

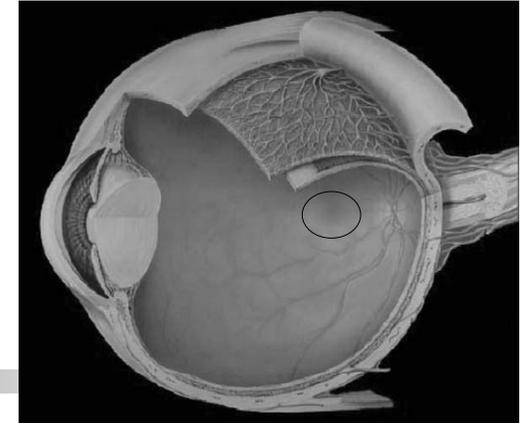
Altersabhängige Makuladegeneration

Pathophysiologie - Symptome - Diagnostik - Prophylaxe -
Therapie

Dr. Karsten Klabe
Augenlinik
Marien Hospital Düsseldorf

Altersabhängige Makuladegeneration

- Erkrankung der Netzhautmitte (Makula)
- Heterogenes Krankheitsbild
- > 50. Lebensjahr

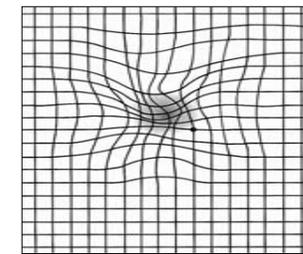
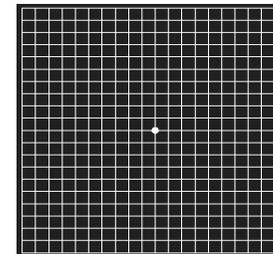


Altersabhängige Makuladegeneration

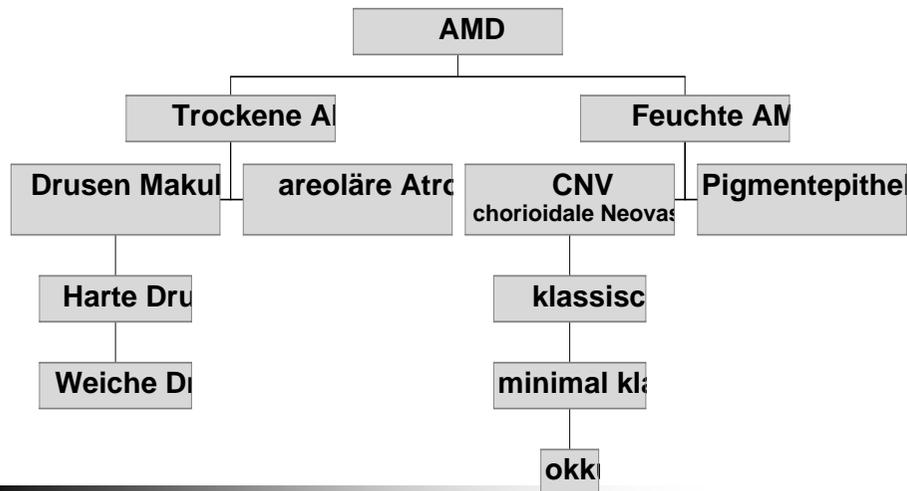
- Zweithäufigste Erblindungsursache der westlichen Welt
- 30% aller Menschen jenseits des 65. Lebensjahres
- 2 Mio. Betroffene in Deutschland
- 500.000 behandlungsfähig
- in ca. 90 % der Fälle liegt eine trockene AMD vor

Symptome

- Metamorphopsien
 - Zentraler Schleier / Skotom
 - Sehverschlechterung
- Amslertest
Gesichtsfeld
Visus



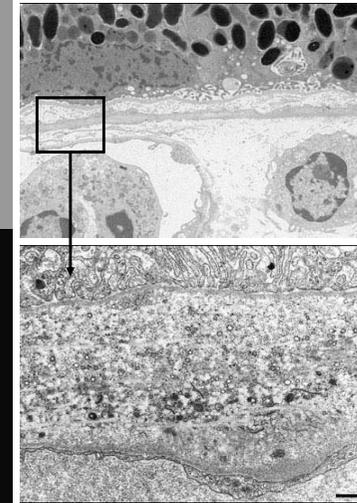
AMD - Einteilung



Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

AMD Atiologie



- Veränderung der Bruchschens Membran
- Störung des Stofftransports zwischen Aderhaut und Pigmentepithel / Photorezeptoren
- Makula mit höchster Rezeptorendichte



Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Trockene Makuladegeneration

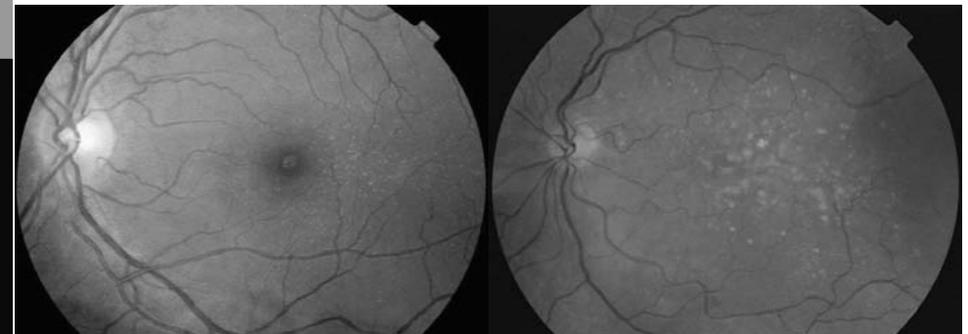
- Charakteristikum: keine Neovaskularisation
 - Intraretinale Ablagerungen
 - *Drusen*
 - Untergang des retinalen Pigmentepithels
 - *areoläre Atrophie*

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Drusenmakulopathie

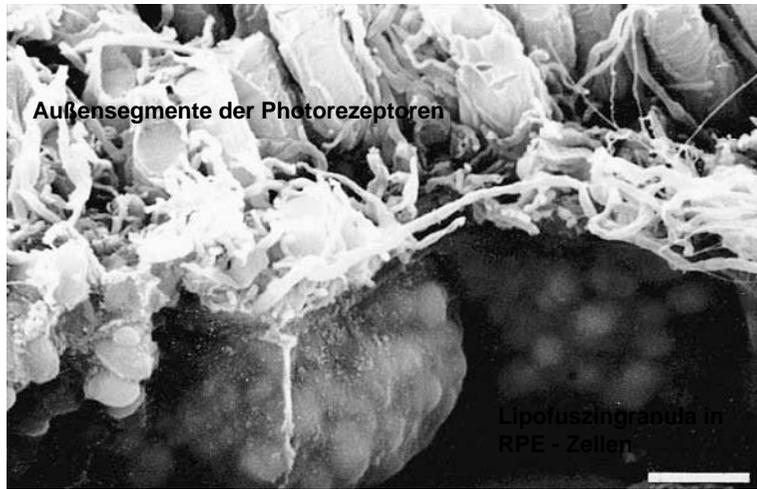
- Abbauprodukte der Photorezeptorenaußensegmente
- geringe oder keine Sehverschlechterung
- langsame Progredienz
- Drusen-Laser - Aktivierung des RPE



Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Drusenmakulopathie

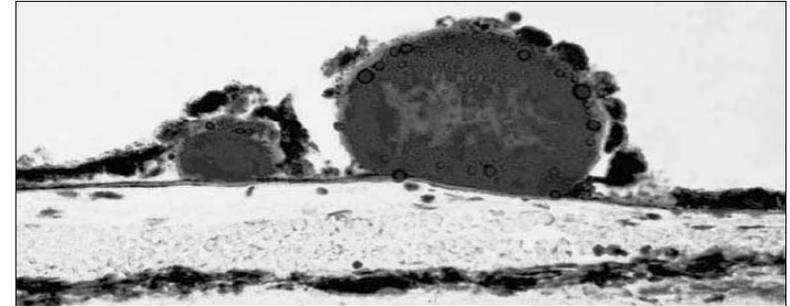


Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Drusenmakulopathie

- Weiche Drusen
- > 63µm
- Extrazelluläre Lipidablagerungen
- 30% CNV-Risiko

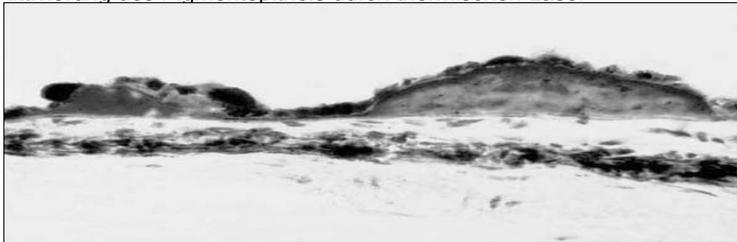


Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Drusenmakulopathie

- Harte Drusen
- < 63 µm
- Intrazelluläre Ablagerungen im RPE
- Kein Risiko für CNV- Entstehung
- Therapieansatz:
 - Drusen- Laser
 - Aktivierung des Pigmentepithels durch thermischen Laser

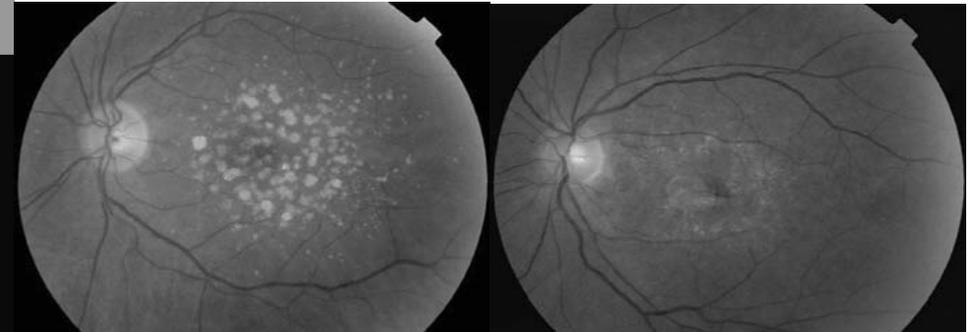


Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Areoläre Atrophie

- Atrophie des zentralen Netzhautpigmentepithels
- mäßige bis massive Einschränkung der Sehschärfe je nach Ausdehnung und Lokalisation

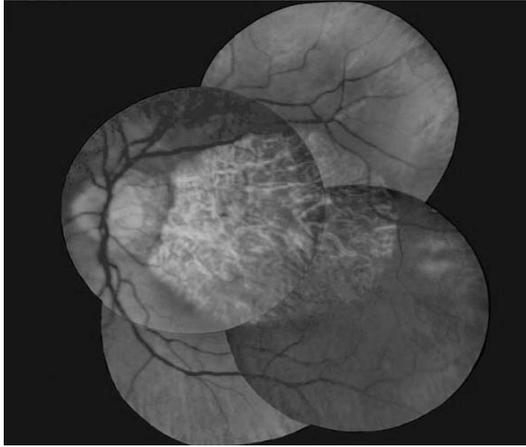


Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Areoläre Atrophie

- irreparabel
- Therapie
 - RPE-Transplantation ?



Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

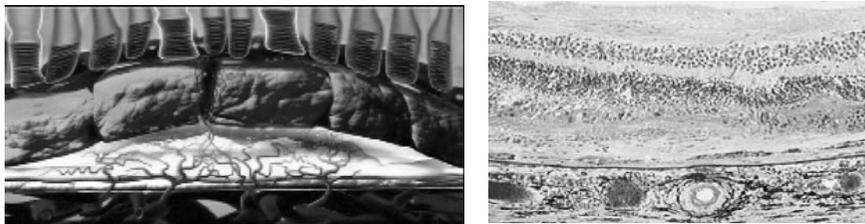
Chorioidale Neovaskularisation

- Gefäßneubildung aus der Aderhaut - Chorioidea
- Symptom - Metamorphopsien
- häufig rasche ausgeprägte Sehverschlechterung
- verschiedene Behandlungsmöglichkeiten
 - Thermische Zerstörung Argon-Laser
 - Photodynamische Therapie Verteporfin
 - Anti- VEGF- Therapie

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Chorioidale Neovaskularisation



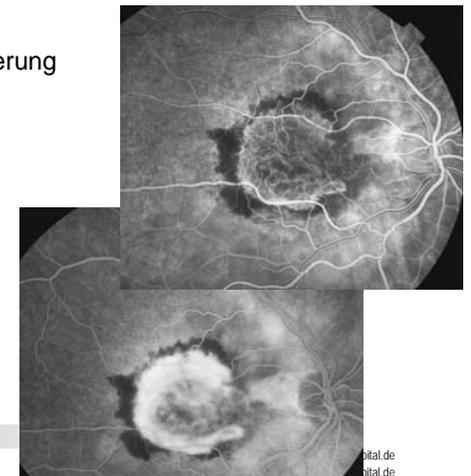
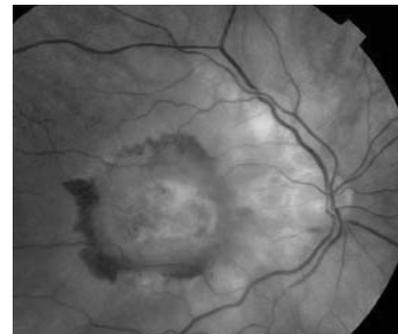
Kapillaren der Aderhaut durchbrechen die Bruchsche Membran und affizieren Pigmentepithel und Photorezeptoren



Kurze Wege zur Gesundheit

Chorioidale Neovaskularisation

- Gefäßneubildung aus der Aderhaut - Chorioidea
- Metamorphopsien
- Rasche ausgeprägte Sehverschlechterung

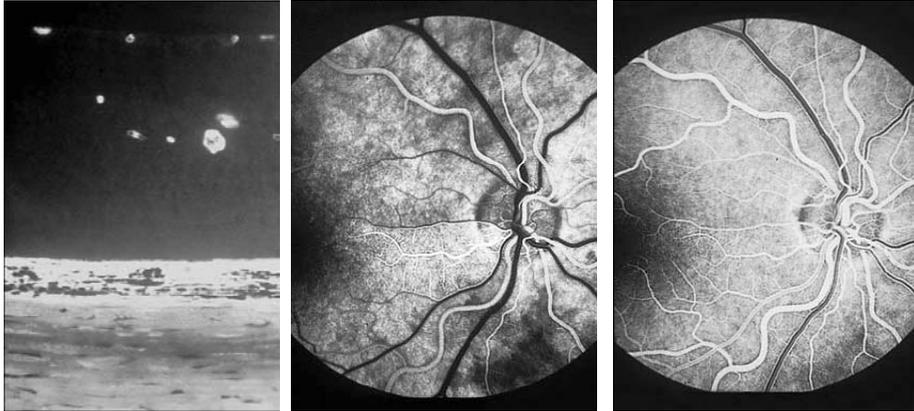


Kurze Wege zur Gesundheit

ital.de
ital.de

Diagnostik

- Fluoreszenzangiografie



Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Diagnostik

- Fluoreszenzangiografie

- Fluoreszin - Na
- Anregung durch blaues Licht
- Gelbe Fluoreszenz
- Selektive Aufnahme der Fluoreszinverteilung
- Farbstoff permeiert nur durch geschädigte Gefäße-
- *Blut - Retina - Schranke*

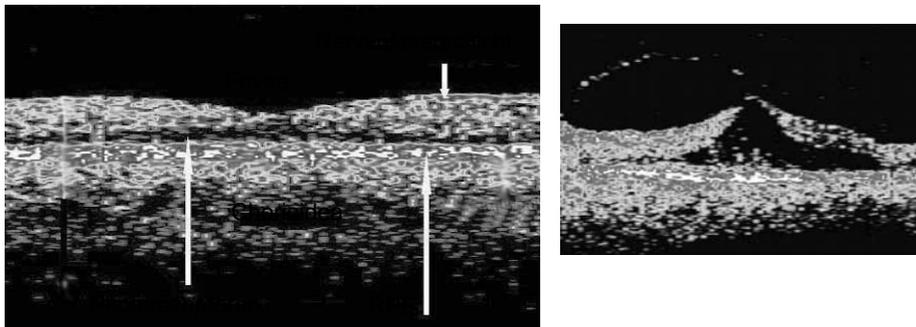
Zur Anzeige wird der QuickTime™
Dekompressor „TIFF (Unkomprimiert)“
benötigt.

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Diagnostik

- Okuläre Kohärenztomografie



Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Risikofaktoren

- Alter
- Rasse: späterer Übergang der frühen zur späten AMD bei Farbigen
- Genetische Prädisposition
- Geschlecht: Frauen haben ein erhöhtes Risiko (Evans 2001)
- Kataraktextraktion: Zunahme von CNV nach Kat-OP (Pollack et al. 1996)
- Hypertension, Diabetes, Arteriosklerose
- Rauchen
- Alkohol
- Lichtexposition
- Ernährung
- BMI (Unter- und Übergewicht)
- Antikoagulantien -> intraokulare Blutungen bei AMD

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Risikofaktoren



Zur Anzeige wird der QuickTime™
Dekompressor „TIFF (Lizenzierter)“
benötigt.

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Therapie



- Argon- Laserkoagulation
- Photodynamische Therapie
- Transpupilläre Thermotherapie
- Anti - VEGF - Therapie
- Operative Therapie
 - Makulatranslokation
 - Pigmentepitheltransplantation
 - Gas-Injektion bei intraretinaler Blutung
 - ggf. mit rtPA (Actilyse 50µg)

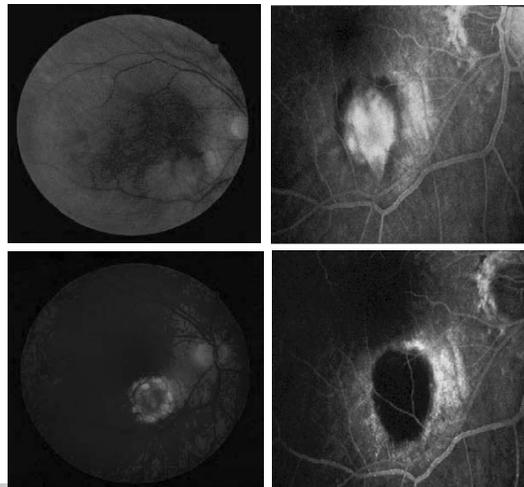
Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Argon- Laserkoagulation



- Thermische Koagulation
- Anwendung bei
extrafovealer CNV
- Bleibende Vernarbung
(Gesichtsfelddefekt)



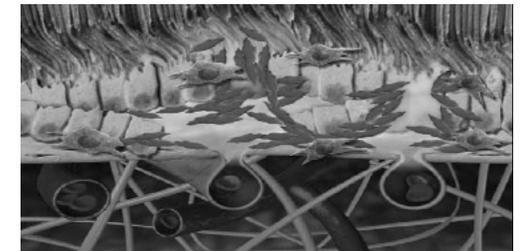
Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Photodynamische Therapie



- Verteporfin (Visudyne®)
 - Farbstoff
 - Zerfall unter IR-Licht
 - Freisetzung freier Radikale
 - *Schädigung des Endothels
mit nachfolgender
Thrombosierung*



Kurze Wege zur Gesundheit

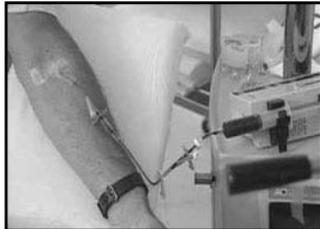
www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Photodynamische Therapie

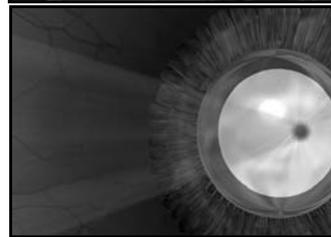


- Zweistufige Therapie

1. Schritt



2. Schritt



Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Photodynamische Therapie



- TAP-Studie (24Mon. subfoveale CNV bei AMD)

	Verteporfin	Placebo	p Werte
Patienten (Visusverlust < 6 Linien)	85%	64%	p<0.001
Patienten (Visus ≤20/200)	44%	66%	p<0.001
Visusverlust (Durchschnitt) von der Baseline (Buchstaben)	11.7	22.6	p<0.001
Änderung der Kontrastsensitivität (Durchschnitt) von der Baseline in Buchstaben	-0.2	-6.4	p<0.001
Progression der klassischen CNV	29%	65%	p<0.001
Läsionsgröße ≤ 6 DA	62%	30%	p=0.001

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Photodynamische Therapie



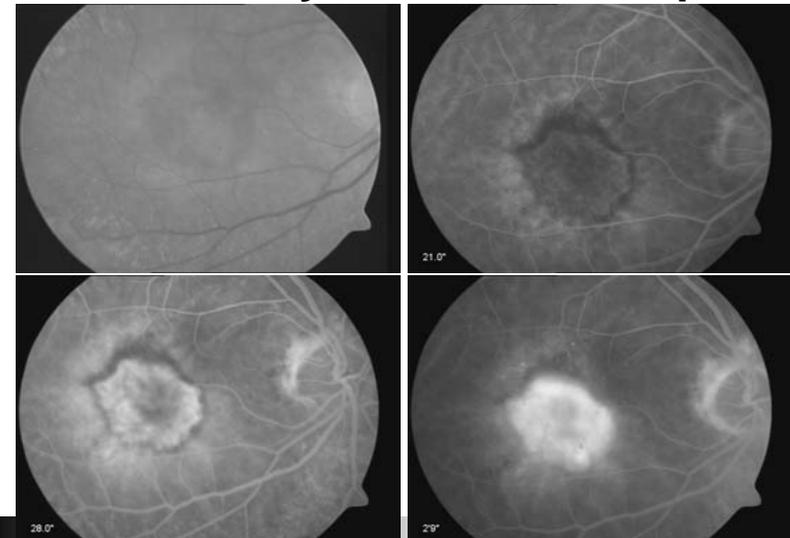
- VIP-Studie (24Mon. CNV bei AMD und Myopie)

Zur Anzeige wird der QuickTime™ Dekompressor „TIF“ (Unkomprimiert) benötigt.

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

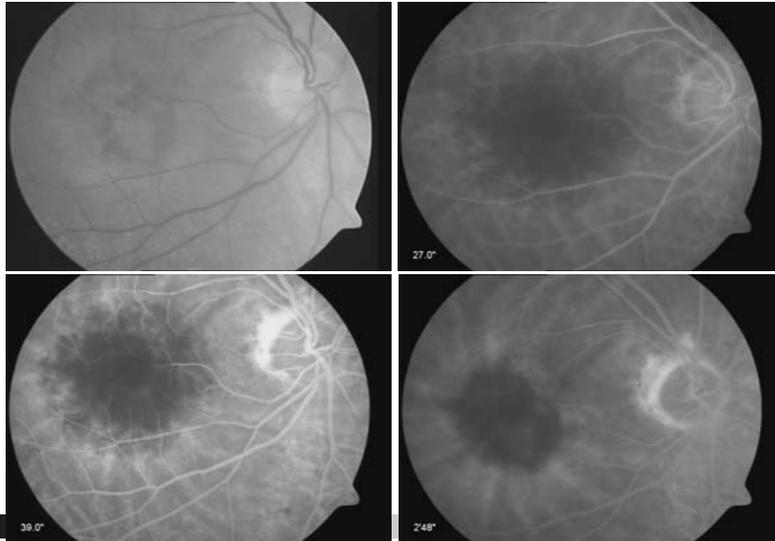
Photodynamische Therapie



- Behandlungsbeispiel präoperativ

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Photodynamische Therapie



- Behandlungsbeispiel postoperativ

Anti - VEGF - Therapie

- Blockade von VEGF
- intravitreale Injektion „Spritze ins Auge“
- mehrfache Anwendung notwendig (4–6wöchiger Intervall)
- erstmalig Visusverbesserung in 40% der Fälle

Zur Anzeige wird der QuickTime™ Dekompressor „.TIFF (Unkomprimiert)“ benötigt.

Anti - VEGF - Therapie

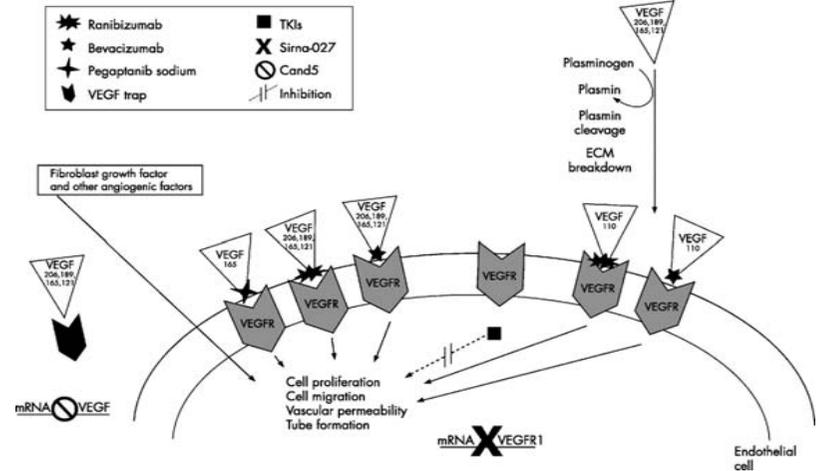
Tab. 1 Vergleich der Studienergebnisse zur Behandlung der neovaskulären AMD nach Therapie (% der Augen mit Stabilisierung und Visusverlust < 3 ETDRS-Linien nach 12 Monaten)

Therapie	Angiographischer Typ	Verum	Placebo	- Differenz	Studie
PDT	Vorw. klass. CNV	67%	40%	27%	TAP
	Min. klass. CNV	44%	45%	-1%	TAP *
		58%	37%	21%	TAP *
		72%	53%	19%	VIM
Okkulte CNV		49%	45%	4%	VIP
		54%	39%	15%	VIP **
Pegaptanib	Vorw. klass. CNV	63%	63%	0%	EOP1003
		73%	53%	20%	EOP1004
		68%	56%	12%	VISION
	Min. klass. CNV	75%	59%	16%	EOP1003
		77%	50%	27%	EOP1004
	76%	54%	22%	VISION	
Okkulte CNV		77%	59%	18%	EOP1003
		55%	56%	-1%	EOP1004
		65%	56%	9%	VISION
Alle CNV-Subtypen		70%	55%	15%	VISION
		94%	64%	30%	ANCHOR
Ranibizumab	Vorw. klass. CNV	94%	64%	30%	ANCHOR
	Min. klass. und Okkulte CNV	95%	62%	33%	MARINA
Anecortave	Vorw. klass. CNV	84%	50%	34%	C-98-03

Zur Anzeige wird der QuickTime™ Dekompressor „.TIFF (Unkomprimiert)“ benötigt.

* Subgruppenanalyse: CNV-Größe < 4 disk areas, ** Subgruppenanalyse: CNV-Größe < 4 disk areas oder Sehschärfe < 65 Buchstaben

Anti - VEGF - Therapie



Anti - VEGF - Therapie



- vascular endothelial growth factor
 - Glykoprotein
 - Spezifischer Wachstumsfaktor für Endothelzellen
 - Vasculogenese, Angiogenese, Gefäßpermeabilität
 - VEGF -A, -B, -C, -D und PlGF (placental growth factor)
- VEGF - A
 - wichtigster Faktor der Angiogenese des Erwachsenen
 - wichtigster Faktor in der Therapie
 - Isoformen: VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF₁₆₅, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆

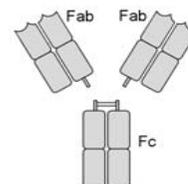
Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Avastin



- Bevacizumab
- vollständiger Antikörper
- Therapie des kolorektalen Karzinoms
- keine Zulassung für AMD-Therapie (off-label)
- Dosierung 1,5mg



Zur Anzeige wird der QuickTime™ Dekompressor „TIFF (Unkomprimiert)“ benötigt.

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Avastin



- Case Report
- [Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36:331-335.]
- zur Zeit FDA-Trial Avastin versus Lucentis

Optical Coherence Tomography Findings After an Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin®) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Zur Anzeige wird der QuickTime™ Dekompressor „TIFF (Unkomprimiert)“ benötigt.

Philip J. Rosenfeld, MD, PhD
Andrew A. Moshfeghi, MD
Carmen A. Puliafito, MD, MBA

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Macugen



- Pegaptanib-Natrium
- Aptamer
- selektive Blockade von VEGF₁₆₅
- Zulassung seit 2006 für AMD-Therapie



Kurze Wege zur Gesundheit

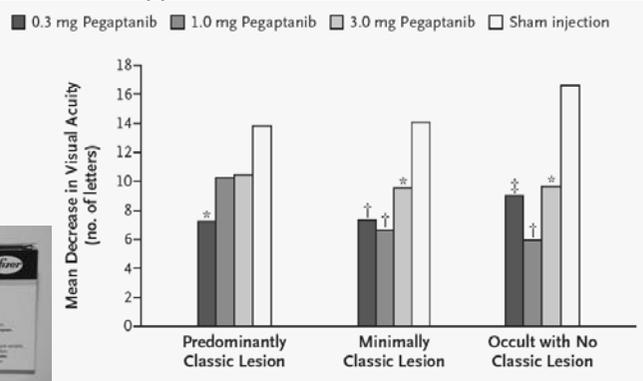
www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Macugen



- VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION)
- randomisierte, multicentrische Doppelblindstudie

Wirksamkeit bei allen Subtypen der feuchten AMD



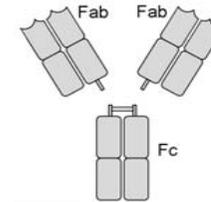
Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Lucentis



- Ranibizumab
- Fab- Fragmente des Antikörpers Bevacizumab
- unselektive VEGF-Hemmung
- Zulassung seit 2007 für die AMD-Therapie



Kurze Wege zur Gesundheit

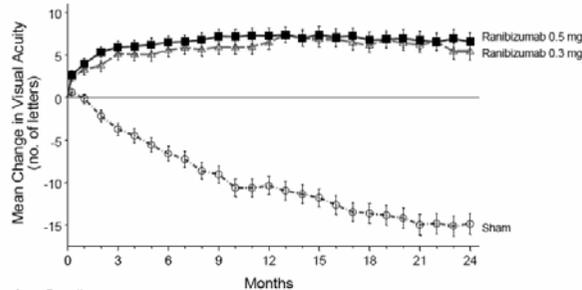
www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Lucentis



- MARINA - Study
- Doppelblind Multizentrische klinische Studie

Wirksamkeit bei okkulten und minimal klassischen feuchten AMD



Kurze Wege zur Gesundheit

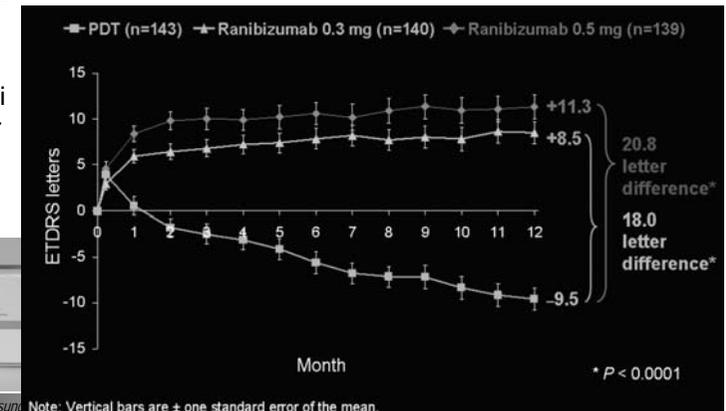
www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Lucentis



- ANCHOR - Study
- Doppelblind Multizentrische klinische Studie
- Vergleich mit PDT

Wirksamkeit der Monotherapie bei allen Formen der feuchten AMD



Kurze Wege zur Gesundheit Note: Vertical bars are ± one standard error of the mean.

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Prophylaxe



Auffällige Häufung der AMD in den Industrienationen

- Denkansätze:
 - Reduktion von Risikofaktoren \uparrow O_2
 - Prophylaxe:
 - freie Radikale blockieren
 - Schutzsubstanzen zufügen

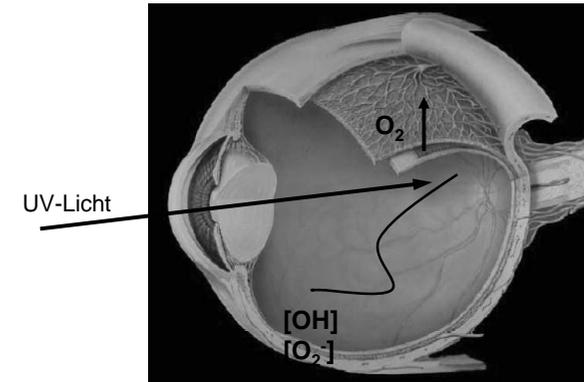
Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Prophylaxe



Lebenslange Lichtexposition Schutz durch antioxidative Vitamine?



Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Nahrungsergänzungsmittel



- AREDS Formulierungen
- + Lutein
- + Zeaxanthin
- +



Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Prophylaxe



Zur Anzeige wird der QuickTime™
Dekompressor „TIFF (Unkomprimiert)“
benötigt.



AREDS
Age-Related Eye Disease Study

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Prophylaxe



Zur Anzeige wird der QuickTime™ Dekompressor „TIFF (Unkomprimiert)“ benötigt.

- Untersuchung zu Risikofaktoren und möglicher Prophylaxe von
 - Katarakt
 - Altersabhängiger Makuladegeneration

A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamin C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss; AREDS Report No. 8

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Katarakt



- Risikofaktoren
 - Alter
 - Geschlecht
 - Rasse
 - okuläre Charakteristika (Iris-Farbe)
 - Diabetes mellitus
 - Hypertonie
 - Medikamenteneinnahme (Steroide)
 - Rauchen
 - Sonnenlichtbelastung
- Therapie
 - Katarakt - Operation

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

AMD



- Risikofaktoren
 - Alter
 - Rasse
 - Geschlecht
 - genetische Prädisposition
 - okuläre Charakteristika (Iris-Farbe, Hyperopie)
 - Diabetes mellitus
 - Hypertonie, KHK
 - Lungenerkrankungen
 - Rauchen
 - Ernährung
 - Lichtbelastung?
- Therapie
 - keine kausale Therapie

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Zur Anzeige wird der QuickTime™ Dekompressor „TIFF (Unkomprimiert)“ benötigt.



- Prospektive, randomisierte Doppelblind - Multicenter - Studie
- > 4500 Teilnehmer zwischen 55 bis 80 Jahre
- Studienbeginn 1992
- Follow up 6,3 Jahre
- Effekt von Zink und / oder Antioxidantien auf Katarakt und AMD
 - Zink 80mg
 - Kupfer 2mg
 - Vitamin C 500mg
 - Vitamin E 400 I.E. / 268mg
 - β- Karotin 15mg

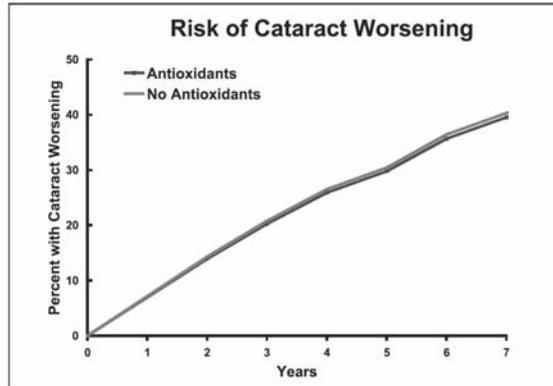
Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

AREDS



- kein Einfluß auf Formation einer Katarakt
- kein prophylaktischer Effekt



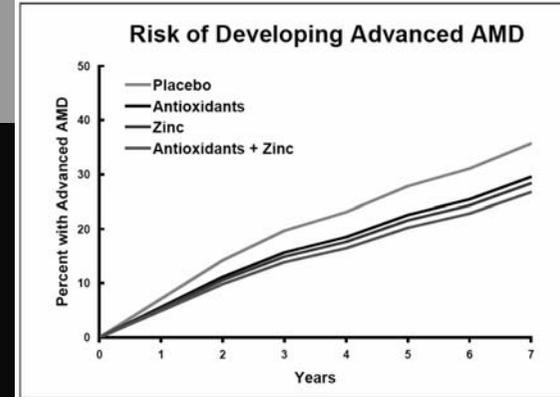
Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

AREDS



- Risikountersuchung nach Untergruppen
 - Keine AMD / frühe AMD / mittlere AMD / fortgeschrittene AMD



Kurze Wege zur Gesundheit

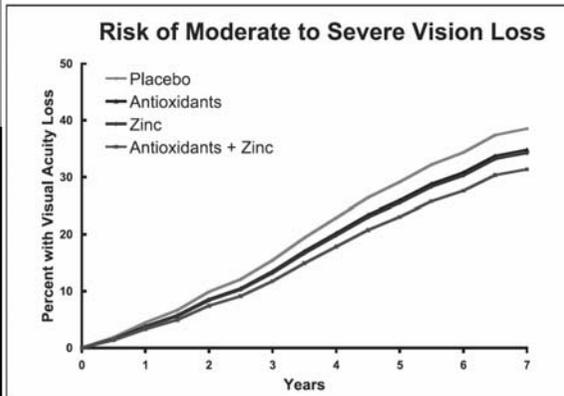
www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

- Konversionsrisiko
 - 25% niedrigeres Risiko eine fortgeschrittenene AMD zu entwickeln bei kombinierter Therapie
 - Zink - Monotherapie
 - 21%
 - Antioxidantien - Monoth.
 - 17%

AREDS



- Risikountersuchung nach Untergruppen
 - Keine AMD / frühe AMD / mittlere AMD / fortgeschrittene AMD



Kurze Wege zur Gesundheit

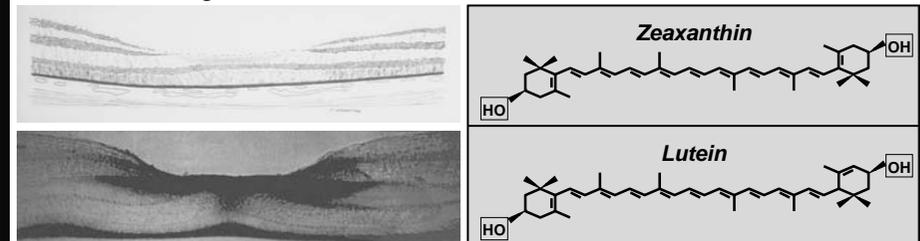
www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

- Risiko einer Sehverschlechterung
 - 19% niedrigeres Risiko bei fortgeschrittenener AMD bei komb. Therapie
 - Zink - Monotherapie
 - 11%
 - Antioxidantien - Monoth.
 - 10%

Prophylaxe



- Lutein / Zeaxanthin - Karotenoide
- Hauptbestandteile des Makulapigments (Gelber Fleck)
- Bestandteile der Linse
- Absorption von UV- und kurzwelligem (blauen) Licht
- Radikalfänger



Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Prophylaxe



- AREDS - kein Evaluation von Lutein und Zeaxanthin
- β -Karin mit höherer Karzinomrate bei Rauchern und Alkoholkonsum >1Drink pro Tag
- Kontroverse Diskussion - Hintergrund:
 - Diätetische Aufnahme steigert Serumspiegel
 - Messung der retinalen Konzentration in vivo über optische Dichte des Makulapigmentes möglich
 - Rolle der Makulapigmente nicht exakt bekannt

An intake of dietary supplied nutrients rich in carotenoids, lutein and zeaxanthin, appears to be beneficial in protecting retinal tissues, but this is not proven. Until scientifically sound knowledge is available we recommend ...to: alter there diet

M.Mozaffarieh,S.Sacu,A.Wedrich, Nutrition Journal,12/2003

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de

Beispiele Nahrungsergänzungsmittel jeweils empfohlene Tagesdosis



Bestand- teil	Tages- Dosis	AREDS	Centro Vision	Lutax AMD	Nutri- Stulln	Nutrof	Ocuvite Lutein AMD	Orthomel AMD	Vitalux plus
β -Karin	0,8- 1,0mg Retinol	15mg	Lutein 15mg Zeaxanthin 720 μ g	Lutein 12mg Zeaxanthin 480 μ g	Lutein 12mg Zeaxanthin 2mg	Lutein 20% 15mg	Lutein 12mg Zeaxanthin 624 μ g	Lutein 12mg Zeaxanthin 624 μ g	Lutein 10mg
Vitamin c	100mg	500mg	500mg	500mg	120mg	60mg	120mg	125mg	60mg
Vitamin E	12mg Frauen 14mg Männer	268mg / 400 I.E.	400mg / 400 I.E.	268mg / 400 I.E.	30mg	10mg	15mg	100 I.E.	20mg
Zink	5-25 mg	80mg	80mg	80mg	15mg	7,5mg	20mg	20mg	10mg
Kupfer	2mg	2mg	2mg	2mg	0,38mg	1mg	0,4mg	0,5mg	0,25mg

Kurze Wege zur Gesundheit

www.marien-hospital.de
Info@marien-hospital.de