

# Problematika věkem podmíněné makulární degenerace a současné možnosti její léčby se zaměřením na biologickou terapii

Zora Dubská

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Oční klinika 1. LF a VFN, Praha

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je nejčastější příčinou závažné poruchy centrální zrakové ostrosti jednoho nebo obou očí u lidí nad 50 let. Riziko vzniku VPMD stoupá s věkem.

VPMD se vyskytuje ve dvou formách: atrofické, suché, která tvoří asi 90%, a exsudativní, vlhké, vyskytující se u 10% pacientů s VPMD. Závažný pokles zraku nastává u jedinců s novotvořenými cévami a geografickou atrofií retinálního pigmentového epitelu (RPE).

Rizikovými faktory pro VPMD je pozitivní rodinná anamnéza, kouření cigaret, hypermetropie, světlá barva duhovky, hypertenze, hypercholesterolemie, ženské pohlaví a kardiovaskulární onemocnění.

Hlavním rysem suché VPMD jsou drúzy, dále poruchy RPE včetně geografické atrofie a okrsků hyperpigmentace.

Několik epidemiologických studií prokázalo pozitivní vztah mezi určitými potravinovými doplňky a snížením rizika VPMD. Podle studie AREDS (Age-Related Eye Disease Study) u nemocných s oboustrannou mírnou suchou VPMD nebo jednostrannou pokročilou formou se při podávání antioxidantů se Zinkem zpomalil pokles zrakové ostrosti (ZO) a progresse k pokročilým stádiím onemocnění ve srovnání s placebem.

Hlavním znakem vlhké formy VPMD je přítomnost chorioideální neovaskulární membrány (CNV). Fibrovaskulární komplex může porušit a ničit normální stavbu choriokapiláris, Bruchovu membránu, RPE a fotoreceptory, až vznikne disciformní jizva.

Subfoveální CNV je hlavní příčinou závažné poruchy ZO u VPMD. Fluorescenční a indocyaninová angiografie (FA a ICGA) zobrazí dva hlavní typy CNV: klasický a okultní. Optická koherenční tomografie (OCT) je zvláště přínosná, neboť prokáže exsudativní rysy CNV, jako je makulární edém, subretinální tekutina nebo ablace RPE. S nástupem antiangiogenní terapie získala OCT převahu nad FA při rozhodování o opakovaných aplikacích.

Laserová fotokoagulace termálním laserem zůstává účinnou terapií extrafoveálních a některých juxtafoveálních lézí.

Fotodynamická terapie (PDT) je dvoustupňový proces, který spočívá v celkovém podání fotosenzibilizující látky s následnou aplikací záření o specifické vlnové délce vyvolávající lokální fotochemickou reakci. Takto vznikající reaktivní molekuly kyslíku mohou poškozením endotelu novotvořených cév způsobit jejich trombózu. FDA (Food and Drug Administration) schválila PDT s verteporfinem pro léčbu očí s převážně klasickou VPMD. Kombinovaná fotodynamická a antiangiogenní léčba poskytla podobné funkční výsledky jako antiangiogenní terapie ale se zřetelně menším počtem aplikací.

Angiogeneze je tvorba nových z již existujících cév a je charakterizována kaskádou dějů. Mezi zjištěné aktivátory angiogeneze patří vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Většina posledních výzkumů je zaměřena právě na VEGF.

Pegaptanib, Macugen váže lidský VEGF 165 s vysokou afinitou a specificitou. Podle studie VISION bylo zjištěno zlepšení ZO o 3 a více řádků ETDRS optotypů u 6% rok léčených pacientů oproti 2% u kontrol s placebem.

Ranibizumab, Lucentis váže a inhibuje biologickou aktivitu všech aktivních forem VEGF-A a aktivních produktů jejich degradace. Studie Marina prokázala po 12 měsících stabilizaci zrakové ostrosti u 95% ranibizumabem léčených nemocných ve srovnání s 62% léčených placebem. Téměř u 40% ranibizumabem léčených pacientů se ZO zlepšila. Podle studie ANCHOR zůstala zraková ostrost u ranibizumabem rok léčených pacientů zachována nebo se zlepšila v 95% ve srovnání s 64% nemocnými léčenými PDT (resp. 90% a 65,7% po 24 měsících).

Studie MARINA i ANCHOR u CNV u VPMD hodnotily měsíční podávání ranibizumabu, studie PIER hodnotila jeho bezpečnost a účinnost při nejprve třech měsíčních dávkách, pak při kvartálním podávání.

Avastin je monoklonální protilátka proti VEGF. Probíhají plánované srovnávací studie bevacizumabu a ranibizumabu.

Další antiangiogenní studie ve fázi 3 klinického testování zkoumají např. angiostatický steroid anecortave acetate, VEGF Trap, RNA intererující molekuly, inhibitory tyrosin kinázy.

Kombinovaná léčba látkami, které mají různý způsob účinku, může jejich účinek sčítat, zesílit při snížení počtu jednotlivých aplikací.

Mezi další léčebné možnosti patří radioterapie, submakulární chirurgie k odstranění subretinálního krvácení a/nebo CNV, přemístění makuly, pneumatické přemístění krvácení a farmakologická léčba.

Při jednostranné neovaskulární makulopatii u VPMD je riziko postižení druhého oka velké. Při závažném oboustranném snížení ZO lze funkční schopnosti nemocného zlepšit pomocí zrakové rehabilitace a speciálních optických pomůcek.

**Klíčová slova:** makulární degenerace, angiogeneze, angiografie, léčba.

## Questions of age-related macular degeneration and current possibilities of medication with the focus on biological therapy

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of severe central visual acuity loss in 1 or both eyes in people over 50 years of age. The risk of AMD increases with age.

Prevalence of the disease is about 90% nonexudative, dry AMD, and 10% neovascular, exudative, wet AMD. Severe visual loss from AMD usually occurs in individuals with neovascular abnormalitis or subfoveal geographic atrophy of the retinal pigment epithelium (RPE). Risk factors for AMD include positive family history, cigarette smoking, hyperopia, light iris color, hypertension, hypercholesterolemia, female gender and cardiovascular disease.

The hallmark of nonneovascular (nonexudative) form of AMD is drusen, other indicators are abnormalities of the RPE, including geographic atrophy and areas of hyperpigmentation.

Several epidemiologic studies have demonstrated positive associations between certain micronutrients and decreased risk of AMD. According AREDS (Age-Related Eye Disease Study) patients with bilateral, intermediate, dry AMD or unilateral advanced AMD benefited from antioxidant and zinc supplementation with respect to reduced rates of progresion to advanced AMD and vision loss from AMD compared with the placebo group.

The hallmark of the neovascular form of AMD is the presence o CNV. The fibrovascular complex can disrupt and destroy the normal architecture of choriocapillaris, Bruch's membrane, and the RPE and photoreceptors leading to the formation of disciforme scar.

CNV in the fovea is the major cause of severe central visual loss in AMD. Two major patterns of CNV are seen on fluorescein angiography (FA) and indocyanine green angiography (ICGA): classic CNV and occult. Optical coherence tomography (OCT) is particularly useful in showing the exudative features of CNV, such as macular edema, subretinal fluid and pigment epithelial detachment. With the advent of antiangiogenesis therapy, OCT has taken a larger role than FA in re-treatment decisions concerning additional injections.

Laser photocoagulation (thermal laser) remains a proven therapy for extrafoveal and some juxtafoveal lesions.

Photodynamic therapy (PDT) is a two step process that entails the systemic administration of photosensitizing drug followed by an application of light of a particular wavelength to the affected tissue to incite a localised photochemical reaction. This reactions generates reactive oxygen species that can lead to capillary endothelial cell damage and vessel thrombosis.

FDA approved PDT with verteporfin for eyes with predominantly classic CNV and AMD. Combination therapy with PDT and antiangiogenesis treatments is being explored that may offer visual gains similar to those from antiangiogenesis treatments but with considerably lower treatment rates.

Angiogenesis is the formation of new blood vessels from existing vessels and is characterized by a complex cascade of events. The successful execution of this cascade requires the carefully interplay of growth-promoting and growth-inhibiting angiogenic factors. Identified activators of angiogenesis include vascular endothelial growth factor (VEGF). The majority of recent research has focused on VEGF.

Pegaptanib, Macugen binds human VEGF 165 with high affinity and specificity according the VISION study visual gain of 3 or more lines was seen in 6% of treated patients versus 2% of controle patients at 1 year.

Ranibizumab, Lucentis binds to and inhibits the biologic activity of all active forms of VEGF-A and their active degradation products. The MARINA study demonstrated, that 95 % of ranibizumab-treated patients experienced visual improvement or stabilization compared with 62 % of sham-treated patients after 12 months. More important, almost 40 % of ranibizumab-treated patients experienced visual improvement of 15 letters or more compared with sham-treated patients. ANCHOR study reported that approximately 95 % of ranibizumab-treated patients maintained or improved vision compared with 64% of patients treated with PDT after 12 months, (90% resp. 65,7 % after 24 months).

Both the MARINA and ANCHOR studies evaluated monthly ranibizumab dosing, the PIER study evaluated the efficacy and safety of ranibizumab adminstreted monthly for 3 months and then quarterly in patients with subfoveal CNV secondary to AMD.

Several other antiangiogenic studies are in phase 3, clinical testing, including an angiostatic steroid, anecortave acetate, VEGF Trap, RNA interfering molecules, or tyrosine kinase inhibitors.

Bevacizumab, Avastin is monoclonal antibody versus VEGF. Additional studies evaluating bevacizumab and ranibizumab are being planned. Combination therapy with agents that have different modes of action may have the potential for additive or synergistic effects. In general, combination therapy maximizes the strengths and minimizes the weaknesses of individual medications.

Other treatment modalities are radiotherapy, submacular surgery to remove subretinal blood and/or the CNV, macular translocation, pneumatic displacement of hemorrhagies and pharmacologic therapies.

The fellow eye of an individual with unilateral neovascular maculopathy is at high risk of developing CNV. When central vision in both eyes is signifcatly affected by AMD, the patient's functional abilities may be improved through low vision rehabilitation and use of optical and nonoptical devices.

**Key words:** macular degeneration, angiogenesis, angiography, treatment.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(3): 125–137

### Seznam zkratek

CNV – chorioideální neovaskulární membrána

FA – fluorescenční angiografie

ICGA – indocyaninová angiografie

OCT – optická koherenční tomografie

PDT – fotodynamická terapie

RPE – pigmentový epitel sítnice

VEGF – cévní endotelový růstový faktor

VPMD – věkem podmíněná makulární degenerace

ZO – zraková ostrost

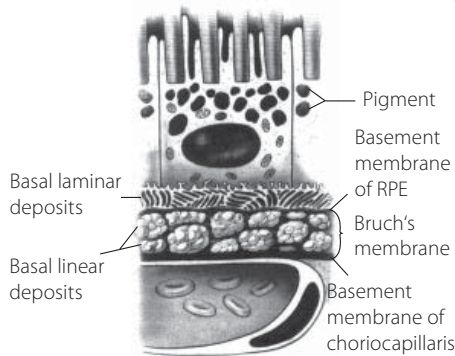
IVT – intravitreální

### Příčiny, formy a diagnostika VPMD

*Věkem podmíněná makulární degenerace* (VPMD) je nejčastější příčinou praktické slepoty v civilizovaném světě. Vyskytuje se asi u 10 % populace starší 60 let, u osob starších 75 let až u 25 % populace (1).

Místem vzniku VPMD, kde nastává porucha součinnosti buněk smyslového a pigmentového epitelu, je centrální oblast sítnice, **makula** (obrázek 1 – *schéma Regillo*).

**Obrázek 1.** Schematicky bazální a lineární depozita jako odpadní materiál metabolismu při VPMD zesilující Bruchovu membránu (2)



Mezi **příčiny** VPMD, které nelze ovlivnit, patří kromě věku např. světlá barva očí; k rizikovým faktorům, které naopak ovlivnit lze, řadíme stravovací návyky, zvýšenou expozici světelnému záření a zvláště kouření. Vliv na vznik onemocnění má i celkový stav nemocného, výskyt hypertenze či kardiovaskulárních chorob.

Věkem podmíněná makulární degenerace se vyskytuje ve dvou formách: suché (atrofické), ta tvoří 90% VPMD, a vlhké (exsudativní) vyskytující se v 10% VPMD.

U **suché formy** se hromadí odpadové produkty metabolismu v drúzách Bruchovy membrány (obrázek 2). Postupně odumírají buňky retinálního pigmentového epitelu (RPE), kapiláry cévnatky a zevní segmenty smyslových buněk. Konečným stadiem je tzv. geografická atrofie makuly. Zhoršování funkce oka je pomalé.

**Vlhká forma** VPMD je charakterizována vznikem novotvořených cév v cévnatce, chorioideálních neovaskularizací, což je provázeno výraznými klinickými příznaky, jako je deformace obrazu, rozvoj tzv. centrálního skotomu a většinou rychlé a značné snížení zrakové ostrosti (ZO), až praktická slepota. Nemocní nepoznávají

**Obrázek 2.** Suchá VPMD, s drúzami v makule



své známé, nerozeznávají peníze, mají problémy s jídelm, nemohou řídit automobil, na který jsou při pohybových obtížích často odkázáni.

**Diagnózu** VPMD stanovíme na základě kompletního oftalmologického vyšetření s důrazem na zjištění rodinné, osobní anamnézy a celkového stavu pacienta.

Stanovíme zrakovou ostrost do dálky s optimální korekcí na Snellenových optotypech nebo **ETDRS** tabuli. Standardizovaný optotyp (3) s použitím Sloanových znaků byl vyvinut pro studii Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) v roce 1982 Ferrisem. Je nejpožívanějším optotypem pro určování ZO v klinických studiích. Obsahuje 10 znaků (H V Z D S N C K R O) a má 3 testovací tabule (obrázek 3).

Možný rozvoj VPMD může nemocný sám zjistit pohledem na **Amslerovu mřížku**, čtveřičkovou síť s fixačním bodem uprostřed, který fixuje nejlépe 1x týdně (3) každým okem zvlášť s brýlemi na čtení. Zachytí tak časně vznik a rozvoj deformace obrazu a skvrn, skotomů a vyhledá pomoc oftalmologa (obrázek 4).

Morfologické vyšetření zahrnuje biomikroskopii předního segmentu oka pomocí štěrbinové lampy a vyšetření nálezu na očním pozadí speciálními čočkami.

**Fluorescenční a indocyaninová angiografie (FA a ICGA)** rozliší novotvořené cévy pod sítnicí a eventuálně pod jejím RPE pomocí kontrastních látek podaných do kubitální žíly.

**Optická koherenční tomografie (OCT)** zobrazí struktury makuly z profilu a významně přispívá k hodnocení onemocnění a průběhu léčení. Je to neinvazivní, nekontaktní, transpupilární vyšetření sítnice, které je vlastně analogií A-skenu při ultrazvukovém vyšetření, avšak místo zvuku je užíváno světlo (4).

## Problematika vlhké formy VPMD

### Angiogeneze

Angiogeneze je tvorba nových cév pučením a/nebo štěpením již existujících cév a probíhá jako kaskáda dějů.

Prvním krokem v tomto komplexu je zvýšená propustnost a rozšíření původních cév. Následná degradace extracelulární matrix usnadňuje migraci a proliferaci endoteliálních buněk. Po proliferaci se endoteliální buňky vzájemně spojí a vytvoří lumen, které se stává novou kapilárou. Cévy následně vyžívají a vytvářejí stabilní cévní řečiště. Úspěšné absolvování této kaskády je výsledkem vyvážené souhry angiogenních faktorů.

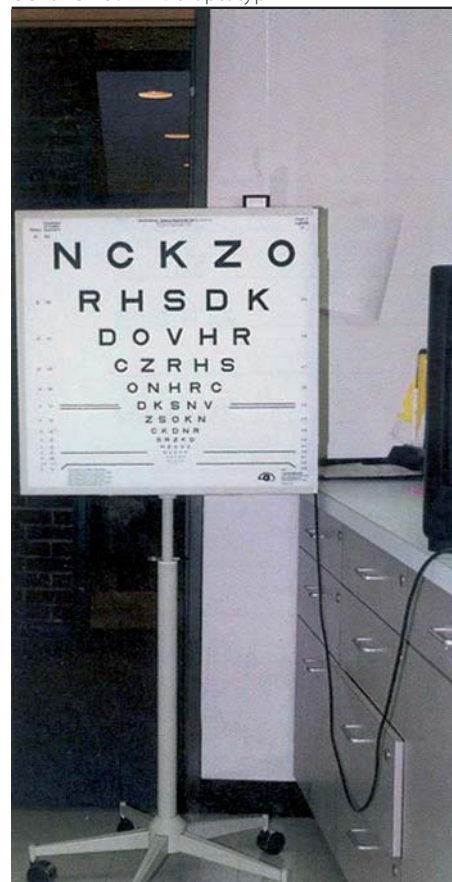
Mezi početné identifikované aktivátory angiogeneze patří především vaskulární endoteliální

růstový faktor, VEGF (vascular endothelial growth factor), na který se zaměřila většina posledních výzkumů (5).

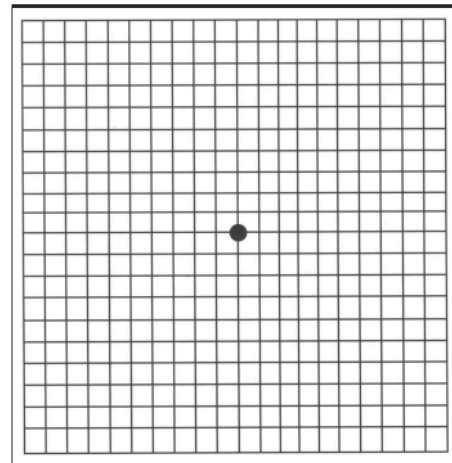
Z historického pohledu existence růstových faktorů – faktoru X- se předpokládala již před jejich objevením (3).

Za fyziologických okolností je VEGF základním faktorem, který umožňuje reprodukci cév choriokapiláris a udržení adekvátního cévního průtoku pro dostatečný přísun kyslíku a živin. Dále udržuje fenestrace choriokapilárních cév. Bylo prokázáno, že VEGF má také roli neuroprotektivní. Je důležitý při rozvoji patologické neovaskularizace jak v oku, tak kdekoli v těle, kde

**Obrázek 3.** ETDRS optotyp



**Obrázek 4.** Amslerova mřížka



tento faktor zvyšuje cévní propustnost. VEGF se nachází ve všech typech neovaskulárních membrán.

Tvorba VEGF se zvyšuje v buňkách RPE v časných stádiích VPMD. Přepokládáme jeho úlohu při zahájení neovaskularizace.

Vaskulární endoteliální růstový faktor je homodimerický glykoprotein s proti sobě postavenými monomery. Dosud je známo 6 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. Rizikové faktory zvyšující uvolňování VEGF A jsou snížení průtoku choriokapiláris a z toho plynoucí tkáňová hypoxie, akumulace produktů metabolismu lipidů, oxidační stres, porušení Bruchovy membrány a zvýšení koncentrace mediátorů (TNF-alfa, TGF-alfa) a prozánětlivých faktorů souvisejících s přítomností drúz. U člověka se vyskytuje v několika izoformách: VEGF 121, VEGF145, VEGF 165, VEGF 189, VEGF 206. Nejčastější izoformy vyskytující se v lidském oku jsou VEGF 121 a VEGF 165. Isoforma 165 je zodpovědná za patologickou vaskularizaci v oku, isoforma 121 je důležitá pro fyziologickou obnovu cévního systému (3).

VEGF A se váže na povrch endoteliálních buněk přes receptory VEGFR1 a VEGFR2, jeho zvýšená tvorba byla zjištěna v buňkách RPE již v počínajících stádiích VPMD a zvýšená koncentrace byla prokázána také v extrahovaných CNV u pacientů s VPMD a ve sklivce těchto pacientů. Zvýšená vazba VEGF na endoteliální buňky vede k angiogenezi, lymfangiogenezi a produkci cytokinů a proteáz (IL-2, granulocyte macrophage colony stimulating factor). VEGF A má úlohu ve vývoji i udržení funkce cévního řečiště. Zvyšuje cévní propustnost, účastní se při inhibici trombogeneze, potlačuje apoptózu a má prozánětlivý účinek (1).

Molekula VEGF-A hraje zásadní roli v patofyziologii vzniku a rozvoje neovaskulárních membrán a zvýšené cévní permeability (3).

### Chorioideální neovaskulární membrána (CNV)

Základní patofyziologickou jednotkou vlhké formy VPMD je chorioideální neovaskulární membrána.

CNV je definována jako růst chorioideálních novotvořených cév skrze Bruchovu membránu do RPE a neuroretiny. Základním vaskulárním faktorem, který se na jejím růstu podílí, je VEGF. VEGF produkovaný buňkami RPE slouží k fyziologické obnově choriokapiláris. Vlivem hypoxie

ve stáří nastává jeho nadprodukce, která vede k přílišné proliferaci chorioideálních cév, a tím vzniká CNV.

Složitým procesem se aktivuje celá kaskáda enzymatických procesů, které rozvolňují mezibuněčné spoje mezi endotelovými buňkami chorioideálních kapilár (metaloproteinázy). Endotelové buňky proliferují a vytvářejí novotvořené cévní kličky, které jsou základem CNV. Cévní pleteně jsou doprovázeny dalšími typy buněk, které se účastní na zrání CNV (fibroblasty, makrofágy) (obrázek 5).

Po určité době prorazí neovaskulární kličky vnitřní část Bruchovy membrány a začnou růst v oblasti pod RPE. Vzniká **I. typ neovaskulární membrány podle Gasse**, který je dnes označován spíše jako **okultní CNV**. Vlivem proliferace a exudace uvnitř CNV je časem porušena kontinuita buněk RPE a neovaskulární komplex prorůstá skrze RPE pod neuroretinu. Vzniká **II. typ membrány podle Gasse**, který označujeme jako **klasický**.

Chorioideální neovaskulární membrána postupem doby vyzárá. Vytváří se systém vyživujících cév (feeder vessels), které je možné zachytit v časných fázích FA, proliferují fibroblasty a makrofágy.

Cévní pleteně CNV postrádají pevné spoje mezi endotelovými buňkami, jako je tomu u retinálních kapilár. Z fenestrováných kapilár CNV intenzivně prosakuje tekutina, která způsobuje nejprve serózní odchlípení RPE s možností vzniku ruptury RPE v pozdní fázi, a dále retinální edém a tvrdé exsudáty. Cévní pleteně jsou velmi křehké, vznikají subretinální a retinální hemoragie. Masivní krvácení se může po protržení retinálních vrstev vyprázdňovat do prostoru sklivce.

Nevratné poškození retinálních funkcí znamená subretinální disciformní jizvu. Většinou se exsudace omezí a vymizí edém, tím se zmenší velikost centrálního skotomu a ubývají metamorfopsie.

Přetrvávající exsudace je příčinou tvorby velkých plaků tvrdých exsudátů s vysokým retinálním edémem, tento nález označujeme jako senilní formu Coatsovy choroby (obrázek 6). Větší exsudace může svým vzhledem imitovat nitrooční tumor, který je třeba ultrazvukovým vyšetřením vyloučit.

Neovaskulární pleteně prorůstají trhlinami v Bruchově membráně. Je zajímavé, že některými trhlinami se novotvořené cévy nešíří, jsou klinicky němé. Určité práce dokazují, že neovaskulární membrána si vytváří trhlinu v Bruchově membráně sama. Podílí se na ní zánětlivá komponenta VPMD (fibroblasty,

makrofágy). V Bruchově membráně takto postižených očí je vyšší koncentrace fibroblastů a makrofágů v porovnání s očima zdravých kontrol. Leukocyty mají význam při zahájení procesu neovaskularizace tím, že vedou k aktivaci enzymatických systémů, které rozrušují Bruchovu membránu (3).

## Diagnostické zobrazovací metody

### Angiografie a OCT

Objeví-li se příznaky vzbuzující podezření na neovaskulární VPMD, je třeba co nejdříve provést fluorescenční angiografii a zhodnotit ji.

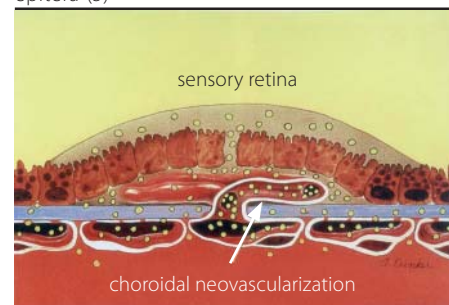
Zvláště stereoskopická angiografie a snímky v pozdní fázi angiografie. Ve 2., 5. a 10. minutě po aplikaci barviva usnadní identifikaci okultní CNV skryté pod pigmentových epitelem. Správné zhodnocení má zásadní význam pro stanovení léčebného doporučení. S nástupem antiangiogenní terapie při rozvahách týkajících se opakovaných injekcí do sklivce OCT získala vedle FA daleko širší uplatnění (5).

### Fluorescenční angiografie

Podle lokalizace neovaskulárního komplexu vůči RPE můžeme vlhkou formu VPMD podle FA rozdělit na 3 typy:

1. **Převážně klasická CNV** je charakterizována přítomností klasické složky nad RPE, která tvoří více než 50% celé plochy léze postihující makulu, zbylá část může obsahovat

**Obrázek 5.** Schéma neovaskulární membrány novotvořené cévy pronikají skrze Bruchovu membránu pod RPE, elevace RPE a smyslového epitelu (5)



**Obrázek 6.** Terminální CNV



jak okultní složku, tak subretinální krvácení, nebo subretinální fibrotizaci. Klasická část je charakterizována dobře ohraničnou oblastí hyperfluorescence v časně arteriální fázi. Významné je prosakování v pozdní fázi, kdy kontrastní látka pronikne do subretinálních prostorů a překrývá hranice původní fluorescence.

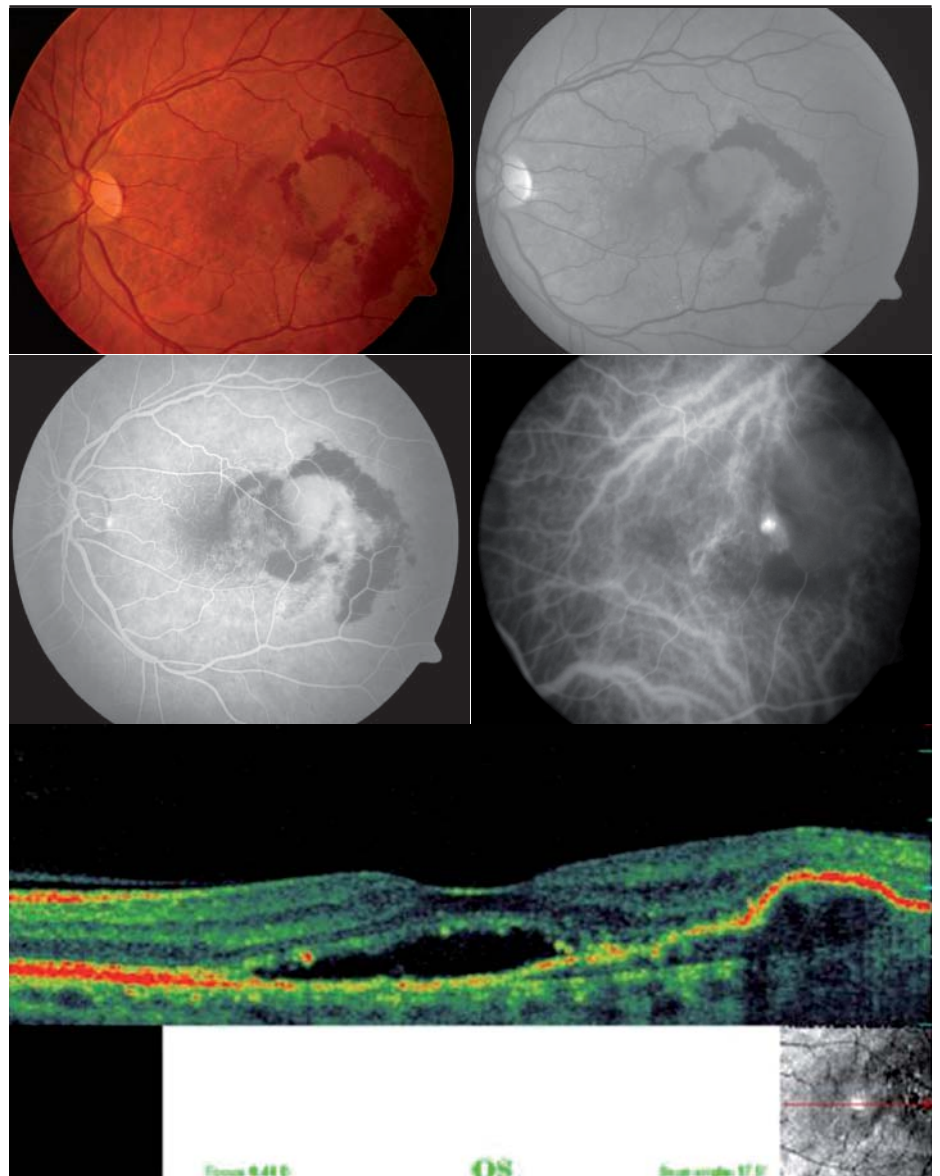
2. **Čistě okultní CNV** je charakteristická převahou čistě okultní složky v celé lézi bez přítomnosti známek klasické CNV. Část léze může být opět překryta subretinální hemoragií, nebo ji může tvořit subretinální fibrotizace. Fluoroangiografický obraz je značně variabilnější než u klasické CNV. Existují 2 základní typy.

- První **typ** je **membránový** typický nepravidelnou elevací RPE se skvrnitou hyperfluorescencí, která se stává intenzivnější v pozdní fázi.

- Druhý **typ** je **serózní**, spojený se serózním odchlípením RPE. Je charakterizován prosakováním tekutiny z neurčeného zdroje. Charakteristickým obrazem je prosakování kontrastní látky v pozdní fázi, kdy přitom není jasně vyjádřená CNV, FA v tomto případě zobrazuje pouze vrchní část CNV. Možnost detailního zobrazení končí u FA blokádou fluorescence pigmentového epitelu sítnice.

3. **Minimálně klasická CNV** je charakterizována přítomností klasické složky v méně než 50%. Zbývá část makulární léze je opět doplněna buď okultní CNV, nebo subretinální hemoragií či fibrotizací (3).

**Obrázek 7.** Okultní CNV pod ablací RPE, barva, RF, FA + ICGA – Hot spot. Ablace RPE nad okultní CNV dle OCT



### Indocyaninová angiografie u VPMD

Indocyaninová angiografie (6) se využívá pro zobrazení struktur skrytých FA, jako jsou okultní CNV, vyživující cévy a polypoidální chorioideální vaskulopatie.

Chorioideální neovaskulární membrána se v ICGA obraze projevuje buď jako intenzivní ohraničená ložisková hyperfluorescence, **hot spot**, nebo jako plošná hyperfluorescence, **plak**. Mohou se vyskytovat izolovaně nebo společně (obrázek 7).

U **klasických** CNV indocyaninová angiografie ukazuje progresivní prosakování barviva již od časných fází s postupným zesilováním.

U okultních CNV umožňuje ICGA zjistit skutečný rozsah membrán, a to zvláště při spojení s ablací PE nebo subretinální hemoragií.

Indocyaninová angiografie hodnotí neovaskularizace chorioideálního původu v infračerveném světle pomocí indocyaninové zeleně.

Největším přínosem ICGA je časně odhalení okultních chorioideálních neovaskularizací a jejich přímé zobrazení. V některých případech jde o neovaskularizace skryté pod RPE viditelné jako síť dobře ohraničených novotvořených cév nebo jako okrsek pozdní hyperfluorescence.

Indocyaninová angiografie ukáže chorioideální neovaskularizace více či méně zakryté clonou krvácení.

Zásadní předností ICGA je možnost zhodnocení sítě novotvořených cév, jejich perfuze a skutečného ohraničení. U smíšených forem neovaskularizací metodika zjistí přítomnost nebo potvrdí absenci okultních CNV, tzn. membrán špatně viditelných nebo nezjištěných pomocí FA.

Nález by měly být hodnoceny v různých časových fázích angiografie zvláště pomocí skenovacího laserového oftalmoskopu (SLO). Angiografie pomocí SLO-ICGA časně zobrazí

chorioideální anastomózy s retinálními cévami, které se rozšiřují a zanořují do hloubky směrem k hot-spotům cévnatky.

Až indocyaninová videoangiografie pomohla odhalit vyživující cévy neovaskulární membrány. Tyto cévy lze zjistit na velmi časných snímcích pořizovaných v dostatečně rychlém sledu, aby bylo možné rozlišit cévy přívodné a odvodné, což má zásadní význam při volbě léčebného přístupu.

Praktické hodnocení okultních chorioideálních neovaskularizací by mělo vycházet nejen z klasických nálezů FA a OCT, ale také z poznatků ICGA. Souhrn výsledků těchto tří různých vyšetření je velmi cenný pro správné zhodnocení lézi – včetně druhého oka – z hlediska dalšího vývoje onemocnění a návrhu léčby. V současné době ICGA u VPMD představuje cenný způsob stanovení diagnózy a zhodnocení okultních neovaskularizací (7).

### Léčba neovaskulární formy VPMD

Léčba vlhké VPMD je zaměřena na novotvořené cévy cévnatky.

Neovaskulární membrány s výskytem mimo centrální krajinu lze ohraničit a hustě vyplnit stopami *termálního laseru*.

*Laserová fotokoagulace* se používá pro léčbu klasických lézí a lézí klasických s okultní komponentou s dobře ohraničeným okrajem, fotokoagulace se osvědčila u extra a juxtafoveálních lézí s výjimkou nálezů, kde již ošetřující lékař má obavy z poškození centrální krajiny. V těchto případech je farmakologická terapie příznivější (5).

Novotvořené cévy přímo pod místem nejostřejšího vidění je v současné době možno léčit *fyotodynamickou terapií* (PDT), protilátkami proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (anti-VEGF), kombinací těchto látek eventuálně s přidáním kortikosteroidů do sklivce, výjimečně lze neovaskulární membrány pod sítnicí odstranit chirurgicky.

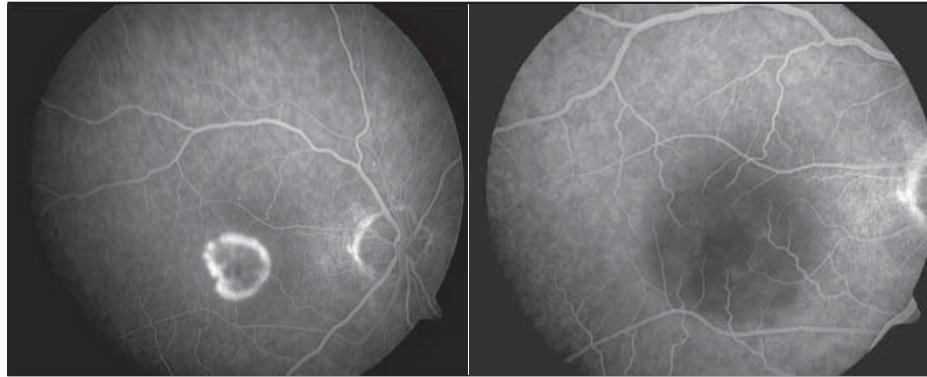
Verteoporfin *Visudyne* podaný do žíly při PDT zaplní i novotvořené cévy cévnatky. Reakcí na ozáření takové membrány speciálním diodovým laserem je porušení výstelky novotvořených cév, které se uzavřou (obrázek 8). Membrána se pak hojí malou vazivovou jizvou. Podle výsledku je možno léčbu opakovat. Největší naděje na dlouhotrvající stabilizaci zraku mají nemocní s membránami nad RPE.

Studie *TAP* (Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy investigation) hodnotila přínos fyotodynamické terapie pro léčbu pacientů s převážně klasickou a minimálně klasickou subfoveální neovaskulární membránou při vlhké formě VPMD. Po 12 i 24 měsících sledování konstatuje, že všichni pacienti léčení verteporfinem vykazují menší riziko ztráty ZO oproti pacientům, kteří byli léčení placebem.

Studie *VIP* (Verteoporfin In Photodynamic therapy Trial) sledovala přínos PDT pro léčbu čistě okultních subfoveálních neovaskulárních membrán u VPMD. Větší naděje na úspěch mají čistě okultní aktivní CNV, jejich rozsah je roven nebo menší než čtyřnásobek standardizované plochy zrakového terče.

Fyotodynamická terapie je považována za vysoce selektivní výkon s destrukcí subfoveální neovaskulární membrány prakticky bez poškození smyslového a pigmentového listu sítnice, z funkčního pohledu však dominuje zpomalení ztráty zraku a jen menší procento pacientů pozoruje zlepšení vize. U vlhké formy VPMD totiž současně skrytě probíhají atroficko-degenerativ-

**Obrázek 8.** Efekt PDT. Uzávěr cév klasické chorioideální membrány po PDT. Membrána jakoby „vymizí“



ní procesy, které se manifestují právě po vyřešení CNV a ústupu makulárního edému.

Úspěšné léčení subfoveální neovaskulární membrány je tedy jen dílčím krokem v léčebném řešení této choroby. Pravděpodobně až úspěšná léčba atroficko-degenerativních procesů pigmentového listu a neuroepitelu makuly povede k trvalému a úspěšnému vyřešení vlhké formy VPMD (8).

Dalším schváleným a v současné době nejslibnějším postupem při léčbě vlhké VPMD je použití *protilátek proti endoteliálnímu růstovému faktoru*, které po podání přímo do sklivce brání vzniku a růstu novotvořených cév pod sítnicí u VPMD. Protože tato léčba je v současné době neúčinnější, věnujme jí větší pozornost.

Do objevu prvních nitroočně použitelných antagonistů VEGF byly terapeutickou možností termální laserová fotokoagulace a fyotodynamická terapie s verteporfinem. Tyto léčebné možnosti byly však vyhrazeny převážně klasickým CNV, které však představují pouze 25 % z celkového počtu neovaskulárních membrán (3).

Anti-VEGF terapie má prokazatelné antiangiogenní a antipermeabilní vlivy. Molekula protilátky proti VEGF by měla mít tyto vlastnosti:

- měla by vázat všechny izoformy zodpovědné za patologickou neovaskularizaci
- měla by procházet všemi vrstvami sítnice
- neměla by se vstřebávat do systémové cirkulace a měla by se rychle vylučovat (krátký biologický poločas)
- neměla by mít žádnou nebo pouze velmi nízkou imunogenitu (3)

Nové přípravky jsou *protilátkami proti* tomuto *vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru*, jejich firemní názvy jsou Macugen, Lucentis a Avastin (obrázek 9).

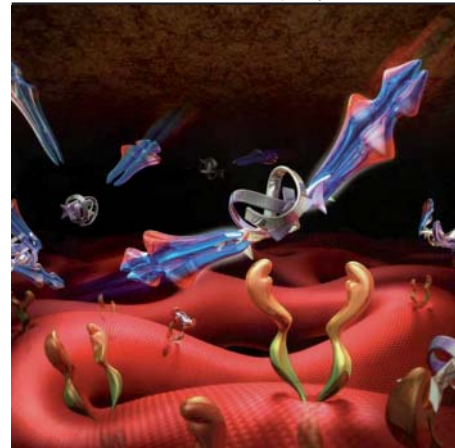
Prvním lékem účinným v terapii vlhké formy VPMD byl pegaptanib sodium, známý jako *Macugen* (9).

*Pegaptanib sodium* je anti-VEGF aptamer s molekulovou hmotností 50 kD, syntetický pegylovaný modifikovaný oligonukleotid, který se svým působením podobá protilátce. Díky své trojrozměrné konfiguraci se váže na VEGF 165 a brání tím jeho vazbě na receptor VEGFR-2 na endoteliálních buňkách. Tato vazba má vysokou afinitu a specifitu. Za účelem prodloužení aktivity tohoto působení byla sacharidová kostra pegaptanibu modifikována, aby nepodléhala degradaci endogenními endonukleázami a exonukleázami. Poločas léku ve sklivci prodlužují polyetylen glykolové části.

Po intravitreální aplikaci se pegaptanib rozpptýlí v komorovém moku, ve sklivci a v sítnici a pomalu se vstřebává z oka do systémové cirkulace. Plazmatické koncentrace 80 ng/ml je dosaženo během 1–4 dnů a poločas léku v plazmě je 10 dnů. Látka se vylučuje močí.

V letech 2002–2005 probíhala na 117 výzkumných pracovištích v USA, Kanadě, Evropě, Izraeli, Austrálii a Jižní Americe mezinárodní dvojitá prospektivní randomizovaná dvojitě zaslepená multicentrická dózovaná kontrolovaná klinická studie VISION (VEGF Inhibitor Study in Ocular Neovascularization). Bylo do ní zařazeno 1 208 pacientů starších 50 let se sub-

**Obrázek 9.** Podstata působení VEGF a anti-VEGF anti-VEGF vazbě VEGF na receptory brání



foveální chorioideální neovaskularizací všech podtypů (predominantně klasické, minimálně klasické i okultní) a zrakovou ostrostí 0,5 až 0,05. Pacienti byli randomizováni pro léčbu buď placebem nebo intravitreální injekcí pegaptanibu podávanou každých 6 týdnů, a to v dávkách 0,3 mg, 1 mg a 3 mg. Během prvního roku bylo podáno celkem 9 injekcí. Alespoň jednu dávku dostalo celkem 1 190 pacientů, bylo aplikováno celkem 7 545 injekcí. Studii dokončilo 90 % nemocných. Primárním cílem bylo zabránit ztrátě zrakové ostrosti o více než 15 písmen ETDRS optotypů, sekundárním cílem bylo udržení či zlepšení ZO. Obou cílů bylo dosaženo u všech angiografických typů léze. Počet nemocných, kteří utrpěli těžkou ztrátu zraku, tj. více než 30 písmen, bylo dvakrát více v kontrolní skupině pacientů neléčených než ve skupině u pacientů aktivně léčených anti-VEGF, v této skupině byl i významně vyšší počet těch, kteří si udrželi nebo zlepšili ZO oproti skupině kontrolní (9).

Konkrétně z 1 196 nemocných z celého světa zahrnutých do studie 70 % nemocných ztratilo méně než 3 řádky vidění a 10 % ztratilo více než 6 řádek ve srovnání s 55 % a 22 % ve vztahu k nemocným, kteří dostali slepé injekce ve 12 měsících.

Zisk ZO, tj. zlepšení vízu o 3 a více řádek, bylo zjištěno u 6 % z léčených nemocných proti 2 % kontrolních pacientů za 1 rok (5).

Léčba se ukázala být z hlediska lokálních i celkových nežádoucích účinků velmi bezpečná. Nebyly shledány žádné systémové komplikace jako hypertenze, krvácení nebo tromboembolické příhody, nebyly zjištěny protilátky proti pegaptanibu. Nežádoucí účinky byly přechodné a způsobené spíše podáním než vlastním lékem. Nejzávažnější komplikací byla endoftalmitida u 12 nemocných, tj. u 1,3 % z 890 injekcí, avšak těžká ztráta zraku nastala jen u jediného z těchto pacientů.

Macugen je dodáván v jednorázové stříkačce, podává se za aseptických podmínek po lokální anestezii jako nitrooční injekce vitreoretinálním specialistou. Doporučené dávkování je 1 injekce každých 6 týdnů po 2–3 roky.

V prosinci roku 2004 Macugen obdržel schválení FDA v USA a od roku 2006 je registrován v České republice (9).

I když pegaptanib, selektivní inhibitor VEGF 165, prokázal příznivý účinek při léčbě všech typů neovaskulárních membrán u VPMD, zlepšení vízu o 3 řádky optotypů nastalo jen u 6 % nemocných. Bohužel jako u výsledků PDT pacienti obecně přece jen ztratili vidění při terapii Pegaptanibem a užití této látky pokleslo (5).

Výraznější zlepšení přinášejí nové preparáty, které přišly po Macugenu.

Prvním přípravkem, u něhož bylo prokázáno zlepšení vízu u 34 % pacientů a který FDA v r. 2006 schválila pro léčbu neovaskulární formy VPMD, byl ranibizumab, Lucentis (9).

**Ranibizumab** je fragment rekombinantní humanizované monoklonální protilátky o velikosti 48 kDa zaměřený proti všem izotypům VEGF A (1, 9). Byl vytvořen v *Escherichia coli* pomocí genetického inženýrství procesem aktivní mutace. Svou vazbou na molekulu VEGF A brání účinku vaskulárního endotelového růstového faktoru na receptory na endotelových buňkách chorioideálních neovaskulárních membrán, čímž brání růstu a zvětšování těchto membrán. Malá velikost molekuly umožňuje po intravitreálním podání snadnou dostupnost skrze sítnici k neovaskulární membráně. Další výhodou je krátký poločas vyloučení ze sklivce (10 dní). Díky odstranění původní Fc části murinní protilátky má sníženou imunogenitu a cytotoxicitu.

Základními klinickými studii (1) ke zjištění účinnosti a bezpečnosti jsou MARINA a ANCHOR. Studie, které ověřují účinnosti při různých způsobech dávkování jsou PIER, EXCITE, SUSTEIN, SAILOR a PrONTO. Studie zjišťující efektivitu léčby v kombinaci s PDT jsou FOCUS, PROTECT a program SUMMIT, který zahrnuje studie DENALI a MONT BLANC.

V klinické studii **MARINA** (The Minimals Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related macular Degeneration) byl zkoušen účinek ranibizumabu v dávkách 0,3 mg a 0,5 mg aplikovaného intravitreálně měsíčně 716 pacientům s minimálně klasickou nebo okultní CNV u VPMD po dobu 2 let se vstupní ZO v rozmezí 20/40 až 20/320. V období dvanáctiměsíčního sledování byla zjištěna statisticky významná stabilizace ZO, tj. ztráta méně než 15 písmen na ETDRS tabuli u 95 % očí ve srovnání s 62 % očí neléčených.

Při sledování po dobu dvou let byla zjištěna stabilizace u 92 % pacientů léčených 0,3 mg Lucentisu a u 90 % pacientů léčených Lucentisem v dávkách 0,5 mg, u neléčených pacientů pro srovnání v 52,9 %.

Avšak při podávání 0,5 mg ranibizumabu bylo zjištěno statisticky významné zlepšení ZO o 15 a více písmen, a to v 33,8 % za 12 měsíců a v 33,3 % za 24 měsíců, při dávkách 0,3 mg ranibizumabu to bylo 24,8 % a 26,1 %, pro srovnání u skupiny s placebem 5,0 % a 3,8 %.

Výskyt endoftalmitidy byl zaznamenán ve skupině léčených 0,3 mg ranibizumabu ve 2

případech, u skupiny léčených 0,5 mg ve 3 případech. Během 2 let bylo zjištěno 4,6 % tromboembolických příhod u pacientů léčených Lucentisem ve srovnání s 3,8 % u pacientů neléčených.

V dvouleté klinické studii **ANCHOR** (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) byla porovnávána účinnost ranibizumabu v léčbě klasické CNV u VPMD a fotodynamické terapie (PDT) s Visudyne u 423 nemocných se vstupní ZO od 20/40 do 20/320.

Ve skupině jeden rok léčených měsíční intravitreální injekcí 0,5 mg ranibizumabu nastala stabilizace ZO u 96,4 % pacientů ve srovnání s 64,3 % pacientů léčených PDT. Tento rozdíl byl statisticky významný. ZO se statisticky významně zlepšila o 15 a více písmen u 40,3 % nemocných léčených 0,5 mg Lucentisu ve srovnání s 5,6 % léčených PDT.

Ve skupině pacientů léčených ranibizumabem byl zaznamenán výskyt endoftalmitidy ve 2 případech a těžké uveitidy v 1 případě.

Je to poprvé, kdy terapie není prevencí ztráty, poklesu ZO, ale způsobuje zlepšení ZO u podstatné části nemocných s převážně klasickou CNV.

Dvouletou studii dokončilo 77 % nemocných ze 423/143 PDT/(10).

Jak za 12 měsíců, tak za 24 měsíců podobné zlepšení ZO po léčbě Lucentisem bylo statisticky významné: 89,9 % a 90,0 % u Lucentisem léčených pacientů ztratilo méně než 15 písmen od počátku (versus 65,7 % u PDT léčených pacientů) a 34 a 41 % získalo rovno nebo více než 15 písmen versus 6,3 % u skupiny po PDT. ZO se zlepšilo od počátku o 8,1 a 10,7 písmen oproti průměrnému poklesu 9,8 písmen u skupiny po PDT. Anatomické změny léze na FA byly také příznivější u Lucentisu. Celkem nebyly výkyvy mezi skupinami v počtu závažných očních a jiných nežádoucích účinků. U skupin léčených Lucentisem u 3 z 277 (1,1 %) nemocných se rozvinula endoftalmitida ve studovaném oku.

Lucentis podávaný intravitreálně v injekcích po 0,3 nebo 0,5 mg po 24 měsíců, byl účinnější než PDT s verteporfinem, z hlediska zachování nebo zlepšení ZO u pacientů s převážně klasickou subfoveální CNV u VPMD. Zlepšení ZO u obou skupin bylo u ranibizumabu rychlé a přetrvávající: převaha ranibizumabu nad PDT byla evidentní za měsíc po zahájení léčby, zvýšila se k plateau do konce 1. roku po zahájení léčby a pak přetrvávala po 2 roky. Toto zjištění představuje velký zlom v léčbě převážně klasické CNV při VPMD.

Nemocní, kteří dokončili dvouletou ANCHOR studii, jsou dále sledováni a dostávají Lucentis ve tříleté rozšířené studii označené HORIZON. Výsledky dlouhodobějšího hodnocení účinnosti a nežádoucích účinků Lucentisu při léčbě VPMD spojené s CNV lézemi při užití flexibilnějšího individuálně připraveného schématu dávkování bude předmětem velkého zájmu.

Studie ANCHOR demonstrovala schopnosti Lucentisu zlepšit ZO u pacientů se subfoveální CNV a ukázala převahu Lucentisu nad PDT při léčbě těchto lézí. Dvouleté výsledky potvrzují původní údaje, že ZO může být stabilizována nebo zlepšena asi u 90 % nemocných se subfoveální klasickou CNV u VPMD. Toto zjištění je největším zlomem v léčbě VPMD.

V obou studiích bylo po léčbě ranibizumabem prokázáno zmenšení centrální tloušťky sítnice, snížení prosakování z CNV dle FA a zábrana růstu CNV.

Klinická studie *PIER* (A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV secondary to Age-Related Macular Degeneration) srovnávala účinnost a bezpečnost primárně podaného ranibizumabu v dávce 0,3 a 0,5 mg při prvních 3 injekcích podávaných měsíčně a dalších čtvrtletně 184 pacientům s většinou (80 %) minimálně klasickou nebo okultní subfoveální CNV, eventuálně převážně klasická CNV byla ošetřena PDT.

Stabilizace ZO byla zjištěna u 90,2 % pacientů léčených dávkou 0,5 mg a u 83,3 % léčených dávkou 0,3 mg ranibizumabu, u skupiny s placebem pro srovnání u 49,2 %.

Statisticky nevýznamné zlepšení o 15 a více písmen bylo zjištěno u 13,1 %, resp. 11,7 % pacientů ve srovnání s 9,5 % pacientů léčených placebem.

Po prvních 3 měsíčních dávkách bylo v obou léčených skupinách pozorováno zlepšení ZO o 10 a více písmen oproti placebu. Po tomto zlepšení následoval pozvolný pokles ZO o průměrně 4,5 písmene až do 12. měsíce. Nicméně u 40 % pacientů se počáteční zlepšení ZO udrželo v průběhu celého roku. Tato stabilizace ZO byla doprovázena statisticky významným zmenšením centrální tloušťky sítnice prokazatelným pomocí OCT. Nebyly zjištěny oční a celkové závažné vedlejší účinky léčby (graf 1).

Ve studii *EXCITE* (Efficacy and Safety of Ranibizumab in Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization secondary to Age-Related macular Degeneration) je zjišťován

účinek a bezpečnost ranibizumabu podávaného v dávce 0,3 a 0,5 mg ve třech měsíčních injekcích a pak čtvrtletně ve srovnání s 0,3 mg ranibizumabu podávaného měsíčně po dobu jednoho roku. Cílem bylo identifikovat morfologické parametry v korelaci se zrakovou funkcí. Do studie bylo zařazeno 354 pacientů se všemi typy membrán.

Studie *SUSTAIN* (Study of ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration) je nezaslepená, multicentrická studie, která zajišťuje účinnost a bezpečnost intravitreálně (IVT) podávaného ranibizumabu u 531 pacientů se všemi typy CNV u VPMD. (Do studie byli zařazeni i pacienti, kterým byl podáván ranibizumab nebo PDT v rámci studie ANCHOR).

Léčba byla zahájena úvodními 3 injekcemi po měsíci (loading phase), další injekce byla podána, pokud při měsíčních kontrolách byl zjištěn pokles ZO o 5 a více písmen ETDRS optotypů, nebo se zvýšila centrální tloušťka sítnice o více než 100 mikrometrů.

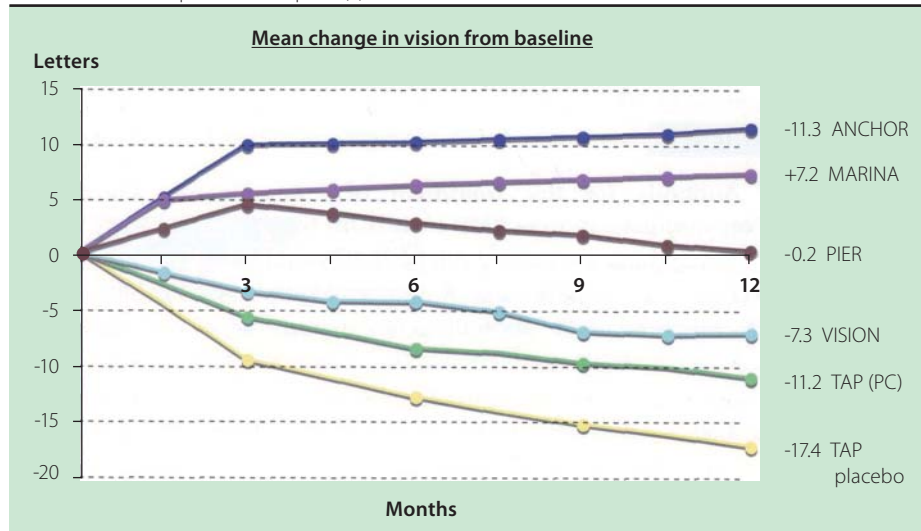
Předběžné dvanáctiměsíční výsledky ukazují, že při tomto individuálním způsobu dávkování Lucentisu je možné udržet počáteční zlepšení ZO, které je patrné po tříměsíční úvodní dávce. Ve srovnání se vstupní ZO bylo pozorováno zlepšení o průměrně 7 písmen během 12 měsíců. Toto zlepšení bylo doprovázeno průměrným poklesem tloušťky sítnice o 74,4 mikrometrů. Během jednoho roku léčby dostal každý pacient průměrně 5,3 injekce.

Studie *SAILOR* (Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for Age-Related Macular Degeneration) je zaměřená na zjištění bezpečnosti u pacientů, kteří jsou léčeni ranibizumabem s úvodními nasycovacími třemi apli-

kacemi po měsíci a další aplikací jednou za 3 měsíce podle potřeby. Do studie jsou zařazeni i pacienti s kardiovaskulárním onemocněním. Předběžné výsledky neukazovaly zvýšený výskyt tromboembolických příhod. Avšak po roční léčbě u nemocných s anamnézou cévní mozkové příhody byl zjištěn zvýšený výskyt této komplikace, a to ve skupině léčené 0,5 mg ranibizumabu v 9,6 %, ve skupině léčené 0,3 mg ranibizumabu v 2,7 %. Nelze však činit zatím žádné závěry, protože počet případů je malý. Tato data jsou v souladu s epidemiologickými výsledky, které ukazují, že anamnéza předchozí cévní mozkové příhody představuje určitou dispozici, riziko další ataky (11). U takových pacientů s VPMD je třeba přistupovat k aplikaci ranibizumabu obezřetně, minimálně do konce studie SAILOR.

Studie *PRONTO* (Prospective Optical coherence tomography imaging of patients with Neovascular AMD Treated with intra-Ocular ranibizumab) je dvouletá, nezaslepená, prospektivní studie, která zjišťovala účinnost a bezpečnost různého dávkování Lucentisu s důrazem na hodnocení OCT. Studie probíhala v Bascom Palmer Eye Institute v Miami a účastnilo se jí 40 pacientů se všemi typy CNV při VPMD se vstupní ZO 20/40 až 20/400. Po úvodních nasycovacích třech po měsíci aplikovaných injekcích 0,5 mg ranibizumabu byla další injekce aplikována jen při zhoršení ZO o 5 nebo více písmen ETDRS optotypů, zvýšení centrální tloušťky sítnice o 100 a více mikrometrů, při rozvoji klasické CNV, nově vzniklé makulární hemoragii nebo přetrvávající tekutině v makule prokazatelné na OCT nejméně měsíc po poslední injekci ranibizumabu. Měsíčně byly prováděny kontroly OCT, FA jednou za 3 měsíce.

Graf 1. Změna ZO po monoterapiích (5)



Roční výsledky ukazují zlepšení o 3 a více řádků ETDRS optotypů u 35 % očí, stabilizaci zraku se ztrátou 3 a méně řádků u 95 % očí. Po 2 letech bylo zjištěno zlepšení o 3 a více řádků u 43 % pacientů. Zlepšení ZO bylo provázeno poklesem centrální tloušťky sítnice dle OCT, za 2 roky v průměru o 215 mikrometrů. K dosažení těchto výsledků bylo potřeba v průměru 5,6 injekcí ranibizumabu za rok 9,9 injekcí za 2 roky. Nebyl pozorován žádný oční ani systémový nežádoucí účinek léčby.

Ještě před dokončením studie MARINA (9) začali oftalmologové používat příbuzný anti-VEGF přípravek, **bevacizumab, AVASTIN**, nejprve z důvodů fyzické dostupnosti, později z finančních důvodů.

Bevacizumab je rekombinant humanizované monoklonální protilátky IgG 1, odvozený z téhož myšího monoklonálního protilátkového prekurzoru jako ranibizumab. Od roku 2004 je v České republice registrován a je primárně určen k léčbě kolorektálního karcinomu.

Jeho použití v oftalmologii bylo na celém světě předmětem mnoha diskuzí. Avastin v dávce 1,25 mg v 0,05 ml lze aplikovat za cenu řádově tisíců korun, což umožňuje léčit i méně majetné pacienty. Dnes je Avastin používán v mnoha zemích na celém světě. Mnoho tisíc aplikací Avastinu prokázalo jeho bezpečnost a účinnost. Ve světě již probíhají randomizované klinické studie srovnávající účinnost a bezpečnost Avastinu a Lucentisu.

Mezi oběma přípravky, Avastinem a Lucentisem firmy Genentech, jsou určité významné rozdíly (5):

Bevacizumab má 2-antigen vážící domény, zatímco ranibizumab pouze 1, terminální poločas rozpadu bevacizumabu u lidí je 17–21 dní.

Větší molekulární hmotnost bevacizumabu a jeho nižší vazebná afinita k VEGF může omezit jeho účinnost (12).

Protože Fabs obecně mají kratší poločas, intravitreální injekce ranibizumabu mají kratší poločas rozpadu než IVT injekce bevacizumabu.

Nebylo referováno o vážných očních a celkových nežádoucích účincích, ačkoli někteří pacienti zjistili malé zvýšení krevního tlaku. Jsou plánovány další studie hodnotící bevacizumab proti ranibizumabu (National Eye Institutes Comparison of AMD Treatment Trial/CATT).

Bevacizumab v léčbě vlhké VPMD je předmětem velkého zájmu oftalmologů (Ernest, 2008).

Přes nejednotnost základních kritérií publikovaných studií jsou výsledky podání bevacizumabu v dávce 1,25 mg podobné. ZO se v prů-

měru zlepšila z 6/60 na 6/24 a centrální tloušťka sítnice se snížila v průměru o 100 mikrometrů. K dosažení stabilizace nálezu (měřeno aktivitou FA) bylo zapotřebí 2,6 dávky.

Ve studii trvající 24 měsíců Yoganathan prokázal, že 50 % očí nemělo recidivu CNV při v průměru 3,5 injekcích v průběhu 6 měsíců. Výsledkem bylo zlepšení o 15 písmen ETDRS u 20 %, o 5 písmen dokonce u 46 %.

Řada dalších pozorovala zlepšení o 2 a více řádků při léčbě různých forem CNV bez rozdílu velikosti od 20 do 35 %. Dosud není jasně stanoven počet dávek nezbytných pro stabilizaci nálezu. Vzhledem k delšímu poločasu rozpadu a pomalejšímu odbourávání látky oproti ranibizumabu i pegaptanibu lze předpokládat, že počet nezbytných dávek bude menší. Zdá se, že více než 50 % nemocných vyžaduje ke stabilizaci nálezu opakované aplikace bevacizumabu do 2 měsíců po zahájení léčby. Většina autorů se shoduje, že recidiva CNV vzniká nejčastěji mezi 1. a 2. měsícem od injekce. Řada autorů s ohledem na retrospektivní klinická sledování doporučuje 2–3 aplikace v měsíčních intervalech a další aplikaci až při opakování dle FA a OCT. Jiní doporučují po první aplikaci další až při opakovaném nárůstu aktivity nebo nedostatečném efektu léčby.

Při úvaze o vyšším počtu aplikací by měl být brán zřetel na možné riziko blokády pozitivních účinků VEGF u disponovaných pacientů tímto neselektivním anti-VEGF preparátem (13).

V současné době je Avastin na celém světě užíván k léčbě očních onemocnění, přestože k ní není primárně připraven. Také v naší republice je používán v oftalmologii pouze jako „off-label“.

## Doporučení

### České vitreoretinální společnosti

Na základě četných nekontrolovaných a retrospektivních studií zahrnujících značný počet pacientů léčených po celém světě touto off-label léčbou se zdá, že bevacizumab má příznivý efekt v krátkodobé léčbě nitroočních neovaskularizací. Nicméně vzhledem k tomu, že chybí data z prospektivních randomizovaných studií, nebyl podán spolehlivý důkaz míry účinnosti léčby. Nejsou k dispozici dlouhodobé výsledky bezpečnosti preparátu.

Každé léčebné rozhodnutí je – právně i medicínsky – založeno na individuálním souhlasu mezi ošetřujícím lékařem a pacientem a musí být výsledkem kompletní a srozumitelné diskuse o léčebných alternativách, nepředvídatelných rizicích a chybějící dlouhodobé

zkušenosti. Informovaný souhlas zohledňující přínos i rizika a off-label status tohoto léku je nezbytný.

Vzhledem k identickému mechanismu účinku Avastinu, navzdory statutu „off label“ aplikace a chybění výsledků studie fáze III týkající se jeho působení a bezpečnosti, představuje Avastin rozumnou a cenově dostupnou alternativu využívanou mnoha pracovišti v ČR i v zahraničí. Léčba Avastinem je podepřena četnými pozitivními odbornými zprávami ukazujícími vysokou bezpečnost a účinnost (12).

## Kombinované terapie

CNV je multifaktoriální onemocnění s klasickými projevy hojení včetně zánětu, angiogeneze a fibrózy. Při léčbě jistě nebude stačit monoterapie. Podobně jako v onkologii byl proto vyvinut kombinovaný způsob léčby.

Kombinovaná léčba s látkami, které mají různý způsob účinku, může mít schopnost aditivního nebo synergického účinku. Obecně taková terapie zvyšuje účinnost léčby a snižuje počet jednotlivých medikací.

V posledních letech PDT byla často využívána v kombinaci s intravitreálním triamcinolonem za účelem redukovat zánět retinální tkáně po PDT.

Série případů ukázaly slibné výsledky a fáze, třetí studie VERITAS zkoumá současně tuto léčbu a stejně tak PDT kombinovanou s Macugenem.

**Kombinace FDT s protilátkami proti endoteliálnímu růstovému faktoru a/či steroidy** aplikovanými do sklivce snižují počet opakovaní léčby, chrání sítnici a cévnatku a zlepšují výsledky vízu.

Byly navrhovány kombinace steroidů s anti-VEGF látkami a dokonce kombinace různých anti-VEGF přípravků.

**Kombinace léčby** ranibizumabem a PDT s Visudyne (1) byla sledována v klinické dvouleté multicentrické randomizované studii **FOCUS** (RhuFab V 2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety).

Do studie bylo zařazeno 162 pacientů s převážně klasickou CNV, kteří byli rozděleni do 2 skupin. Většinou byl aplikován ranibizumab 0,5 mg měsíčně intravitreálně, menšina dostávala placebo. Všem byla na začátku studie, týden před první injekcí, provedena PDT s Visudyne, která byla čtvrtletně opakována dle výsledku FA.

Dvouleté výsledky ukazují ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypů u 88 % léčených PDT

s ranibizumabem ve srovnání se 75 % léčených pouze PDT. Zlepšení o 15 a více písmen bylo zjištěno u 25 % léčených kombinovanou léčbou oproti 7 % léčených PDT.

Ve skupině léčených pouze PDT byly během 2 let 3 reaplikace, ve skupině léčených ranibizumabem počet reaplikací klesl na 0,4.

Ve skupině s kombinovanou léčbou byl zjištěn výskyt endoftalmitidy u 2,9% a uveitidy u 4% očí. Po prodloužení intervalu z týdne mezi injekcí a PDT na 28 dní a změně roztoku ranibizumabu se % nitroočních nežádoucích účinků výrazně snížilo.

Studie **SUMMIT** zahrnuje dvě studie sledující účinnost a bezpečnost kombinované léčby neovaskulární VPMD ranibizumabem a PDT s Visudyne.

Studie **DENALI** je dvouletá a probíhá v USA a v Kanadě. Jejím cílem je porovnat účinek měsíčně podávaného ranibizumabu s kombinací s PDT ve dvou variantách:

V první variantě je na začátku studie aplikována standardní dávka laser 50 J/cm<sup>2</sup> následovaná měsíčními injekcemi ranibizumabu v prvních 3 měsících. Pak je aplikována PDT a Lucentis podle nálezu na OCT.

V druhé variantě je použita redukováná energie laseru v dávce 25 J/cm<sup>2</sup>.

Ve studii je kromě hodnocení ZO, OCT a FA nálezu a důležité také zjištění doby nutné k další léčbě a počet opakovaných aplikací ke zjištění nejmenšího počtu nutných kontrol a reaplikací při zajištění požadované účinnosti a bezpečnosti.

Obdobná roční studie **MONT BLANC** prováděná v Evropě porovnává účinek léčby samotného ranibizumabu podávaného v úvodní tříměsíční dávce oproti Lucentisu kombinovaného s PDT na začátku studie a pak každé 3 měsíce podle klinického nálezu. Ranibizumab je v každé větvi po úvodní dávce podáván podle klinického nálezu.

Byly navrhovány kombinace steroidů s anti-VEGF látkami a dokonce kombinace různých anti-VEGF přípravků (1).

### Ostatní antiangiogenní terapie

Několik dalších antiangiogenních studií je ve fázi 3 klinického testování, včetně angiostatického steroidu anecortave acetátu, VEGF Trapu, RNA interferujících molekul, či inhibitorů tyrosinové kinázy (5).

Anecortave acetate, Retaane (Alcon, Fort Worth, TX) patří mezi angiogenezi inhibující látky zvané kortiseny.

Po 12 měsících nebyl zjištěn klinicky relevantní rozdíl v účinnosti mezi 15 mg suspenze

anecortave acetátu a verteporfinem při léčbě převážně klasické subfoveální CNV u VPMD.

Retaan získal schválení v Austrálii.

**VEGF Trap** (Regeneron, Tarrytown, NY) je rozpustný protein, který je menší než imunoglobulin G (IgG) (5). Díky molekule menší než protilátka proniká do všech vrstev sítnice a jeho účinek je delší než 8 hodin (9).

Podání léku ve formě očních kapek je jednoduché, ale přináší riziko systémového ovlivnění. Mezi zkoumané léky podávané v kapkách patří například **OT-551**, TG 100801, OC-10X. ATG003 – **mecamylamin**.

V USA ještě probíhá (nábor ukončen) fáze 2 randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie hodnotící bezpečnost a účinnost mecamylaminu (ATG003) v kapkách (inhibitoru endoteliálního nikotinového a acetylcholinového receptoru, snižujícího angiogenezi a permeabilitu) u nemocných s intravitreální udržovací aplikací ranibizumabu nebo bevacizumabu pro vlhkou formu VPMD (14).

Zkoumaným subkonjunktivním lékem je Sirolimus – rapamycin, imunosupresivum s anti-angiogenním, antimigračním, antiproliferativním, antifibrotickým a antipermeabilním působením (9).

V klinickém testování jsou bevasiranib a sirna-27.

**Bevasiranib** (Opko, Miami, FL) je lék na bázi siRNA (small interfering RNA), který potlačuje účinek genů produkujících VEGF (9).

**Sirna-027** (Merck, Allergan) redukuje hladiny VEGFR1 in vitro a in vivo u myšího modelu.

Byly vyvinuty malé molekuly inhibitorů receptoru tyrosinkinázy (rTKi). **Vatalanib** (PTK787, Novartis, BASEL, SWITZERLAND) je možným inhibitorem všech známých VEGF receptorů tyrosin kinázy (5).

Pokračuje výzkum s intravitreálními implantáty na bázi steroidů, které mají menší celkovou resorpci při uvolňování účinné látky po dobu až 3 let (fluocinolon Retisert či Medidur), rovněž s ciliárním neurotrofickým faktorem CNTF ze skupiny interleukinů, schopných zpomalit degeneraci fotoreceptorů u geografické atrofie, nebo s neuroprotektivním alfa-2-adrenergickým synergistou **brimonidinem** (9).

### Další léčebné možnosti

Mezi další léčebné možnosti studované u VPMD patří transpupilární terapie (TTT), radio-terapie, submakulární chirurgie k odstranění subretinálního krvácení a/nebo CNV, makulární translokace, pneumatické přemístování krvácení a farmakologická terapie.

K operativním zákrokům, které mají přísné indikace, patří **extrakce** neovaskulárních membrán, složitě a náročně **přemístění makuly** a **transplantace PE**.

Studie o submakulární chirurgii přinášely zprávy o prospěchu chirurgického odstranění CNV u VPMD. Může však být poškozen RPE, funkční efekt je pak minimální (13).

Postupy **makulární translokace** ustoupily do pozadí v průběhu let pro omezenou dobu účinnosti a bezpečnosti stejně jako po zavedení anti-VEGF látek.

VPMD (TTT4CNV) Trial nezjistila příznivý vliv **TTT** ve srovnání se simulovanou léčbou (sham TTT) u čistě okultních CNV měřících méně než 3 000 mikrometrů.

Studie s novou **radiační léčbou** probíhají.

### Vlastní zkušenosti

Makulární centrum Oční kliniky VFN a 1. LF UK v Praze bylo prvním pracovištěm v naší republice, které zakoupilo speciální diodový laser k fotodynamické terapii.

Od 1. června 2001 jsme provedli téměř 1 000 ošetření u převážně klasických chorioidálních neovaskulárních membrán různého původu, nejčastěji jsme však léčili membrány u VPMD.

Naše centrum se podílí na několika mezinárodních studiích: z hlediska vlhké formy VPMD jsme například mohli u převážně klasických neovaskulárních membrán aplikovat Lucentis ve studii EXCITE, okultní subfoveální CNV jsme léčili v nedávno dokončené studii s Macugenem (A 5751017).

Nyní již běžně ošetřujeme naše nemocné v indikovaných případech fotodynamickou terapií s plnou úhradou pojišťoven, Macugenem a Lucentisem léčíme dle pokynů Všeobecné zdravotní pojišťovny a po schválení léčby ostatními pojišťovnami. Před rozhodnutím o způsobu terapie nálezy hodnotíme samostatně a velmi pečlivě.

Výsledky, které k naší radosti odpovídají mezinárodním studiím, jsme prezentovali na seminářích, vitreoretinálním sjezdu, na sjezdu naší společnosti ale také v zahraničí, naposledy na Euretine v Nice na jaře tohoto roku.

Aplikace a zvláště opakované kontroly nemocných po podání protilátek proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru jsou vzhledem k jejich velkému množství náročné pro nemocné, pro personál makulárního centra a operační tým. Je to však problém mezinárodní.

Velice si vážíme toho, že se můžeme podílet na obecném úsilí o pokrok v řešení problému věkem podmíněné makulární degenerace.

Je třeba intenzivně studovat nové poznatky o problematice makuly, abychom je mohli využít v praxi a abychom mohli lépe organizovat chod makulárního centra.

**Prevence** vzniku drúz a pigmentových změn u VPMD zatím neexistuje. Lze však již tlumit postup nemoci z časně fáze do pozdní. Takzvané **antioxidační látky** na bázi vitaminů A, C, E, beta karotenu a glutathionu, dále Selen a Zinek jako součásti enzymů, mohou mít podpůrný význam při nepříznivém působení světlem uvolněného kyslíku na RPE a zevní vrstvy sítnice. Ochranný vliv je přisuzován i Omega-3 nenasyceným mastným kyselinám.

Jedinou nadějí pro osoby s atrofickou VPMD jsou potravinové doplňky s vysokými dávkami antioxidantů a Zinku, což bylo testováno v National Eye Institute (NEI) rozsáhlé multicentrické, dvojité zaslepené, placebo kontrované klinické studii s průměrnou dobou sledování zúčastněných kolem 6 let. Ukázalo se, že tato antioxidační terapie zpomalila postup suché VPMD z formy středně rozvinuté do pokročilé a potvrdila příznivý účinek této terapie na chorobu (15).

Mezinárodní studie AREDS (Age-Related Eye Disease Study) statisticky prokázala, že tyto látky zpomalují průběh VPMD. Potravinové doplňky a antioxidační látky však nemohou závažnému postupu nemoci dlouhodobě zabránit.

Netrpělivě očekávaná **léčba suché formy VPMD** je v současné době předmětem intenzivního celosvětového výzkumu. Tento námět by mohl být předmětem samostatného sdělení.

Cílem **hemorheoferezy** je zastavit postup suché formy VPMD. Naděje pro pacienty spočívá v příznivém ovlivnění cirkulace a tedy zlepšení prokrvení v cévnatce a sítnici. Rencová se spolupracovníky (16) srovnává výsledky takové léčby u souboru 16 nemocných se suchou VPMD v citlivém stadiu měkkých drúz s výsledky kontrolní skupiny se stejným počtem nemocných.

Suchá atrofická VPMD se kromě výskytu drúz, shluků pigmentu nebo defektů RPE může projevovat geografickou atrofií. Geografická atrofie může začínat jako ztenčení RPE s postižením přilehlé choriokapiláris a vede následně k atrofickým změnám v makule (obrázek 10).

Othera (OT)-551, antioxidační kapky, je potenciálním lékem chronické suché VPMD. Probíhá

pilotní studie u 10 nemocných s oboustrannou geografickou atrofií při VPMD. Je sledováno působení 0,45 % očních kapek OT-551 podávaných 3x denně na vývoj geografické atrofie po dobu více než 2 let. Jedno oko nemocného dostává kapky a druhé je pouze sledováno (15).

Druhé oko jedince s jednostrannou neovaskulární makulopatií má vysoké riziko vývoje CNV, zvláště při zjištění mnohočetných drúz, objemných drúz nebo fokálních shluků hyperpigmentace PE, nebo když pacient má systémovou hypertenzi. Je vždy třeba vyšetřovat funkci a fundus obou očí. Při závažném oboustranném snížení zrakové ostrosti lze funkční schopnosti nemocného zlepšit pomocí zrakové rehabilitace a speciálních optických pomůcek.

VPMD má také **sociální důsledky**, a to jak pro nemocného, tak pro společnost. Když se totiž CNV vytvoří na druhém oku, nemocný se může stát prakticky slepým. Jeho funkční schopnosti lze zlepšit prostřednictvím rehabilitace zraku a užití speciálních optických zařízení (nová kniha) (5).

S prodlužujícím se věkem počet nemocných roste, což znamená zdravotní problém a ekonomickou zátěž. Náklady na nevidomého či slabozrakého jedince představují řádově statisíce korun.

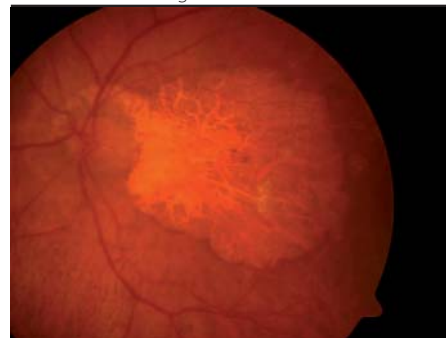
Celosvětově pokračuje **výzkum VPMD**, který kromě hledání způsobů léčby vlastních projevů nemoci a ovlivnění novotvorby usiluje o odhalení příčin onemocnění a o kauzální terapii. Na molekulární úrovni jsou studovány struktury a složení sítnice a genové mutace. Zvláště jsou zkoumány možnosti prevence této choroby. Tato problematika však zůstává otevřená.

Za významný pokrok současné doby považujeme možnost příznivého ovlivnění časně diagnostikovaného makulárního onemocnění při včasném zahájení léčby (17).

## Literatura

1. Studnička J. Ranibizumab (Lucentis) v léčbě věkem podmíněné okulární degenerace. Souborný referát. Čes. a Slov. Oftal. 65, 2009; No. 3: 107–111.
2. Regillo CD, Brown GC, Flynn HW. Vitreoretinal Disease. The Essential Thieme New York, Stuttgart 1999: 215.
3. Kolář P, a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Grada Publishing, a.s. 2008: 145.
4. Němec P. Optická koherenční tomografie. In: Petr Kolář a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Grada Publishing, a.s. 2008: 92–98.
5. American academy of Ophthalmology. Retina and Vitreous. Basic and Clinical Science Course. Section 12, 2009–2010, 2009: 61–90.

**Obrázek 10.** Geografická atrofie RPE u VPMD



6. Dubska Z. Indocyaninová angiografie. In: Petr Kolář a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Grada Publishing, a.s. 2008: 88–92.

7. Coscas G, Coscas F, Zourani A. Atlas d'angiographie en indocyanine: Confrontation FLUO-ICG-OCT. Rapport annuel – Novembre 2004. Bull. Soc. Ophtal Fr. 2004; 104: 118–179.

8. Chrapek O, Řehák J. Fotodynamická terapie. In: Petr Kolář a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Grada Publishing, a.s. 2008: 100–105.

9. Fišer I. Léčba věkem podmíněné makulární degenerace. New EU MAGAZINE of MEDECINE 34, 2008: 13–22.

10. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Anchor Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Two-year results of the ANCHOR study Ophthalmology, 2009; 116(8): 1593.

11. Roberts D. SAILOR Study Results Favorable. David Boyer in Bascom Palmer Eye Institute's Angiogenesis Meeting. MACULAR DEGENERATION SUPPORT. www.mdsupport.org. 2008; 23: 1–2.

12. Česká vitreoretinální společnost. Guidelines pro léčbu věkem podmíněné makulární degenerace. <http://www.cvrz.cz/vpmd-guidelines.php> 2008.

13. Ernest J. Chirurgická terapie VPMD. In: Petr Kolář a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Grada Publishing, a.s. 2008: 121–126.

14. Clinical Trials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. Safety and Efficacy of ATG003 in Patients With AMD Receiving Anti-VEGF <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00607750>, 2009: 1–3.

15. Clinical Trials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. OT-551 Antioxidant Eye Drops to Treat Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00306488>, 2009: 1–4.

16. Rencová E, Bláha M, Blažek M, Bláha V, Studnička J, Dusová J, et al. Možnost ovlivnění suché formy věkem podmíněné okulární degenerace hemorheoferezou. Čes. a Slov. Oftal 65, 2009; No. 2, 43–48.

17. Kolář P. Věkem podmíněná makulární degenerace. Oftalmochirurgie 2008; 2(3): 9–21.

## MUDr. Zora Dubska, CSc.

UK v Praze

Oční klinika 1. LF a VFN

U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2

[zdubska@seznam.cz](mailto:zdubska@seznam.cz)