

Współczesne metody leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Contemporary treatment methods in neovascular type of age related macular degeneration

Paulina Renke, Piotr Chaniecki

Kliniczny Oddział Okulistyczny 5. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką SP ZOZ w Krakowie;
kierownik: kmdr por. lek. Piotr Chaniecki

Streszczenie. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) to choroba degeneracyjna siatkówki centralnej, która doprowadza do poważnego pogorszenia ostrości wzroku. Patogeneza choroby nie jest do końca poznana – przyjmuje się, że jest wieloczynnikowa. AMD występuje w dwóch postaciach klinicznych: suchej (postać zaniku geograficznego i/lub druzów) oraz wysiękowej (postać podsiatkówkowej błony neowaskularnej). Obecnie prowadzone są liczne badania nad rozwojem skutecznego leczenia wysiękowej postaci AMD. Złotym standardem leczenia wysiękowej postaci AMD jest podawanie doszkliskowe leków antyangiogennych. Opracowywane są leki, które byłyby podawane w postaci implantu i umożliwiłyby długotrwałe uwalnianie substancji czynnej, co ograniczyłoby potrzebę częstych interwencji zabiegowych. Trwają prace nad analizą zaburzonych szlaków metabolicznych i genów modulujących progres choroby w AMD oraz dostosowywaniem terapii do zaburzonych procesów. Próby leczenia wysiękowej postaci AMD nie ograniczają się do iniekcji preparatów do ciała szklistego. Poszukiwania nowej, skutecznej metody leczenia koncentrują się również wokół terapii zabiegowych, laserowych i operacyjnych.

Słowa kluczowe: AMD, plamka żółta, nowe metody leczenia, iniekcje doszkliskowe

Abstract. Age-related macular degeneration (AMD) is a degenerative disease of the central retina, which leads to a serious reduction in visual acuity. The pathogenesis of the disease is not fully understood, and assumed to be multifactorial. AMD occurs in two clinical types: nonexudative, dry form (geographic atrophy and/or drusen) and exudative, wet form (subretinal neovascular membrane). Currently, numerous studies are conducted on the development of effective treatment of neovascular AMD. The gold standard for the treatment of the wet AMD is intravitreal administration of anti-angiogenic drugs. Drugs are being developed that could be given in the form of implant and enable sustained release of the active substance, therefore reducing the need for frequent interventions. Ongoing studies on the analysis of disturbed metabolic pathways and genes that modulate progression of the disease would enable implementation of the targeted therapy. Attempts to treat the exudative form of AMD are not limited to injectable medications applied to the vitreous body. A search for a new, effective form of treatment is also focused at the surgical and laser intervention possibilities.

Key words: AMD, macula, new methods of treatment, intravitreal injections

Nadesłano: 2.11.2016. Przyjęto do druku: 13.03.2017

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2017; 95 (2): 208–211

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Paulina Renke
Kliniczny Oddział Okulistyczny 5. Wojskowego Szpitala
Klinicznego z Polikliniką SP ZOZ
ul. Wrocławska 1-3, 30-901 Kraków
e-mail: paulinarenke@wp.pl

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age-related macular degeneration* – AMD) to choroba degeneracyjna siatkówki centralnej, która doprowadza do poważnego pogorszenia ostrości wzroku. Patogeneza choroby nie jest do końca poznana, przyjmuje się, że jest wieloczynnikowa. AMD występuje w dwóch postaciach klinicznych: suchej (postać zaniku geograficznego i/lub

druzów) oraz wysiękowej (postać podsiatkówkowej błony neowaskularnej [ryc.]) [1].

W obrazie choroby można obserwować zmiany w obrębie fotoreceptorów, nabłonka barwnikowego siatkówki (*retinal pigment epithelium* – RPE), błony Brucha i w warstwie choriokapilarów [2]. Na rozwój i przebieg choroby mają wpływ czynniki genetyczne, środowiskowe,



Rycina 1. Fotografia dna oka. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem, postać wysiękowa.

Figure 1. Fundus photo. Age-related macular degeneration – exudative form.

funkcjonalne i metaboliczne oraz ich wzajemne interakcje. Do rozwoju AMD przyczyniają się cztery procesy zachodzące w siatkówce: lipofuscynogeneza, druzogeneza, proces zapalny i neowaskularyzacja [3]. Czynniki ryzyka rozwoju AMD to:

- wiek – w grupie wiekowej 55–64 lata ryzyko zachorowania wynosi 0,1%, po 75. roku życia zwiększa się do 7%,
- płeć – u osób po 75. roku życia częściej z powodu AMD chorują kobiety,
- rasa – częściej występuje u osób rasy białej (chorobowość utrzymuje się na poziomie 0,5–1,9%) niż u rasy czarnej (0,4–0,6%), u rasy żółtej wynosi 0,87%,
- czynniki genetyczne – zwiększona częstość występowania starczego zwyródnienia plamki u członków rodziny osoby chorej; wyodrębniono geny, które odpowiadają za część genetycznej predyspozycji do choroby, i potwierdzono rolę dopełniacza w patogenezie AMD,
- kolor tęczówek (częściej chorują osoby o jasnych, niebieskich tęczówkach),
- wada refrakcji (częstsze występowanie AMD u osób z nadwzrocznością),
- palenie tytoniu – większość badań potwierdza zwiększoną częstość występowania AMD u palaczy,
- nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, miażdżyca mają wpływ na rozwój AMD, zwłaszcza postaci zaawansowanych,
- promieniowanie ultrafioletowe, światło widzialne – nadmierna ekspozycja na światło wpływa niekorzystnie na rozwój AMD.

Obecność AMD w jednym oku stanowi ryzyko pojawienia się zmian w drugim oku (ryzyko określane jest

dla postaci wysiękowej na 26–42%, a dla postaci suchej na 25% w ciągu 5 lat) [4].

Obecnie prowadzone są liczne badania zmierzające do opracowania skutecznego leczenia wysiękowej postaci AMD. Złotym standardem leczenia tej postaci AMD jest podawanie dożłknięte leków antyangiogennych. Opracowywane są leki, które miałyby być podawane w postaci implantu i umożliwiłyby długotrwałe uwalnianie substancji czynnej, co ograniczyłoby potrzebę częstych interwencji zabiegowych. Trwają prace nad analizą zaburzonych szlaków metabolicznych i genów modulujących progres choroby w AMD oraz dostosowywaniem terapii do zaburzonych procesów. Terapie genowe na obecnym poziomie badań klinicznych stają się wysoce prawdopodobnym kierunkiem leczenia wysiękowej postaci AMD [5].

Obecnie w terapii wysiękowej postaci AMD stosuje się iniekcje dożłknięte leków hamujących angiogenezę. Leki te są inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (anty-VEGF). VEGF (*vascular endothelial growth factor*) to rodzina 7 białek, wśród których wyróżnia się 6 rodzajów (od A do E) oraz czynniki wzrostu łożyska (PlGF-1, PlGF-2). Za najważniejszy mediator angiogenezy uznaje się czynnik VEGF-A. VEGF jest białkiem odpowiedzialnym za powstawanie nowych naczyń, zwiększa ich przepuszczalność i nasila odpowiedź zapalną [6]. Wydaje się, że najważniejszą rolę w regulacji jego stężenia w gałce ocznej odgrywają komórki nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) [7,8].

Terapia anty-VEGF-A jest wielkim sukcesem terapeutycznym okulistyki. Wprawdzie poprawę ostrości widzenia uzyskuje się u nielicznych chorych, ale u wielu pacjentów z postacią wysiękową AMD udało się powstrzymać jej pogorszenie [7].

Pierwszym wprowadzonym lekiem, zatwierdzonym przez FDA w 2004 roku, był pegaptanib sodu (Macugen), podawany w iniekcjach dożłkniętych w dawce 0,3 mg co 6 tygodni do zmienionego chorobowo oka. Pegaptanib jest zmodyfikowanym pegylovanym oligonukleotydem, który wiąże się wybiórczo i silnie z pozakomórkową formą śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF165), hamując jego aktywność [8]. Kolejnym lekiem, jednym z najczęściej stosowanych na świecie, jest bewacizumab (Avastin). Bezpieczeństwo stosowania bewacizumabu budzi wiele kontrowersji. To rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne produkowane z użyciem technologii DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Schemat podawania to 1,25 mg bewacizumabu w iniekcjach dożłkniętych do zmienionego chorobowo oka. Leczenie rozpoczyna się zwykle od serii 3 zastrzyków w odstępie 4–6 tygodni (dawka wysycająca). Następnie terapię dożłkniętą kontynuuje się w zależności od stanu miejscowego [9,10].

Rok później na rynek amerykański wprowadzono ranibizumab (Lucentis). To fragment przeciwciała

monoklonalnego wytwarzanego w komórkach *Escherichia coli* za pomocą technologii rekombinacji DNA. Stosowany jest w dawce 0,5 mg w iniekcjach doszkliskowych do zmienionego chorobowo oka. Leczenie rozpoczyna się zwykle od wykonania serii 3 zastrzyków w odstępie 4–6 tygodni (dawka wysycająca). Następnie terapię doszkliskową kontynuuje się w zależności od stanu miejscowego [11,12].

W 2011 roku FDA zarejestrowała w leczeniu wysiękowej postaci AMD aflibercept (Eylea), który jest rekombinowaną chimeryczną cząsteczką zawierającą zewnątrzkomórkowe elementy wiążące receptorów VEGF 1 i 2, połączone z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G. Jego działanie antagonistyczne w stosunku do VEGF jest oparte na wychwytywaniu krążących cząstek tego czynnika. Efektem leczenia jest zahamowanie zmian neowaskularnych, resorpcja płynu śródsiatkówkowego i podsiatkówkowego, zmniejszenie grubości siatkówki oraz poprawa widzenia centralnego. Podawany jest w iniekcjach doszkliskowych w dawce 2 mg do zmienionego chorobowo oka w serii 3 zastrzyków w odstępie miesiąca (dawka wysycająca), następnie co 2 miesiące w pierwszym roku terapii [13].

Schemat leczenia będący standardem rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Okulistyczne obejmuje podawanie pierwszych trzech iniekcji w odstępie jednego miesiąca, następnie kolejne iniekcje podawane są w odstępie dwóch miesięcy [14].

Istnieje grupa pacjentów, u których mimo stosowanego powyższego schematu leczenia obserwowany jest utrzymujący się obrzęk siatkówki. W tej grupie pacjentów planuje się okołogałkowe iniekcje leków steroidowych w celu zmniejszenia komponenty zapalnej schorzenia [15,16].

Triamcynolon działa przeciwzapalnie i angiostatycznie. Badania wykazały, że hamuje napływ leukotrienów i prostaglandyn, które jako mediatory zapalenia biorą udział w patogenezie powstawania obrzęku płamki. Steroidy blokują także wydzielanie VEGF i wzmacniają barierę krew–siatkówka. Efektem tego jest zmniejszenie obrzęku siatkówki centralnej. Podawany jest w iniekcjach doszkliskowych lub pod torebkę Tenona w dawce 4–25 mg [17].

Deksametazon (Ozurdex) jest kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym i przeciwobrzękowym; zmniejsza odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Lek podawany jest w postaci implantu, z którego stopniowo uwalniany jest deksametazon (0,7 mg), po podaniu do komory ciała szklistego [18].

Implanty do ciała szklistego, z powodu mniejszych powikłań ogólnoustrojowych i lepszej kontroli choroby, mogą okazać się obiecującą terapią w leczeniu wysiękowej postaci AMD.

Trwają poszukiwania nowych leków do leczenia wysiękowej postaci AMD, o całkiem różnych mechanizmach działania. Nowe terapie mają na celu zwiększenie skuteczności działania i bezpieczeństwa stosowania za pośrednictwem nowych mechanizmów działania [5]. Obecnie badane są następujące substancje: pazopanib (silny, działający wielokierunkowo inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu nabłonka [VEGFR] -1, -2 i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu [PDGFR] – i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych [c-KIT]), bewasiranib, E10030, *anti tyrosine kinase*, *anti receptor kinase*, watalanib, sirolimus, wolocyksymab, *anti-nicotine agents*, jednak w dotychczasowych badaniach klinicznych nie dowiedziono skuteczności w zahamowywaniu progresji choroby [19].

Próby leczenia wysiękowej postaci AMD nie ograniczają się do iniekcji preparatów do ciała szklistego. Poszukiwania nowej skutecznej metody leczenia koncentrują się również wokół terapii zabiegowych, laserowych i operacyjnych.

Powszechnie stosowanym leczeniem jest celowana terapia fotodynamiczna za pomocą lasera PDT oraz werteoporfiny jako substancji fotouczulającej. Zabieg polega na dożylnym podaniu leku, a następnie aplikacji laserem impulsów światła w zmienioną chorobowo okolicę siatkówki. Laser uaktywnia działanie leku w zmienionych naczyniach błony neowaskularnej, powodując ich selektywną okluzję. W odróżnieniu od fotokoagulacji laserowej, termicznej, nie niszczy on pozostałych tkanek siatkówki. Istnieją dowody, że terapia ta wyhamowuje progresję choroby i stabilizuje ostrość wzroku na wiele lat, nie jest jednak rekomendowana jako leczenie pierwszego rzutu w AMD [20].

Fotokoagulacja laserowa w leczeniu wysiękowej postaci AMD ma szereg ograniczeń. Stosowana jest do niszczenia nowo powstałych naczyń błony neowaskularnej jedynie pozadołkowo. Obecnie stanowi rzadko wykorzystywaną alternatywę leczenia [21].

Badano wpływ leczniczy radioterapii i brachyterapii. W monoterapii radioterapia nie przyniosła istotnych korzyści funkcjonalnych w leczeniu wysiękowej postaci AMD, jaką szansą może być jednak brachyterapia epimakularna [22]. Metoda ta pozwoliłaby wykorzystać ograniczoną witrektomię i źródło emitujące promieniowanie beta – na obszar płamki. Obecnie trwają badania TheraSight™ Ocular Brachytherapy System [23]. Wytyczne PTO nie zalecają stosowania radioterapii ani zabiegów chirurgicznych, nie są więc one stosowane w codziennej praktyce klinicznej.

Operacyjne leczenie AMD związane jest z próbami usuwania błony neowaskularnej lub krwotoku podsiatkówkowego, przemieszczaniem płamki oraz przeszczepianiem komórek nabłonka barwnikowego i komórek macierzystych.

Chirurgiczne usunięcie podsiatkówkowych błon neowaskularnych jako metoda leczenia AMD było stosowane jako postępowanie alternatywne do leczenia laserowego [24]. Chirurgia podplamkowa wymaga wykonania PPV (witrektomii przez *pars plana*) i retinotomii w celu uzyskania dostępu do przestrzeni podsiatkówkowej. Następnie instrumentalnie usuwa się błonę neowaskularną wraz z tkanką bliznowatą i ewentualnie krwotokiem podsiatkówkowym [25].

Przemieszczenie plamki jest innym zabiegiem chirurgicznym wykonywanym w AMD. Translokację plamki można wykonać po częściowym lub całkowitym przemieszczeniu siatkówki po retinotomii okężnej – 360 stopni. Po zabiegach tego typu obserwuje się liczne powikłania, obejmujące odwarstwienia i przedarcia siatkówki, otwory plamki, pomarszczenie plamki oraz krwotok wewnątrzgałkowy. Ponadto przemieszczenie plamki po retinotomii 360 stopni wiąże się z koniecznością ustawienia głowy w pozycji skośnej, co koryguje się w następnych etapach zabiegami przesunięcia przyczepów mięśni zewnętrznoząłkowych [26].

W zwyrodnieniach starczych plamki, w których poza błoną neowaskularną współwystępuje zniszczenie nabłonka barwnikowego, podejmuje się próby przeszczepienia jego komórek [27].

Źródłem komórek nabłonka barwnikowego może być egzogenny płodowy RPE albo autologiczny RPE z okolicy tęczówki [28] lub obwodowych rejonów siatkówki [29]. W ubiegłym roku w Moorfields Eye Hospital w Londynie przeprowadzono innowacyjną operację z wykorzystaniem komórek macierzystych. Zabieg polegał na zastąpieniu chorych komórek siatkówkowego nabłonka barwnikowego nowymi komórkami wyhodowanymi w laboratorium z komórek macierzystych [30].

W leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem istnieją wytyczne standardy postępowania, nadal trwają jednak badania nad nowymi metodami terapeutycznymi, co daje nadzieję na przyszłość dla wielu chorych.

Piśmiennictwo

- Kański J, Bowling B. Okulistyka kliniczna. Wrocław 2013: 583–633
- Algvere PV, Seregard S. Drusen maculopathy: a risk factor for AMD. Can we prevent visual loss? *Acta Ophthalmol Scand*, 2003; 81: 427–429
- Ehrt O, Scheider A, Gundisch O, et al. Chirurgische Entfernung subfovealer chorioidaler Neovascularisationen bei AMD. *Ophthalmol*, 1999; 96: 421–427
- Klein R, Peto T, Bird A, et al. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2004; 137: 486–495
- Caputo M, Zirpoli H, Di Benedetto R, et al. Perspectives of choroidal neovascularization therapy. *Curr Drug Targets*, 2011; 12: 234–242
- Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev*, 2004; 56: 549–580
- Kaczmarek R. Nowe możliwości leczenia wysiękowej postaci AMD. Przełom czy kontynuacja? *Przegl Okul*, 2012; 1: 1–2
- Ng EW, Shima DT, Calias P, et al. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov*, 2006; 5 (2): 123–132
- Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci*, 2001; 114: 853–865
- Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Przewodnik postępowania na podstawie The Royal College of Ophthalmology 2015. Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2015 r.
- Gębka A. Ranibizumab i bewacyzumab w leczeniu wysiękowej postaci AMD. *Przegl Okul*, 2012; 3: 11–12
- Eandi CM, Alovivi C, De Sanctis U, et al. Treatment for neovascular age related macular degeneration: The state of the art. *Eur J Pharmacol*, 2016; 2999: 30 113–30 113
- Eylea – Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa; European Medicines Agency Science Medicines Health. EMA/677 928/2015 EMEA/H/C/002 392, London, United Kingdom, 2015 r.
- Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego. Wytyczne Leczenia Wysiękowej Postaci Zwyrodnienia Plamki Związanego z Wiekiem 2014 r.
- Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2006; 113: 14–22
- Koch R, Schmidt M, Gebauer S, et al. Intravitreal treatment in patients with exudative age-related macular degeneration and visual acuity ≤ 0.05 . *BMC Ophthalmol*, 2015; 15: 138
- Chieh JJ, Roth DB, Liu M, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic macular edema. *Retina*, 2005; 25: 828–3
- Calvo P, Ferreras A, Al Adel F, et al. Dexamethasone intravitreal implant as adjunct therapy for patients with wet age-related macular degeneration with incomplete response to ranibizumab. *Br J Ophthalmol*, 2015; 99: 723–726
- Nascimento J, Silva R, Teixeira S. AMD Future Perspectives: New promising drugs, AMD Book, 1st Edition June 2010, Lisbon, Portugal
- Krawczyk-Kupka A, Bugaj AM, Potempa M, et al. Vascular-targeted photodynamic therapy in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: Clinical perspectives. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2015; 12: 161–175
- Cousins SW, Bearely S, Reinoso MA, et al. Dynamic indocyanine green angiography-guided focal thermal laser treatment of fibrotic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008; 246: 1677–1683
- Mendez CA, Ehlers JP. Radiation therapy: age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol*, 2013; 52: 75–84
- Safety Study for Treatment of Wet Macular Degeneration Using the TheraSight (TM) Ocular Brachytherapy System. Clinical trial accessed in 28 March 2010
- Eckhardt C. Chirurgische Entfernung von submacularen Neovascularisationsmembranen. *Ophthalm*, 1996; 93: 688–693
- Walter P. Chirurgische Verfahren zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalm*, 2002; 99: 150–155
- Pecold K. Chirurgische metody leczenia starczego zwyrodnienia plamki. *Okulistyka*, 2012; 2: 1–2
- Algvere PV, Berling L, Gouras P, et al. Transplantation of RPE in age-related macular degeneration. Observations in disciform lesions and dry PPE atrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1997; 235: 149–158
- Rezai KA, Kohen L, Wiedemann P, et al. Iris pigment epithelium transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalm*, 1997; 235: 258–262
- MacLaren RE, Uppal GS, Balaggan KS, et al. Autologous transplantation of the retinal pigment epithelium and choroid in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2007; 114: 561–570
- Production of iPSC Derived RPE Cells for Transplantation in AMD. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02 464 956, Verified May 2015 by Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust