

Kombinovaná terapie u neovaskulární degenerace makuly

doc. MUDr. Petr Souček, Ph.D., MUDr. Ilona Součková, Ph.D.

Oční klinika FNKV, Praha

Práce uvádí patogenezi, příznaky a klinické projevy neovaskulární formy věkem podmíněné makulární degenerace. Nejmodernějším trendem v její léčbě je kombinace verteporfinu a ranibizumabu, jejíž principy jsou rozebrány za pomoci literárních údajů a výsledky dokumentovány na vlastním souboru 82 očí 80 pacientů. Funkční i anatomické parametry se statisticky významně zlepšily. U 68 % z nich byla aktivita onemocnění pozastavena na 4 a více měsíců.

Klíčová slova: verteporfin, ranibizumab, neovaskulární makulární degenerace, choroidální neovaskularizace, optická koherentní tomografie, fluorescenční angiografie.

Combination treatment in neovascular macular degeneration

This article reviews pathogenesis, symptoms and clinical picture of neovascular age related macular degeneration. The most modern treatment is combination of verteporfin and ranibizumab. Its principles are described using citations. Results were evaluated on own study group of 82 eyes of 80 patients. Improvement of functional and anatomical features was statistically significant. The activity of the disease was halted for more than 4 months in 68 % of cases.

Key words: verteporfin, ranibizumab, neovascular macular degeneration, choroidal neovascularization, optical coherence tomography, fluorescein angiography.

Interní Med. 2010; 12(1): 33–35

Úvod

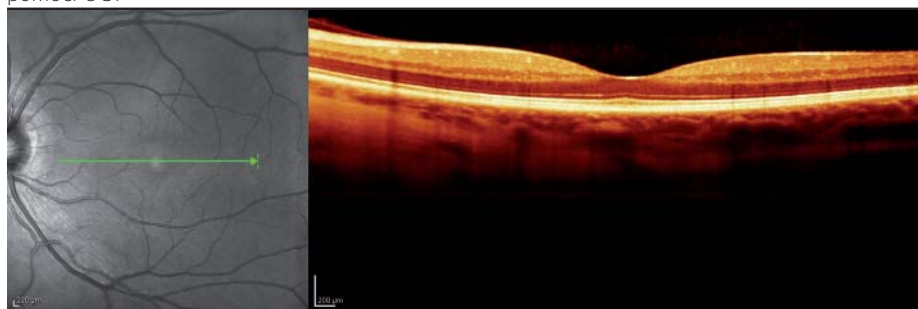
Makula je oválná oblast v místě zadního pólu oka o průměru zhruba 5–6 mm mezi temporálními cévními svazky sítnice (obrázek 1) (1).

Její postižení tzv. věkem podmíněnou makulární degenerací (VPMD) je nejčastější příčinou praktické slepoty u jedinců nad 65 let věku ve vyspělých zemích (2). Primárně jde o poškození choriokapilaris, Bruchovy membrány a retinálního pigmentového epitelu (RPE), sekundárně dochází k odumření fotoreceptorů. Mezi postižením jednotlivých pohlaví není signifikantní rozdíl, méně časté je u černochů. Etiopatogeneze onemocnění je nejasná. Vzniká u jedinců nad 50 let věku. Mezi rizikové faktory pro vznik neovaskulární (exsudativní) formy VPMD patří genetická predispozice, nález měkkých drúz s přesuny pigmentu (tzv. intermediální forma, obrázek 2), obezita, systémová hypertenze a kouření. Záchyt intermediální formy je indikací k zahájení léčby antioxidanty se zinkem ve snaze oddálit vznik choroidální neovaskularizace (CHNV) (3). Ta se vyskytuje ve věku 52–64 let u 0,16 % obyvatel, mezi 65.–74. rokem u 1,1 % a nad 75 let u více než 2,8 % z nich (4). Projevuje se poklesem zrakové ostrosti, metamorfopsiemi a/nebo centrálním skotomem, zhoršenou adaptací na tmu, potíží se čtením za šera a s vnímáním barevných odstínů. Nástup potíží je většinou pozvolný, výjimečně akutní. Jedná

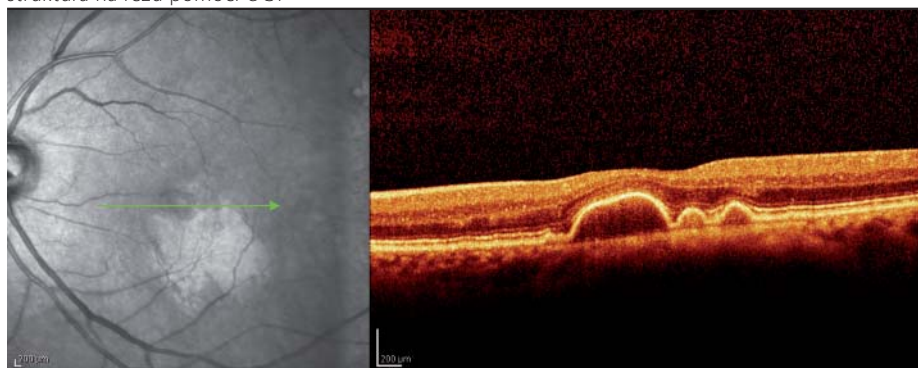
se o bilaterální postižení s časovým posunem projevů na druhém oku. Bez zakrytí zdravého oka je choroba často asymptomatická. Zrakové halucinace, na které se musíme aktivně dotazovat, jsou součástí Charles Bonnetova syndromu. Na fundu můžeme nacházet: ohraničenou

elevaci sítnice, makulární edém, retinální, subretinální nebo subepiteliální hemoragie, tvrdá ložiska, subretinální tkáň šedavé barvy, ablaci nebo trhlínu RPE, disciformní jizvu, subretinální fibrózu, radiální chorioretinální nařazení. Vzácně vzniká hemoftalmus nebo totální odchlípe-

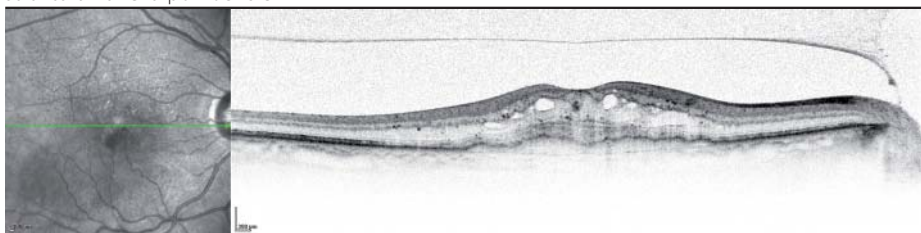
Obrázek 1. Snímek pacienta s normální makulou v bezčerveném světle a její struktura na řezu pomocí OCT



Obrázek 2. Snímek makuly pacienta s intermediální formou VPMD v bezčerveném světle a její struktura na řezu pomocí OCT



Obrázek 3. Snímek makuly pacienta s neovaskulární formou VPMD v bezčerveném světle a její struktura na řezu pomocí OCT



ní sítnice. Na postiženém i na nepostiženém oku se současně mohou vyskytovat projevy nonneovaskulární formy VPMD (drúzy a event. atrofie). Vyšetření, kterým se CHNV zobrazuje, se nazývá fluorescenční angiografie (FAG). Na optické koherentní tomografii (optical coherence tomography, OCT) se elevace neuroretiny projevuje opticky čirým prostorem mezi ní a RPE. Přítomnost intraretinální tekutiny vede ke ztlustění neuroretiny, k tvorbě cystoidních prostorů nebo je rozložena difúzně. CHNV se projevuje jako nepravidelné ztlustění ve vrstvě RPE a choriokapilaris, nálezem retinálního edému (obrázek 3) a subretinální tekutiny, v případě subretinálních hemoragií vysoce reflektivním ložiskem (5). Histopatologicky je CHNV tvořena novotvořenými cévami pronikajícími Bruchovou membránou, někdy doprovázenými granulomatózní reakcí. Fibrotická složka je přítomna od počátku.

Kombinovaná terapie

Fotodynamická terapie s verteporfinem (FTV) (Visudyne®, Novartis Europharm Limited, Velká Británie) statisticky významně zpomaluje pokles vizu u pacientů se subfoveolárně uloženou převážně klasickou CHNV (6, 7). Podávání fragmentu humanizované monoklonální protilátky vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor, VEGF) – ranibizumabu intravitálně (RIV) (Lucentis®, Novartis Europharm Limited, Velká Británie) – ve studii ANCHOR zajistilo stabilizaci nebo zlepšení vizu u 78 % jedinců, kdy byl tento antiangiogenní preparát aplikován v měsíčních intervalech po dobu dvou let. Průměrný vizus se po jednom roce zlepšil o 11,3 písmena ETDRS (Early treatment diabetic retinopathy study) optotypů. Závažné oční komplikace (tj. odchlípení sítnice, uveitida nebo hemoftalmus) byly pozorovány u méně než 1,5 % případů. Riziko endoftalmitidy bylo menší než 0,1 % na 1 injekci. Celkové cévní komplikace nebyly častější než u srovnatelné populace. Retrospektivní analýza výsledků ukázala, že největšího zlepšení vizu je dosaženo po prvních 3 dávkách RIV (8). Tento bifázický efekt vedl ke změně designu ve studii

PIER, kdy po úvodních 3 dávkách následovaly aplikace fixně ve 3měsíčních intervalech. K další úpravě došlo poté, co investigátoři zjistili, že odpověď na terapii není u všech pacientů stejná, a proto ve studii SUSTAIN byla terapie od 3. měsíce indikována pouze při poklesu vizu či změně nálezu na OCT. Využitím tohoto individualizovaného dávkování podle potřeby, nazývaném též „pro re nata“ (PRN), studie PrONTO prokázala, že k udržení funkčního efektu srovnatelného s dřívějšími výsledky postačí průměrně 5,5 dávek ranibizumabu na pacienta ročně.

Je známo, že při monoterapii je nutné sezení FTV opakovat průměrně 7–8x během pěti let (9–12). Ještě častější (měsíční) aplikace RIV, jejíž funkční výsledky jsou však lepší, je pro pacienty nepřijatelná a v praxi z mnoha důvodů nerealizovatelná.

RIV vede ke stabilizaci patologického cévního řečiště, aniž dojde k jeho kompletnímu uzávěru, což umožňuje FTV, po které se ale navodí hypoxie a následná angiogenní odpověď s nadprodukcí VEGF indukovanou stabilním proteinovým komplexem HiF-1 (13).

Z výše uvedeného se jeví v léčbě neovaskulární degenerace makuly jako vhodné synergické spojení mechanismů účinků obou léčiv potencujících jejich účinnost a snižujících vedlejší účinky. Navíc by se tímto způsobem mohla snížit frekvence léčebných sezení (v ideálním případě na jedno) při zachování funkčních výsledků srovnatelných s monoterapií RIV.

Na zvířecím modelu bylo prokázáno, že anti-VEGF léčba provedená společně s fotodynamickou terapií vede ke zpomalení reperfúze uzavřených cév, bezpečnost FTV/RIV byla ověřena na primátech a dlouhodobé výsledky zkoumá studie SUMMIT, kde je aplikace uvedených preparátů nahrazena metodikou PRN. Závěry studie PROTECT již synergické spojení mechanismů účinků obou léčiv potvrdily. Po úvodní sérii (FTV 1x/RIV 3x) se snížila frekvence FTV na 0,5 na pacienta ročně. Podobný efekt byl pozorován u kombinace FTV/intravitálně triamcinolon acetát (IVTA). Vzhledem k častým

komplikacím (glaukom, katarakta, neinfekční endoftalmitida) se od této metody dnes ustupuje. Aplikace IVTA je rezervována jako doplněk pro potlačení zánětlivé složky v rámci komplexní léčby VPMD (14).

Vlastní pozorování

Soubor tvoří 82 očí 80 nemocných s neovaskulární formou věkem podmíněné makulární degenerace. 44 (55 %) z nich bylo žen a 36 (45 %) mužů, jejich věk byl 50–96 let (medián, M=77 let). Arteriální hypertenzi mělo 55 (69 %) pacientů, body mass index byl 17–37 (M=26), z toho 25–29 byl u 25 (31 %) případů a nad 31 u 20 (25 %) z nich.

U všech nemocných byla na FAG potvrzena prosakující CHNV. U 29 (34 %) očí se jednalo o CHNV nově diagnostikovanou, 53 (66 %) jedinců již podstoupilo předtím 1–14 (M=1) sezení FTV či 1–2 (M=0) RIV.

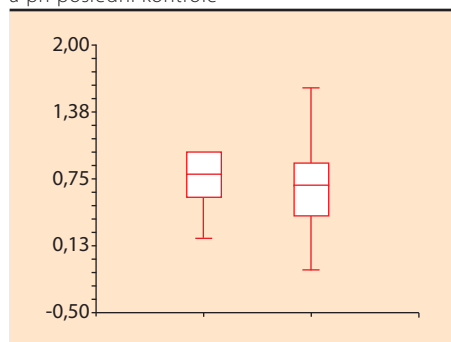
Interní vyšetření neprokázalo žádné závažné akutní onemocnění, které by bylo překážkou v léčbě. Vizus před léčbou byl 0,66–0,05, ve 45 (53 %) případech se jednalo o lépe vidoucí oko, centrální tloušťka sítnice (CTS) 135–536 μm a objem makuly 5,50–11,61 mm^3 . FTV a RIV byly provedeny standardním dříve popsaným způsobem (s modifikací až 3x RIV v jedné kombinaci) (15). Sledovací doba byla 3–24 měsíců (M=9 měsíců). Ke statistickému zpracování byly použity neparametrické testy softwaru Number Cruncher Statistical Systems (Kaysville, Utah, USA, www.ncss.com) včetně krabíčkových grafů.

Počet kombinací byl 1–4 (M=1), celkový počet RIV v nich byl 1–7 (M=1). Minimálně 4měsíční období bez léčby jsme zaznamenali u 58 (68 %) očí, u nichž medián této doby činil 6 měsíců. Následně byla provedena samostatně FTV 0–2x (M=0) či RIV 0–3x (M=0). Během žádné z kontrolních návštěv jsme nezaznamenali závažné oční komplikace, jeden pacient zemřel 6 měsíců po první návštěvě.

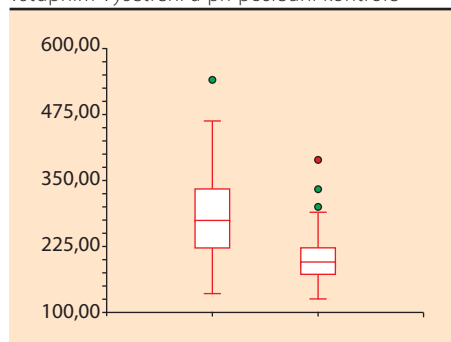
Při poslední kontrole byl vizus 1,33–0,03, CTS 124–387 μm a makulární objem 5,13–10,61 mm^3 . Zlepšení vizu bylo signifikantní ($p = 0,04$), stejně jako pokles hodnot CTS i makulárního objemu ($p < 0,000001$ v obou případech) (grafy 1, 2 a 3).

Naše výsledky odpovídají prvním zveřejněným výsledkům studie Mont Blanc, kdy minimálně 4měsíční období bez aktivity bylo zaznamenáno u 85 % pacientů ve větvi FTV/RIV, funkční výsledky byly stejné jako u větve s monoterapií RIV, kde bylo nutné aplikovat injekce častěji.

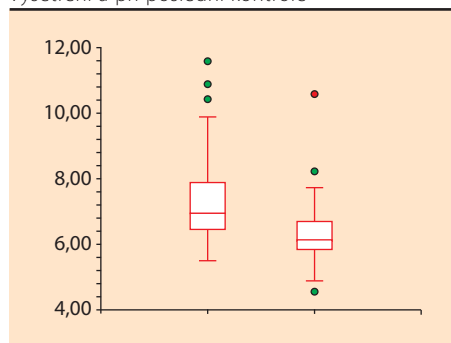
Graf 1. Vizus (logMAR) při vstupním vyšetření a při poslední kontrole



Graf 2. Centrální tloušťka sítnice (v μm) při vstupním vyšetření a při poslední kontrole



Graf 3. Makulární objem (v mm^3) při vstupním vyšetření a při poslední kontrole



Vzhledem k menšímu zatížení pacientů a možnosti snížení celkových nákladů by měl být tento způsob léčby v praxi upřednostňován. Proto by bylo vhodné, aby pro kombinovanou terapii byla vytvořena oficiální indikační kritéria.

Závěr

Indikací k léčbě antioxidanty se zinkem je intermediální forma VPMD.

Průběh neléčené neovaskulární formy VPMD je závažný nejen z důvodu devastace funkce oka, ale i pro nebezpečí následné sociální izolace, vyššího rizika traumat a rozvoje deprese.

Kombinovaná léčba je nejmodernějším způsobem léčby neovaskulární degenerace makuly.

Literatura

1. Cihelková I, Souček P. Atlas makulárních chorob. Atlas of macular diseases. 1. vydání. Praha: Galén/Karolinum, 2005. 521 s.
2. Souček P. Laserová terapie věkem podmíněné makulární degenerace, poznámky pro klinickou praxi. In Kuchynka P. (Ed.). Trendy soudobé oftalmologie, I. svazek, Praha: Galén, 2000: s. 127–152.
3. Souček P, Cihelková I. Diagnostika a terapie chorob makuly. Postgraduální medicína 2002, 4 (7): 774–782.
4. Souček P, Boguszaková J, Gajdošíková Z, et al. Diagnostika, sledování a laserová léčba klasické formy choroidální neovaskularizace u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací. Čs. Oftal., 1997; 53(2): 94–100.
5. Cihelková I, Souček P. Nález na optické koherentní tomografii u pacientů s makulární degenerací léčených pomocí fotodynamické terapie s preparátem Visudyne. Čs. a slov. Oftal., 2003; 59(4): 250–256.
6. Souček P, Cihelková I. Visudyne therapy in macular degeneration with predominantly classic subfoveal choroidal neovascularization. In Ioseliani OR, (Ed.). Focus on macular degeneration research, New York: Nova Science Publishers, Inc., 2004: 241–252.

7. Souček P. Léčba laserem při neovaskulární formě věkem podmíněné makulární degenerace. Lékařské listy, 2000; 49(33): 5.

8. ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology, 2009; 116(1): 57–65.

9. Azab M, Boyer DS, Bressler NM, et al. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol, 2005; 123: 448–457.

10. Souček P, Cihelková I. Treatment of macular degeneration (A controlled case). Neuroendocrinology Letters, 2002; 23(4): 370–372.

11. Souček P, Boguszaková J, Cihelková I. Fotodynamická terapie s preparátem Visudyne u makulární degenerace se subfoveolárně uloženou převážně klasickou choroidální neovaskularizací. Čs. a slov. Oftal., 2002; 58(2): 89–97.

12. Souček P. Photodynamic therapy with verteporfin in predominantly classic subfoveal choroidal neovascularization in age-related and myopic macular degeneration. Acta Photodynamica, 2003; 1(1): 6–13.

13. Souček P, Cihelková I. Fotodynamická terapie s verteporfinem v éře anti-VEGF. Farmakoterapie 2007; 3(5): 523–528.

14. Souček P, Cihelková I. Fotodynamická terapie s verteporfinem u převážně klasické subfoveolární choroidální neovaskularizace – řešení akutních forem makulární degenerace. In Rozsival P. (Ed.). Trendy soudobé oftalmologie, III. svazek, Praha: Galén, 2006: s. 197–217.

15. Souček P, Součková I. Verteporfin s ranibizumabem u neovaskulární makulární degenerace. Čs. a slov. Oftal., 2008; 64(4): 135–140.

doc. MUDr. Petr Souček, Ph.D.

Oční klinika FNKV
Počernická 40, 108 00 Praha
info@petrsoucek.eu

