

Stellungnahme der Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Nahrungsergänzung bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD)

Die AREDS (age-related eye disease study) Studien sind die weltweit größten Studien zur Evaluation von Nahrungsergänzungsmitteln bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und umfassen mittlerweile über 60 Reports/Publikationen (<https://www.nei.nih.gov/research/clinical-trials/age-related-eye-disease-studies-aredsareds2>). Die ursprüngliche AREDS Studie war eine Placebo kontrollierte, prospektive multicenter Studie, die in den 90er Jahren auch den Verlauf und den Einfluss von Nahrungsergänzungsmitteln auf die Progression einer AMD über 5 Jahre untersuchte (1). Im Rahmen dieser Studie wurde auch die AREDS Klassifikation (Abbildung 1) etabliert, die noch heute in leicht modifizierter Form Gültigkeit besitzt:

AREDS 1: 0-5 kleine Drusen (<63µm Durchmesser)

AREDS 2: zahlreiche kleine Drusen oder einige mittelgroße Drusen (63µm-124µm Durchmesser) oder Pigmentepithelveränderungen

AREDS 3: deutliche mittelgroße Drusen oder mindestens 1 große Druse (>125µm) oder eine geographische Atrophie, die nicht die Fovea betrifft

AREDS 4: Geographische Atrophie, die auch die Fovea betrifft, oder Zeichen einer makulären Neovaskularisation (MNV)

In dieser Studie wurden über 3600 AMD Patientinnen und Patienten* in folgende 4 Behandlungsarme randomisiert:

1. Antioxidantien (500mg Vitamin C, 400IU Vitamin E, 15mg Betacarotin) + 80mg Zink + 2mg Kupfer
2. 80mg Zink + 2mg Kupfer
3. Antioxidantien (500mg Vitamin C, 400IU Vitamin E, 15mg Betacarotin)
4. Placebo

Hauptzielgrößen waren die Entwicklung einer fortgeschrittenen AMD, definiert als AREDS 4 oder eine Sehleistung von <20/32 infolge der AMD, sowie das Eintreten eines zentralen Sehverlusts von ≥15 Buchstaben. Da von den jeweils über 1000 Patienten in der AREDS 1 und AREDS 2 Klassifikation nur 5 bzw. 15 eine fortgeschrittene AMD entwickelten, wurden für diese großen Gruppen mangels Aussagekraft keine statistischen Analysen durchgeführt und die publizierten Ergebnisse beziehen sich auf das Patientenkollektiv mit AREDS 3 oder AREDS 4. Verglichen mit Placebo, wurde in der Behandlungsgruppe mit Antioxidantien mit Zink und Kupfer eine Risikoreduktion für eine fortgeschrittene AMD um 25% erreicht sowie das Risiko eines zentralen Sehverlusts um 19% gesenkt (Abbildung 2). Anders ausgedrückt zeigten nach 10 Jahren 34% dieser Behandlungsgruppe verglichen mit 44% der Placebo-Gruppe eine Progression. Seither ist die Formulierung mit Antioxidantien, Zink und Kupfer als AREDS

*wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind immer alle Geschlechter.

Zusammensetzung bekannt und wurde weltweit bei intermediärer trockener AMD eingesetzt.

Da ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Rauchern und ehemaligen Rauchern durch Betacarotin festgestellt wurde, adaptierte man die Behandlungsarme in der AREDS 2 Studie entsprechend (Abbildung 3) und untersuchte den Zusatz von Lutein/Zeaxanthin sowie Omega-3 Fettsäuren und eine reduzierte Zinkdosis in einem zweiten Randomisierungsschritt (2). Die Ergebnisse zeigten keinen zusätzlichen Nutzen von Omega-3 Fettsäuren (Abbildung 4) und keinen Einfluss der Zink Dosisreduktion (3).

Hingegen konnte im 10 Jahres follow-up die Sicherheit und bessere Wirksamkeit von Lutein/Zeaxanthin gegenüber Betacarotin bestätigt und eine weitere relative Risikoreduktion eine Spätform der AMD zu entwickeln um 10-20% erreicht werden (4). Darüber hinaus wurde Lutein Supplementation mit einer Zunahme der Makulapigmentdichte und dadurch auch möglichen protektiven Effekt bei Patienten mit früher AMD assoziiert (5, 6). Bezüglich des Sehverlustes konnte keine zusätzliche signifikante Risikoreduktion gegenüber der AREDS 1 Formulierung festgestellt werden.

Die AREDS 2 konforme Formulierung setzt sich wie folgt zusammen:

- Vitamin C (500mg)
- Vitamin E (400IU)
- Zink (80/25mg)
- Kupfer (2mg)
- Lutein (10mg)
- Zeaxanthin (2mg)

In der Subgruppenanalyse zeigen sowohl die AREDS 1 als auch AREDS 2 Ergebnisse eine signifikante Risikoreduktion nur hinsichtlich der Entwicklung einer MNV, dies gilt jedoch nicht für die Entwicklung einer geographischen Atrophie.

Hinsichtlich der Verträglichkeit fanden sich abgesehen von einer signifikant häufigeren Gelbfärbung der Haut nach Einnahme von Antioxidantien keine Hinweise auf andere Nebenwirkungen in den Betacarotin-freien Gruppen.

Die Netzhautkommission empfiehlt daher aufgrund der wissenschaftlichen Evidenz die Einnahme von AREDS 2 konformen Nahrungsergänzungsmitteln bei Patienten mit mehreren mittelgroßen Drusen oder mindestens einer großen Druse auf einem oder beiden Augen.

Es gibt keine Evidenz zu einem Nutzen bei Patienten in einem Frühstadium der AMD. Falls bereits eine MNV vorliegt, lässt die derzeitige Datenlage keinen Rückschluss auf eine protektive Wirkung auf den Krankheitsverlauf an diesem Auge zu. Eine MNV bei Vorliegen einer geographischen Atrophie könnte eine mögliche Schutzwirkung hinsichtlich der Ausbreitung der Atrophie aufweisen (9, 10, 11); wir können auch bei diesen Patienten keine eindeutige Empfehlung aussprechen, da diesbezüglich die Studiendaten fehlen.


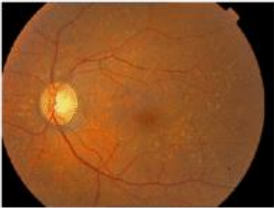
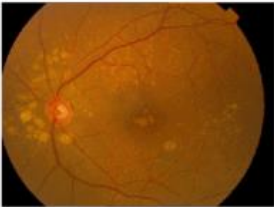
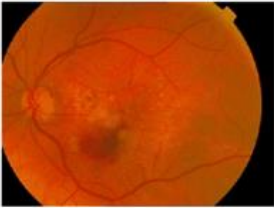
*wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind immer alle Geschlechter.

Nichtsdestotrotz stellen Nahrungsergänzungsmittel seit über 20 Jahren die einzige wissenschaftlich nachgewiesene Behandlungsoption bei Patienten mit nicht-exsudativer AMD im intermediären Stadium zur Prävention einer MNV dar. Aufgrund der erhöhten Lungenkrebsrate bei Raucher bzw. ehemaligen Raucher, ist die AREDS 2 Zusammensetzung der originalen AREDS Medikation vorzuziehen. Da jedoch der Begriff AREDS 2 in der Produktwerbung frei gewählt werden kann, ist dennoch auf die genauen Inhaltsstoffe der verschriebenen Nahrungsergänzungsmittel zu achten.

*wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind immer alle Geschlechter.

Abbildungen:

Clinical Interventions in Aging downloaded from https://www.dovepress.com/ by 179.61.168.4 on 24-Aug-2017
For personal use only.

Classification	Category	Clinical signs	
No AMD	1		0–5 small drusen (<63 μm in diameter)
Early AMD	2		Multiple small drusen or a few intermediate-sized (63–124 μm in diameter) drusen, or macular pigmentary changes
Intermediate AMD	3		Extensive intermediate drusen or at least one large (≥125 μm) drusen, or GA not involving the foveal center
Advanced AMD	4		GA involving the foveal center or any evidence of choroidal neovascularization*

Note: *Subretinal hemorrhage, serous retinal or RPE detachments, lipid exudates, or fibrovascular scar.
Abbreviations: AMD, age-related macular degeneration; AREDS, Age-Related Eye Disease Study; GA, geographic atrophy; RPE, retinal pigment epithelium.

Abb. 1: AREDS Klassifikation

*wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind immer alle Geschlechter.

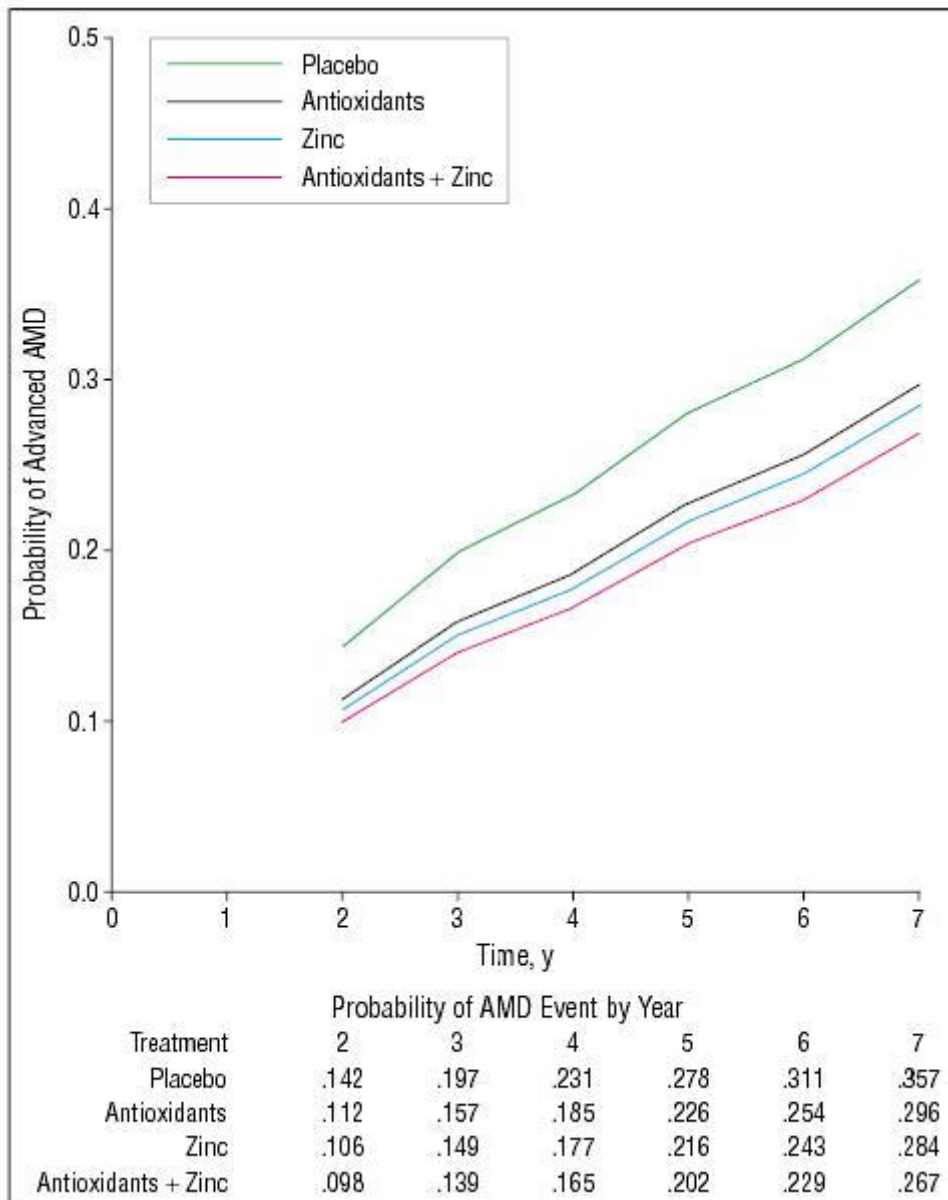


Abb. 2: Wahrscheinlichkeit der Progression zur fortgeschrittenen AMD in zumindest 1 Auge in den Behandlungsarmen der AREDS 1 Studie (1).

*wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind immer alle Geschlechter.

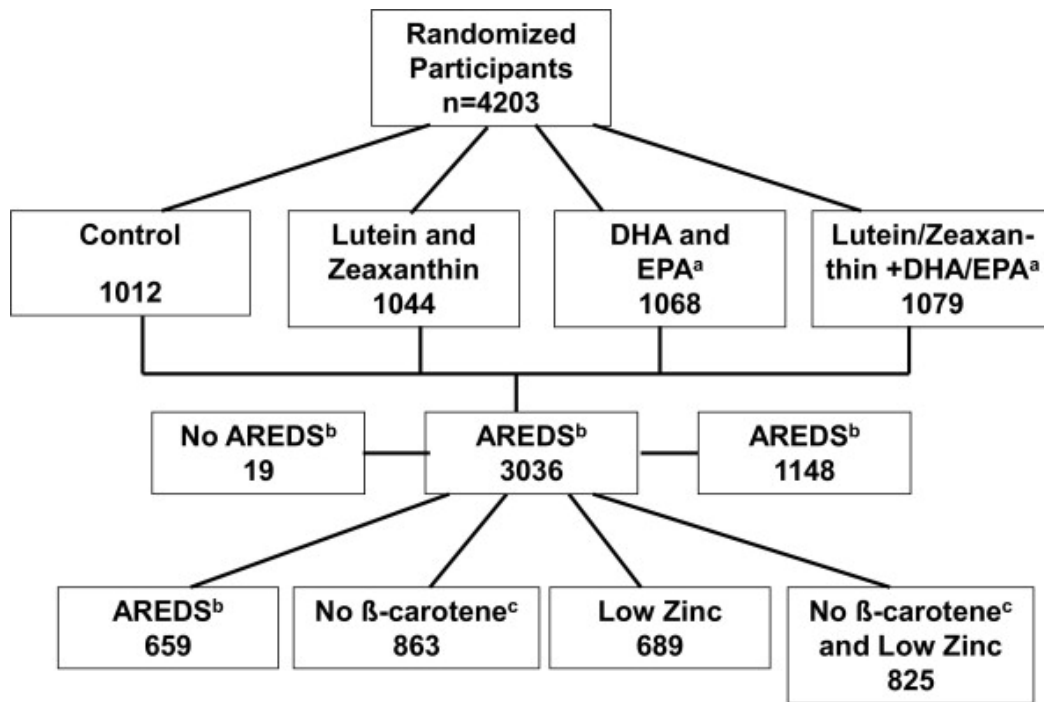


Abb. 3: Studiendesign der AREDS 2 Studie (2).

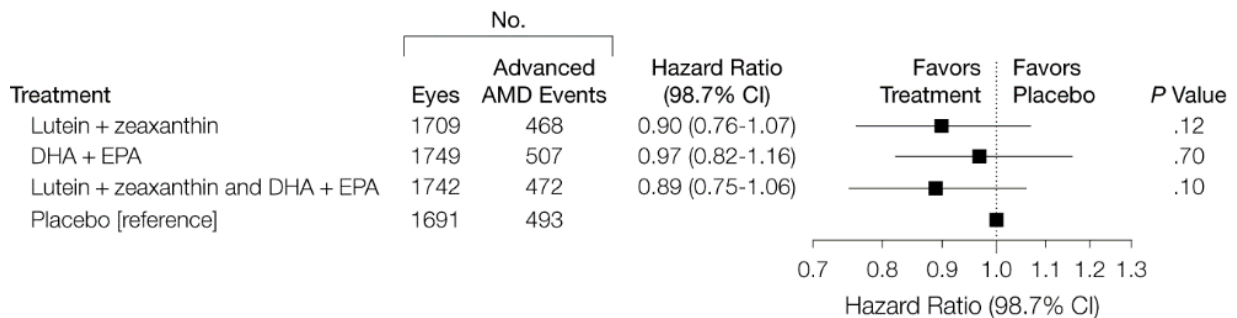


Abb. 4: Primäranalyse von AREDS 2 zum Einfluss von Lutein/Zeaxanthin und der Omega-3 Fettsäuren Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) auf die Progression zur Spätform der AMD. Placebo = AREDS 1 Zusammensetzung (3).

*wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind immer alle Geschlechter.

Referenzen:

- 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 [published correction appears in *Arch Ophthalmol*. 2008 Sep;126(9):1251]. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-1436. doi:10.1001/archopht.119.10.1417
- 2 AREDS2 Research Group, Chew EY, Clemons T, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology*. 2012;119(11):2282-2289. doi:10.1016/j.ophttha.2012.05.027
- 3 Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial [published correction appears in *JAMA*. 2013 Jul 10;310(2):208]. *JAMA*. 2013;309(19):2005-2015. doi:10.1001/jama.2013.4997
- 4 Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Long-term Outcomes of Adding Lutein/Zeaxanthin and ω -3 Fatty Acids to the AREDS Supplements on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report 28. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(7):692-698. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.1640
- 5 Murray IJ, Makridaki M, van der Veen RL, Carden D, Parry NR, Berendschot TT. Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity: the CLEAR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):1781-1788. Published 2013 Mar 11. doi:10.1167/iovs.12-10715
- 6 Weigert G, Kaya S, Pemp B, et al. Effects of lutein supplementation on macular pigment optical density and visual acuity in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8174-8178. Published 2011 Oct 17. doi:10.1167/iovs.11-7522
- 7 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(11):1338-1347. doi:10.1001/jama.293.11.1338
- 8 Grossklaus R, Henning KJ. Vitamine für das Auge? Risiken und Chancen für Arzt und Patienten [Vitamins for the eyes? Risks and opportunities for physician and patient]. *Ophthalmologie*. 2009;106(6):521-526. doi:10.1007/s00347-008-1819-7
- 9 Airaldi M, Corvi F, Cozzi M, Nittala MG, Staurenghi G, Sadda SR. Differences in Long-Term Progression of Atrophy between Neovascular and

*wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind immer alle Geschlechter.

- Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(10):914-921. doi:10.1016/j.oret.2022.04.012
- 10 Hwang CK, Agrón E, Domalpally A, et al. Progression of Geographic Atrophy with Subsequent Exudative Neovascular Disease in Age-Related Macular Degeneration: AREDS2 Report 24. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(2):108-117. doi:10.1016/j.oret.2020.10.008
- 11 Pfau M, Möller PT, Künzel SH, et al. Type 1 Choroidal Neovascularization Is Associated with Reduced Localized Progression of Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(3):238-248. doi:10.1016/j.oret.2019.09.016

*wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind immer alle Geschlechter.