

VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE

MUDr. Jan Studnička, Ph.D.

Oční klinika LF a FN UK, Hradec Králové

Věkem podmíněná makulární degenerace je nejčastější příčinou výrazného zhoršení zraku u lidí starších 55 let ve vyspělých průmyslových zemích. Vyskytuje se ve dvou variantách, suché a vlhké formě. Přestože se vlhká forma vyvine jen u 10–20 % nemocných, je v 80–90 % příčinou praktické slepoty při tomto onemocnění. Základními příznaky onemocnění je zhoršení zrakové ostrosti, zhoršení kvality obrazu a centrální skotom. Onemocnění je v současné době léčitelné se stabilizací stavu v 70–90 % a s možností zlepšení zraku až v 30 %. Důležitou součástí léčby je prevence rizikových faktorů (kouření, sluneční záření, strava s nadbytkem tuků).

Klíčová slova: věkem podmíněná makulární degenerace, choroidální neovaskularizace, retinální pigmentový epitel.

AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Age-related macular degeneration is the most frequent cause of severe visual loss in people older than 55 years in industrial countries. The disease has two variants, dry and wet forms. The wet form develops only in 10–20 %, but without treatment causes in 80–90 % practical blindness. Symptoms of the disease are visual impairment, metamorphopsias and central visual field defect. Actual therapy stabilize the disease in 70–90 % of patients and in 30 % of patients even improves their visual functions. The important part of treatment is prevention of risk factors (smoking, insolation, higher intake of specific types of fat...).

Key words: age-related macular degeneration, choroidal neovascularisation, retinal pigment epithelium.

Interní Med. 2008; 10 (5): 240–244

Věkem podmíněná makulární degenerace sítnice (VPMD) je degenerativní onemocnění sítnice s maximem změn v její centrální části. Je nejčastější příčinou praktické slepoty populace starší 55 let ve vyspělých zemích. Její prevalence stoupá s věkem, ve věku 65–74 let se vyskytuje v 10 %, u osob starších 75 let až v 25 % populace (7). Podle evropské oční studie EUREYE má 51 % populace starší 65 let příznaky věkem podmíněné makulopatie, 3,3 % populace starší 65 let trpí pokročilou věkem podmíněnou makulární degenerací. U většiny pacientů je přítomna pomalu se rozvíjející „suchá“ atrofická forma VPMD, ale asi v 10–20 % se vyvine rychle progresující „vlhká“ forma s neovaskulární choroidální membránou, která je v 80–90 % příčinou legální slepoty při VPMD (7) (obrázky 1, 2).

Primární změny při vzniku VPMD se týkají Bruchovy membrány (BM), retinálního pigmentového epitelu (RPE) a choriokapilaris. Pokles fagocytózy na fotoreceptorových membránách vede k ukládání

lipofuscinu do Bruchovy membrány a tvorbě drúz. Další změnou je degenerace RPE, která způsobí úbytek fotoreceptorů v makule. Změny v BM mají za následek tvorbu trhlín, kterými prorůstají novotvořené cévy z choriokapilaris a které se šíří pod RPE nebo pronikají RPE a vrůstají mezi RPE a neuroretinu. Tyto subretinální choroidální neovaskulární membrány způsobí odchlípení RPE nebo neuroretiny při exsudaci serosanguinózní tekutiny, subretinální a nebo intraretinální krvácení či fibrovaskulární, disciformní jizvení (obrázky 3, 4).

Příčina uvedených změn není stále zcela objasněna, zřejmě pro multifaktoriální charakter onemocnění. Rizikovým faktorem pro výskyt onemocnění je věk, pohlaví (podle Beaver Dam Eye Study jsou ženy postiženy rozvojem neovaskulární membrány u VPMD dvakrát častěji než muži), dále genetické předpoklady, rasa (bílá populace má častěji výrazné zhoršení zraku z výskytu neovaskulární membrány než pacienti tmavé pleti či hispánské populace), kardiovaskulární

onemocnění, kouření, UV záření a dieta s nadbytkem tuků. V rámci francouzské epidemiologické studie POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age) bylo prokázáno, že u kuřáků, kteří vykouří 40 krabiček cigaret a více za rok, je riziko vzniku VPMD pětinašobně vyšší. V některých rodinách s vyšším výskytem VPMD byla zjištěna mutace genu ABCR, která se vyskytuje u pacientů se Stargardtovou chorobou. Studie AREDS (Age-Related Diseases Study) prokázala statisticky signifikantně vyšší mortalitu u pacientů s VPMD v souvislosti s vyšším výskytem kardiovaskulárních

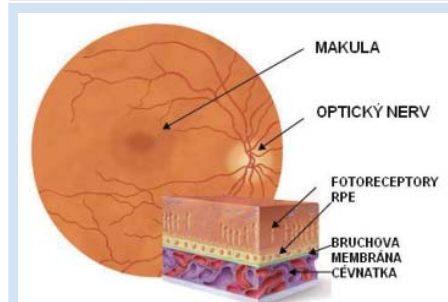
Obrázek 1. Suchá forma VPMD



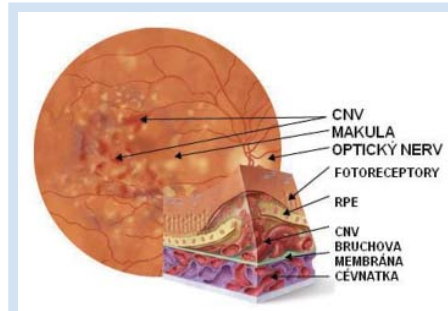
Obrázek 2. Vlhká forma VPMD



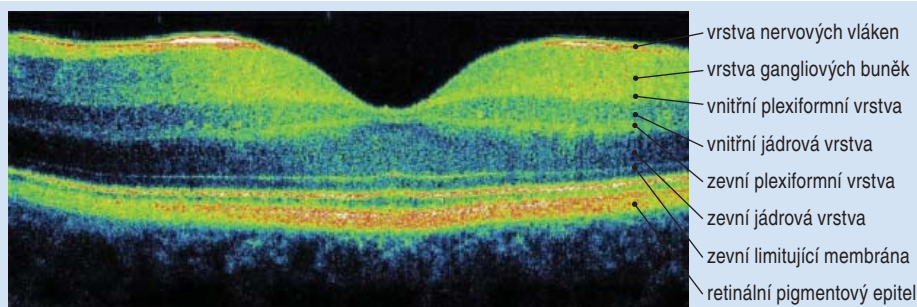
Obrázek 3. Fyziologický nálezní na sítnici



Obrázek 4. Vlhká forma VPMD



Obrázek 5. OCT normální sítnice



onemocnění. Podle Beaver Dam Eye Study mají osoby konzumující zvýšené množství cholesterolu 60% zvýšení rizika vzniku VPMD.

Pacienti s lehkou formou VPMD při zhoršení zrakové ostrosti v rozmezí 1,0–0,5 udávají zhoršení kvality života o 17%. Podobné snížení kvality života pociťují lidé se středně těžkou anginou pectoris (AP) nebo HIV pozitivní jedinci. Pacienti se středně těžkou formou se zhoršením zrakové ostrosti v rozmezí 0,4–0,2 udávají snížení kvality života o 40%. Obdobné snížení udávají permanentně dialyzovaní nebo pacienti s těžkou AP. Nemocní s velmi těžkou formou při zhoršení zrakové ostrosti pod 0,05 udávají snížení kvality života o 63%. Podobně se cítí lidé s pokročilou rakovinou prostaty nebo ti, kteří jsou po cévní mozkové příhodě upoutáni na lůžko a vyžadují trvalou sesterskou péči (3).

Onemocnění se projevuje příznaky postižení centrální krajiny sítnice. Přestože je postiženo pouze 5% z celkové plochy sítnice, pokles centrální zrakové ostrosti má za následek obtížné rozlišování tváří, nemožnost řízení motorového vozidla, sledování televize či nemožnost vykonávat činnosti vyžadující rozlišování detailu (psaní, čtení, ruční práce atd.). V případě vlhké formy se přidává pokrivení linií až centrální skotomy. Zvyšuje se citlivost k oslnění, snižuje se kontrastní citlivost a schopnost rozlišení barev. U většiny pacientů zůstává periferní vidění zachováno i v konečných fázích onemocnění, takže nezpůsobí úplnou slepotu.

V klinickém obrazu se u suché formy VPMD setkáváme s přítomností změn na úrovni RPE a Bruchovy membrány, které jsou charakterizovány přesuny a dysgrupacemi pigmentu, atrofií RPE a ukládáním odpadního materiálu metabolismu sítnice ve formě tvrdých a měkkých drúz, které mohou v konečných stádiích splývat a být příčinou drúzovitého odchlípení RPE s možným prorůstáním novotvořených cév cévnatky přes Bruchovu membránu a přechodem ve vlhkou formu VPMD s přítomnou choroidální neovaskularizací (CNV). Její přítomnost se projevuje krvácením pod sítnici, do sítnice a v komplikovaných případech i do sklivcové dutiny. Dalšími klinickými příznaky jsou otok centra sítnice a ukládání tuků do sítnice.

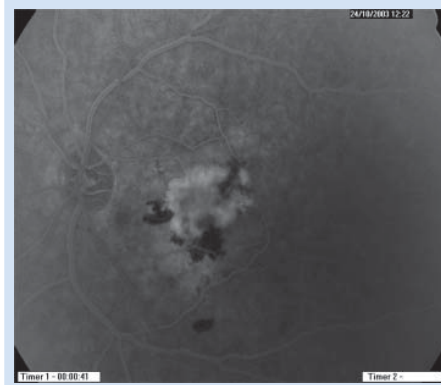
Kromě základního oftalmologického vyšetření (zjištění nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO), vyšetření předního očního segmentu na šterbinové lampě a vyšetření sítnice biomikroskopicky) se užívají ke zjištění přítomnosti nemoci, rozlišení stadia VPMD a pravidelnému sledování onemocnění barevná digitální fundusfotografie, optická koherenční tomografie (OCT), která umožňuje zobrazení průřezu sítnice s rozlišením, které se blíží histologickému obrazu (obrázek 5), a fluorescenční angiografie (FAG) sítnice a cévnatky (obrázek 6). K vlastnímu sledování kvality zraku slouží nemocným Amslerova mřížka, se kterou si kontrolují sledovaný obraz každým okem zvlášť (obrázek 7).

Léčebné možnosti VPMD lze rozdělit na preventivní farmakoterapii, léčbu suché formy, preventivní léčbu zabraňující přechodu ve vlhkou formu a terapii vlhké – exsudativní formy.

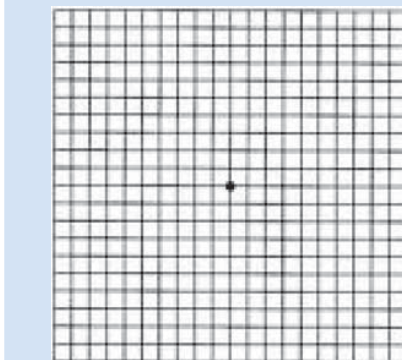
Studie AREDS (Age-Related Eye Disease Study) hodnotila 3640 probandů starších 55 let s pokročilou VPMD, kterým byly podávány antioxidanty v dávce 400 IU vitamínu E, 500 mg vitamínu C, 15 mg beta-karotenu, 2 mg Cu a 80 mg Zn. V průměrné sledovací době 6,3 roku bylo zjištěno snížení rizika těžké ztráty zraku o 25%. Vedlejším výsledkem studie bylo zjištění statisticky zvýšené mortality u jedinců s pokročilou VPMD (1). Studie LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) zjistila u 90 probandů s atrofií formou VPMD ve sledovací době jednoho roku při podání 10 mg neesterifikovaného luteinu/den zlepšení NKZO o 5,4 písmena. Zároveň se pacientům zlepšila kontrastní citlivost, subjektivní vidění a zvýšila se hustota makulárního pigmentu (13).

V léčbě suché formy VPMD s nálezem převážně měkkých drúz v makule je studována rheoferéza, která má za cíl dvojistou filtraci plazmy, při níž se odstraňují specifické vysokomolekulární látky: LDL cholesterol, IgM, α 2 makroglobulin, fibronektin, fibrinogen, von Willebrandův faktor. Při rheoferéze dochází k poklesu specifických vysokomolekulárních látek o 43–59%, což vede ke zvýšení choroidální mikrocirkulace a odstranění látek ze séra, které se jinak mohou kumulovat v Bruchově membráně a být příčinou degenerace RPE (10).

Obrázek 6. FAG vlhké formy VPMD



Obrázek 7. Amslerova mřížka



V léčbě vlhké formy VPMD při přítomnosti CNV nezasahující přímo do makuly je v současné době stále indikována přímá laserová koagulace patologické léze. Studie Macular Photocoagulation Study (MPS) prokázala ve sledovací době 5 let ztrátu 6 a více řádků ETDRS optotypů pouze v 48%, zatímco v případech neléčených očí v 62% (8).

Fotodynamická terapie s Verteporfinem (FTV) je léčba pomocí fotoaktivní látky ze skupiny porfyrinů, která se aplikuje intravenózně. Verteporfin se naváže na lipoproteiny v krevním řečišti a následně na lipoproteinové receptory, které se vyskytují ve vyšší hustotě na endotelových buňkách choroidální membrány. Zde je Verteporfin aktivován pomocí netermálního diodového laseru o vlnové délce 689 nm. Výsledkem aktivace je fotochemická reakce, při níž se uvolní kyslíkové radikály, které poškodí endotelové buňky choroidální membrány. Na poškozených buňkách se uvolňují faktory trombogeneze a membrána se uzavře trombem, což vede k její regresi. Studie s Verteporfinem prokázaly statisticky signifikantní efekt v léčbě vlhké formy VPMD především u klasické subfoveální a juxtafoveální CNV (6, 18).

Chirurgická léčba neovaskulární formy VPMD je zastoupena submakulární chirurgií, která byla zhodnocena Submacular Surgery Trials (SST). Léčba byla spojena se zvýšeným rizikem vzniku rhegmatogenní amocie sítnice (16). Alternativní možností chirurgické

léčby je translokace makuly, při které je makula přenesena do části se zdravou cévnatkou, RPE a Bruchovou membránou.

V současné době se jako nejslibnější léčba vlhké formy VPMD jeví aplikace léků působících proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (anti VEGF preparáty). VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) je homodimerický glykoprotein. V současné době je známo šest podtypů VEGF: VEGF A, B, C, D, E a PlGF (Placenta Growth Factor). V procesu tvorby CNV se uplatňuje VEGF A, přesná příčina, která spustí tento proces, však dosud není známa. U člověka je přítomno několik izoform: VEGF A₁₂₁, VEGF A₁₄₅, VEGF A₁₆₅, VEGF A₁₈₉, VEGF A₂₀₆. Nejčastější izoformy vyskytující se v lidském oku jsou VEGF A₁₂₁ a VEGF A₁₆₅ (14). Anti VEGF A látky brání vazbě VEGF A na receptory vaskulárních endotelových buněk. Řada klinických, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií prokázala 80–95% úspěšnost stabilizace a 20–35% úspěšnost zlepšení zrakové ostrosti ve sledovací době 1–2 let. V současné době je používán v oftalmologii pegaptanib sodium (Macugen), který se selektivně váže na izomer VEGF A₁₆₅, vyskytující se pouze v sítnici (19). Dalším anti VEGF preparátem, schváleným pro klinické použití v oftalmologii je ranibizumab (Lucentis), rekombinantní, humanizovaná monoklonální protilátka proti všem izoformám VEGF A (2, 4, 15). Jednou ze zkoumaných možností léčby vlhké formy VPMD je bevacizumab (Avastin), rekombinantní humanizovaná myší monoklonální protilátka anti VEGF A, která je v současné době povolena v léčbě metastáz kolorektálního karcinomu. Vzhledem ke zjištěnému účinku i na CNV probíhají na jednotlivých pracovištích ve světě pilotní klinické studie na potvrzení účinnosti a bezpečnosti této léčby. Multicentrická, randomizovaná, klinická studie CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials), podporovaná National Eye Institute (NEI) v USA, která má zjistit účinek a bezpečnost Avastinu ve srovnání s Lucentisem, je v současné době ve fázi příprav. Pro absenci výsledků ověřených randomizovanou, multicentrickou, prospektivní klinickou studií není v současné době Avastin schválen jako standardní léčba vlhké formy VPMD, a proto je možné jeho užití v této indikaci pouze jako off label léčba.

Současné trendy v léčbě neovaskulární formy VPMD se upínají k využití antiangiogenní aktivity. V klinické studii je zkoušen squalamine lactate (Evizon™). Jedná se o aminosterol, který je izolován ze žraločích chrupavky. Jinou možností využití antiangiogenního efektu, než je blokáda VEGF, poskytuje mecamlamine hydrochlorid. Jedná se o neselektivního antagonistu nikotinových receptorů acetylcholinu, který blokuje vznik novotvořených cév z endotelových buněk a je zkoušen v léčbě klasické i okultní CNV při lokálním podávání formou kapek. Dalším způsobem léčby je VEGF trap, protein, který působí jako past na receptory VEGF především podtypu A a zabraňuje působení VEGF na cílové buňky. Antiangiogenní efekt má i inhibitor blokující transkripci mRNA na VEGF – siRNA (Small Interfering RNA), který se aplikuje intravitálně a po aplikaci penetruje do cytoplazmy buněk RPE (5).

Nefarmakologické způsoby léčby věkem podmíněné makulární degenerace (transpupilární termoterapie a radioterapie), jejichž pozitivní výsledky jsou prezentovány řadou autorů, nebyly potvrzeny klinickými randomizovanými studiemi (9, 11, 12).

Pro zesílení léčebného účinku jsou zkoušena kombinační schémata, která mají působit na rozdílných úrovních inhibice projevů a přítomnosti CNV. V různých kombinacích se uplatňuje působení PDT s Visudyne, aplikace anti VEGF A preparátu a kortikosteroidu intravitálně.

Na základě dosud známých poznatků lze doporučit léčebný postup u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací, který z větší části vychází z dohody evropských sítnicových specialistů. Suchou formu

věkem podmíněné makulární degenerace lze ovlivnit profylaktickou farmakoterapií preparáty s luteinem, zeaxantinem a omega 3 polynenasycenými mastnými kyselinami. Rheoferézu lze doporučit jako možnost zábrany progresu suché formy VPMD s převahou měkkých drúz v makule ve formu vlhkou. Pro léčbu všech typů vlhké formy VPMD jsou doporučovány anti

VEGF A preparáty, při určitém typu CNV je upřednostňována PDT s Visudyne. Pokud CNV nedosahuje k centru místa nejostřejšího vidění, doporučuje se přiměřená destrukce patologické léze koagulačním laserem. V současné době probíhající klinické studie mají za cíl uvést do praxe léky, které zlepšují zrakovou ostrost nemocných pacientů při minimalizaci nežádoucích

účinků, zjednoduší způsob jejich aplikace a sníží finanční nákladnost léčby.

MUDr. Jan Studnička, Ph.D.
Oční klinika FN a LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: jan.studnicka@post.cz

Literatura

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta karotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS Report 8. Arch Ophthalmol 119: 1417–1436.
2. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, a kol. Subgroup Analysis of the MARINA Study of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2007; 114: 246–252.
3. Brown MM, Brown GC, Stein JD, a kol. Age-related macular degeneration: economic burden and value-based medicine analysis. Can J Ophthalmol 2005; 40: 277–287.
4. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, a kol. Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355: 1432–1444.
5. Kaiser PK. Perspective antivascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. Am J Ophthalmol 2006; 142: 660–668.
6. Kaiser PK. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension. TAP Report No. 8. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol DOI 10. 1007/s00417-005-0199-9.
7. Landy J, Brown GC. Update on photodynamic therapy. Curr Opin Ophthalmol, 2003; 14: 163–168.
8. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Update findings from two clinical trials. Arch Ophthalmol. 1993; 111: 1200–1209.
9. Newsom RS, McAlister JC, Saeed M, et al. Results 28 months following transpupillary thermotherapy for classic and occult choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2005; 36 (2): 94–102.
10. Pulido JS, Winters JL, Boyer D. Preliminary analysis of the final multicenter investigation of reophoresis for age related macular degeneration (AMD) trial (MIRA-1) results. Trans Am Ophthalmol Soc, 2006; 104: 221–231.
11. Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration (1999). A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). Ophthalmology 106: 2239–2247.

12. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology, 1999; 106 (10): 1908–1914.
13. Richer S, Stiles W, Statkute L, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). Optometry, 2004; 75 (4): 216–230.
14. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. J Cell Sci. 2001; 114: 853–865.
15. Rosenfeld P, Brown DM, Heier JS, a kol. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355: 1419–1431.
16. Submacular Surgery Trials (SST) research group (2004). Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST Report 13. Ophthalmology 111, 1993–2006.
17. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. Clin Sci (Lond). 2005, 109: 227–241.
18. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group (2005): Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: four-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials-TAP Report No. 7 Arch Ophthalmol 123: 1283–1285.
19. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V. I. S. I. O. N) Clinical Trial Group: Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006; 113: 1508–1521.
20. Virgili G, Do DV, Bressler NM, a kol. New therapies for neovascular age-related macular degeneration: critical appraisal of the current evidence. Acta Ophthalmol. Scand. 2007; 85: 6–20.

naše příroda

Časopis vychází 4x ročně. Cena jednoho výtisku je 48 Kč.
Bližší informace o časopise najdete na www.nasepriroda.cz

ČASOPIS NAŠE PŘÍRODA SI MŮŽETE OBJEDNAT:

E-MAILEM: predplatne@nasepriroda.cz

POŠTOU: Naše příroda o. s., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

TELEFONEM: 585 204 862

NAŠE PŘÍRODA je populárně naučný přírodovědný časopis se zaměřením na faunu, flóru a zajímavá místa České republiky a okolních států. Čtenáře osloví přehledností, profesionálními fotografiemi a kvalitními články.

Je určen lidem se zájmem o přírodu, turistiku a aktuální dění v oblasti ochrany přírody.

Máte rádi přírodu?

Udělejte si radost a předplatte si časopis Naše příroda!

Nebo udělejte radost někomu jinému...



Foto J. Ševčík

OBJEDNÁVKA ČASOPISU

jmeno		příjmení		tituly	
ulice		číslo			
město		PSC			
e-mail		tel.			
platba	☐ složenkou	☐ bankovním převodem	daňový doklad	☐ ano	☐ ne

Objednávám čísla:

- | | | |
|--------------------------|------------|---------------|
| ☐ | 1-4 / 2008 | 192 Kč |
| ☐ | 2-4 / 2008 | 144 Kč |
| ☐ | 3-4 / 2008 | 96 Kč |
| ☐ | 4 / 2008 | 48 Kč |

