

Geographische Atrophie – ein Update

Prof. Dr. med. Hakan Kaymak, Düsseldorf

Zusammenfassung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine der Hauptursachen für Sehbehinderung und Erblindung in Deutschland und weltweit. Die geographische Atrophie (GA) ist eine der beiden Manifestationen des Spätstadiums der Erkrankung und für etwa ein Drittel aller durch AMD verursachten Erblindungen in Deutschland verantwortlich. Während bislang nur für die neovaskuläre Spätform (nAMD) Therapien verfügbar waren, könnte demnächst erstmals auch eine Therapie zur Verfügung stehen, mit der das Voranschreiten der GA verzögert werden kann.

Erfahren Sie hier, anhand welcher histopathologischer Merkmale die Erkrankungsstadien der AMD eingeteilt werden, welche Rolle das Komplementsystem bei der Erkrankung spielt, wie rasch eine GA voranschreiten kann, mit welchen Beeinträchtigungen dies für die Patienten verbunden ist und warum eine frühzeitige Erkennung des Überganges zur GA essenziell ist.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Pathophysiologie und die Risikofaktoren der GA,
- ✓ die Rolle des Komplementsystems bei der Pathophysiologie der GA,
- ✓ histopathologische Merkmale der GA und deren multimodale Darstellung,
- ✓ den natürlichen Verlauf der GA und dessen Bedeutung für das Sehvermögen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Appellis Germany GmbH



EINLEITUNG

Die geographische Atrophie (GA) stellt eines der beiden Spätstadien der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) dar [1]. Diese chronisch fortschreitende und degenerative Erkrankung der Netzhaut ist bei Menschen ab 55 Jahren in den westlichen Industrieländern nach wie vor die Hauptursache für eine hochgradige Sehbinderung bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes [2]. Auch in Deutschland ist das Auftreten einer AMD die häufigste Ursache für den Bezug von Blindengeld [3], wobei etwa 35 % der Erblindungen durch eine GA verursacht werden [4].

ERKRANKUNG RECHTZEITIG ERKENNEN – KONTROLLE DER MAKULA AB 55 JAHREN

Derzeit sind in Deutschland knapp sieben Millionen Menschen von den Frühstadien einer AMD betroffen. Dies geht aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie hervor, einer groß angelegten Untersuchung zum Gesundheitsstatus einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe [5]. Bei einem Teil der Patienten mit Frühstadien der AMD wird es im Laufe der Zeit zu einem Übergang in ein fortgeschrittenes – und damit den Visus bedrohendes – Stadium kommen. Ein wichtiges Ziel ist es, Sehverschlechterung und Erblindung bei den Betroffenen bestmöglich zu vermeiden, wie der Berufsverband der Augenärzte (BVA) und die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) in ihrer Leitlinie Nr. 21 „Altersabhängige Makuladegeneration AMD“ festhalten [3]. Daher ist es entscheidend, einen möglichen Übergang zu den fortgeschrittenen, visusbedrohenden Stadien frühzeitig zu erkennen, um gegebenenfalls rechtzeitig eingreifen zu können [3]. Dabei ist zu beachten, dass die Prävalenz der Erkrankung zwar mit zunehmendem Alter steigt, aber dennoch auch in der Altersgruppe von 45 bis 59 Jahren schon jeder zehnte Mensch von einer AMD betroffen ist (● Abb. 1) [6].

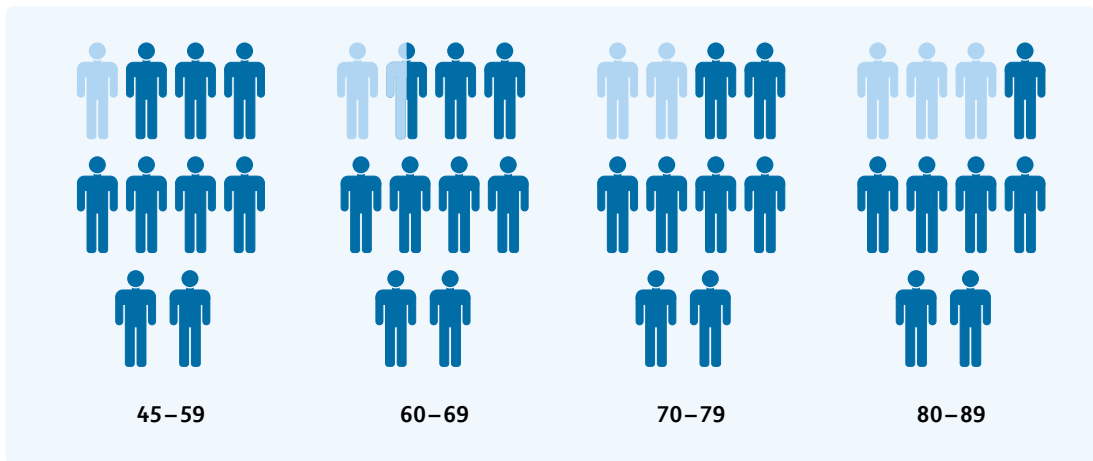


Abbildung 1
Schätzungen der WHO zufolge ist in der Altersgruppe von 45 bis 59 Jahren jeder zehnte Mensch von AMD betroffen. Daten nach [6]

Dementsprechend wird auch in der Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften empfohlen, bereits bei Menschen ab einem Alter von 55 Jahren präventive Untersuchungen der Makula durchzuführen, um so einen möglichen Übergang in fortgeschrittene Stadien rechtzeitig erfassen zu können. Weiterhin sollten auch subjektiv wahrgenommene Metamorphopsien oder andere Anzeichen einer Sehverschlechterung ernst genommen und in diesen Fällen die Makula sorgfältig untersucht werden. Zudem sollte bei Patienten mit initial nur einseitiger AMD auch regelmäßig das Partnerauge kontrolliert werden, da 19 bis 28 % der Betroffenen im Verlauf von fünf Jahren auch im zweiten Auge AMD-Veränderungen der Netzhaut entwickeln, wie Daten aus drei großen Bevölkerungsstudien belegen [7].

Sehverschlechterung und Erblindung durch AMD vermeiden

Übergang zu fortgeschrittenen, behandlungsbedürftigen Stadien rechtzeitig erkennen:

- Präventive Untersuchung der Makula ab 55 Jahren
- Makulauntersuchung bei subjektiver Sehverschlechterung (z. B. Metamorphopsien)
- Regelmäßige Kontrolle des Partnerauges bei AMD im ersten Auge

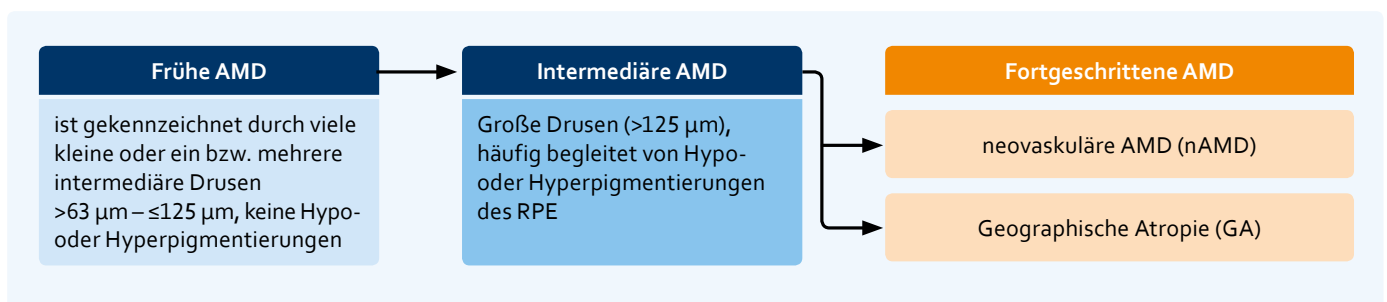
ZWEI GLEICH HÄUFIGE FORMEN DES SPÄTSTADIUMS: GA UND NEOVASKULÄRE AMD

Die AMD zeichnet sich durch eine zunehmende Degeneration von morphologischer Struktur und Funktion der Makula aus, wobei sich als frühe Veränderungen am Augenhintergrund zunächst gelblich erscheinende Drusen als Ablagerungen von extrazellulärem Material zwischen dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und der Bruch'schen Membran sowie später auch Pigmentveränderungen zeigen [8]. Bei weiterem Fortschreiten können schließlich den Visus bedrohende atrophe Areale und/oder Neovaskularisationen auftreten.

Der natürliche Verlauf der Erkrankung wird unterteilt in drei Stadien: ein frühes Stadium und ein intermediäres Stadium, deren wesentliche Merkmale in Abbildung 2 zusammengefasst sind, sowie ein fortgeschrittenes Stadium (● **Abb. 2**) [1, 8, 9]. Bezüglich dieses fortgeschrittenen Stadiums werden prinzipiell wiederum zwei verschiedene Manifestationen unterschieden: die GA, die sich durch das Auftreten scharf abgegrenzter, atropher Areale in der Netzhaut auszeichnet, und die neovaskuläre AMD (nAMD), bei der es zu makulären Neovaskularisationen (MNV) in der Netzhaut kommt [10, 11]. Während das Frühstadium oft symptomlos und das intermediäre Stadium meist nur mit geringfügigen Seheinschränkungen verbunden ist, stellen die beiden Manifestationen des fortgeschrittenen Stadiums eine den Visus bedrohende Situation dar.

Abbildung 2

Natürlicher Verlauf der AMD und histopathologische Merkmale der verschiedenen Stadien. Entsprechend der Beckman-Klassifikation stellen GA und nAMD zwei unterschiedliche Manifestationen der fortgeschrittenen AMD dar [8, 9, 10]



Insgesamt können sich somit – ausgehend von einem gemeinsamen Beginn der Erkrankung – zwei unterschiedliche Manifestationen des fortgeschrittenen Stadiums entwickeln, wobei auch Übergänge zwischen diesen möglich sind und beide gleichzeitig sowie nacheinander bei einem Patienten auftreten können [8, 12, 13, 14].

GA UND nAMD IN ETWA GLEICH HÄUFIG

Insbesondere bei Überlegungen zur Häufigkeit der beiden fortgeschrittenen Stadien in der Bevölkerung ist eine präzise Terminologie wesentlich. Früher wurde häufig zwischen „trockener“ und „feuchter“ AMD unterschieden. Während dabei mit „feuchter AMD“ lediglich die neovaskuläre Manifestation (nAMD) des fortgeschrittenen Stadiums beschrieben wird, wurden unter dem Begriff „trockene AMD“ allerdings, zusätzlich zur GA als eine Manifestation des fortgeschrittenen

Stadiums der GA, auch noch die frühen und intermediären Stadien zusammengefasst. Die Begriffe „geographische Atrophie“ und „trockene AMD“ sind somit nicht gleichzusetzen und können nicht synonym verwendet werden.

In Deutschland sind gemäß einer auf der DOC präsentierten Auswertung ca. 800.000 Menschen von einem Spätstadium der AMD betroffen [15]. Gemäß einer Metaanalyse populationsbasierter Studien in Europa treten die beiden fortgeschrittenen Stadien der AMD in der Bevölkerung in etwa gleich häufig auf (● **Abb. 3**) [16]. Demnach ist davon auszugehen, dass in Deutschland jeweils knapp 400.000 Menschen von einer GA betroffen sind.

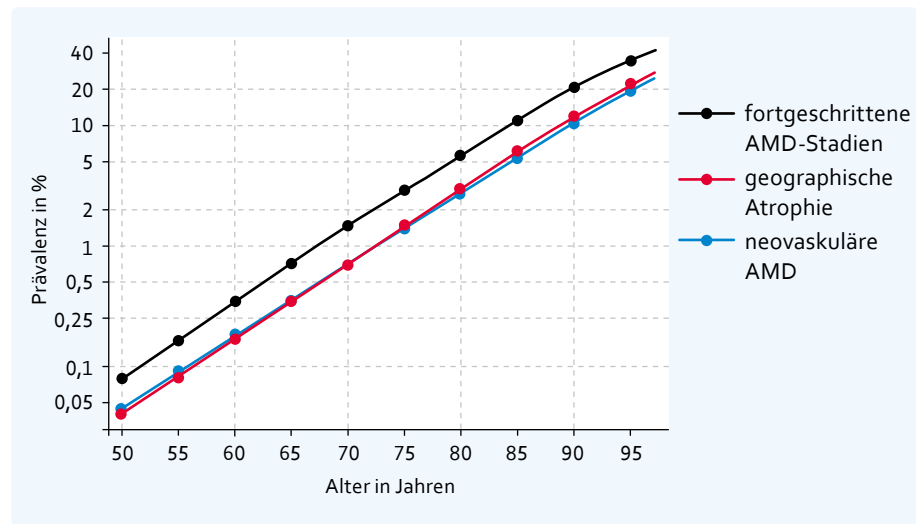


Abbildung 3

Anhand eines Regressionsmodells ermittelte Prävalenz beider Manifestationen der fortgeschrittenen AMD (schwarze Linie), der geographischen Atrophie (rote Linie) und der nAMD (blaue Linie) in Abhängigkeit vom Alter (logarithmische Skala der y-Achse). Daten nach [15]

DEFINITION DER GA – PATHOPHYSIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN

Phänotypisch ist die GA charakterisiert durch das Auftreten scharf abgegrenzter, atrophischer Läsionen in der äußeren Netzhaut [17]. Histopathologisch sind diese Areale gekennzeichnet durch einen progredienten und irreversiblen Verlust von Photorezeptoren, des RPE und der darunterliegenden Choriocapillaris. Wesentlich ist, dass eine zunehmende Ausdehnung dieser Läsionen einen voranschreitenden und irreversiblen Verlust der Sehfunktion zur Folge hat.

Es wird angenommen, dass die Pathogenese durch intrinsische und extrinsische Stressfaktoren auf das wenig regenerationsfähige RPE ausgelöst wird [17]. Als zugrunde liegende pathophysiologische Vorgänge werden verschiedene Mechanismen diskutiert [8]: So scheint oxidativer Stress, u. a. ausgelöst durch die hohe Stoffwechselaktivität der Photorezeptoren, zu einer Schädigung des RPE zu führen. Mit zunehmendem Alter akkumulieren die Schäden, und die Stoffwechselendprodukte der Photorezeptoren können von den darunterliegenden RPE-Zellen nicht mehr vollständig entsorgt werden. In der Folge kommt es zu einer Akkumulation toxischer Abbauprodukte, wie z. B. Lipofuszin im RPE oder der Bildung von Drusen [18, 19]. Es wird angenommen, dass die Bestandteile von Drusen (Zelltrümmer, Lipide, Lipoproteine, Amyloidablagerungen) sowie Lipofuszin u. a. über eine Aktivierung der Komplementkaskade des Immunsystems chronische Entzündungen auslösen [19]. Liegt zudem eine Überaktivierung des Komplementsystems vor, wie dies bei mehreren mit GA verbundenen genetischen Risikofaktoren der Fall ist, kann die dadurch ausgelöste Entzündung letztlich zu dem für GA charakteristischen Zellertrag in der Netzhaut führen [19].

Zu den wesentlichen Risikofaktoren für die AMD zählen eine genetische Disposition, erhöhtes Lebensalter, Rauchen sowie Ernährungsgewohnheiten [8, 17]. Die Ätiologie der AMD ist somit multifaktoriell und zeichnet sich durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischer Disposition und Umweltfaktoren aus, wobei die genetischen Faktoren mittlerweile für den überwiegenden Risikoanteil verant-

wortlich gemacht werden [20]. So wurde der relative Anteil genetischer Faktoren am AMD-Risiko in einer groß angelegten Untersuchung mit Zwillingspaaren auf bis zu 71 % beziffert [21]. Mittlerweile wurden verschiedene Genloci identifiziert, die mit einem erhöhten AMD-Risiko und insbesondere mit der Entwicklung von Spätstadien einhergehen [17, 8, 22]. Diese Genorte sind am Komplementsystem, am Lipidmetabolismus (LIPC) sowie der Umgestaltung der extrazellulären Matrix (ARMS2/HtrA1) beteiligt.

Insgesamt kann somit festgehalten werden, dass neben dem Alter und den modifizierbaren Risikofaktoren wie Rauchen und Ernährung vor allem die – nicht modifizierbare – genetische Disposition einen wesentlichen Einfluss auf das AMD-Risiko und deren Progression zu Spätstadien haben. Insbesondere Polymorphismen im ARMS2/HtrA1-Genlocus, der mit einer Aktivierung des Komplementsystems assoziiert und an der Umgestaltung der extrazellulären Matrix beteiligt ist, sowie weitere Risikoallele im Komplementsystem scheinen dabei wesentliche Risikofaktoren für Auftreten und Progression der AMD darzustellen [12, 23].

AUFGABEN DES KOMPLEMENTSYSTEMS

Das Komplementsystem ist als Teil der angeborenen (innaten) Immunabwehr jederzeit verfügbar und hat im Netzwerk der körpereigenen Immunabwehr eine herausragende Bedeutung [24, 25, 26]. Während das Komplementsystem früher lediglich als Lyse-Kaskade zur Keimabwehr verstanden wurde, weiß man heute, dass es sich um ein komplexes Immunüberwachungssystem handelt, das eine Schlüsselrolle bei der Gewebemöostase, bei akuten und chronischen Entzündungen und bei der Abwehr von Krankheitserregern einnimmt.

Dazu erfüllt das Komplementsystem im Körper u. a. drei wesentliche Aufgaben [24]: Es ermöglicht die direkte lytische Zerstörung pathogener Mikroorganismen, indem es zur Bildung eines sogenannten Membranangriffskomplexes (MAC) führt. Dieser ist morphologisch als Pore innerhalb der Zellmembran der zu lysierenden Zelle zu verstehen, hebt daher deren Integrität auf und führt so zur Zerstörung der Zelle. Eine weitere wesentliche Aufgabe ist die Markierung (Opsonierung) von Krankheitserregern und autoantigenem Material, um so deren effektive Phagozytose zu ermöglichen. Weiterhin kann das Komplementsystem über die Steigerung der Gefäßpermeabilität sowie über chemotaktische Mechanismen zu einer Rekrutierung und Aktivierung von Abwehrzellen führen und darüber Entzündungsreaktionen verstärken.

Wichtige Aufgaben des Komplementsystems:

- Direkte Pathogenabwehr (Membranangriffskomplex, MAC)
- Markierung von Pathogenen zur erleichterten Phagozytose (Opsonierung)
- Aktivierung von proinflammatorischen Immunzellen durch Chemotaxis und Steigerung der Gefäßpermeabilität – Verstärkung der lokalen Entzündungsreaktion

In der Regel befindet sich das Komplementsystem in einem empfindlichen Gleichgewicht zwischen Aktivierung und Deaktivierung [27]. Im Fall einer Überaktivierung ist es – als eines der stärksten Mediatorsysteme der Entzündungsreaktion – an der Pathophysiologie zahlreicher Erkrankungen, darunter auch einigen Erkrankungen des Auges, entscheidend beteiligt (● **Abb. 4**) [27, 28, 29]. Das Komplementsystem stellt bei vielen Erkrankungen einen zentralen Angriffspunkt dar, so dass eine Antikomplementtherapie bei der Behandlung eine entscheidende Rolle spielen könnte (Abb. 4).

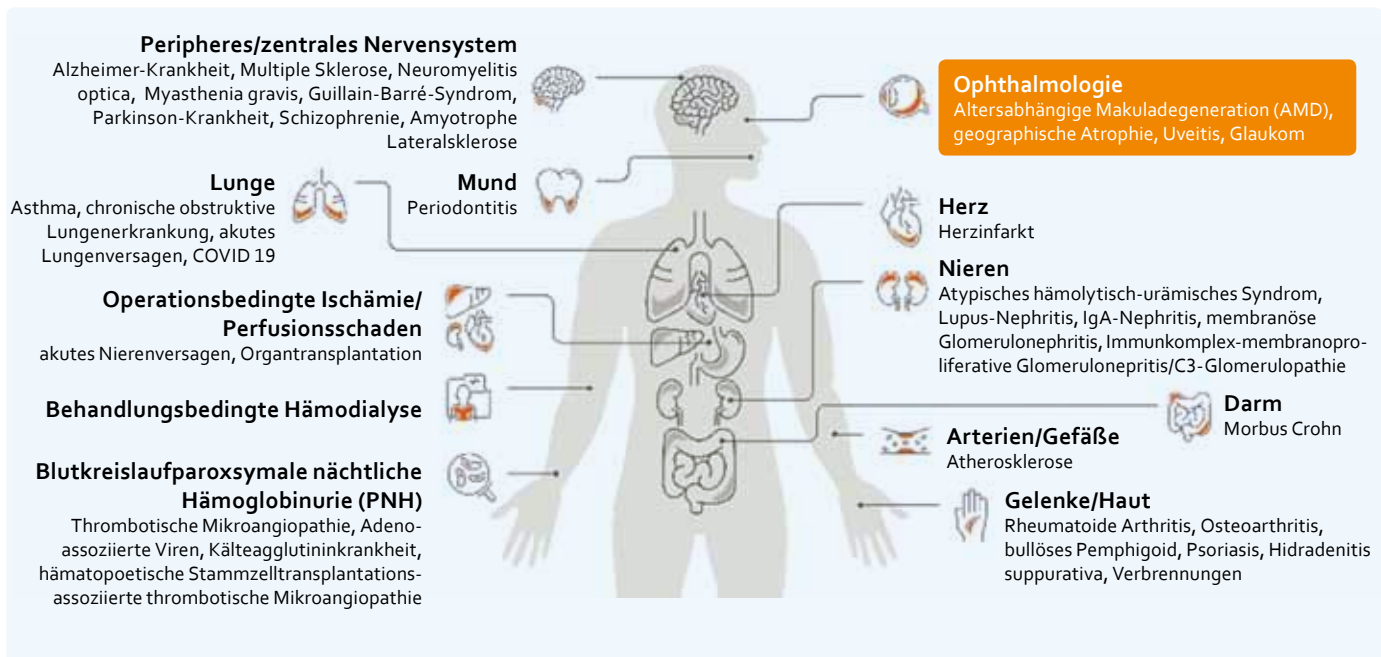


Abbildung 4

Das Komplementsystem ist einer der Haupttreiber zahlreicher Erkrankungen, auch des Auges, und stellt daher einen zentralen therapeutischen Angriffspunkt dar. Daten nach [27, 28, 29]

ZENTRALES PROTEIN DER KOMPLEMENTKASKADE: C3-KONVERTASE

Nach heutigem Kenntnisstand besteht das Komplementsystem aus etwa 50 Proteinen, darunter sowohl membrangebundenen Rezeptoren/Regulatoren als auch Komplementfaktoren [27]. Letztere werden überwiegend in der Leber gebildet, zirkulieren zunächst meist als inaktive Vorstufen (Zymogene) im Blut und machen etwa 5 % aller Plasmaproteine aus [19, 25, 27]. Der Aktivierungsmechanismus des Komplementsystems ähnelt dem der Blutgerinnung: Aktivierte Komplementfaktoren bewirken kaskadenartig eine Proteolyse und damit wiederum die Aktivierung bzw. Bildung weiterer Komplementfaktoren. Im Wesentlichen erfolgt die Aktivierung über drei Hauptwege: den klassischen, den alternativen und den Lektin-Weg [24].

Auch wenn jeder dieser Aktivierungswege unterschiedlich initiiert wird, so münden doch alle in eine gemeinsame Endstrecke, deren zentrales Protein C3 ist [30]. Dieses fungiert als Ausgangspunkt für weitere Downstream-Aktivierungswege, hält die Kaskade in Alarmbereitschaft, treibt eine Verstärkung der Komplementreaktion voran, übt direkte Effektorfunktionen aus und hilft, die nachgeschalteten Immunreaktionen zu koordinieren.

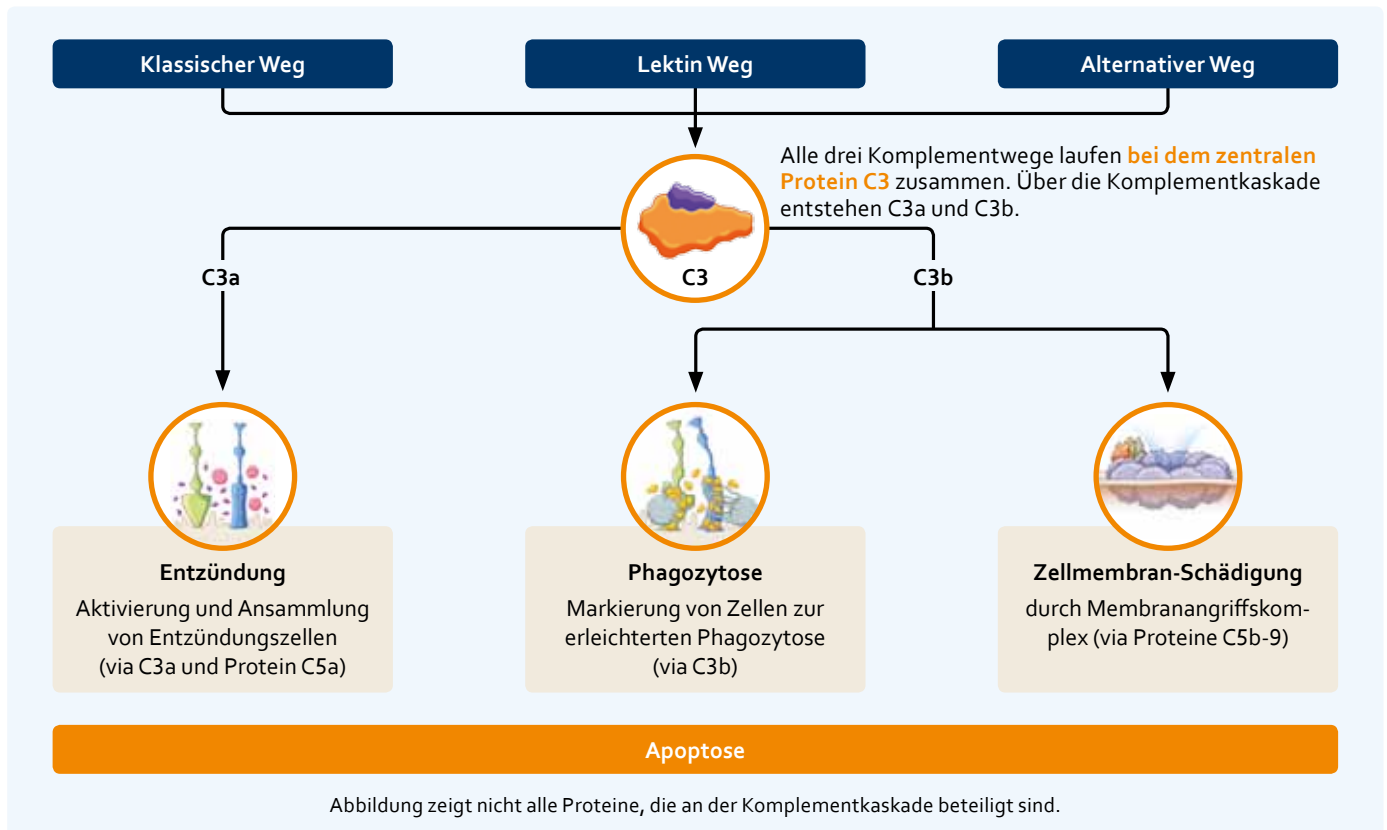
Das Protein C3 stellt somit einen vielseitigen Orchestrator der Komplementkaskade dar und wird auch als „Schweizer Taschenmesser des innate Immunsystems“ bezeichnet [30]. Eine Modulation auf der Ebene von C3 eröffnet daher die Aussicht auf eine umfassende therapeutische Wirksamkeit, da verschiedene durch C3 ausgelöste pathologische Signalwege adressiert werden können [31].

ÜBERAKTIVIERTES KOMPLEMENTSYSTEM – RETINALER ZELLTOD

Die von C3 ausgehenden Downstream-Prozesse beginnen mit einer Spaltung des Proteins C3 in die bioaktiven Fragmente (Anaphylatoxine) C3a und C3b [31, 30]. Das Protein C3a zählt (gemeinsam mit C5a) zu den stärksten bekannten Entzündungsmediatoren und induziert über die Bildung von Zytokinen wie IL-6 und TNF- α die Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen in das Gewebe (● **Abb. 5**) [34, 24]. Weiterhin ist mittlerweile bekannt, dass C3a auch an der Bildung und Regeneration von Gewebe z. B. in der Netzhaut und der Leber beteiligt ist [30]. Es wurde bereits gezeigt, dass C3a bei Patienten mit AMD in unterschiedlichem Umfang sig-

nifikant erhöht ist [32]. Das zweite bioaktive Fragment, das Protein C3b, markiert (opsoniert) Zellen und Pathogene für eine effiziente Phagozytose. Zudem kann C3b wiederum zur Bildung von weiterem C3-Protein führen und induziert somit einen selbst verstärkenden Effekt auf die Kaskade [30]. Außerdem ist C3b gemeinsam mit anderen Komplementfaktoren an der Bildung des bereits beschriebenen MAC beteiligt, der eine Lyse und damit den Untergang der betroffenen Zelle zur Folge hat. Insgesamt führen diese von C3 ausgehenden Downstream-Prozesse zur Apoptose.

Abbildung 5
Eine Überaktivierung des Komplementsystems kann bei GA zur Schädigung retinaler Zellen führen. Daten nach [19, 26, 27, 30, 31]



In der Netzhaut kann eine Überaktivierung des Komplementsystems über die drei beschriebenen Prozesse zum Untergang retinaler Zellen führen und die Entstehung der bei GA typischen atrophischen Areale befördern [19, 26]. So wurde gezeigt, dass eine Komplementaktivierung in der äußeren Netzhaut zur Rekrutierung von Immunzellen sowie zur Phagozytose von C3-opsonierten Außensegmenten der Photorezeptoren führte. Zudem kann eine erhöhte Komplementaktivität am Rand von GA-Läsionen die Zellschädigung beschleunigen (● **Abb. 6**) [19, 32–35]. Insgesamt gilt die durch die Komplementkaskade vermittelte Entzündung als eine der wesentlichen Ursachen für die Entstehung der AMD [19].

DARSTELLUNG DER GA IN DER MULTIMODALEN BILDGEBUNG

Klinisch sichtbare Läsionen der GA können mittels multimodaler Bildgebung bestätigt und hinsichtlich Subtyp sowie Progressionsrisiko genauer charakterisiert werden (● **Abb. 7**) [8, 17]. Dabei stellen sich die Läsionen in der **Farbfundusfotografie** als scharf begrenzte, hypopigmentierte Atrophieareale im Bereich der äußeren Netzhautschichten dar, wobei innerhalb dieser Areale häufig größere Gefäße der darunterliegenden Aderhaut sichtbar werden. In der **Fundusautofluoreszenz**- (FAF-)Bildgebung wird die Autofluoreszenz des in RPE-Zellen eingelagerten Lipofusins erfasst, das u. a. das Fluorophor A2E enthält. Dieses entsteht bei einem

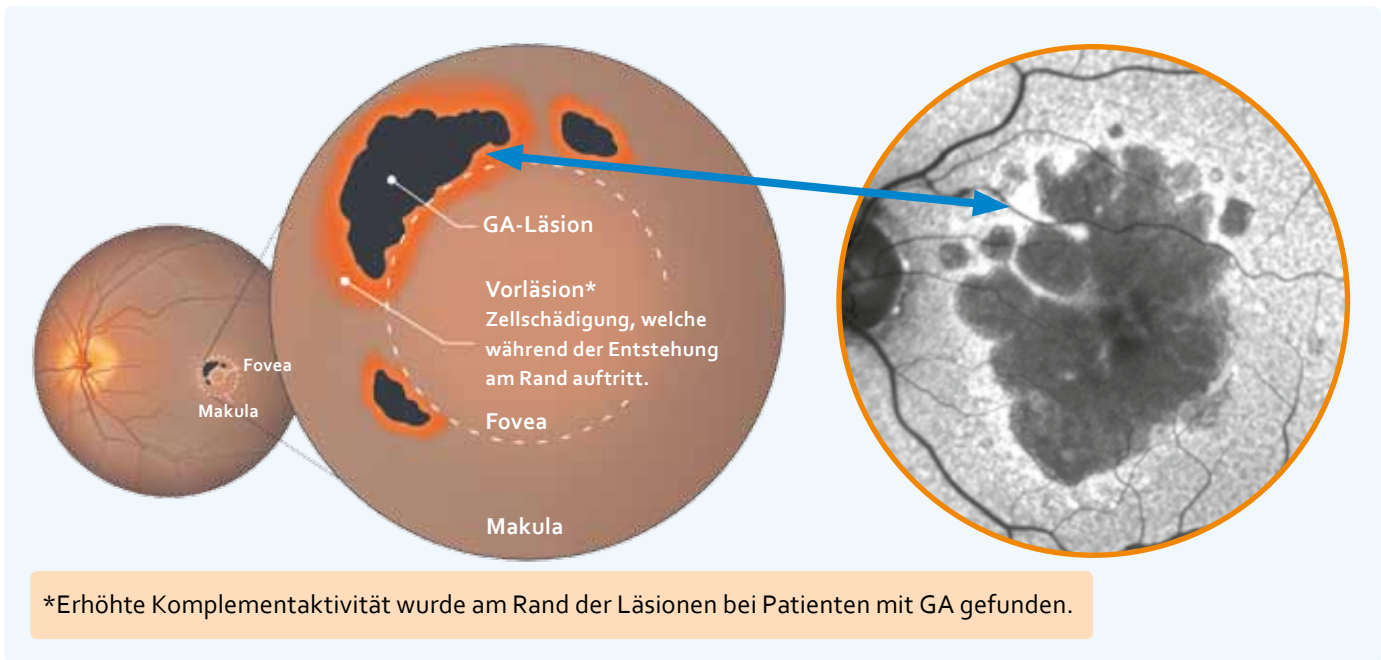


Abbildung 6
Überaktivierung des Komplementsystems kann die Zellschädigung am Rand der Läsionen beschleunigen. Daten nach [35, 33]

unvollständigen Abbau der äußeren Photorezeptorsegmente im Rahmen des visuellen Zyklus [36]. Bei einer Degeneration des RPE zeigen sich aufgrund der damit einhergehenden Lipofuszin-Abnahme deutlich erniedrigte Intensitäten [19]. Dunkle, hypofluoreszierende Regionen sind Zeichen eines vollständigen Fehlens von Lipofuszin und des RPE-Zelltodes. In der **Spectral-Domain optischen Kohärenztomografie (SD-OCT)** zeigt sich im Bereich von Atrophiearealen eine choroidale Schallverstärkung (Abb. 7). In der Fluoreszenzangiografie werden GA-Läsionen als gut definierte Bereiche mit früher Hyperfluoreszenz („Fensterdefekte“) identifiziert, da durch den Verlust des RPE die darunterliegenden, mit Fluoreszenzfarbstoff perfundierten Aderhautgefäße besser sichtbar werden.

Im klinischen Alltag gilt es, die GA im Rahmen einer AMD von Atrophien anderer Ursache abzugrenzen. Zu diesen zählen insbesondere die sogenannten „late onset“ Dystrophien von Netzhaut und Makula, wie z. B. Morbus Stargardt, oder auch die plakoide Makuladegeneration.

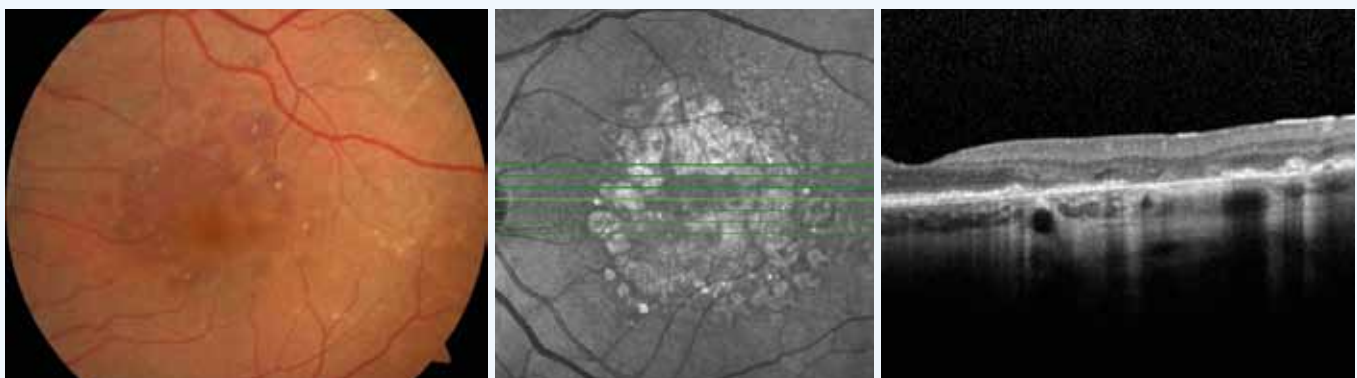


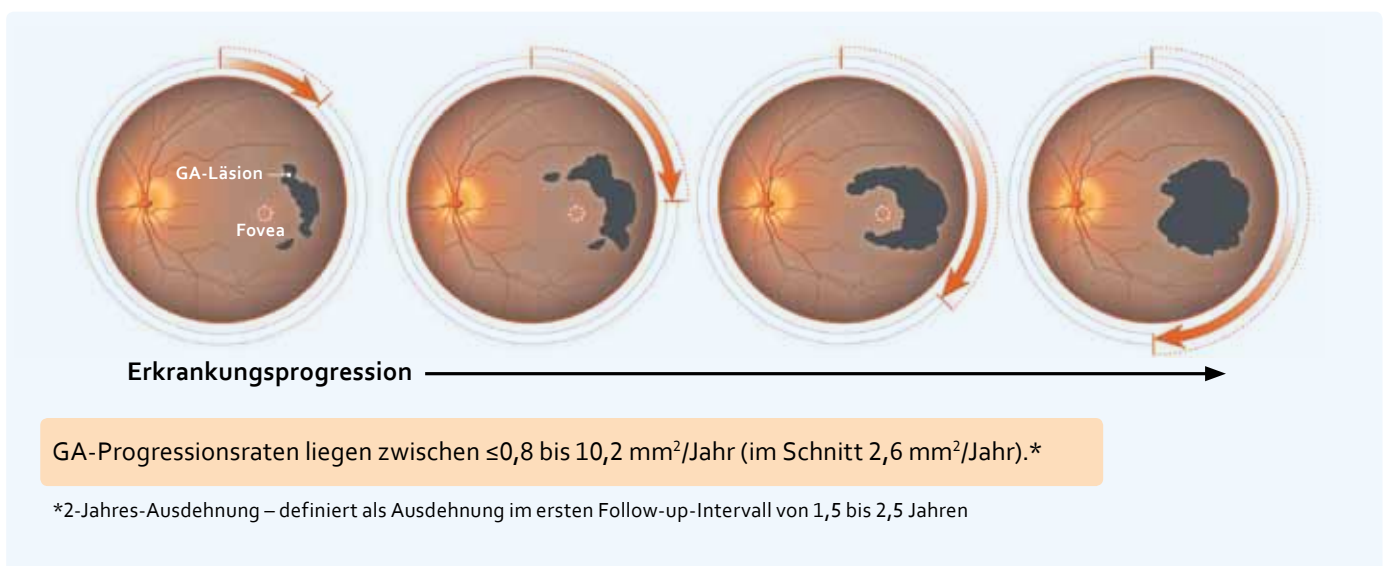
Abbildung 7
Multimodale Bildgebung zur Identifizierung der GA

Bilder mit freundlicher Genehmigung von Prof. H. Kaymak

PROGRESSION DER GA OFT SCHNELLER ALS VERMUTET

Die GA kann in Form einzelner (unifokale geographische Atrophie) oder mehrerer (multifokale geographische Atrophie) Atrophieareale auftreten [8]. Ein internationaler Konsens bezüglich des minimalen Durchmessers der atrophischen Areale für eine Diagnose existiert aktuell nicht [37]. Zu Beginn der Erkrankung entstehen die Atrophieareale typischerweise zunächst außerhalb des fovealen Zentrums. Da sich die Erkrankung zur Peripherie hin tendenziell schneller ausbreitet als Richtung Fovea, kann sich oftmals zunächst eine hufeisenförmige oder ringartige Anordnung der Areale um die Fovea ergeben („foveale Aussparung“) (● **Abb. 8**) [38, 8, 17]. Zudem tritt die Erkrankung häufig in beiden Augen auf, wobei die kumulative Wahrscheinlichkeit einer bilateralen Beteiligung im Zeitverlauf ansteigt [19]. Dabei zeigt sich insgesamt eine hohe Übereinstimmung zwischen beiden Augen hinsichtlich betroffener Areale und Progressionsraten [19].

Über die Zeit schreitet die Erkrankung durch ein kontinuierliches Wachstum bestehender sowie auch durch zusätzlich auftretende Atrophieareale voran. Allerdings können die Progressionsraten u. a. je nach Ausgangsgröße, Lokalisation und FAF-Charakteristika im Randbereich der Atrophie erheblich variieren [19]. So ergab eine Untersuchung zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, in der 212 Augen von 131 Patienten mit GA im Median über drei Jahre nachbeobachtet wurden, eine große Spannweite der Progressionsraten. Diese reichten von $\leq 0,8$ mm^2/Jahr bis hin zu $10,2$ mm^2/Jahr bei den sogenannten „Fast-Progressors“ [39]. Im Median schritt die Erkrankung mit einer Ausdehnung von $2,6$ mm^2/Jahr voran.



Eine vergleichbare Progressionsrate wurde auch bei Patienten der AREDS-Studie ermittelt, bei denen es im Median 2,5 Jahre (KI: 2,0–3,0 Jahre) dauerte, bis sich eine GA mit fovealer Beteiligung entwickelt hatte [40]. Allerdings kann die Progression auch noch schneller voranschreiten: So ergab eine retrospektive Analyse der Daten von 12.309 Patienten mit GA des „Intelligent Research In Sight“- (IRIS-) Registers der American Academy of Ophthalmology (AAO), dass bei Patienten mit bilateraler GA die Fovea im Mittel bereits innerhalb von 1,5 Jahren beeinträchtigt wurde [41].

In diesem Zusammenhang sei zudem erneut betont, dass die Progression der GA und der damit einhergehende Photorezeptorverlust immer irreversibel ist [1].

Abbildung 8

Natürliche Progression der GA. Im Mittel beträgt die Progressionsrate $2,6$ mm^2/Jahr . Daten nach [39]

PRAXISTIPP

Insgesamt wird vor diesem Hintergrund klar, welche Bedeutung eine rechtzeitige Detektion und Verlangsamung der Erkrankung für das Sehvermögen der Patienten mit GA hat (● **Abb. 9**): Da das Fortschreiten der GA wie beschrieben in der Regel außerhalb der Fovea beginnt, kann eine Verlangsamung der Progression der GA-Fläche um 25 bis 50 % ein Voranschreiten der Erkrankung bis hin zur Beteiligung der Fovea – und einen damit einhergehenden Verlust der zentralen Sehschärfe – um Jahre hinauszögern [19]. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Erkrankung frühzeitig entdeckt und eine Behandlung rechtzeitig eingeleitet wird (Abb. 9).

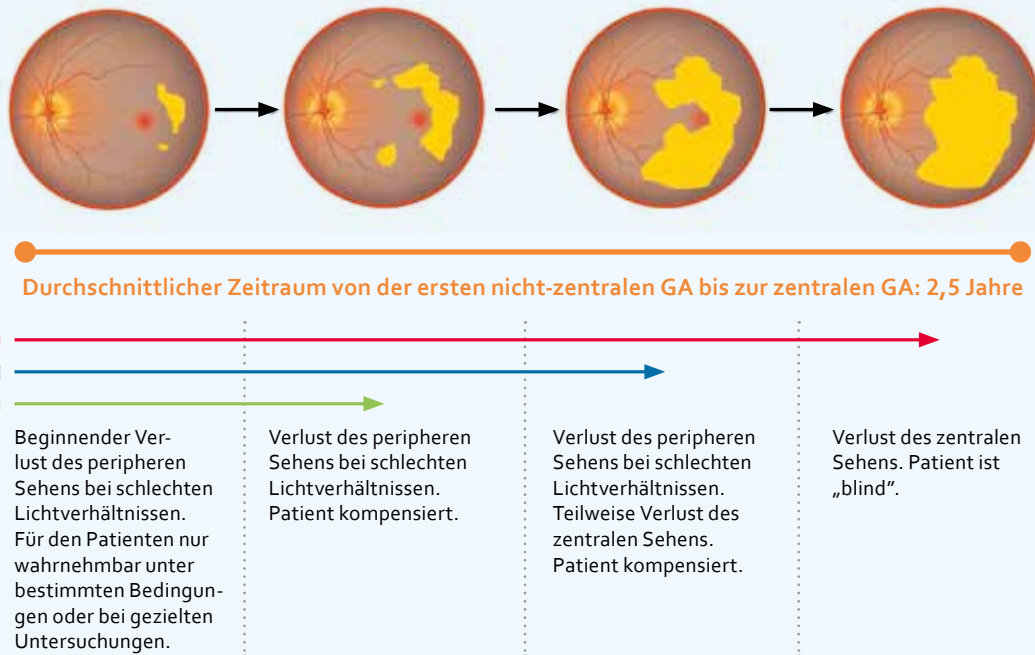


Abbildung 9

Eine Verlangsamung der Progressionsrate der GA um 25 bis 50 % kann einen Verlust der zentralen Sehschärfe um Jahre hinauszögern – sofern die Erkrankung frühzeitig entdeckt wird. Daten nach [19]

GROSSE BEDEUTUNG FÜR PATIENTEN – HOHER HANDLUNGSBEDARF

In zahlreichen Untersuchungen ist gut dokumentiert, dass die GA einen erheblichen Einfluss auf die sehkraftbezogene Lebensqualität und die Selbstständigkeit der Patienten hat und z. B. Aktivitäten des täglichen Lebens, die Fahrtüchtigkeit, die Arbeitsfähigkeit sowie soziale Aktivitäten und die psychische Gesundheit beeinträchtigt [41–44]. Die „Geographic Atrophy Insights Survey (GAINS)“, eine Marktforschungsumfrage unter 203 Patienten mit GA im Alter ab 60 Jahren, ergab, dass 68 % der Patienten eine beeinträchtigte Lesefähigkeit aufweisen (● **Abb. 10**) [46]. Ebenso viele gaben an, sich am Leben nicht mehr so erfreuen zu können wie vor der Diagnose, und über 40 % fühlen sich bei der Arbeit oder ihren Hobbys durch die GA gestört. 70 % der Patienten sind aufgrund ihres verschlechterten Sehvermögens auf Unterstützung angewiesen – allerdings tut sich über die Hälfte der Befragten schwer damit, um Hilfe zu bitten. Weiterhin ergab eine retrospektive Datenanalyse einer großen, repräsentativen Kohorte von Patienten mit bilateraler GA, dass zwei Drittel der Patienten im Median innerhalb von 1,6 Jahren fahruntüchtig werden und somit ihre Mobilität einbüßen [47]. Zudem zeigte sich, dass auch für Patienten mit zunächst nur leichteren Sehbeeinträchtigungen zum Zeitpunkt der GA-Diagnose ein hohes Risiko besteht, ihr Sehvermögen im Laufe der Zeit zu verlieren. Insgesamt bedeutet dies, dass bei GA es schon von Beginn an – also dann, wenn die Fovea in der Regel noch nicht betroffen und das zentrale Sehvermögen noch vergleichsweise unbeeinträchtigt ist – eine vorrangige Aufgabe sein muss, das Voranschreiten der Erkrankung zu verzögern, um die sehkraftbezogene Lebensqualität, die Selbstständigkeit und Mobilität der Patienten möglichst

GA beeinträchtigt Sehkraftbezogene Lebensqualität und Selbständigkeit

68 %

der Patienten mit GA haben eine beeinträchtigte Lesefähigkeit.

2 von 3

Patienten werden im Schnitt innerhalb von zwei Jahren fahrunfähig.

>40 %

der Patienten berichten, dass sie bei ihrer **Arbeit**, ihren **Hobbys** usw. **negativ beeinträchtigt** sind durch die GA.

68 %

der Patienten mit GA können sich **am Leben nicht mehr so erfreuen** wie vor der Diagnose.

70 %

der Patienten geben an, dass sie **auf die Unterstützung von anderen angewiesen sind** – aufgrund des Sehverlusts.

53 %

tun sich schwer, **um Hilfe zu bitten** und versuchen, sich mit der Erkrankung zu arrangieren.

lange zu erhalten. Entscheidend ist daher eine regelmäßige Kontrolle der Netzhaut bei Menschen in einem Alter ab 55 Jahren, um so den Übergang von den Früh-/Intermediärstadien der AMD in die fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung rechtzeitig zu detektieren und gegebenenfalls intervenieren zu können.

FAZIT

- AMD ist bei Menschen ab 55 Jahren in den westlichen Industrieländern die Hauptursache für eine hochgradige Sehbehinderung bis hin zur Erblindung.
- Im natürlichen Verlauf der AMD werden drei Stadien unterschieden: frühes, intermediäres und fortgeschrittenes Stadium.
- GA und nAMD sind unterschiedliche Manifestationen des fortgeschrittenen Stadiums mit in etwa gleicher Häufigkeit in der Bevölkerung.
- In Deutschland sind etwa 800.000 Menschen von nAMD oder GA betroffen.
- Die GA ist charakterisiert durch das Auftreten scharf abgegrenzter, atrophischer Läsionen in der äußeren Netzhaut infolge eines progredienten und irreversiblen Verlustes von Photorezeptoren, des RPE und der darunterliegenden Choriocapillaris.
- Wesentliche Risikofaktoren der AMD sind eine genetische Disposition (bis zu 70 % Risikoanteil), erhöhtes Lebensalter, Rauchen sowie Ernährungsgewohnheiten.
- Vor allem Risikoallele in Genloci des Komplementsystems stellen wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten und die Progression der AMD dar.
- Eine Überaktivierung des Komplementsystems ist an der Pathophysiologie vieler Erkrankungen, auch im Auge, entscheidend beteiligt.
- Drei wichtige Aufgaben des Komplementsystems sind direkte Lyse von Pathogenen mittels MAC, Opsonierung von Keimen/Zellen zur erleichterten Phagozytose, Verstärkung der Entzündungsreaktion (stärkster Mediator der Entzündung).
- Protein C3 ist zentrales Protein der Komplementkaskade und vielseitiger Orchestrator.
- Die Überaktivierung des Komplementsystems kann im Auge zu retinalem Zelltod führen und die Entstehung der bei GA typischen, atrophischen Areale befördern.

Abbildung 10

Beeinträchtigungen durch GA. Ergebnisse einer Marktforschung sowie einer retrospektiven, multizentrischen Analyse zur GA. Daten nach [46, 47]

- Die GA ist eine häufig bilaterale, progrediente Erkrankung; der Photorezeptorverlust ist irreversibel.
- Die natürliche Progression der GA beträgt im Median 2,6 mm²/Jahr; Progressionsraten sind allerdings individuell sehr variabel und können deutlich höher sein (bis zu 10 mm²/Jahr).
- Patienten mit bilateraler GA sind im Schnitt nach knapp zwei Jahren fahruntüchtig.
- GA beeinträchtigt die sehkraftbezogene Lebensqualität und Selbstständigkeit der Patienten.
- Die Verzögerung der Progression kann den Verlust der zentralen Sehschärfe hinauszögern.
- Regelmäßige Netzhautkontrolle ist bei Menschen ab 55 Jahren wesentlich, um den Übergang von Früh-/Intermediärstadien der AMD zum fortgeschrittenen Stadium rechtzeitig zu erfassen.

LITERATUR

1. Holz FG et al. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology* 2014;121:1079e1091
2. Klein R et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 2011;129:75–80
3. BVA und DOG. Leitlinie Nr. 21 Altersabhängige Makuladegeneration AMD; Stand Oktober 2015. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr-21-Altersabh%C3%A4ngige-Makuladegeneration-AMD-Stand-30-10-2015.pdf> (Zugriff: Mai 2023)
4. Schmitz-Valckenberg S et al. Geographische Atrophie: Differentialdiagnose, Verlauf und aktuelle Therapieansätze. *Z Prakt Augenheilkunde* 2014; 35:275–286
5. <https://www.woche-des-sehens.de/infothek/zahlen-und-fakten/augenkrankheiten-zahlen-fuer-deutschland/#c502> (Zugriff: Mai 2023)
6. WHO, World report on vision 2019, ISBN 978-92-4-151657-0. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570> (Zugriff: Mai 2023)
7. Joachim N et al.: Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement: the Three Continent AMD Consortium report. *Br J Ophthalmol* 2017;101:1185–1192
8. Schmitz-Valckenberg S et al. Geographische Atrophie: Differentialdiagnose, Verlauf und aktuelle Therapieansätze. *Z Prakt Augenheilkunde* 2014;35:275–286
9. Ferris FL 3rd et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:844–851
10. Holz FG et al. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration, Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology* 2017;124:464–478
11. Spaide RF et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology* 2020;127:616–636
12. Stahl A: The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:513–520
13. Xu L et al. Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35:176–186
14. Rahimy E. Presented at: American Academy of Ophthalmology Meeting, November 13-15, 2020. Virtual
15. Bubendorfer-Vorwerk H et. al. Prevalence of GA in Germany – an assessment derived from literature-based estimates and claims data results, Präsentation auf der DOC 2023
16. Rudnicka AR et al. Age and Gender Variations in Age-related Macular Degeneration Prevalence in Populations of European Ancestry: A Meta-analysis. *Ophthalmology* 2012;119(3):571–580
17. Fleckenstein M et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2018;125:369–390

18. Ardeljan D, Chan CC. Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging. *Prog Retin Eye Res* 2013;37:68–89
19. Boyer DS et al. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. *Retina* 2017;37:819–835
20. Ersoy L et al. Genetic and environmental risk factors for age-related macular degeneration in persons 90 years and older. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1842–1847
21. Seddon JM et al. The US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration Relative Roles of Genetic and Environmental Influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123:321–327
22. Strunz T et al. A transcriptome-wide association study based on 27 tissues identifies 106 genes potentially relevant for disease pathology in age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2020;10:1584
23. Seddon JM et al. Prediction Model for Prevalence and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration Based on Genetic, Demographic, and Environmental Variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 2044–2053
24. Kirschfink M. Komplementsystem und Komplementdefekte. In Pädiatrie. F. Hoffmann et al. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014
25. Kolev M et al. Complement – tapping into new sites and effector systems. *Nat Rev Immunol* 2014;14:811–820
26. Merle NS et al. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol* 2015;6:257
27. Zelek WM et al. Compendium of current complement therapeutics. *Mol Immunol* 2019;114:341–352
28. Ren L, Danias J. A role for complement in glaucoma? *Adv Exp Med Biol* 2010;703:95–10
29. Jha P et al. The role of complement system in ocular diseases including uveitis and macular degeneration. *Mol Immunol* 2007;44:3901–3908
30. Ricklin D, et al. Complement component C3 – The “Swiss Army Knife” of innate immunity and host defense. *Immunol Rev* 2016;274(1):33–58
31. Mastellos DC et al. Complement C3-Targeted Therapy: Replacing Long-Held Assertions with Evidence-Based Discovery. *Trends Immunol* 2017;38:383–394
32. Park DH et al. The Challenges and Promise of Complement Therapeutics for Ocular Diseases. *Front Immunol* 2019;10:1007
33. Katschke KJ et al. Classical and alternative complement activation on photoreceptor outer segments drives monocyte-dependent retinal atrophy. *Sci Rep* 2018; 8:7348
34. Yates JRW et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357:553–561
35. Smailhodzic D et al. Risk alleles in CFH and ARMS2 are independently associated with systemic complement activation in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:339–346
36. Sparrow JR et al. Understanding RPE lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54: 8325–8326
37. Sadda SR et al. Clinical Endpoints for the Study of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2016;36:1806–1822
38. Lindner M et al. Directional kinetics of geographic atrophy progression in age-related macular degeneration with foveal sparing. *Ophthalmology* 2015;122:1356–1365
39. Sunness JS et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology* 2007;114:271–227
40. Lindblad AS et al. Change in Area of Geographic Atrophy in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report Number 26. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1168–1174
41. Rahimy E et al. Progression of Geographic Atrophy: Retrospective Analysis of Patients from the IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight). *Ophthalmol Sci* 2023;19; 3(4):100318
42. Künzel SH et al. Determinants of Quality of Life in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61:63
43. Leys A et al. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: results from the VISION study. *Eye (Lond)* 2008;22(6):792–798
44. Singh R et al. Patient-, Caregiver-, and Eye Care Professional-reported Burden of Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmic Clinical Trials* 2019;2:1–6

45. Sarda SP et al. Humanistic and Economic Burden of Geographic Atrophy: A Systematic Literature Review. Clin Ophthalmol 2021;15:4629–4644
46. Data on File. Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2022
47. Chakravarthy U et al. Characterizing Disease Burden and Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2018;125:842–849

Referent

Internationale Innovative Ophthalmochirurgie (I.I.O.) GbR
c/o MVZ Oberkassel Makula-Netzhaut-Zentrum
Leitung Prof. Dr. med H. Kaymak
Theo-Champion-Straße 1
40549 Düsseldorf-Oberkassel

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Apellis Germany GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: Zorica Nastasic – istockphoto.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? In welchem Umfang ist die AMD für hochgradige Sehbehinderung und Erblindung in Deutschland verantwortlich?

- Eine AMD führt grundsätzlich nicht zur Erblindung.
- Die AMD ist Hauptursache für schwere Sehbehinderung bis zur Erblindung, wobei 35 % der Erblindungen durch GA hervorgerufen werden.
- Der Anteil der durch AMD verursachten Sehbehinderungen ist in den letzten Jahren gesunken.
- Bereits im Frühstadium führt die Erkrankung zu Sehbehinderung und Erblindung.
- Die AMD ist Hauptursache für schwere Sehbehinderung und Erblindung, wobei 80 % der Erblindungen durch GA hervorgerufen werden.

? In welche Stadien wird die AMD eingeteilt?

- Fokales Frühstadium und panretinales Spätstadium
- Präproliferatives, proliferatives und atrophes Stadium
- Frühes und intermediäres Stadium sowie fortgeschrittenes Stadium mit den beiden Manifestationen GA und nAMD
- Trockenes und feuchtes Stadium
- Neurodegenerative Frühform und vernarbende Spätform

? Wie häufig kommen die beiden Manifestationen des AMD-Spätstadiums in Deutschland vor?

- 7 Millionen Menschen sind von AMD-Spätstadien betroffen, je zur Hälfte nAMD und GA.
- 800.000 Menschen sind von AMD-Spätstadien betroffen; je zur Hälfte nAMD und GA.
- 400.000 Menschen sind von AMD-Spätstadien betroffen, davon ein Drittel nAMD und zwei Drittel GA.
- Bei 85 % der Patienten mit AMD liegt eine GA vor, bei 15 % eine nAMD.
- Je eine Million Menschen leidet an nAMD und GA.

? Welche Aussage zur Prävalenz der AMD ist korrekt?

- Fast 11 % der Menschen von 45 bis 59 Jahren sind von AMD betroffen, mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz.
- Die Prävalenz korreliert negativ mit dem Alter; 52 % der Menschen von 20 bis 30 Jahren betroffen.
- Die Prävalenz der AMD hat innerhalb der letzten fünf Jahre abgenommen.
- Visusbedrohende Stadien der AMD treten erst ab einem Alter von 70 Jahren auf.
- Die Prävalenz der AMD ist altersunabhängig.

? Ab welchem Alter werden laut Leitlinie „AMD“-Kontrollen der Makula empfohlen?

- Ab 35 Jahren
- Ab 45 Jahren
- Ab 55 Jahren
- Ab 65 Jahren
- Ab 75 Jahren

? Was sind die wesentlichen Risikofaktoren für Auftreten und Progression einer AMD?

- Vorausgegangene Augenoperation (Risikoanteil bis zu 50 %), erhöhter Augeninnendruck
- Bluthochdruck, Geschlecht, Diabetes
- Ethnische Herkunft, hoher Refraktionsfehler
- Genetische Disposition (bis zu 70 % Risikoanteil), Alter, Rauchen und Ernährungsgewohnheiten
- Alkoholkonsum, Antidepressiva, Bewegungsmangel

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zum Komplementsystem ist falsch?

- Einzige Aufgabe des Komplementsystems ist eine lytische Abwehr von Pathogenen.
- Das Komplementsystem ist ein komplexes Immunüberwachungssystem mit Protein C3 als wichtigem Orchestrator.
- Eine Überaktivierung des Komplementsystems kann im Auge zu retinalem Zelltod führen und die Entstehung der bei GA typischen, atrophen Areale befördern.
- Das Komplementsystem erfüllt drei wichtige Aufgaben: direkte Lyse von Pathogenen (MAC), Opsonierung von Keimen/Zellen, Verstärkung der Entzündungsreaktion.
- Das Komplementsystem besteht aus etwa 50 Proteinen, die kaskadenartig aktiviert werden.

? Welche Aussage zur GA ist falsch?

- Die GA zeichnet sich aus durch das Auftreten scharf abgegrenzter, atrophischer Läsionen infolge eines Verlustes von Photorezeptoren, des RPE und Choriocapillaris.
- Die Erkrankung tritt häufig bilateral auf.
- Die Erkrankung verläuft progredient; der Photorezeptorverlust ist irreversibel.
- Patienten mit bilateraler GA sind im Schnitt knapp zwei Jahre nach initialer Diagnose fahruntüchtig.
- GA führt aufgrund seiner sehr langsamen Progression nur vereinzelt zur Erblindung.

? Welche Aussage zum natürlichen Verlauf der GA ist falsch?

- Die GA beginnt meist parafoveal und breitet sich ausschließlich in die Peripherie aus.
- Die GA beginnt meist parafoveal und breitet sich im Mittel mit einer Progressionsrate von $2,6 \text{ mm}^2/\text{Jahr}$ aus.
- Bei Patienten mit GA der AREDS-Studie dauerte es im Median 2,5 Jahre, bis die Fovea betroffen war.
- Progressionsraten sind individuell sehr unterschiedlich und schwanken von $\leq 0,8 \text{ mm}^2/\text{Jahr}$ bis $10,2 \text{ mm}^2/\text{Jahr}$.
- Bei Patienten mit bilateraler GA war die Fovea im Mittel nach 1,5 Jahren betroffen.

? Bei welchen Netzhauterkrankungen kann es ebenfalls zur Ausbildung scharf abgegrenzter atrophischer Areale kommen?

- Nur bei „late onset“ Netzhauterkrankungen
- Nur bei „late onset“ Makuladystrophien (z. B. Morbus Stargardt)
- Nur bei plakoider Makuladegeneration
- Nur im Zuge schwerer Perfusionsstörungen
- Alle Antworten sind richtig.