



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft

Gesellschaft
für Augenheilkunde

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

zu Nahrungsergänzungsmitteln bei altersabhängiger
Makuladegeneration (AMD)

Stand Oktober 2014

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

Mit den nunmehr publizierten Ergebnissen der prospektiven, randomisierten ARED2-Studie stehen neue Erkenntnisse zur Frage der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln bei bestimmten frühen Formen der AMD zur Verfügung. Dabei wurden z.T. bestehende Annahmen über die Wirksamkeit einzelner Substanzen bestätigt, während andere falsifiziert wurden. Im Folgenden soll – unter Berücksichtigung der aktuellen Studienergebnisse – aufgezeigt werden, welche Substanzen in welcher Dosierung sinnvoll sein können und welche spezifische Befundkonstellationen, die zuvor von ophthalmologischer Seite ermittelt werden müssen, vorliegen müssen, damit ein positiver Effekt erwartet werden kann. Hierbei spielt die Klassifikation der Erkrankung eine entscheidende Rolle, weshalb diese – ebenfalls unter Berücksichtigung der neuesten Publikationen – der Stellungnahme vorangestellt wird.

Klassifikation der AMD

Frühformen der AMD sind charakterisiert durch die Gegenwart von Drusen variabler Größe und/oder Pigmentverschiebungen i.S. von Hyper- oder Hypopigmentierungen. Typischerweise verursachen solche Veränderungen keine oder nur geringfügige Symptome. Die zentrale Sehschärfe ist in der Regel gut, allerdings können verschiedene Sehqualitäten beeinträchtigt sein, die sich bspw. in einer

verlängerten Dunkeladaptation oder Sehproblemen bei schlechter Beleuchtung äußern können. Die Erstdiagnose einer AMD-Frühform wird deswegen nicht selten als Zufallsbefund im Rahmen einer Routine-Untersuchung gestellt oder die Veränderungen bestehen in Partneraugen von Patienten mit einseitiger AMD-Spätform, d.h. mit neovaskulärer AMD oder geographischer Atrophie (GA; nicht-exsudative Spätform).

Es existieren weltweit mehrere Klassifikationssysteme für die AMD (1–4), was auch die klinische Variabilität des Krankheitsbildes reflektiert. Als international anerkannt gilt das Klassifikationssystem der ARED1-Studie (1), dessen Daten – leicht modifiziert – Eingang in das neue, klinische Klassifikationssystem der AMD gefunden haben, welches kürzlich durch ein internationales Expertenkomitee publiziert wurde (“Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee”) (5).

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

AREDS 1 „Keine AMD“	kleine Drusen (< 63 µm) Drusengesamtfläche < 125 µm Keine Pigmentveränderungen <i>Zweites Auge: wie erstes Auge</i>
AREDS 2 „Frühe AMD“	Anwesenheit mindestens einer der folgenden Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> • Kleine Drusen (<63 µm) oder intermediäre Drusen (63-125 µm) • Drusengesamtfläche ≥ 125 µm • Pigmentepithelveränderungen, die mit AMD einhergehen, definiert als mind. eine der folgenden Veränderungen im zentralen Feld und/oder in den inneren Feldern: <ul style="list-style-type: none"> - Depigmentierung - Hyperpigmentierung ≥ 125 µm - Hyperpigmentierung vorhanden und Depigmentierung zumindest vermutet <i>Zweites Auge: wie erstes Auge oder AREDS 1</i>
AREDS 3 „Intermediäre AMD“	Anwesenheit von mind. einer der folgenden Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> • große Drusen (> 125 µm) • weiche, unscharf begrenzte Drusen, Drusengröße ≥ 63µm und gesamtes Drusenareal ≥ 360µm • weiche, scharf begrenzte Drusen, Drusengröße ≥ 63µm und gesamtes Drusenareal ≥ 656µm • Nicht-zentrale geographische Atrophie (außerhalb 500µm Radius um foveales Zentrum) <i>Zweites Auge: wie erstes Auge oder AREDS 1 oder 2</i>
AREDS 4 „Fortgeschrittene AMD“	Fortgeschrittene AMD mit Anwesenheit von einer oder mehr der folgenden Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> • Zentrale geographische Atrophie mit zumindest fraglicher Beteiligung des Zentrums der Makula (500µm Radius um foveales Zentrum) • Nachweis einer neovaskulären AMD <ul style="list-style-type: none"> - Fibrovaskuläre/seröse pigmentepitheliale Abhebung - Seröse (oder hämorrhagische) Ablösung der neurosensorischen Netzhaut - Subretinale Blutung - Subretinales fibröses Gewebe (oder Fibrin)

	- Photokoagulation im Rahmen der AMD ODER: Sehschärfe <20/32 aufgrund AMD, keine fortgeschrittene AMD <i>Zweites Auge: wie AREDS 1, 2, oder 3</i>
--	---

Tabelle 1 AMD Klassifikation nach AREDS (1, 6)

Auch wenn die im folgenden dargestellten ARED-Studien ausschließlich die AREDS-Klassifikation nutzen, sei nochmals erwähnt, dass 2013 ein etwas modifiziertes klinisches Klassifikationsschema durch ein internationales Experten-Komitee auf Grundlage der AREDS-Daten entstanden ist. Hiernach werden kleine Drusen < 63µm (kleinster Durchmesser) als „*drupelets*“ bezeichnet, um diese normalen Altersveränderungen auch nomenklatorisch klar von pathologischen Befunden abzugrenzen (5). So weisen Augen mit solchen sehr kleinen Drusen praktisch kein erhöhtes Risiko für das Fortschreiten in typische Manifestationsformen der AMD auf. Eine weitere Neuerung ist die Einstufung jeglicher geographischer Atrophie (definiert als scharf abgrenzbare, üblicherweise rundliche Läsion mit partieller oder kompletter Depigmentierung des RPE, mit einem Durchmesser von $\geq 188 \mu\text{m}$ (1)) innerhalb von zwei Papillendurchmessern um die Fovea als späte AMD (5). Der Begriff „trockene“ AMD wird in der Klassifikation nur noch für die geographische Atrophie (GA) verwendet, aber nicht mehr für frühe Formen der AMD (7). Eine Übersicht über das klinische Klassifikationssystem der AMD gibt Tabelle 2. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Studienergebnisse wird in dieser Stellungnahme die Klassifikation der ARED Studie verwendet.

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

*AMD-Pigmentveränderungen = jede definitive Hyper- oder Hypopigmentierung assoziiert mit mittleren oder großen Drusen, aber nicht assoziiert mit anderen bekannten Netzhauterkrankungen

Tabelle 2 Klinisches Klassifikationssystem der AMD nach dem AMD Classification Committee der Beckman Initiative für Makula-Forschung (5)

Rationale für die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln bei der AMD

Es wird postuliert, dass Licht retinale Schädigungsmechanismen auslösen kann. Durch die Sauerstoff-getriggerte Bildung von freien Radikalen wird dieser Prozess befördert (8). Es wird angenommen, dass oxidativer Stress – i.S. eines Überhangs von Sauerstoffradikalen – einen möglichen pathogenetischen Mechanismus bei der AMD darstellt. Durch die lebenslange Lichtexposition und die hohe Stoffwechselaktivität der Netzhaut wird dieser Prozess begünstigt. Zu den durch die Nahrung bzw. Nahrungsergänzungsmittel aufzunehmenden Substanzen mit antioxidativer Wirkung gehören Vitamin C, Vitamin E und Karotenoide. Auch andere Vitamine und Mineralien (Zink, Selen) sowie Omega-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren werden diskutiert (8, 9).

ARED1-Studie

Vor Beginn der ARED1-Studie gab es Hinweise aus kleineren Studien für einen protektiven Nutzen von antioxidativen Vitaminen und Zink (10, 11). Die ARED-Studie wurde in der Folge vom National Eye Institute (NEI) der National Institutes of Health (NIH) finanziert und etabliert, um Verlauf, Risikofaktoren und Entstehung/Fortschreiten von AMD und Katarakt zu untersuchen (6). Es wurden 4757 Patienten/Probanden (Alter 55-80 Jahre, 56% weiblich) in 11 verschiedenen Zentren innerhalb der USA eingeschlossen und über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,3 Jahren untersucht (12). 1117 dieser Patienten/Probanden zeigten keine Zeichen einer AMD. Daher wurden lediglich die übrigen 3640 Patienten mit sowohl Veränderungen im Sinne einer frühen AMD als auch einer Sehschärfe von mind. 20/30 bezüglich des möglichen protektiven Effektes von Nahrungsergänzungsmitteln untersucht. In dieser Stellungnahme wird nur auf den AMD-relevanten Studienteil eingegangen. Die Studienteilnehmer wurden bezüglich der Intervention in 4 Behandlungsgruppen randomisiert:

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

Außerdem hatten alle Patienten die Wahl, ob sie zusätzlich eine übliche Multivitamin-tablette (Centrum®) einnehmen, wofür sich 66% der Studienpopulation entschieden, was möglicherweise auch die besondere Situation in den USA reflektiert. Die Auswertungen der Studie ergaben, dass die Einnahme dieser üblichen Multivitamin-tablette keinen Einfluss auf die Studienendpunkte hatte.

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

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

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

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

- Antioxidanzien und Zink: 20%
- Zink: 22%
- Antioxidanzien: 23%
- Placebo: 28%

Dies ergab eine Risikoreduktion für die Entwicklung von AMD-Spätformen über 6,3 Jahre für die einzelnen Kombinationen von:

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

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

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

Als mögliche Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen von Nahrungsergänzungsmitteln werden *grundsätzlich* in der Literatur mit wechselnden Angaben zur Dosierung kontrovers diskutiert (13–16):

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

In der ARED1-Studie wurde in den beiden Armen mit Einnahme von Antioxidanzien eine signifikant häufigere Gelbfärbung der Haut beobachtet sowie von den Teilnehmern eine signifikant höhere Rate an Anämie berichtet. Die Messung des Hämatokrit-Wertes hingegen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo. Hinweise für andere Nebenwirkungen zeigten sich in der ARED1-Studie nicht (13). In der ARED2-Studie fand sich nach der ersten Randomisierung (siehe unten) kein Hinweis für unerwünschte Wirkungen. Bei der zweiten Randomisierung und unter Ausschluss der Raucher (aktueller Status) zeigte sich eine höhere Rate an Lungenkrebs in den β -Karotin-Gruppen als in denen ohne β -Karotin ($p=0.04$), vor allem für die ehemaligen Raucher (17).

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

Vitamin C 500 mg

Vitamin E 400 IE (internationale Einheiten)

β-Karotin 15 mg

Zink 80 mg

Kupfer 2 mg

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

Während des Verlaufs der ARED-Studie wurden andere Studien veröffentlicht, die eine erhöhte Inzidenz von Lungenkrebs bei Rauchern und Asbestarbeitern, die β-Karotin zusätzlich eingenommen haben, gezeigt haben (18, 19). Es erscheint es daher sinnvoll, dass Raucher und evtl. auch ehemalige Raucher auf die Einnahme von β-Karotin verzichten.

Anhand der ARED1-Studienaten kann keine Aussage dazu getroffen werden, wie der Effekt von Nahrungsergänzungsmitteln ausfällt, die nicht alle hier verwendeten Antioxidantien und Mineralstoffe oder eine andere Dosierung enthalten (13).

Auf Grundlage der ARED1-Studiendaten bezüglich des Krankheitsverlaufs wurde ein Score zur Risikoeinstufung bzgl. des Fortschreitens der Erkrankung in eine Spätform, wenn bereits eine frühere Form besteht, entwickelt (20). Hierzu wird bei Vorhandensein folgender Merkmale jeweils ein Risikopunkt zugeordnet:

- Mindestens 1 große Druse ($\geq 125 \mu\text{m}$) in einem Auge
- Jegliche Pigmentveränderungen im Rahmen der AMD in einem Auge
- Intermediäre Drusen ($63\text{-}125 \mu\text{m}$) in beiden Augen

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

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

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

Nach Beendigung der kontrollierten, randomisierten ARED1-Studie im Jahre 2001 wurde die AREDS1 Studienpopulation bis 2005 im Rahmen einer reinen Verlaufsbeobachtungsstudie (ohne Einflussnahme auf die Therapie der Probanden) im Rahmen von jährlichen (anstatt vorher halbjährlichen) Folgeuntersuchungen weiter beobachtet (21). Da die AREDS-Nahrungsergänzungsmittel nach Beendigung der ARED1-Studie zunächst nicht verfügbar war, nahmen sie in den ersten beiden Jahren nach Beendigung nur wenige Patienten ein. Nachdem die

Medikation 2003 verfügbar geworden war, nahmen sie ca. 70% der weiter beobachteten 3549 Patienten am Ende der Verlaufsbeobachtung ein. Der Effekt hiervon auf die „10-Jahres-AREDS-Daten“ ist nicht determinierbar. Der Anteil an Patienten, die die Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, war in allen vier ursprünglichen Behandlungsgruppen ähnlich.

Die „10-Jahres-AREDS-Daten“ wiesen auf eine Persistenz der risikoreduzierenden Wirkung der AREDS-Medikation hin: die Patienten mit AREDS Kategorie 3 und 4 bei Baseline, die während der Studienlaufzeit in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, zeigten eine Progressionsrate zu später AMD von 44%, im Vergleich zu 34% Progressionsrate der Patienten, die der Behandlungsgruppe „Antioxidative Vitamine und Zink“ angehörten (21). Ähnlich wie bei den 6,3-Jahresergebnissen zeigte sich auch nach dieser Auswertung bei Aufteilung der Spätformen in neovaskulär und atrophisch eine statistisch signifikante Risikoreduktion des Auftretens der Spätform nur für die neovaskuläre und nicht für die atrophische Spätform. Aufgrund einer relativ hohen Inzidenz von chorioidalen Neovaskularisationen in Augen mit geographischer Atrophie erwuchs hieraus aber keine andere Empfehlung zur Einnahme der AREDS-Nahrungsergänzungsmittel als bei Studienende. Es wurden weiterhin keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

ARED2-Studie

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

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

Es handelt sich ebenfalls um eine multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, prospektive Phase-3-Studie. Es wurden insgesamt 4203 Patienten im Alter zwischen 50 und 85 Jahren (Durchschnittsalter 73,1 Jahre) mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von fortgeschrittener AMD über einen mittleren Zeitraum von 5 Jahren beobachtet. Alle Patienten wiesen demnach bilateral große Drusen oder große Drusen in einem Auge und eine fortgeschrittene AMD im Partnerauge auf (22). Es erfolgte eine doppelte Randomisierung der Patienten, wie aus Abbildung 1 ersichtlich: die erste Randomisierung erfolgte in die Gruppen „Kontrolle“, „Lutein 10mg und Zeaxanthin 2mg“, „DHA (350 mg) und EPA (650 mg)“ und „Lutein, Zeaxanthin und DHA/EPA“. Die zweite „Randomisierung“ erfolgte nur, wenn die Patientin ihr Einverständnis dafür gaben, nämlich in die vier verschiedenen Gruppen „AREDS Original“, „AREDS ohne β -Karotin“, „AREDS mit weniger Zink (25 mg)“ und „AREDS ohne β -Karotin und weniger Zink (25 mg)“. Eine Placebo-Gruppe gab es nicht, da die originale AREDS-Formulierung als Therapiestandard angesehen wurde. Zusätzlich gab es die Gruppen von Patienten, die die originale AREDS-Formulierung einnehmen wollten und daher der zweiten Randomisierung widersprochen haben sowie Patienten, die keine der oben aufgeführten AREDS-Formulierungen einnehmen wollten. Alle Patienten, die während der Studie Multivitamin-tabletten einnehmen wollten, mussten als Vorgabe das Präparat Centrum Silver® verwenden.

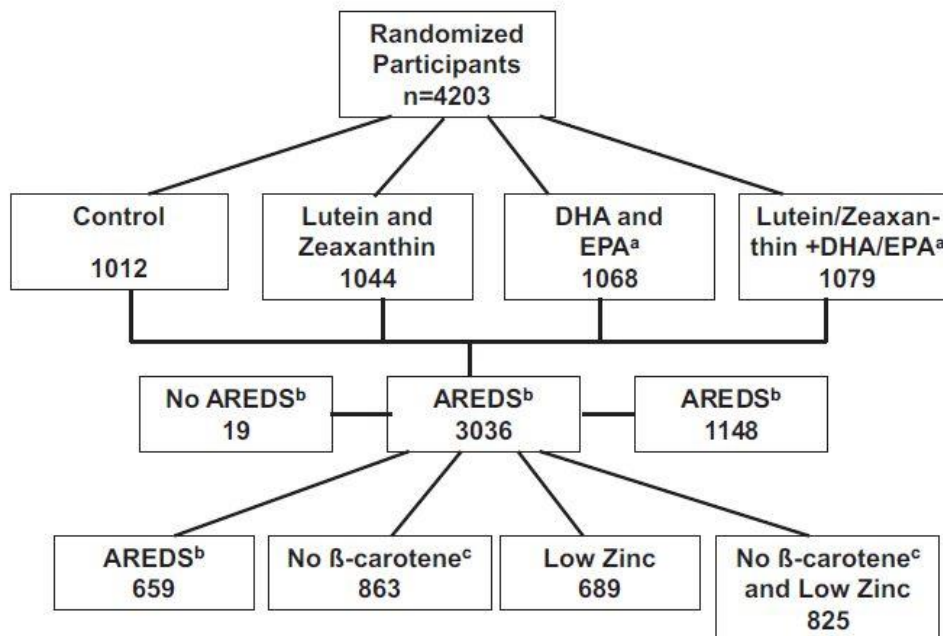


Abbildung 1 AREDS 2 Studiendesign (22)

Die Klassifikation und Beurteilung der Befunde erfolgte wie bei AREDS mittels stereoskopischen Farbfundusfotographien.

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

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

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

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

Behandlung der fortgeschrittenen AMD müsse weiter untersucht werden. Es gebe Hinweise dafür, dass Lutein+Zeaxanthin für die neue AREDS2-Formulierung eher geeignet sind als β -Karotin (23).

Zusammenfassende Empfehlung zur Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln bei AMD

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

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

Auf Grundlage der großen, randomisierten und kontrollierten ARED-Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln bei AMD können AMD-Patienten mit morphologischen Veränderungen der AREDS Kategorien 3 und 4 von der Einnahme einer Kombination von Nahrungsergänzungsmitteln (Vitamin C 500mg, Vitamin E 400 IE, Zink 80mg, Kupfer 2mg, β -Karotin 15mg) bezüglich einer Verzögerung der Krankheitsprogression (Übergang in eine AMD-Spätform) profitieren. Dabei sprechen die AREDS2-Daten dafür, dass β -Karotin durch Lutein 10mg/Zeaxanthin 2mg ersetzt und die Zinkdosis auf 25 mg reduziert werden sollten. Für andere Dosierungen wurde eine Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen (14), weshalb deren Einnahme nicht sinnvoll erscheint. Insbesondere Rauchern und ehemaligen Rauchern sollte Lutein und Zeaxanthin anstelle von β -Karotin empfohlen werden. Präparate, die sowohl die ARED1- als auch die ARED2-Studienergebnisse berücksichtigen, sind bereits im Handel.

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

- in mindestens einem Auge **ausgeprägte** (d.h. Drusenfläche insgesamt $\geq 360\mu\text{m}$ Durchmesser) **intermediäre Drusen** (63-125 μm), oder
- in mindestens einem Auge mindestens eine **große Druse** (> 125 μm), oder
- in mindestens einem Auge eine **nicht-zentrale geographische Atrophie**, oder

- eine **fortgeschrittene AMD** (Definition s. Tabelle 2) bzw. Visus <20/32 aufgrund der AMD **in nur einem Auge**.

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

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

LITERATUR

1. 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;132:668–681.
2. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367–374.
3. Klein R, Davis MD, Magli YL, et al. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98:1128–1134.
4. Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 2006;113:260–6.
5. Ferris 3rd FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:844–851.
6. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials* 1999;20:573–600.
7. Downie LE, Keller PR. Nutrition and Age-Related Macular Degeneration: Research Evidence in Practice. *Optom Vis Sci* 2014;91:821–831.
8. Zampatti S, Ricci F, Cusumano A, et al. Review of nutrient actions on age-related macular degeneration. *Nutr Res* 2014;34:95–105.
9. 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.
10. Sperduto RD, Ferris FL, Kurinij N. Do we have a nutritional treatment for age-related cataract or macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 1990;108:1403–5.
11. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, et al. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988;106:192–8.
12. Schutt F, Pauleikhoff D, Holz FG. [Vitamins and trace elements in age-related macular degeneration. Current recommendations, based on the results of the AREDS study]. *Ophthalmologie* 2002;99:301–303.
13. 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;119:1417–1436.
14. Grossklaus R, Henning KJ. [Vitamins for the eyes? Risks and opportunities for physician and patient]. *Ophthalmologie* 2009;106:521–6.
15. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338–47.
16. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37–46.

17. 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.
18. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1029–35.
19. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150–5.
20. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1570–1574.
21. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology* 2013;120:1604–11.e4.
22. Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology* 2012;119:2282–9.
23. Aronow ME, Chew EY. Age-related Eye Disease Study 2: perspectives, recommendations, and unanswered questions. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25:186–90.
24. Evans JR, Lawrenson JG. A review of the evidence for dietary interventions in preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014;doi:10.1111/opo.12142.
25. Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101–7.

Redaktionskomitee

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

Dr. med. Arno P. Göbel

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

Priv.-Doz. Dr. med. Monika Fleckenstein

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

Prof. Dr. med. Frank G. Holz

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

Prof. Dr. med. Bernd Bertram

∅

Prof. Dr.med. Daniel Pauleikhoff

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

Prof. Dr.med. Horst Helbig

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