

Diagnostik und Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration

Diagnostics and Treatment of Age-related Macular Degeneration

Nicolas Feltgen¹, Hans Hoerauf¹

Zusammenfassung: Die altersabhängige Makuladegeneration ist die häufigste Ursache für eine drastische Sehverschlechterung in Deutschland. Hauptrisikofaktoren sind neben dem Alter eine familiäre Belastung und Rauchen. Es wird eine nicht-exsudative (trockene) von einer exsudativen (feuchten) Verlaufsform unterschieden. Die nicht-exsudative Makuladegeneration führt zu einer langsamen Sehverschlechterung, eine Behandlung ist bisher kaum möglich. Die exsudative Form ist mittlerweile behandelbar, allerdings werden im Rahmen der Therapie lediglich die neovaskulären Veränderungen zurückgedrängt. Am effektivsten sind dabei Inhibitoren des Gefäßwachstumsfaktors VEGF, die über eine kleine Injektion in das Auge eingebracht werden. Hier stehen mehrere Substanzen zur Verfügung. Die größten Nachteile sind neben den hohen Behandlungskosten die häufigen und meist dauerhaft notwendigen Injektionen.

Schlüsselwörter: Altersabhängige Makuladegeneration; Sehschärfe; Makula; intravitreale Injektion; vergrößerte Sehhilfe

Summary: Age-related macular degeneration is the most common cause of visual loss and blindness in Germany. Main risk factors are advanced age, smoking, and family history. The non-exudative is distinguished from the exudative type. The loss of vision characteristic of non-exudative macular degeneration progresses slowly. Therapeutic options are not convincing at the moment. Exudative macular degeneration is treatable by vascular endothelial growth factor inhibitors, which must be injected into the vitreous cavity. Different drugs are available; main drawbacks are their expense and the injections' frequency.

Keywords: Age-related macular degeneration; Visual Acuity; Macula; Intravitreal Injection; Low-Vision

Einleitung

Die altersabhängige Makuladegeneration (**AMD**) stellt in den westlichen Industrienationen die häufigste Ursache für einen zentralen Sehverlust bis hin zur Erblindung dar. Die Erkrankung ist definiert als ein degenerativer Umbau der Netzhautmitte jenseits des 50. Lebensjahres. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu: In der fünften Lebensdekade wird die Diagnose bei ca. 10% gestellt, in der Gruppe der über 80-jährigen ist jeder Dritte betroffen [1]. Die Erkrankung betrifft die Makula und damit den visuell empfindlichsten Bereich des Auges. Klinisch wird mit dem Begriff „Makula“ der zentrale Netzhautbereich in einem Radius von 5,5 mm um die Fovea centralis bezeichnet. In diesem Areal ist die Rezep-

tordichte am größten und gewährleistet die hohe Sehleistung des Auges. Erkrankungen der Makula führen zu einem Abfall der Sehschärfe bei noch erhaltenem peripherem Gesichtsfeld. Dadurch können sich die Patienten in der Regel problemlos im Raum bewegen, Lesen und Erkennen von Gesichtern hingegen ist erschwert oder sogar unmöglich.

Die AMD wird in ein Anfangsstadium (Frühform) und ein fortgeschrittenes Stadium (Spätform) unterteilt. Die Frühform ist sowohl durch Defekte im retinalen Pigmentepithel, als auch durch Ablagerung von Proteinen und Lipiden (Drusen) zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der darunter liegenden Bruch-Membran gekennzeichnet. Das Spätstadium kann entweder als nicht-exsudative Form nur mit Sub-

stanzverlust einhergehen (areoläre oder geografische Atrophie) oder über einen versuchten Reparaturmechanismus in ein neovaskuläres und exsudatives Stadium übergehen (Tabelle 1). Dieser neovaskuläre Verlauf wird auch als „feuchte“, alle anderen Verläufe als „trockene“ Makuladegeneration bezeichnet. Nach den Ergebnissen der großen epidemiologischen Beaver Dam Eye-Studie und der Blue Mountains Eye-Studie leiden etwa 12–14% der AMD Patienten an einem Spätstadium [2, 3]. In Deutschland wird jährlich bei ca. 50.000 Patienten erstmals die exsudative Form der AMD diagnostiziert [4]. Wenn bereits ein Auge an einer exsudativen Form erkrankt ist, entwickelt sich in 50% aller Fälle innerhalb von 10 Jahren auch am 2. Auge eine chorioideale Neovaskularisation [3, 5].

¹ Universitäts-Augenklinik, Universitätsmedizin Göttingen

Peer reviewed article eingereicht: 06.04.2011, akzeptiert: 19.07.2011

DOI 10.3238/zfa.2011.0452

Stadium	Befunde	Symptome
Frühform	Drusen, Defekte im Pigmentepithel	Keine – Wenig (vermindertes Kontrastsehen, leichte Sehminderung)
Spätform	Nicht-exsudativ („trocken“, areoläre Atrophie, große Drusen) 85%	Relevante Sehminderung, Probleme beim Lesen, vermindertes Kontrastsehen, verzerrtes Sehen (Metamorphopsie), Erblindung im Sinne des Gesetzes
	Exsudativ („feucht“) 15% (Chorioidale Neovaskularisation; CNV), Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Blutung in oder unter die Netzhaut	

Tabelle 1 Einteilung der altersabhängigen Makuladegeneration mit klinischen Befunden und Symptomen.

Ursachen der Erkrankung

Die AMD ist eine Erkrankung mit vielen Ursachen, die genauen Zusammenhänge sind noch immer nicht verstanden. Neben dem Alter wurden als wichtigste Risikofaktoren Rauchen [6–9] und familiäre Belastung beschrieben [7–9]. Weitere Einflüsse sind in der Literatur vielfach diskutiert, die Ergebnisse sind aber uneinheitlich. Als weitere mögliche Risiken wurden beschrieben: eine vorausgegangene Kataraktoperation [7], Bluthochdruck [2, 10, 11], Hyperopie [8], übermäßiger Alkoholkonsum [12], kardiovaskuläre Erkrankungen [7, 12] und erhöhte Blutfette [1, 12]. Protektiv hingegen scheint eine fischreiche Ernährung (Docosahexaensäure), der Verzehr von grünem Gemüse (Lutein) und ein normales Körpergewicht (Body-Mass-Index < 25) zu sein [1].

Die familiäre Häufung einer AMD legt die Vermutung nahe, dass genetische Faktoren eine prädisponierende Rolle spielen. Mittlerweile konnten Polymorphismen in Genen des Komplementsystems für ein gehäuftes Auftreten einer AMD verantwortlich gemacht werden [13]. Im klinischen Alltag spielt diese Erkenntnis aber noch keine besondere Rolle.

Auf die detaillierte Pathophysiologie der Erkrankung soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

In der Frühphase der Erkrankung wird die Diagnose meist zufällig gestellt. Die Erkrankung verläuft zudem nicht auf beiden Augen gleich schnell, sodass eine Sehverschlechterung durch einen

fortgeschrittenen Befund eines Auges häufig noch durch das andere funktionsfähige Auge kompensiert wird und der Patient keine Beschwerden im Alltag bemerken muss. Deshalb kann man im Frühstadium auch nur bei einäugigem Test ein vermindertes Kontrastsehen und eine gering reduzierte Sehschärfe feststellen. Im fortgeschrittenen Stadium beklagen die Patienten eine deutliche Sehverschlechterung, einen zentralen Gesichtsfeldverfall, Schwierigkeiten beim Lesen, Probleme beim Erkennen von Gesichtern und eine verzerrte Bildwahrnehmung, die sogenannte Metamorphopsie. Die Blendempfindlichkeit ist erhöht, das Kontrastsehen und die Hell-Dunkel-Adaptation sind vermindert. Je nach Befund werden die einzelnen Symptome als unterschiedlich störend empfunden. Bei vielen Patienten steht die verschlechterte Sehschärfe im Vordergrund, andere beklagen vor allem die zentralen Gesichtsfelddefekte oder die störende Metamorphopsie.

Diagnostik

Sehschärfe

Der spontane Verlauf der Sehschärfe von Patienten mit feuchter AMD ist schlecht. Ohne Therapie kommt es innerhalb eines Jahres zu einem mittleren Sehverlust von 3 Visusstufen [1]. Das entspricht einer im Alltag relevanten Sehverschlechterung, die im ersten Jahr der Erkrankung zwischen 35 bis 53% und im zweiten Jahr bis 68% der Patienten betrifft [14–16]. Be-

sonders bei schon reduziertem Ausgangsvisus führt eine weitere Sehverschlechterung zu erheblichen Problemen beim Lesen. Bei einem nicht-exsudativen Verlauf verschlechtert sich die Sehschärfe deutlich langsamer. Die Sehschärfe kann bei allen Verlaufsformen bis zur Erblindung reduziert sein. Unter „Erblindung im Sinne des Gesetzes“ ist eine Sehschärfe von maximal 2% (0,02) auf dem besseren Auge definiert. Es besteht dabei keine vollständige Erblindung, das periphere Gesichtsfeld bleibt erhalten, und die Patienten können sich weiter orientieren. Da Betroffene finanzielle Mittel über die Landesblindenhilfe beantragen können, sollten die Patienten über diese Möglichkeit informiert werden. Die Sehschärfe muss dafür durch einen Augenarzt erhoben werden.

Amsler-Selbsttest

Der Amsler-Selbsttest (Abbildung 1) dient dazu, Verzerstsehen festzustellen und den Verlauf zu dokumentieren. Die Karte mit Gittermuster wird einäugig betrachtet und der Punkt in der Mitte fixiert. Der Patient wird gefragt, ob die Linien gerade oder verzogen wahrgenommen werden. Der Test ist nicht spezifisch für die AMD, pathologische Befunde deuten generell auf eine Erkrankung der Makula hin und müssen augenärztlich abgeklärt werden. Der Amsler-Test hat eine besondere Bedeutung bei der Selbstkontrolle der Patienten, um frühzeitig eine Veränderung bzw. Verschlechterung unter laufender Therapie mit intravitreal injizierten VEGF-Inhibitoren festzustellen.

Untersuchung des Augenhintergrundes

Mit der binokularen indirekten Ophthalmoskopie können Veränderungen am Augenhintergrund (z.B. Drusen, Pigmentepithelveränderungen, Blutungen oder Exsudate) gut dargestellt werden. Ergänzt wird diese Untersuchung durch folgende bildgebende Verfahren:

- **Fluoresceinangiografie (FAG)**
 Hierbei wird ein wasserlöslicher Farbstoff (Fluorescein) intravenös injiziert und dessen Verteilung in den Gefäßen am Augenhintergrund mit einer Funduskamera erfasst. Die FAG sichert die Diagnose der chorioidalen Neovasku-

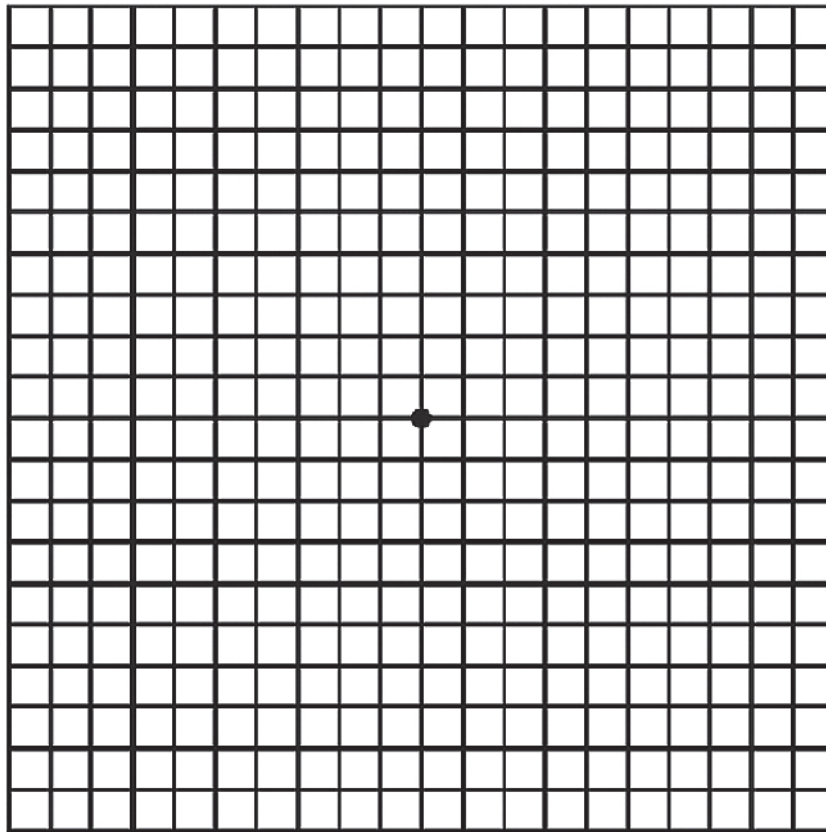


Abbildung 1 Amsler-Gitter. Der Punkt in der Mitte wird monokular betrachtet und beurteilt, ob die Linien gerade oder verzogen sind.

larisation. Vor Behandlungsbeginn einer feuchten AMD sollte immer eine FAG durchgeführt werden, es sei denn, es liegen ernsthafte Kontraindikationen vor (z.B. Überempfindlichkeit gegen Fluorescein). Auch die Krankenkassen (die dann die Kosten übernehmen) können den Nachweis der exsudativen Veränderung in der FAG fordern.

- **Optische Kohärenztomografie (OCT)**
Mit Hilfe der neuen Generation ophthalmologischer OCT-Geräte kann die Netzhaut schichtweise in einer extrem hohen Auflösung dargestellt werden. Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse haben das Verständnis der AMD nachhaltig verändert. Die OCT hat sich im klinischen Alltag als wichtigstes bildgebendes, aber leider auch sehr teures Kontrollinstrument im Rahmen einer Injektionstherapie entwickelt. In der Verlaufskontrolle ist sie als nicht-invasives Verfahren ohne potenzielle Nebenwirkungen der FAG mindestens ebenbürtig. Bei

der OCT-Untersuchung handelt es sich in der ambulanten Versorgung um eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL), die privat in Rechnung gestellt wird. Die OCT erbringt in der Routinediagnostik ohne klinischen Hinweis auf makuläre Veränderungen keine zusätzliche Information und sollte deshalb auch nicht ohne Verdacht durchgeführt werden. Auch bei bekannter AMD ohne klinischen Hinweis auf das Vorliegen einer exsudativen Veränderung oder eines Rezidivs ist eine OCT nicht bei jeder Kontrolle zwingend erforderlich.

Differenzialdiagnose

Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung spielen andere Ursachen für die Entwicklung einer chorioidalen Neovaskularisation nach dem 50. Lebensjahr eine untergeordnete Rolle. Seltene Ursachen einer fibrovaskulären Membran sind Myopie, retinale Entzündungen oder weitere seltene Netzhauterkrankungen.

Obwohl das diabetische Makulaödem klinisch in der Regel klar von einer AMD unterschieden werden kann, ist die Behandlung seit der Zulassung von Ranibizumab (Lucentis®) auch für diese Indikation im Januar 2011 mit der AMD-Therapie vergleichbar. Das diabetische Makulaödem entsteht aufgrund der Mikroangiopathie und einer daraus entstehenden Leckage. Klinisch beklagen die Patienten eine langsame Sehverschlechterung; im Gegensatz zur AMD verläuft das diabetische Makulaödem weniger akut. Neben der intravitrealen Injektionstherapie haben die Lasertherapie und die Behandlung der Grunderkrankung einen Effekt auf den Krankheitsverlauf und müssen im Behandlungsplan berücksichtigt werden.

Auch für die Behandlung der retinalen Venenverschlüsse ist Ranibizumab im Jahr 2011 zugelassen worden. Diese Erkrankung kann funduskopisch ebenfalls klar von der AMD unterschieden werden.

Therapie

Therapie der nicht-exsudativen AMD

Für die große Gruppe der nicht-exsudativen oder trockenen AMD gibt es noch immer keine überzeugende Behandlung. Der Fokus lag in den letzten Jahren auf einem reduzierten oxidativen Stress und damit auf der oralen Supplementierung von Antioxidantien. Die größte placebokontrollierte Studie zu diesem Thema (ARED Studie, n=3640) hat die tägliche Gabe von Vitamin C (500 mg), Vitamin E (400 I.E.), β -Carotin (15 mg), Zinkoxid (80 mg) und Kupfer (2 mg) über einen Zeitraum von 6 Jahren untersucht [17]. Die Studienteilnehmer wurden je nach Befund am Augenhintergrund in 4 Gruppen eingeteilt. In den Gruppen mit spezifischen Veränderungen (entweder kleine und mittlere Drusen oder fortgeschrittenes Stadium der AMD an einem Auge und AMD-Veränderungen am anderen Auge) war das Risiko der Entwicklung einer chorioidalen Neovaskularisation in den behandelten Gruppen um 25% gesenkt. Innerhalb der gesamten Studienpopulation war der Effekt aber gering. Bei der Gabe von β -Carotin ist allerdings zu erwähnen, dass – in anderen Studien – ehema-

lige oder aktive Raucher ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms hatten. Bei der Einnahme hoher Zinkdosen wiederum wurde ein häufigeres Auftreten von Prostatathyperplasie und der Alzheimer-Erkrankung berichtet. Der Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln wurde seit den Ergebnissen der ARED-Studie von Seiten der Industrie stark beworben; der tatsächliche Stellenwert wird aber noch immer kontrovers diskutiert. Die monatlichen Kosten für die Therapie liegen zwischen 35 und 55 Euro. Insgesamt kann für die AMD-Prophylaxe mit Nahrungsergänzungsmitteln festgehalten werden [18]:

- Die Indikation wird anhand des Augenhintergrund-Befundes gestellt, sie muss also von einem Augenarzt erfolgen und auch regelmäßig kontrolliert werden.
- Die Wirkung der mittlerweile zahlreich auf dem Markt angebotenen Nahrungsergänzungsmittel mit anderer Zusammensetzung und Dosierung als in der ARED-Studie getestet, ist unklar und nicht in Studien nachgewiesen.
- Vor Behandlungsbeginn müssen die möglichen Nebenwirkungen mit dem Patienten besprochen werden.
- Ehemalige oder aktive Raucher sollten nicht mit β -Carotin supplementiert werden.

Die Ergebnisse laufender Studien können diese Einschätzung im Laufe der nächsten 2 Jahre noch ändern [18].

Therapie der exsudativen AMD

Nach der Erstbeschreibung einer intravitrealen Injektion von Bevacizumab (Avastin®) im Jahr 2005 [19] hat die Injektion von VEGF-Inhibitoren in den Glaskörperraum die AMD-Therapie bei chorioidaler Neovaskularisation revolutioniert und dominiert heute das therapeutische Spektrum (Abbildung 2). Alle anderen Therapieansätze der vergangenen Jahre haben rasant an Bedeutung verloren. Dazu gehören vor allem die perkutane Bestrahlung, netzhautchirurgische Eingriffe und die Therapie mit dem Photosensibilisator Verteporfin (Photodynamische Therapie/ PDT) [20].

Die VEGF-Inhibitoren hemmen nicht nur die Proliferation, sondern stabilisieren auch die Gefäßwand. Es ste-

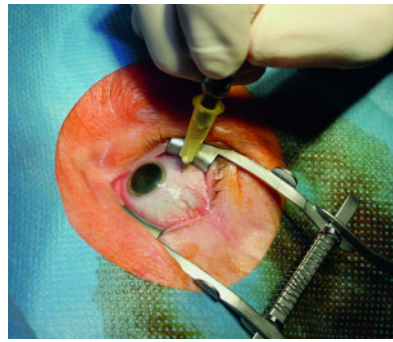


Abbildung 2 Intraoperative Situation: Intravitreale Medikamenteninjektion. Eingang nach Tropfanästhesie über die Pars plana.

hen unspezifische und spezifische VEGF-Inhibitoren zur Verfügung. Zugelassen sind bis heute (Stand November 2011)

- Pegaptanib (Macugen®) und
- Ranibizumab (Lucentis®)
- vor der Zulassung steht VEGF-Trap-Eye.

Das kostengünstigste und am längsten bekannte Medikament Bevacizumab ist trotz weitverbreitetem Einsatz weltweit [21] nicht für die Therapie am Auge, sondern ausschließlich für die Darmkrebstherapie zugelassen.

Mit Hilfe der VEGF-Inhibitoren ist es möglich, den Befund zu stabilisieren und eine signifikante Sehverschlechterung zu verhindern [20]. Beim Einsatz von Ranibizumab konnte in den Zulassungsstudien nach monatlicher Injektion über 12 bzw. 24 Monate eine Visusverbesserung bei einem Drittel der Betroffenen belegt werden [15, 22–25]. Dabei verschlechterten sich Patienten ohne Therapie in einem Zeitraum von zwei Jahren um zwei Sehzeilen, während in der behandelten Gruppe eine mittlere Verbesserung von 1,2 Sehzeilen zu beobachten war. Das bedeutet beim Vergleich zwischen unbehandelter und behandelter Gruppe ein erheblich besseres Abschneiden in der Injektionsgruppe. Stellt man die behandelten Patienten mit einer Visusstabilisierung oder sogar einer relevanten Sehverbesserung dem Spontanverlauf gegenüber, so wird die Wirksamkeit der VEGF-Inhibitoren verständlich.

Die Entwicklungen auf dem Gebiet der VEGF-Inhibitoren sind derart rasant, dass die gemeinsame Makulakommis-

sion der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands seit 2005 regelmäßig Stellungnahmen formuliert [20, 26–28]. Darin werden die neuesten Erkenntnisse zusammengefasst und auch der Versuch einer therapeutischen Wertigkeit unternommen. In der aktuellen Einschätzung ist die Therapie mit Ranibizumab dem Einsatz von Pegaptanib oder der photodynamischen Therapie überlegen. Bevacizumab stellt eine gleichwertige Alternative zu Ranibizumab dar. Monatliche Injektionen wie in den Zulassungsstudien werden nach einer sogenannten „Upload-Phase“ von 3 Injektionen in 4-wöchigem Abstand nicht für erforderlich erachtet, die Therapie wird nach Bedarf gesteuert. Die mit Spannung erwarteten Ergebnisse der vom staatlichen amerikanischen National Eye Institute durchgeführten ersten Medikamentenvergleichsstudie (Head-to-head-Studie) in den USA bestätigte die Einschätzung, dass mit Bevacizumab ähnliche Ergebnisse erzielt werden können wie mit Ranibizumab. Die Ein-Jahres-Ergebnisse wurden im Mai 2011 vorgestellt (CATT-Studie) [29]. Ein weiteres wichtiges Ergebnis der CATT-Studie war die Bestätigung des klinischen Vorgehens, dass nach den ersten drei Injektionen weitere monatliche Injektionen nicht zwingend erforderlich sind, sondern Einzelinjektionen bei Bedarf gegeben werden können. Diese sind aber mit durchschnittlich 8 Injektionen im ersten Jahr doch häufiger nötig als gedacht. „Real Life“-Berechnungen in Deutschland zeigen, dass eher untertherapiert wird und sich die guten Ergebnisse der CATT-Studie mit den derzeit ca. fünf Injektionen im ersten Jahr nicht halten lassen [30].

Die Frage zu den systemischen Nebenwirkungen der intravitrealen Therapie kann zurzeit aufgrund der zu geringen Fallzahlen nicht abschließend beantwortet werden. Die Folgen, die sich aus den Ergebnissen der CATT-Studie ergeben, sind noch nicht abzusehen. Eine offizielle Gleichstellung der beiden Substanzen würde sich positiv auf die enormen gesundheitsökonomischen Belastungen auswirken, die durch die intravitreale Therapie ausgelöst wurden. Besonders bedeutend ist hier der Aspekt, dass das nach derzeitigem Wissensstand gleichwertige und deutlich kostengünstigere Bevacizumab, (Kosten für 0,05 ml

ca. 40 Euro versus Kosten für 0,05 ml Ranibizumab 1250 Euro) noch nicht für die Anwendung am Auge zugelassen wurde. Entsprechend ist die Behandlung mit Ranibizumab im ersten Jahr ca. 30-mal teurer als die Therapie mit Bevacizumab [31, 32]. Diese Kosten wirken sich auch auf die Medikamentenwahl aus: Auch nach der Zulassung von Lucentis wurde in den USA im Jahr 2008 deutlich mehr Bevacizumab als Lucentis injiziert [21]. Von über 220.000 Patienten mit feuchter AMD erhielten 64% Bevacizumab. Die Gesamtkosten im ersten Jahr der Behandlung betragen in der mit Avastin behandelten Gruppe etwas mehr als 20 Millionen Dollar, während die Therapie für die 36% mit Lucentis behandelten Patienten im gleichen Zeitraum 536 Millionen Dollar betrug.

In Deutschland wurde von bestimmten Apotheken neben Original-Ranibizumab ausgereiztes Bevacizumab oder Ranibizumab verwendet. Im April 2011 hat das Oberlandesgericht Hamburg das *nicht-personalisierte* und quasi industrielle Auseinander untersagt. Eine individualisierte Behandlung ist aber weiterhin möglich.

Trotz der hohen Gesamtkosten ist die Behandlung selbst bei Verwendung von Ranibizumab in Deutschland gerechtfertigt, wenn sie mit den Kosten verglichen werden, die durch einen massiven Sehverlust oder gar eine Erblindung erzeugt werden [33]. Betrachtet man neben der Behandlung mit Ranibizumab oder Bevacizumab die weniger wirksamen Therapien wie Pegaptanib oder Verteporfin (photodynamische Therapie) sind in Metaanalysen selbst diese im Vergleich zum Spontanverlauf mit Sehverlust gesundheitsökonomisch als kosteneffektiv einzustufen [34, 35]. Jedem Patient mit einer exsudativen AMD muss daher eine Behandlung mit beiden Medikamenten angeboten werden. Dabei müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass es sich bei Bevacizumab um eine „off-label“-Therapie handelt. Wünscht der Patient die Behandlung mit Ranibizumab, darf diese Therapie nicht vorenthalten werden.

Die Euphorie über den Therapieeffekt wird durch die häufige Injektionsfrequenz und die damit verbundenen augenärztlichen Kontrollen gedämpft. Die Behandlung beginnt immer mit drei Injektionen in monatli-

chem Abstand (Aufsättigungsphase), danach erfolgt eine Kontrolle nach weiteren vier Wochen. Je nach Befund wird dann über eine Fortsetzung der Therapie oder über weitere Kontrollen entschieden. Im Mittel sind im ersten Behandlungsjahr bei diesem Vorgehen ca. acht Injektionen, im zweiten Jahr in der Regel weniger Injektionen erforderlich. Wenn der Befund nicht monatlich kontrolliert wird und bei Befundverschlechterung nicht bald eine erneute Injektion erfolgt, sind die Endergebnisse schlechter als in den Zulassungsstudien [22]. Aufgrund der großen Patientenzahlen stellen monatliche Kontrollen die Augenärzte sowohl in der Praxis als auch in der Klinik aber vor logistische Schwierigkeiten, sodass die aus den Zulassungsstudien abgeleiteten Erkenntnisse im klinischen Alltag nicht immer umgesetzt werden können.

Die anfängliche Umstellung von antikoagulierten Patienten auf Heparin (Bridging) wurde mittlerweile verlassen; für die Injektionstherapie kann eine laufende Antikoagulation beibehalten werden. Die Injektionen erfolgen in der Regel ambulant in Tropfanästhesie. Es handelt sich um einen operativen intraokularen Eingriff, der unter den gleichen operativen Bedingungen erfolgen sollte, wie z.B. eine Linsenoperation. Die Stellungnahme der Fachgesellschaften empfiehlt hierzu die Bedingungen eines sterilen Operationsraums. Nach der Injektion müssen 1 bis 2 Infektionskontrollen beim niedergelassenen Augenarzt durchgeführt werden. Weder für die Injektionsprozedur noch für die empfohlenen postoperativen Kontrollen existiert eine EBM-Ziffer. Die Kosten für die Injektionen (ca. 300 Euro, siehe auch Homepage des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschland; <http://cms.augeninfo.de/>) und die Nachbehandlungen (jeweils ca. 40.- Euro) werden von den Krankenkassen daher oft nur zum Teil übernommen. Das bedeutet für die meist älteren Patienten häufige Arztbesuche und einen relativ hohen Selbstkostenanteil. Manche Kassen übernehmen in Selektivverträgen mit Leistungserbringern die Behandlungskosten für die Patienten komplett. Die Injektionen können aufgrund der oben genannten Anforderungen an Diagnostik und OP-Räume von den meisten niedergelassenen Augenärzten nicht selbst durchgeführt werden. Die Patienten werden

daher in der Regel an größere operativ ausgerichtete Praxen oder Kliniken überwiesen, was durch längere Anfahrtswege gerade im ländlichen Raum zu einer weiteren Belastung der Patienten und der Angehörigen führt. Möglicherweise können die Injektionsintervalle in naher Zukunft gedehnt werden, da sich Medikamente in der klinischen Forschung befinden, die nicht mehr alle 4 Wochen injiziert werden müssen. Ebenso werden neue Medikamententräger getestet, die eine gleichmäßige Abgabe der Substanz über einen längeren Zeitraum nach einmaliger Applikation ermöglichen.

Ein weiterer Diskussionspunkt der vergangenen Jahre war die Frage, ob die VEGF-Inhibitoren zu einer erhöhten Rate von kardiovaskulären Komplikationen führen. Weder in den Zulassungsstudien, noch in der CATT-Studie oder in großen retrospektiven Studien mit Fallzahlen bis fast 150.000 konnte aber bisher ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen nachgewiesen werden, sodass bisher keine Bedenken gegen den Einsatz der VEGF-Inhibitoren auch bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko bestehen [36, 37]. Allerdings sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass keine der bisherigen Studien darauf ausgelegt war, die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen unter Therapie mit intraokular verabreichten VEGF-Inhibitoren nachzuweisen.

Vergrößernde Sehhilfen

Ein weiterer Baustein in der Therapie der fortgeschrittenen AMD ist die Anpassung vergrößernder Sehhilfen. Darunter versteht man alle Hilfsmittel, die eine morphologisch bedingte eingeschränkte Lesefähigkeit verbessern. Dazu gehören Kaltlichtlampen um den Kontrast des Lesegutes zu erhöhen, überstarke Lesebrillen oder Lupenbrillen, handgehaltene beleuchtete Lupen und elektronische Hilfsmittel wie das Bildschirmlesegerät oder ein Vorlesegerät. Die Anpassung erfolgt über den Augenarzt oder spezialisierte Augenoptiker. Neben den Hilfsmitteln steht Patienten in Abhängigkeit von der reduzierten Sehschärfe auch ein gesetzlicher Nachteilsausgleich (Schwerbehindertenausweis) zu. Die Patienten sollten auf diese Möglichkeit aufmerksam gemacht werden.

Konsequenzen für den Hausarzt

Die AMD führt über die Sehverschlechterung zu einer messbar reduzierten Lebensqualität. Es ist wichtig die Diagnose möglichst früh zu stellen, um die Patienten entsprechend zu behandeln und zu beraten. Eine schnelle Sehverschlechterung führt viele Menschen direkt zum Augenarzt, eine schleichende Sehverschlechterung hingegen wird nicht von allen Patienten wahrgenommen. Die Sehschärfe kann grob orientierend anhand einer Tageszeitung getestet werden: Überschriften können mit einer Sehschärfe von 0,1 – 0,2 gelesen werden, die kleingedruckte Zeilenschrift aber hingegen nur mit einer Sehschärfe von 0,4 – 0,5 oder besser. Bei allen Lesetests muss bei den älteren Patienten meist die Lesebrille verwendet werden. Der Amsler-Test kann von den Patienten, aber

auch vom Hausarzt durchgeführt werden. Wichtig ist bei allen Sehtests die einäugige Prüfung mit der bestmöglichen Korrektur (die neueste Brille).

Bei manchen Patienten ist eine beginnende Depression Ausdruck der Sehverschlechterung. Werden visuelle Probleme festgestellt, sollte die augenärztliche Untersuchung bald erfolgen. Falls vom Augenarzt eine AMD diagnostiziert und eine intravitreale Injektionstherapie eingeleitet wird, ist in der Regel keine Umstellung von antikoagulierten Patienten erforderlich.

Gelingt es trotz aller Bemühungen nicht, die Sehschärfe zu verbessern oder zu stabilisieren, müssen viele Patienten gerade in den ersten Wochen nach Visusverfall begleitet werden, bis sie sich mit der neuen Situation arrangiert haben. Diese Unterstützung wird in den meisten Fällen von der Familie übernommen. Sowohl der Augenarzt, als

auch der betreuende Hausarzt sollten den Betroffenen hierbei unterstützend zur Seite stehen.

Interessenkonflikte: Die Autoren Feltgen und Hoerauf beraten wissenschaftliche Projekte für Novartis und Allergan, Dr. Hoerauf auch für Bausch & Lomb. Sie haben keine Aktien oder sonstige Verwicklungen, es handelt sich um Beratung von Studien und die Finanzierung von IITs.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Nicolas Feltgen
Universitäts-Augenklinik
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
Tel.: 0551 39-6143, Fax: 0551 39-6787
E-Mail:
nicolas.feltgen@med.uni-goettingen.de

Literatur

1. Wachtlin J. AMD: Altersabhängige Makulopathie. In: Wachtlin J, Kellner U, (Hrsg.) *Retina*. Stuttgart, Thieme, 2008: 121–45
2. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933–43
3. Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 92–8
4. Schrader WF. Altersbedingte Makuladegeneration: Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft. *Ophthalmologie* 2006; 103: 742–8
5. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meurer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1767–79
6. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EU-REYE Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 1157–63
7. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010; 10: 31
8. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1450–60
9. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205–10
10. Klein R. Overview of progress in the epidemiology of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14: 184–7
11. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973–1975. *Survey of ophthalmology* 1980; 24: 335–610
12. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Archives of ophthalmology* 2010; 128: 750–8
13. Holz F, Meyer C, Hunt S. Altersabhängige Makuladegeneration. In: Erb C, Schlote T, (Hrsg.) *Medikamentöse Augentherapie*. Stuttgart: Thieme; 2010: 347–62
14. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Archives of ophthalmology* 2001; 119: 198–207
15. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 2006; 355: 1419–31
16. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 2006; 355: 1432–44
17. 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. *Archives of ophthalmology* 2001; 119: 1417–36
18. Krishnadev N, Meleth AD, Chew EY. Nutritional supplements for age-related macular degeneration. *Current opinion in ophthalmology* 2010; 21: 184–9
19. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 336–9
20. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Aktuelle Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (Stand: März 2009). *Ophthalmologie* 2009; 106: 457–64
21. Brechner RJ, Rosenfeld PJ, Babish JD, Caplan S. Pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration: an analysis of the 100% 2008 medicare fee-for-service part B claims file.

- American journal of ophthalmology 2011; 151: 887–95 e1
22. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *American journal of ophthalmology* 2010; 150: 315–24 e1
 23. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116: 57–65 e5
 24. Regillo CD, Brown DM, Abraham P et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *American journal of ophthalmology* 2008; 145: 239–48
 25. Bressler NM, Chang TS, Suner IJ et al. Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology* 2010; 117: 747–56 e4
 26. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF-Therapie. Aktuelle Ergänzungsstellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V. Stand: Dezember 2010. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011; 228: 138–43
 27. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007; 224: 559–66
 28. Pauleikhoff D, Bornfeld N, Gabel VP, Holz F, Roeder H. Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte – Stellungnahme zur aktuellen Therapie der neovaskulären AMD. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005; 222: 381–8
 29. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897–1908
 30. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *American journal of ophthalmology* 2009; 148: 409–13
 31. Patel JJ, Mendes MA, Bounthavong M, Christopher ML, Boggie D, Morreale AP. Cost-utility analysis of bevacizumab versus ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration using a Markov model. *J Eval Clin Pract* 2010
 32. Gower EW, Cassard SD, Bass EB, Schein OD, Bressler NM. A cost-effectiveness analysis of three treatments for age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30: 212–21
 33. Neubauer AS, Holz FG, Sauer S et al. Cost-effectiveness of ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration in Germany: Model analysis from the perspective of Germany's statutory health insurance system. *Clin Ther* 2010; 32: 1343–56
 34. Mitchell P, Annemans L, White R, Gallagher M, Thomas S. Cost effectiveness of treatments for wet age-related macular degeneration. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 107–31
 35. Smiddy WE. The cost of vision for vitreoretinal interventions. *Current opinion in ophthalmology* 2008; 19: 195–201
 36. Borger PH, van Leeuwen R, Hulsman CA et al. Is there a direct association between age-related eye diseases and mortality? The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2003; 110: 1292–6
 37. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 2010; 128: 1273–9



DEGAM im Netz

www.degam.de
www.degam-leitlinien.de
www.degam-patienteninfo.de
www.tag-der-allgemeinmedizin.de
www.degam2011.de
www.online-zfa.de