Prozent. Macugen ist seit Dezember 2004 von der FDA in den USA zur Behandlung aller Formen der feuchten Makuladegeneration zugelassen.

3.3.2 Lucentis (Ranibizumab)

Lucentis (Ranibizumab) ist ein gentechnisch hergestelltes Antikörperfragment, das als Antikörper gegen das

VEGF wirksam ist. Anders als Macugen, das nur gegen eine Unterform des VEGF gerichtet ist, wirkt Lucentis gegen alle Isoformen des VEGF. Auch hier besteht die Wirkung des Medikaments darin, durch Neutralisation von VEGF die Neubildung und den Erhalt bereits neu gebildeter Blutgefäße zu unterdrücken. Da die Wirkung von Lucentis durch Abbauprozesse nachlässt, muss alle vier Wochen eine erneute intravitreale Injektion des Mittels erfolgen. Ein »Vorläufer« des Lucentis, das Avastin, wird zur Behandlung von Darmkrebs eingesetzt. Anders als bei allen anderen Verfahren, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe eher die Ausnahme darstellt, erreichten 25 bis 40 Prozent der mit Lucentis behandelten Patienten einen Anstieg der Sehschärfe. Lucentis gilt daher als der neuer Standard der AMD-Therapie. Der Preis einer Einzeldosis liegt aber weit über 1000 Euro. Das Mittel ist in den USA seit dem Juni 2006 zugelassen. Die Zulassung in Deutschland soll auch in absehbarer Zeit erfolgen.

3.3.3 Avastin (Bevacizumab)

Avastin ist ein vollständiger Antikörper, der unspezifisch gegen alle VEGF-Formen gerichtet ist. Seit 2004 wird Avastin in der Therapie von metastasierenden Tumoren des Dickdarms eingesetzt. Da das Molekül jedoch sehr groß ist, kann es die Netzhaut nur schwer passieren. Seit Mitte 2005 wird Avastin experimentell intravitreal injiziert, sodass bisher nur wenige Erfahrungen bei der Anwendung dieses Mittels vorliegen. Die Erfolgsquote lag nach drei Monaten bei 87 Prozent.

3.4 Applikation antiangiogenetischer Medikamente

Die antiangiogenetischen Medikamente, die die Bildung der chorioretinalen Neovaskularisationsmembran verhindern sollen, müssen am hinteren Augenpol ihre Wirkung entfalten. Als Augentropfen oder Augensalbe verabreicht, wäre ihre Konzentration am hinteren Augenpol viel zu gering, als dass sie eine therapeutische Wirkung entfalten könnten. Aus diesem Grund werden

dies Mittel entweder intravitreal, d. h. in den Glaskörper, oder periskleral, d. h. zwischen Tenon'scher Kapsel und Sklera am hinteren Augenabschnitt injiziert. Der Einstich erfolgt rund 3,5 mm hinter dem Limbus durch die Pars plana des Ziliarkörpers. Bei der Injektion in das Auge hinein handelt es sich um einen kleineren operativen Eingriff, der mit allen Vorbereitungen bis zu 20 Minuten beanspruchen kann. In der Regel erfolgt die Injektion ambulant.

Die intravitreale Injektion birgt ein erhöhtes Risiko einer Endophthalmitis in sich. Daher sollte Infektionen des äußeren Auges (z. B. Gerstenkorn oder Bindehautentzündung) vor der Injektion behandelt werden. Bei Lidfehlstellungen oder unvollständigem Lidschluss sollte nach einer Empfehlung des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft eine intravitreale Injektion nur zurückhaltend erfolgen. Der Patient muss vor dem Eingriff über

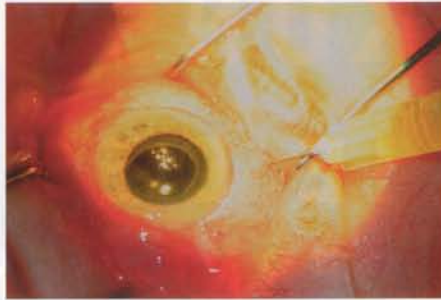


Abb. 7: Intravitreale Injektion.

die möglichen Symptome (Schmerz, Rötung, Sehverschlechterung und erhöhte Blendempfindlichkeit) einer Endophthalmitis aufgeklärt werden. Bei Injektion von Triamcinolon können wegen der immunsuppressiven Wirkung dieses Mittels die Entzündungssymptome maskiert werden.

Eine weitere Komplikation nach einer intravitrealen Injektion ist ein Anstieg des Augeninnendrucks. Dieser kann allein schon durch das injizierte Volumen des Medikaments hervorgerufen werden. Bei Injektionen von Volumina von

mehr als 0,2 ml wurden Zentralarterienverschlüsse beobachtet, die über mehrere Minuten anhielten. Bei Patienten, die zu den Steroid-Respondern zählen, kann auch ein intravitreal verabreichtes Cortison-Präparat zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Die Messung des Augeninnendrucks sollte am Tag nach der Injektion erfolgen.

4 Erfolgskriterien

Die Möglichkeiten der verschiedenen neueren medikamentösen Verfahren zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration sollten nicht überschätzt werden. Eine Sehschärfe von 1,0 wird mit diesen Verfahren nicht zu erreichen sein. Es gilt bereits als Erfolg, wenn die Sehschärfe innerhalb eines Zeitraums von einem Jahr um weniger als drei Reihen der Sehprobentafel abnimmt. Ein Sehschärfeverlust von drei Reihen entspricht immerhin einer Halbierung der Sehschärfe. ■

Neuerscheinung:

Fachbuch

»Biologie des Auges«

(2. Auflage)

Das von Dr. Berke verfasste 381 Seiten starke Fachbuch »Biologie des Auges« gibt es nun in 2. Auflage, nachdem die 1. Auflage schnell vergriffen war. Der Preis für Mitglieder € 39,- zzgl. Versand.

Das Fachbuch gibt eine tiefe, fundierte Einführung in die Anatomie und Physiologie des Auges. Das umfassende Nachschlagewerk für den Augenoptiker und Optometristen (empfohlene Literatur für das ECOO-Europadiplom).

