

Újabb vívmányok a maculadegeneratio kezelésében

Seres András

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest

Noi progrese în tratamentul degenerescenței maculare legate de vârstă

Degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV) este principala cauză a orbirii dobândite. În ultimii șapte ani numeroase metode noi de tratament au devenit accesibile. Scopul acestei lucrări este de a trece în revistă aceste metode de tratament. Sunt prezentate aceste noi posibilități de tratament incluzând blocanții factorului de creștere vascular endotelial (anti-VEGF). Terapia fotodinamică a fost ani la rând „gold standardul” în tratamentul degenerescenței maculare legate de vârstă și s-a demonstrat a fi eficientă în reducerea riscului de pierdere a vederii. Injecțiile intravitreene cu pegaptanib și ranibizumab reduc edemul macular și pot duce la îmbunătățirea acuității vizuale. Introducerea terapiei cu blocanții factorului de creștere vascular endotelial a crescut numărul pacienților care pot fi tratați și rezultatele sunt mult mai bune decât înainte. Însă accesul la aceste metode de tratament poate fi limitat de prețul ridicat al acestor medicamente.

New advances in the treatment of age-related macula degeneration

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of acquired blindness. Several new treatment options became available in the past seven years. The purpose of this paper is to review these new treatment options. New treatment possibilities including agents blocking the effect of the vascular endothelial growth factor are summarized. Photodynamic therapy was the „gold standard” treatment for years and was found to be effective in reducing the risk of visual loss. Intravitreal injections of pegaptanib and ranibizumab may reduce macular edema and might result in gain of visual acuity. Introduction of anti-VEGF therapies multiplied the number of treatable patients and results are much better than before. Access to these new therapeutic options might be limited by the high price of the drugs.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (3): 183-186

www.emeogysz.ro

Az időskori maculadegeneratio a felnőttkori szerzett vakság legfontosabb oka [8]. Magyarországon a vaksági statisztikákban vezető helyen szerepel, részaránya 22-25% [11, 21, 31]. Dolgozatunk célja a kórkép kezelésében az utóbbi években előtérbe került újdoncságok ismertetése, összefoglalása.

A betegek látását időskori maculadegeneratióban legtöbbször a betegség érujdonképződéses („nedves”) formája rontja meg [9]. Az érujdonképződés (CNV) megjelenése az exsudatív jelenségek miatt a látás gyors romlását okozza, a neovascularisatio minden esetben heggel, leggyakrabban durva hegesedéssel gyógyul. A hegesedési folyamat legtöbb esetben az érujdonképződés kialakulása utáni első két évben lezárul, a látásromlás az első évben a leggyorsabb. Két év után egy irriverzibilis látásromlást okozó heg alakul ki, melyet az érintett területen a pigmentepithel, a choriocapillaris és a retina kiterjedt károsodása jellemez [23]. Az állapot ezután általában stabil: denz centrális scotoma mellett a betegek perifériás látása megmarad. A betegek látásélessége ritkán marad a jogi értelemben vett vakság határa felett.

A betegek kisebb részének (20%, [8]) látása a fovea centrális alá terjedő geografikus atrófia miatt romlik meg, a látásromlás lassabb, mint a nedves formáknál. Az atrófiás területeket a retinális pigmentepithel és a choriocapillaris együttes sorvadása jellemzi. A betegek látása akkor romlik meg hirtelen és jelentősen, amikor az általában extrafoveálisan kezdődő atrófiás folt eléri a foveát. A végső látásélesség az atrófiás folt méretétől függ leginkább, a parafoveális ép területek valamennyi foveális funkciót átvehetnek.

A drusenek magukban komoly látásromlást ritkán okoznak. Foveaközeli, illetve a fovea alatti drusenek okozhatnak színlátáseltérést, homályosabb látást és járhatnak enyhe metamorphopsiával (torzlátással) is. Tekintettel arra, hogy a metamorphopsia az érujdonképződés kialakulásának egyik legjelentősebb tünete, ilyen esetben minden rendelkezésre álló eszközzel ki kell zárni az érujdonképződés jelenlétét, miután a két állapot (az

érujdonképződéses forma és a drusenek CNV nélkül) kockázata jelentősen eltérő.

Kitűzhető terápiai célok

Primer prevenció: küzdelem a betegség akár enyhe formáinak kialakulása ellen. Legfontosabb bizonyítottan hatásos lehetőség a dohányzás tilalma. További számításba jövő lehetőség az általános kardiovaszkuláris rizikó csökkentése. Az egészséges étrendre való törekvésnek jelentősége lehet, primer prevencióként vitaminkészítmények, antioxidánsok adásának hasznosságára (negatív szemfenéki kép esetén) bizonyíték nincs, azok potenciális mellékhatásait mérlegelni kell.

Csökkenteni annak a veszélyét, hogy jelentős látásromlással fenyegető állapotok (pl. CNV) alakuljanak ki. Ismerni kell ehhez, hogy mely szemfenéki állapotok esetén kell reálsan jelentős látásromlással fenyegető állapotok kialakulására számítani.

A várható jelentős további látásromlással fenyegető állapotokban (exsudatív formák aktív érujdonképződéssel) a látásromlás veszélyének, mértékének, sebességének csökkentése.

A kialakult látásromlás megszüntetése, a látás javítása: jelenleg elérhető eszközeinkkel csak ritkán lehetséges (exsudatív formák, hegek, foveára terjedő geografikus atrófia).

A prevenció lehetőségei

A kórkép legjelentősebb rizikótényezője az életkor: 50 éves kortól 75 éves korig a prevalencia megháromszorozódik [15]. A legfontosabb (befolyásolható!) rizikótényező a dohányzás: újabb adatok szerint a látásromlás kockázatát a



dohányzás akár négyszeresen is fokozhatja, a hatás dózisfüggő, leszokás esetén az fokozatosan csökken [27, 14]. A dohányzás elhagyása, tilalma tehát a prevenció fontos eszköze.

Régóta gyanítják, hogy antioxidáns vitaminoknak és nyomelemeknek előnyös hatása lehet időskori maculadegeneratio egyes formáiban. Ezzel kapcsolatosan a legfontosabb gyakorlati tudományos ismeret az AREDS-vizsgálat nyújtja [1], melyben 4757 beteget kezeltek faktoriális randomizáció szerint antioxidáns vitaminokkal, cinkkel, az utóbbi kettő kombinációjával vagy placeboval. A követési idő 6 év volt. Amellett, hogy alapvető fontosságú tudás birtokába jutottunk az egyes állapotok természetes lefolyásával kapcsolatban, igazolódott, hogy a magas kockázatú állapotokban (AREDS 3. kategória) az antioxidáns vitaminok és a cink együttes adása az exsudatív formák kialakulásának és a látásromlásnak a kockázatát jelentős mértékben csökkentette. A kétféle kezelés kombinációja hatásosabb volt, mint azok külön-külön. Ennek megfelelően közepesen súlyos (intermediér, AREDS 3. kategória) AMD esetén (a betegeknek nagyszámú közepes méretű drusen vagy legalább 1 nagy (>125 μ) drusen látható a fundusukon) a látásromlás kialakulásának a valószínűsége magas, ez a kockázat hatásosan csökkenthető megfelelő kombinációs vitaminkészítmény szedésével. Ugyanez javasolható azoknak a betegeknek is, akik egyik szemükön már látásromlást szenvedtek el AMD miatt (ilyenkor is magas a másik szem megbetegedésének kockázata). Ennél enyhébb állapotokban a kockázat lényegesen alacsonyabb, vitaminkészítmények adásának bizonyított előnyös hatása nincs. Fontos megjegyeznünk, hogy a forgalomban lévő kombinált „szemészeti” vitaminkészítmények nagy részének összetétele jelentősen eltér az AREDS-vizsgálatban alkalmazott készítménytől, javasoljuk az összetételek napi adag szerinti ellenőrzését.

Új terápiás lehetőségek

A betegség éréjdonképződéssel járó formáiban a 80-as-90-es években az egyetlen bizonyítottan hatásos kezelés az argon laser fotokoaguláció volt [16-19]. Mind a mai napig ez a követendő kezelési eljárás az extrafoveális esetekben [6]. Az éleslátás helyét is érintő folyamatok esetén a lézeres fotokoaguláció a látás azonnali romlásával jár, ezekben az esetekben a XXI-ik század új terápiás lehetőségei adnak reményt.

Fotodinámiás kezelés

A fotodinámiás kezelés lényege a retinán belül szelektív fototrombózis létrehozása [20]. Ez úgy lehetséges, hogy a vénásan beadott verteporfin festék szelektív módon feldúsul a CNV-ben, és a megfelelő hullámhosszú és megfelelően dozírozott lézerbesugárzás hatására a CNV elzáródik a környező retina és chorioidea érhalózat minimális károsodása mellett.

A verteporfinnal végzett fotodinámiás kezelés hatásosságát és biztonságosságát a TAP és a VIP-vizsgálatok igazolták [28-30], ezeket a magyarországi tapasztalatok alátámasztják

[24-25]. A PDT-kezelés után igen gyakori a CNV recidívája, a kezelést 3 havonta ismételni lehet. A kezelés ismétléséről fluorescein angiográfia alapján kell dönteni, festékszívargás esetén újbóli kezelés végzendő. A szigorú újakezelési protokolltól való eltérés a kezelés végeredményt rontja és a betegek látásának megóvását veszélyezteti [25].

Vizsgálatok folynak a PDT más gyógymódokkal való kombinációjával is. A kombinációs kezeléstől jobb terápiás választ (akár látásjavulást) és a szükséges újakezelések számának csökkenését remélik [3-4, 26].

Anti-VEGF kezelések

Az éréjdonképződések kialakulását, növekedését és újonnan képződött erek permeabilitását bonyolult és nem teljes egészében ismert biokémiai mechanizmus szabályozza. Ebben kulcsszereplőnek tűnik a vascularis endothelialis növekedés faktor [2]. A VEGF a szervezetben általánosan jelen van, fontos regulációs hatása van az érhalózat fejlődésre és annak fenntartására. Bár a VEGF szisztémás hatásait fokozott aggodalom kísérte, az első, szisztémásan adható törzskönyvezett VEGF-gátló [7] jól tolerálhatónak bizonyult és a kolorektális daganatok kezelésének igen fontos gyógyszere.

A VEGF a szervezetben számos izomer formájában van jelen, az egyes izomerek szerepe részlegesen ismert. Az szubretinális éréjdonképződések növekedésének és permeabilitásának szabályozásában valószínűleg a VEGF 165-ös izomernek van legnagyobb jelentősége.

Pegaptanib

A pegaptanib (Macugen, Pfizer) intravitreálisan adható VEGF-antagonista, a VEGF 165-ös izomerjét blokkolja szelektíven. Hatását időskori maculadegeneratio exsudatív formáira multicentrikus, prospektív, randomizált tanulmány vizsgálta és hatásosnak találta a betegeket fenyegető látásromlás kockázatának csökkentésében. A kezelés után a betegek átlagos látásélessége ugyan tovább romlott (hasonlóan a PDT-hez) de a látásromlás lényegesen kisebb mértékű volt a kezelt, mint a placebo csoportban. A kockázatcsökkentő hatás mértéke hasonló a PDT-hez, fontos kiemelni azonban, hogy nem találtak különbséget az egyes angiográfias alcsoportok (okkult – klasszikus, kisméretű – nagyméretű CNV) között. Ez alapján a pegaptanib kezelés indikációja bővebb, a „nedves” AMD-s betegek sokkal nagyobb része remélhet tőle előnyt és a kezelés indikálása is egyszerűbb. A készítmény az Egyesült Államokban 2004 végén, 2006 elején pedig az Európai Unióban is törzskönyvezésre került a kedvező egy éves eredmények alapján [12].

A pegaptanib a jelenleg érvényes alkalmazási elvek szerint 6 hetente adandó intravitreális injekció formájában. Alkalmazása során az intravitreális injekciók minden potenciális veszélyét (lencsesérülés, ablatio retinae, endophthalmitis) mérlegelni kell. Nem ismeretes jelenleg az sem, hogy a készítmény adását meddig kell folytatni, melyek a ritkább adás vagy a terápia abbahagyásának kritériumai.

Ranibizumab

A ranibizumab a pegaptanibhoz hasonlóan intravitreálisan adható VEGF-gátló szer, mely nem szelektív módon gátolja a VEGF összes izomerjét. Indikációs köre a

pegaptanibhoz hasonlóan széles. A készítmény törzskönyvezéséhez szükséges II/III fázisú klinikai vizsgálatok befejeződtek, az eredmények igen kedvezőek: a klinikai vizsgálatokban referenciaként tekintett 3 soros látásromlást a betegek 90-95%-a kerülte el 12, illetve 24 hónapnál, továbbá a betegek 33-40%-ánál 3 sornyi látásjavulást tapasztaltak [5, 22]. A készítményt 4 hetente adják intravitreális injekció formájában, vizsgálatok folynak ritkább adás hatásának vizsgálatára és a PDT-vel való kombináció hatásának vizsgálatára is. A készítmény 2007 februárja óta az Európai Unióban is törzskönyvezett.

Új vívmányok a diagnosztikában

A szemfenéki betegségek diagnosztikájában a 90-es években uralkodóvá vált a binokuláris réslámpás biomicroscopia. Az utóbbi időben az egyik jelenős áttörést a digitális funduskamerák megjelenése és széles körű elterjedése hozta, ez a diagnosztikát jelentősen felgyorsította és egyszerűsítette. A fluorescein angiográfia változatlanul a kórképben alkalmazott terápiás beavatkozások indikációjának legfontosabb tényezője. A másik terület, ahol a diagnosztikában áttörés jelentkezett, az optikai koherencia tomográfia [13] elterjedése. A készülék mellett, hogy a retina egyes rétegeit, illetve azok szétválását/vizenyőjét megmutatja, kvantitatív mérésekre is lehetőséget ad. Ez a gyógyszerhatások kutatásának igen fontos eszközévé teszi. Klinikai jelentősége nagyfokban emelkedhet, ha alkalmazása kezeléseik indikációjában komoly szerepet kap [10].

Következtetések

A elmúlt évek új eredményei forradalmasították a maculadegeneratio terápiáját: olyan betegcsoporttá vált elvileg eredményesen kezelhetővé, mely eddig a felnőttkori szerzett vakság legnagyobb részét adta. A kelet-európai országok Európai Unióba való belépésével a korszerű készítmények a centralizált törzskönyvi eljárás eredményeképpen minden tagországban törzskönyvezett készítmények lettek, alkalmazásukat azonban magas árak és az egészségpénztári finanszírozás részleges vagy teljes hányta nehezíti.

Irodalom

- Age-Related Eye Disease Study Research Group - *A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss*. AREDS Report No. 8., Arch Ophthalmol, 2001, 119:1417-1436.
- Ambati J., Ambati B.K., Yoo S.H. et al. - *Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies*, Surv Ophthalmol, 2003, 48:257-293.
- Augustin A.J., Schmidt-Erfurth U. - *Verteporfin and Intravitreal Triamcinolone Acetonide Combination Therapy for Occult Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration*, Am J Ophthalmol, 2006, 141:638-645.
- Augustin A.J., Schmidt-Erfurth U. - *Verteporfin Therapy Combined with Intravitreal Triamcinolone in All Types of Choroidal Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration*, Ophthalmology, 2006, 113:14-22.
- Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. - *Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration*, N Engl J Med, 2006, 355:1432-1444.
- Chakravarthy U., Soubrane G., Bandello F. et al. - *Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration*, British Journal of Ophthalmology, 2006, 90:1188-1196.
- Ferrara N., Hillan K.J., Novotny W. - *Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy*, Biochemical & Biophysical Research Communications, 2005, 333:328-335.
- Ferris F. L. - *Senile macular degeneration: a review of epidemiologic features*, Am J Epidemiol, 1983, 118:132-151.
- Ferris F.L., Fine S.L., Hyman L. - *Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy*, Arch Ophthalmol, 1984, 102:1640-1642.
- Fung A.E., Lalwani G.A., Rosenfeld P.J. et al. - *An Optical Coherence Tomography-Guided, Variable Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Neovascular Age-related Macular Degeneration*, Am J Ophthalmol, 2007, 143:566-583.
- Gottlieb E., Medgyaszai A. - *Vakok és csökkentlátók vizsgálatának 10 éves tapasztalatai*, Szemészet, 1982, 119:71-80.
- Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T. et al. - *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*, N Engl J Med, 2004, 351:2805-2816.
- Hee M.R., Puliafito C.A., Duker J.S. et al. - *Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography*, Ophthalmology, 1998, 105:360-370.
- Khan J.C., Thurlby D.A., Shahid H. et al. - *Smoking and age related macular degeneration. The number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation*, Br J Ophthalmol, 2006, 90:75-80.
- Klein R., Klein B.E., Linton K.L. - *Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study*, Ophthalmology, 1992, 99:933-943.
- Macular Photocoagulation Study Group - *Argon laser photocoagulation for age related macular degeneration*, Arch Ophthalmol, 1982, 100:912-918.
- Macular Photocoagulation Study Group - *Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials*, Arch Ophthalmol, 1991, 109:1109-1114.
- Macular Photocoagulation Study Group - *Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials*, Arch Ophthalmol, 1994, 112:500-509.
- Macular Photocoagulation Study Group - *Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity*, Arch. Ophthalmol, 1994, 112:480-488.
- Miller J. W., Schmidt-Erfurth U., Sickenberg M. et al. - *Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularisation caused by age-related macular degeneration. Results of a single treatment in a phase 1 and 2 study*, Arch Ophthalmol, 1999, 117:1161-1197.

21. Németh J., Frigyk I., Vastag O. et al. - *Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között*, Szemészet, 2005, 142:157-163.
22. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. - *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*, N Engl J Med, 2006, 355:1419-1431.
23. Sarks S.H. - *Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study*, British Journal of Ophthalmology, 1976, 60:324-341.
24. Seres A., Papp A., Süveges I. - *Első tapasztalataink a verteporfinnel végzett photodinámias kezeléssel*, Szemészet, 2003, 140:27-31.
25. Seres A., Papp A., Süveges I. - *Fotodinámias kezelés időskori maculadegenerációban*, Orvosi Hetilap, 2005, 146:2143-2149.
26. Spaide R.F., Sorenson J., Maranan L. - *Photodynamic Therapy with Verteporfin Combined with Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide for Choroidal Neovascularization*, Ophthalmology, 2005, 112:301-304.
27. Thornton J., Edwards R., Mitchell P. et al. - *Smoking and age-related macular degeneration: a review of association*, Eye, 2005, 19:935-944.
28. ****Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group - Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin. One-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials*. TAP report no 1., Arch Ophthalmol, 1999, 117:1329-1345.
29. ****Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group - Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin. Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials*. TAP report no. 2., Arch Ophthalmol, 2001, 119:198-207.
30. ****Verteporfin in photodynamic therapy study group - Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularisation - VIP report No. 2.*, Am J Ophthalmol, 2001, 131:541-560.
31. Vastag O., Sisák J. - *Vaksági statisztikánk elemzése*, Szemészet, 1983, 120:57-59.