

Nahrungsergänzungsmittel bei altersabhängiger Makuladegeneration

Julia Podlogar, Münster, und Martin Smollich, Rheine

Bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD), die bevorzugt ab dem 65. Lebensjahr auftritt und in dieser Altersgruppe die häufigste Ursache für Erblindungen darstellt, handelt es sich um eine degenerative Erkrankung der Macula lutea auf der Netzhaut. In diesem auch als „gelber Fleck“ bezeichneten Bereich des schärfsten Sehens befinden sich die Zapfen, die für das Farbsehen essenziellen Sinneszellen des Auges. Ein zunehmender Verlust der Funktionalität führt hier zu einem charakteristischen fortschreitenden Sehverlust im zentralen Gesichtsfeld; typisch ist eine verzerrte Wahrnehmung des Bildes (Metamorphopsie). Weitere Symptome sind eine Abnahme der Lesefähigkeit, verringerte Kontrastwahrnehmung sowie eine verlangsamte Adaption an veränderte Lichtverhältnisse, verbunden mit einer erhöhten Blendempfindlichkeit. Das periphere Gesichtsfeld bleibt dagegen meist erhalten. Kann der Krankheitsverlauf durch Nahrungsergänzungsmittel beeinflusst werden?

Traditionell werden zwei Hauptformen der AMD unterschieden: Die *feuchte (neovaskuläre, exsudative)* AMD ist zwar selten, schreitet aber schnell voran und führt rasch zu einem starken Sehverlust. Sie ist vor allem durch choroidale Neovaskularisierung (Einwachsen neu gebildeter Blutgefäße aus der Aderhaut in die Netzhaut) und Blutungen aus den brüchigen, neu gebildeten Gefäßen gekennzeichnet. Die mit 90 % der diagnostizierten Neuerkrankungen deutlich häufigere Form ist die *trockene (nichtexsudative, nicht neovaskuläre)* AMD, die man im fortgeschrittenen Stadium als *geographische Atrophie* bezeichnet. Zunehmend wird jedoch empfohlen, den Begriff der trockenen AMD nur für die geographische Atrophie und nicht mehr für die Frühformen der AMD zu verwenden [6]; Letztere können sich sowohl zu einer geographischen Atrophie als auch zu einer exsudativen AMD entwickeln (Tab. 1).

Epidemiologie und Risikofaktoren

In den Industriestaaten ist die AMD die häufigste Ursache für einen irreversiblen Sehverlust. Die Prävalenz nimmt mit zunehmendem Alter zu; bei unter 50-Jährigen sind Symptome selten. Neben dem Alter als Hauptrisikofaktor spielen auch die Ethnie – Schwarze sind deutlich seltener betroffen als Weiße –, eine positive Familienanamnese, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen und vor allem das Rauchen eine Rolle in der Ätiologie [6].

Diagnostik

Bei der funduskopischen Diagnostik der AMD besitzt die Anwesenheit von Drusen – neben der anamnestischen kli-

nischen Symptomatik – besondere Relevanz. Drusen sind extrazelluläre Ablagerungen am Pigmentepithel der Retina (Abb. 1), die ab dem 50. Lebensjahr gehäuft auftreten und die in kleine, intermediäre und große Drusen unterteilt werden. Als Maßstab wird dabei der Durchmesser einer Netzhautvene (125 µm) herangezogen (<63 µm: klein, 63–125 µm: intermediär, >125 µm: groß, vgl. Tab. 1). Die Größe der Drusen dient als prognostischer Marker für das Auftreten einer AMD: So geht das Vorhandensein großer Drusen in beiden Augen mit einem 5-Jahres-Risiko von 13 % für eine Progression zum Spätstadium der AMD einher [6]. Auch Pigmentveränderungen, die nicht auf eine andere Netzhauterkrankung zurückzuführen sind, erhöhen das Risiko für eine Progression der AMD [6].

Darüber hinaus wird die Bestimmung der Sehschärfe als diagnostisches Kriterium herangezogen (siehe Infokasten).

Therapie

Die neovaskuläre AMD ist durch das Aussprießen neuer Blutgefäße gekennzeichnet und kann durch die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren (*VEGF = Vascular endothelial growth factor*) wie Ranibizumab (Lucentis®) und

Dr. Julia Podlogar, Apotheke des Herz-Jesu-Krankenhauses, Westfalenstraße 109, 48165 Münster, E-Mail: julia.podlogar@hjk-muenster.de

Prof. Dr. Martin Smollich, Lehrstuhl Klinische Pharmakologie und Pharmakonutrition, praxisHochschule Rheine, Dutumer Straße 33, 48431 Rheine

Tab. 1. AMD-Klassifikation nach AREDS

AREDS-Kategorie	Merkmale
1 „Keine AMD“	Kleine Drusen (< 63 µm) Drusengesamtfläche (< 125 µm) Keine Pigmentveränderungen
2 „Frühe AMD“	Mindestens eine der folgenden Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> ■ Kleine Drusen (< 63 µm) oder intermediäre Drusen (63–125 µm) ■ Drusengesamtfläche > 125 µm ■ Pigmentepithelveränderungen
3 „Intermediäre AMD“	Mindestens eine der folgenden Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> ■ 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)
4 „Fortgeschrittene AMD“	Fortgeschrittene AMD mit Anwesenheit einer oder mehrerer der folgenden Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> ■ Zentrale geographische Atrophie mit zumindest fraglicher Beteiligung des Zentrums der Makula (500 µm Radius um foveales Zentrum) ■ Nachweis einer neovaskulären AMD ODER: Sehschärfe < 20/32 aufgrund AMD, keine fortgeschrittene AMD

AREDS: Age-Related Eye Disease Study

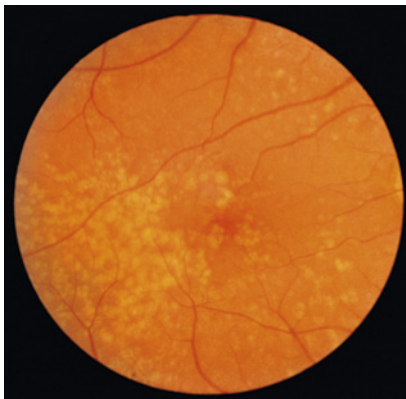


Abb. 1. Augenhintergrund bei einer Makuladegeneration. Zu sehen sind zahlreiche gelbe Drusen als Punkte auf der Retina.

Bevacizumab (Avastin®) therapiert werden. Aktuelle Studienergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass ein Teil der Patienten unter der Therapie mit einem Angiogenesehemmer eine Konversion der feuchten in die trockene Form erleidet [7]; für diese ohnehin häufigere Version der AMD existiert bisher keine effektive Behandlungsmöglichkeit, die das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten könnte. Große Hoffnungen werden auf die Verabreichung antioxidativer Nahrungsergänzungsmittel gesetzt. Dem liegt die Überlegung zugrunde, dass die lebenslange Lichtexposition und die Bildung freier Sauerstoffradikale im Sinne einer Zellschädigung durch oxidativen Stress möglicherweise zur Pathogenese der AMD beitragen.

Studienlage: AREDS 1 und 2

Zur Verifizierung der Theorie, dass der Krankheitsverlauf einer AMD durch bestimmte Nahrungsergänzungsmittel günstig beeinflusst werden kann, wurden zwei große, prospektive, multizentrische, randomisierte und doppelblinde Studien durchgeführt, die Age-Related Eye Disease Studies (AREDS) 1 und 2 [1, 2, 4]. Die etwa 3600 Probanden der AREDS1-Studie erhielten über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 6,3 Jahren Nahrungsergänzungsmittel in verschiedenen Kombinationen oder Placebo:

- Gruppe 1: 500 mg/Tag Vitamin C, 400 I. E./Tag Vitamin E, 15 mg/Tag Beta-Carotin
- Gruppe 2: 80 mg/Tag Zinkoxid, 2 mg/Tag Kupferoxid (zur Reduktion des Risikos einer Zink-induzierten Kupfermangel-Anämie)
- Gruppe 3: Kombination aus 1 und 2
- Gruppe 4: Placebo

Für eine differenzierte Betrachtung der Sinnhaftigkeit einer Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln ist

Es stand in der MMP

Altersabhängige Makuladegeneration (AMD). Biologie und Behandlung. Med Monatsschr Pharm 2015;38:258–64.

Infokasten. Sehschärfe und Visus

Der Begriff *Sehschärfe* bezeichnet die Fähigkeit des Auges, zwei eng beieinander liegende Punkte als getrennt wahrzunehmen, und ist definiert als der kleinste Winkel, bei dem diese Unterscheidung gerade noch möglich ist. Der Kehrwert der in Bogenminuten gemessenen Sehschärfe ergibt den *Visus*. Während dieser in Europa häufig in Dezimalschreibweise angegeben wird, ist in angelsächsischen Ländern die sogenannte Snellen-Schreibweise verbreitet: Hierbei wird ein Quotient einer Prüf- und einer Sollentfernung in Fuß gebildet [5]. Wenn beispielsweise ein Proband mit einem Visus von 1,0 ein Zeichen aus einer Entfernung von 32 Fuß erkennen kann, der Patient jedoch erst aus einer Entfernung von 20 Fuß, führt dies zu dem Ergebnis 20/32 (vgl. AREDS-Kategorie 4).

Zur Bestimmung der Sehschärfe stehen verschiedene Testverfahren zur Verfügung. Weit verbreitet sind die sogenannten ETDRS-Tafeln (ETDRS: Early treatment diabetic retinopathy study), auf denen Buchstaben abnehmender Größe dargestellt sind, die die Patienten aus einem bestimmten Abstand erkennen müssen. Eine Veränderung der Sehschärfe wird bei diesem Testverfahren durch den Verlust bzw. Zugewinn der Anzahl noch sichtbarer Buchstaben gemessen. Ein in klinischen Studien häufig verwendeter Endpunkt ist ein Sehverlust um 15 Buchstaben (drei Zeilen à fünf Buchstaben auf der ETDRS-Tafel) in einem bestimmten Zeitraum.

eine genaue Klassifikation der verschiedenen Stadien der AMD essenziell. Daher wurden die Studienteilnehmer entsprechend ihrer klinischen Symptomatik in vier Stadien (AREDS 1–4, siehe **Tab. 1**) eingeteilt; diese Einteilung ist inzwischen auch außerhalb von Studien international weit verbreitet, obwohl weitere Klassifikationssysteme bestehen. Die AREDS-Klassifikationen müssen dabei so verstanden werden, dass bei den Stadien 1 bis 3 das Partnerauge in dieselbe oder eine niedrigere Kategorie einzuordnen sein muss wie das betrachtete Auge; Patienten mit fortgeschrittener AMD (Kategorie 4) an *beiden* Augen waren von der Studie ausgeschlossen.

Primäre Endpunkte der Studie waren eine anhand von Fundusfotographie diagnostizierte Progression der Erkrankung sowie eine Verschlechterung des Visus um mehr als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Visustafel (siehe **Infokasten**). Bei Patienten der Kategorien 3 und 4 bewirkte die Einnahme der Studienmedikation (Zink, Antioxidanzien oder eine Kombination aus beidem) eine statistisch signifikante relative Risikoreduktion im Hinblick auf das Fortschreiten der Erkrankung bzw. das Neuauftreten einer Spät-

form der AMD. In Bezug auf eine Visusverschlechterung zeigte nur die Kombination aus Zink und Antioxidanzien (Vitamin C, Vitamin E und Beta-Carotin) einen signifikanten Effekt. Auf Grund dieser Ergebnisse empfiehlt die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) für Patienten der AREDS-Kategorie 3 in mindestens einem Auge oder der Kategorie 4 in nur einem Auge die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln nach der Studienformulierung (Vitamin C 500 mg/Tag, Vitamin E 400 I. E./Tag, Beta-Carotin 15 mg/Tag, Zinkoxid 80 mg/Tag, Kupferoxid 2 mg/Tag). Liegt jedoch an beiden Augen eine fortgeschrittene AMD vor (AREDS 4), lassen sich keine Aussagen über einen therapeutischen Effekt von Nahrungsergänzungsmitteln treffen, da diese Subgruppe nicht untersucht wurde. Für diese Patienten wird daher ausdrücklich *keine* Empfehlung zur Einnahme ausgesprochen [3].

Unabhängig von der ARED-1-Studie mehrten sich die Hinweise, dass die Einnahme von Beta-Carotin bei Rauchern bzw. ehemaligen Rauchern das Risiko erhöhen könnte, an Lungenkrebs zu erkranken. Diese Patientengruppen sollten daher auf die zusätzliche Einnahme von Beta-Carotin verzichten [3].

Als Nachfolgestudie von AREDS 1 wurde 2006 die ARED-2-Studie initiiert, die unter anderem zum Ziel hatte, die Auswirkungen eines Ersatzes von Beta-Carotin durch Lutein (10 mg/Tag) und Zeaxanthin (2 mg/Tag) zu untersuchen, um auch für (ehemalige) Raucher eine Behandlungsoption zu schaffen. Zeaxanthin und sein Isomer Lutein sind gelbe Carotinoide (Xanthophylle) und werden auch als „oxidiertes Beta-Carotin“ bezeichnet. Sie sind in der Natur weit verbreitet, unter anderem als gelber Farbstoff in Mais, Eigelb oder den Federn von Kanarienvögeln. In der menschlichen Retina kommen Zeaxanthin und Lutein in hoher Konzentration im Gelben Fleck (Macula lutea) vor, wo sie die Netzhaut vor zu hoher Lichtintensität schützen. Die übliche Nahrungsaufnahme von Zeaxanthin und Lutein ist im Vergleich zur AREDS-2-Dosierung relativ gering und liegt bei etwa 1 mg/Tag. Außerdem wurden eine Reduktion der Zink-Dosis auf 25 mg/Tag zur Vermeidung urogenitaler Beschwerden sowie die Einnahme der Omega-3-Fettsäuren Docosahexaensäure und Eicosapentaensäure untersucht, für die ebenfalls Hinweise auf einen protektiven Effekt bei AMD existierten [9]. Der Kontrollgruppe wurde nicht mehr Placebo, sondern die AREDS-1-Studienmedikation verabreicht, da diese mittlerweile als Standard galt. Keine der in der ARED-2-Studie geprüften Kombinationen wirkte sich auf die Risikoreduktion für eine Progression der AMD in einem Maße aus, das über den Effekt der Kontrollgruppe mit der AREDS-1-Medikation hinausging [4]. Auf dieser Grundlage ist davon auszugehen, dass Lutein und Zeaxanthin eine sichere Alternative zu Beta-Carotin darstellen, und dass auch die niedrigere Zink-Dosis von 25 mg

Zinkoxid ausreichend effektiv ist; die Gabe von Kupferoxid zur Vermeidung einer Zink-induzierten Kupfermangelanämie ist dann vermutlich nicht erforderlich [6].

In der kürzlich veröffentlichten LIMPIA-Studie wurde der präventive Einfluss einer Nahrungsergänzung unter anderem mit Lutein, Zeaxanthin und Omega-3-Fettsäuren bei bisher nicht erkrankten Nachkommen von Patienten mit neovaskulärer AMD untersucht. Zwar wurde ein Anstieg der Plasmaspiegel von Lutein und Zeaxanthin beobachtet, die Makulapigmentdichte als (umstrittener) Biomarker für das AMD-Risiko blieb jedoch unverändert [8]. Die Beobachtungsdauer war mit sechs Monaten zu kurz, um den Einfluss der Supplementierung auf eventuelle Neuerkrankungen zu bewerten.

Marktsituation

Es gibt in Deutschland eine Reihe von Nahrungsergänzungsmitteln, die durch ihre Namensgebung und die entsprechenden Werbeaussagen suggerieren, speziell auf die Bedürfnisse von AMD-Patienten zugeschnitten zu sein. Meist enthalten sie Vitamin C, Vitamin E, Beta-Carotin bzw. Lutein und Zeaxanthin, Zink und Kupfer, gelegentlich auch Selen und Omega-3-Fettsäuren, in unterschiedlicher Dosierung. Allerdings entsprechen sie in ihrer Zusammensetzung häufig nicht exakt der AREDS-Studienmedikation, sodass mangels valider Daten keinerlei Aussagen über einen therapeutischen Nutzen getroffen werden können.

Aus Patienten- und Verbraucherschutz-Perspektive besonders kritisch ist die Tatsache, dass es diätetische Lebensmittel im Handel gibt, die explizit „zur ergänzenden bilanzierten Ernährung/diätetischen Behandlung von fortgeschrittener AMD“ beworben werden, obwohl sie nicht einmal annähernd die Mikronährstoffgehalte der als wirksam erwiesenen AREDS-Medikationen enthalten (vgl. Tab. 2). Eine Ausnahme bildet das US-amerikanische Präparat PreserVision™ des Herstellers Bausch & Lomb, dessen Zusammensetzung exakt einer der in der ARED-2-Studie untersuchten Kombinationen entspricht. Das Präparat Orthomol AMD extra® enthält dagegen interessanterweise pro Kapsel genau ein Viertel der Mengen einer der AREDS-2-Formulierungen – die empfohlene Tagesdosis ist allerdings tatsächlich nur mit einer Kapsel pro Tag angegeben. Es kann an dieser Stelle nur spekuliert werden, ob diesem Sachverhalt möglicherweise eine bestimmte Marketing-Strategie zugrunde liegt.

Fazit

Es gibt bisher keinen Hinweis darauf, dass sich die prophylaktische Einnahme bestimmter Nahrungsergänzungsmittel günstig auf das Neuauftreten einer AMD auswirkt; für die Allgemeinbevölkerung kann daher ebenso wenig eine Empfehlung ausgesprochen werden wie für Patienten der

AREDS-Kategorien 1 und 2. Für Patienten der AREDS-Kategorien 3 und 4 kann die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln entsprechend der ARED-1-Studie empfohlen werden. Die Merkmale dieser Kategorien sind:

- Ausgedehnte intermediäre Drusen (Gesamtdurchmesser > 360 µm) in mindestens einem Auge oder
- mindestens eine große Druse (> 125 µm) in mindestens einem Auge oder
- nichtzentrale geographische Atrophie in mindestens einem Auge oder
- eine fortgeschrittene AMD (Definition s. Tab. 1) bzw. ein Visus von 20/32 auf Grund einer AMD in *nur* einem Auge.

Ausnahmen stellen aufgrund des erhöhten Lungenkrebsrisikos (ehemalige) Raucher dar, die auf Beta-Carotin verzichten und stattdessen Präparate mit Lutein (10 mg/Tag) und Zeaxanthin (2 mg/Tag) einnehmen sollten, sowie Patienten mit fortgeschrittener AMD in *beiden* Augen, da für diese Gruppe keine Daten vorliegen. Die Daten der ARED-2-Studie sprechen dafür, dass die Zinkdosis auf 25 mg/Tag reduziert werden kann, ohne dass die beobachteten protektiven Effekte verloren gehen [6].

Grundsätzlich besteht kein Unterschied in den Ernährungsempfehlungen für die Allgemeinbevölkerung und Patienten mit AMD oder einem Risiko für die Entwicklung einer solchen. Völlig unabhängig von der Zusammensetzung der Nahrung oder der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln gilt die uneingeschränkte Empfehlung, als wichtigste Präventivmaßnahme im Hinblick auf AMD und unzählige weitere Erkrankungen unbedingt das Rauchen einzustellen. Außerdem sollten geeignete Schutzmaßnahmen gegen Sonnenlichtexposition getroffen werden.

Literatur

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol 2001;119:1417–36.
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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 2001;132:668–81.
3. Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zu Nahrungsergänzungsmitteln bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD), Stand Oktober 2013.
4. AREDS2 Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA 2013;309:2005–15. Augustin AJ. Augenheilkunde. 2. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag, 2001.
5. Bowling B. Kanskis Klinische Ophthalmologie – Ein systematischer Ansatz. 8. Auflage. München: Elsevier Verlag, 2015.
6. Grunwald JE, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology 2014;121:150–61.

Tab. 2. Dosierungen verschiedener Nahrungsergänzungsmittel (Angaben pro vom Hersteller empfohlener Tagesdosis)

Inhaltsstoff	AREDS 1	AREDS 2	Orthomol AMD extra [®]	Lutax AMD [®]	CentroVision AMD [®]	CentroVision AMD premium [®]	Preser Vision™ (USA)	Ocuvite Lutein plus [®]	Retaron [®] AMD
Vitamin C	500 mg/d	500 mg/d	125 mg/d	500 mg/d	500 mg/d	500 mg/d	500 mg/d	180 mg/d	100 mg/d
Vitamin E	400 I. E./d	400 I. E./d	100 I. E./d	400 I. E./d	200 I. E./d	200 I. E./d	400 I. E./d	35 I. E./d	38 I. E./d
Zinkoxid	80 mg/d	80 mg/d oder 25 mg/d	6,3 mg/d	80 mg/d	10 mg/d	25 mg/d	80 mg/d	15 mg	10 mg/d
Kupferoxid	2 mg/d	2 mg/d	0,5 mg/d	2 mg/d	1 mg/d	1 mg/d	2 mg/d	-	-
Beta-Carotin	15 mg/d	15 mg ¹	-	-	-	-	-	-	-
Lutein	-	10 mg/d ¹	2,5 mg/d	12 mg/d	15 mg/d	15 mg/d	10 mg/d	10 mg/d	10 mg/d
Zeaxanthin	-	2 mg/d ¹	0,5 mg/d	0,480 g/d	0,75 mg/d	2,3 mg/d	2 mg/d	2 mg/d	2 mg/d
Docosahexaensäure (DHA)	-	350 mg/d ²	-	-	243 mg/d	-	-	360 mg/d	250 mg/d
Eicosapentaensäure (EPA)	-	650 mg/d ²	-	-	51 mg/d	-	-	-	30 mg/d

Die Wirksamkeit (in den entsprechenden AREDS-Kategorien) ist allein für die beiden AREDS-Zubereitungen belegt. Zum Teil enthalten die gelisteten Produkte noch weitere als die aufgeführten Inhaltsstoffe (z. B. Selen).

¹Die Patienten der einzelnen Studienarme erhielten entweder 15 mg Beta-Carotin oder 10 mg Lutein + 2 mg Zeaxanthin pro Tag. ²Nur in einigen Studienarmen enthalten.

- Krobelnik JF, et al. Effect of dietary supplementation with lutein, zeaxanthin, and -3 on macular pigment. A randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol online publiziert am 28.9.2017; doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3398.
- SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. Prog Retin Eye Res 2005;24:87-138.