

(12)

Terapia łączona chirurgiczno-farmakologiczna wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Combined pharmacological-surgical treatment in exudative age-related macular degeneration

Małgorzata Figurska, Jacek Robaszkiewicz, Agnieszka Bogdan-Bandurska

Z Kliniki Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Summary:

Purpose: The aim of this paper is to present the early phase of treating exudative age-related macular degeneration (AMD) – coexisting with vitreoretinal pathology – with combined pharmacological-surgical therapy.

Material and methods: Our observation is based on one clinical case of combined therapy: pars planavitreotomy (PPV) and one intravitrealranibizumab injection. Observation is being carried on larger patient group according to the treatment scheme presented in this paper.

Results: In this case described combined pharmacological-surgical therapy allowed a significant improvement in visual acuity and closure of choroidal neovascularization (CNV), leakage confirmed by fluorescein angiography (FA) and optical coherence tomography (AMD). The treatment is being continued – another ranibizumab injection according to PRONTO study reinjection criteria.

Conclusions: The pathomechanism of exudative AMD and coexistence of vitreoretinal pathology implications confirm reasonability of combined therapy. Due to actual clinical studies: the pharmacological-surgical treatment reduces the number of required intravitreal anti-VEGF agents injections. To confirm this observation we need to perform large randomised clinical studies.

Słowa kluczowe:

wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), terapia łączona, witrektomia (PPV), ranibizumab.

Key words:

exudative form of age-related macular degeneration (AMD), combined therapy, ranibizumab.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (age-related macular degeneration – AMD) jest przewlekłą, postępującą chorobą centralnej części siatkówki. Choroba ta dotyka osób po 50. roku życia i jest główną przyczyną ślepoty tej grupy pacjentów w krajach rozwiniętych (m.in. w Polsce). Podczas licznych procesów patofizjologicznych zachodzących w przebiegu tego schorzenia dochodzi do destrukcji nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE), błony Brucha oraz choriokapilar w obszarze siatkówki odpowiedzialnym m.in. za ostre widzenie oraz poczucie kontrastu. Głównym powodem tworzenia się błony neowaskularnej jest niedotlenienie siatkówki, a w szczególności RPE. Wyróżniamy dwie postaci AMD: suchą o łagodniejszym przebiegu (85-90%) i wysiękową o szybkim i znacznie gorszym rokowniczo przebiegu (10-15%). Postać wysiękowa w 90% przypadków prowadzi do utraty centralnego widzenia. Złożona patogenezą AMD implikuje trudności w leczeniu tej patologii. Dotychczasowe badania wykazują, że u podłoża rozwoju neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV) leżą przede wszystkim procesy naprawcze, w wyniku których uwalniane są liczne czynniki zapalne. Najważniejszą rolę w tym procesie przypisuje się śródbłonkowo-naczyniowym czynnikom wzrostu (VEGF), których wytwarzanie stymulowane jest przez antygeny depozytów zgromadzonych w błonie Brucha (1,2,3). Stosowane metody leczenia wysiękowej postaci AMD, takie jak: terapia fotodynamiczna (PDT), fotokoagulacja laserowa, radioterapia, przezręczna termoterapia

lub chirurgiczne usunięcie neowaskularyzacji, mają na celu zniszczenie ogniska CNV. Terapia polegająca na supresji rozwoju CNV poprzez doszkliskowe iniekcje czynników anty-VEGF (ranibizumabu, bevacizumabu, pegaptanibu) lub steroidów jest obecnie najbardziej obiecującą metodą leczenia.

U osób po piątej dekadzie życia często współistnieją inne patologie siatkówki, m.in. te z pogranicza złącza szkliskowo-siatkówkowego, takie jak: błony nasiatkówkowe (ERM) (4,5), trakcje szkliskowo-siatkówkowe (VTS). Witrektomia przez część płaską ciała rzęskowego (pars plana vitrectomy – PPV) jest powszechnie stosowaną metodą leczenia tych chorób.

Cel

Celem pracy jest przedstawienie przypadku chirurgiczno-farmakologicznego leczenia wysiękowej postaci AMD ze współistniejącą patologią złącza szkliskowo-siatkówkowego. Podobne obserwacje prowadzi się na większej grupie chorych.

Opis przypadku

Pacjentka, 76 lat, zgłosiła się do Kliniki Okulistycznej WIM w Warszawie z powodu obniżenia ostrości widzenia oraz metamorfopsji obojga oczu. Objawy były bardziej nasilone w oku lewym. Rok wcześniej kobieta została poddana fakoemulsyfikacji zaćmy z implantacją STK obojga oczu. Wykonano pełne badanie okulistyczne, w tym: badanie ostrości wzroku na tablicach

ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study): Vod 0,4 (62 litery), Vos 0,20 (50 liter), ocenę odcinków oczu – przedniego i tylnego – w lampie szczelinowej, retinoskopie, tonometrię aplanacyjną, angiografię fluoresceinową – AF (Heidelberg Engineering HRA 2) oraz optyczną koherentną tomografię – OCT (SLO OCT OTI). W plamce oka lewego podczas badania oftalmoskopowego stwierdzono szarawe, uniesione ognisko. AF oka lewego wykazała w centralnej części plamki ognisko o nara-

stającej w czasie hiperfluorescencji odpowiadającej klasycznej błonie podsiatkówkowej (ryc. 1, 2). AF oka towarzyszącego wykazała obraz typowy dla suchej postaci AMD. Badanie OCT oka lewego w wyjściowym skanie B z dołączka wykazało, że obecne było ognisko zniekształconego prążka odbić nabłonka barwnikowego i choriokapilarów typowe dla klasycznej błony neowaskularnej (CNV) z obecnością płynu podsiatkówkowego. Grubość siatkówki w dołączku przekraczała normę i wynosiła 515 μm . Poza dołączkiem zaznaczały się hiperrefleksyjna błona nasiatkówkowa i nieodłączona błona graniczna ciała szklanego (ryc. 3). W badaniu OCT oka towarzyszącego zaznaczony był nieregularny prążek odbić RPE/ choriokapilary typowy dla druz. Pacjentka została zakwalifikowana do terapii łączonej – witrektomii przez część płaską ciała rzęskowego z jednoczesnym podaniem inhibitora VEGF (ranibizumabu) do komory ciała szklanego. Podawanie kolejnych iniekcji anty-VEGF zaplanowano w razie istnienia cech aktywności CNV (wykrywanych za pomocą monitorowania stanu siatkówki), zgodnie z kryteriami re-iniekcji wg badania PRONTO są nimi: 1) przetrwały lub nowy przeciek naczyniowy w AF (kontrolne badanie 4 tygodnie po witrektomii), 2) spadek ostrości wzroku minimum o 5 liter lub obecność płynu podsiatkówkowego pod RPE, 3) wzrost centralnej grubości siatkówki o minimum 100 μm , 4) nowe ognisko CNV, 5) nowy krwotoczek w plamce.

Operację witrektomii tylnej techniką 25 Gauge przeprowadzono w znieczuleniu miejscowym 2% Xylocainą wspomaganym neuroleptoanalgezą. W odległości 3,5 mm od rąbka ro-



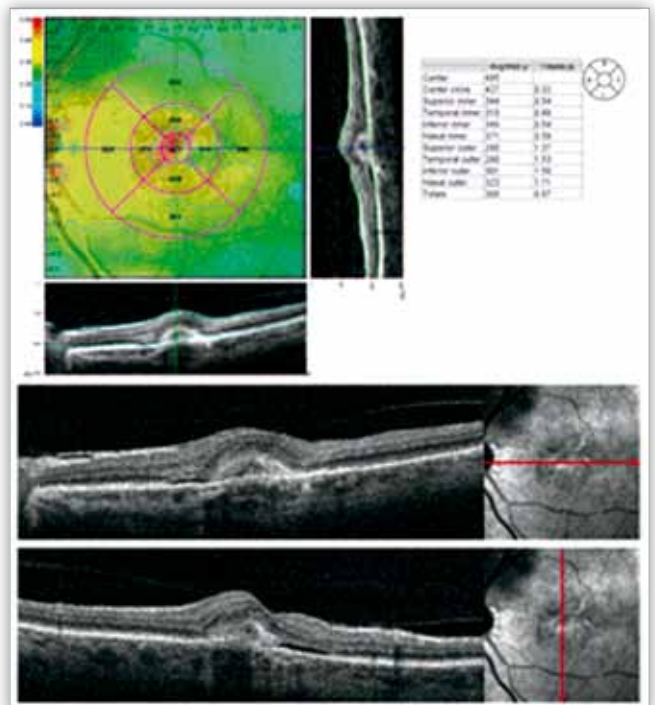
Ryc. 1. AF oka lewego (faza wczesna) przed leczeniem – w centralnej części plamki ognisko klasycznej CNV.

Fig. 1. FA of the left eye (early phase), before treatment – focus of classic CNV in the center of macula.



Ryc. 2. AF oka lewego (faza późna) przed leczeniem – wzrost hiperfluorescencji w ognisku CNV.

Fig. 2. FA of the left eye (late phase), before treatment – increasing hyperfluorescence of CNV focus.



Ryc. 3. OCT lewego oka przed leczeniem – zniekształcenie prążka odbić RPE/ choriokapilary (ognisko CNV), płynu podsiatkówkowego (grubość siatkówki w dołączku do 515 μm); poza dołączkiem hiperrefleksyjna ERM i nieodłączona błona graniczna ciała szklanego.

Fig. 3. OCT of the left eye before treatment – distortion of the RPE/ choriocapillary stripe (CNV focus), subretinal fluid (central retina thickness up to 515 μm); extrafoveal hyperreflexion of ERM and not detached limiting membrane of vitreus.

gówki ufixowano trokary dla infuzji wyrównującej, oświetlenia panoramicznego oraz mikronarzędzi. Za pomocą witrektomu usunięto patologicznie zmienioną szkliskę, następnie mechanicznie odłączyło błonę graniczną ciała szklanego oraz usunięto jej podstawę. Po zwizualizowaniu błony granicznej wewnętrznej siatkówki (ILM) za pomocą błękitu trypanu usunięto ją z obszaru położonego między głównymi arkadami siatkówki, również z regionu dołka. W $\frac{2}{3}$ wymieniono płyn komorowy na powietrze i podano dokomorowo Lucentis – ranibizumab (0,5 mg). Po usunięciu trokarów sprawdzono szczelność ran twardówkowych. Operację zakończono podaniem gazu SF6 do komory ciała szklanego w ilości 1,5 ml.

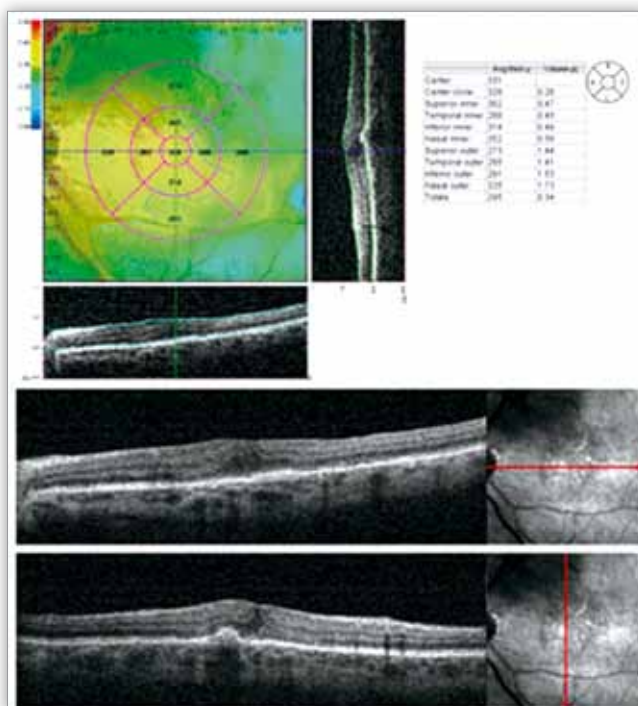
Miesiąc później wykonano pierwsze pełne kontrolne badanie okulistyczne. Ostrość wzroku oka lewego uległa poprawie do 59 liter na tablicach ETDRS (0,32). W badaniu AF (6: 30 min) – w późnej fazie recyrkulacji nie odnotowano hiperfluorescencji typowej dla przecieku (ryc. 4). W kontrolnym badaniu OCT wykonanym po zabiegu nie stwierdzono płynu pod siatkówką i ogniska CNV. Obecne były zniekształcenia prążka RPE, ale bez cech typowych dla aktywnej wysiękowej postaci AMD. Zaznaczało się spłylenie konturu dołka w miejscu, w którym grubość siatkówki w dołeczku wynosiła 365 μm (ryc. 5). Ze względu na brak cech aktywności choroby nie podano kolejnej dawki anti-VEGF. W kolejnym badaniu, dwa miesiące po witrektomii, ostrość wzroku oka prawego wynosiła 64 litery. Kontrolne badanie OCT wykazało, że siatkówka dołeczkowa ma grubość 410 μm , nie stwierdzono obecności płynu podsiatkówkowego i obrzęku śródsiatkówkowego. Obecne było zniekształcenie prążka odbić RPE, ale bez cech aktywnej CNV i obrzęku śródsiatkówkowego (ryc. 6). Trzy miesiące po zastosowanej terapii Vod wynosi 65 liter, a obraz OCT nie wykazuje zmian w stosunku do badania wykonanego dwa miesiące po zabiegu. Planowana jest dalsza, dwunastomiesięczna obserwacja, zakłada się, że podczas niej będą podawane

kolejne iniekcje ranibizumabu według kryteriów oceny aktywności choroby – co opisano powyżej.



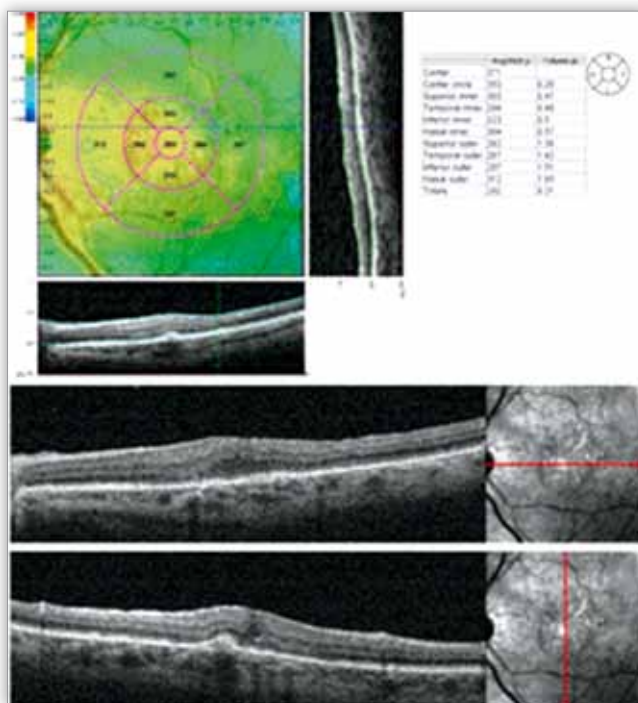
Ryc. 4. AF oka lewego (faza późna) po PPV i pierwszej iniekcji anti-VEGF – bez przecieku typowego dla aktywnej CNV.

Fig. 4. FA of the left eye (late phase) after PPV and the first anti-VEGF injection – without typical fluorescein leakage of the active CNV.



Ryc. 5. OCT lewego oka po PPV i pierwszej iniekcji anti-VEGF – spłylenie konturu dołeczka bez płynu podsiatkówkowego, ognisko zniekształcenia prążka odbić RPE bez czynnej CNV.

Fig. 5. OCT of the left eye after PPV and the first anti-VEGF injection – shallowing of central retina thickness without subretinal fluid, focus of distortion of the stripe reflex RPE without active CNV.



Ryc. 6. OCT lewego oka 2 miesiące po leczeniu – spłylenie konturu dołeczka bez płynu podsiatkówkowego, ognisko zniekształcenia prążka odbić RPE bez czynnej CNV.

Fig. 6. OCT of the left eye 2 months after therapy – shallowing of foveola without subretinal fluid, focus of distortion of the stripe reflex RPE without active CNV.

Dyskusja

Omówiona w artykule terapia łączona, stosowana w przypadku współistnienia wysiękowej postaci AMD z patologią witreoretinalną, daje możliwość powstrzymania dalszej utraty widzenia, a nawet jego poprawy. Związane jest to m.in. ze zmniejszeniem aktywności CNV. Usunięcie ERM i peeling ILM podczas witrektomii przysparzają kilku ważnych korzyści: 1. brak trakcji szklistkowo-siatkówkowych mechanicznie relaksuje siatkówkę, 2) poprawa utlenowania siatkówki daje możliwość przywrócenia równowagi między VEGF wydzielanym przez RPE i fotoreceptory a jego inhibitorem wywodzącym się z nabłonka barwnikowego siatkówki (pigment epitheliumderivedfactor – PEDF), dzięki czemu procesy neowaskularyzacji ulegają redukcji, 3) możliwość lepszej penetracji do siatkówki preparatów anti-VEGF.

Zastosowanie metod chirurgicznych w leczeniu pacjentów z AMD jest obecnie przedmiotem badań klinicznych. Dotychczasowe randomizowane badania prowadzone nad zastosowaniem chirurgicznej relokacji siatkówki (MR) w neowaskularnej postaci AMD (MARAN Study) zostały wstrzymane ze względu na brak większej skuteczności tej metody niż skuteczność stosowanego standardowo leczenia (obserwacja, PDT), a MR została zarezerwowana dla ściśle określonych przypadków (6). Z drugiej strony Roller et al. w badaniu pilotażowym zaobserwowali, że wykonanie witrektomii z powodu błony nasiatkówkowej lub otworu w plamce w oczach z AMD redukuje prawdopodobieństwo rozwoju lub progresji zaniku geograficznego, jak również rozwoju CNV (7). Najnowsze badania dotyczące zastosowania farmakochirurgii u pacjentów z CNV wykazały dobre rezultaty. Grupa 106 pacjentów została poddana jednocześnie witrektomii oraz doszkliskowym iniekcjom triamcinolonu (8 mg) i bevacizumabu (1,25 mg). W trakcie półrocznej obserwacji odnotowano statystycznie znaczącą i długotrwałą poprawę widzenia, a u 45% pacjentów nie było konieczne stosowanie kolejnych dawek preparatów anti-VEGF (8). W piśmiennictwie opisywane są również przypadki kliniczne, w których PPV zastosowana u chorych z patologiami powierzchni siatkówki ze współistniejącą wysiękową postacią AMD daje bardzo dobre wyniki w postaci powstrzymania aktywności błony neowaskularnej po operacji (9). Zachęcające są również wyniki badań prowadzonych nad zastosowaniem PPV i anti-VEGF u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem siatkówki (10). Powyższe przytoczone doniesienia dają nowe spojrzenie na możliwości terapeutyczne wysiękowej postaci AMD, szczególnie wtedy, gdy współistnieje z nią patologia złączna szklistkowo-siatkówkowego. Istotny wniosek wynikający z przeprowadzonych badań jest taki – można ograniczyć iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF. Takie postępowanie pozwoli na ograniczenie działań niepożądanych związanych zarówno z substancją czynną, jak i procedurą iniekcji. Ma to duże znaczenie także ze względu na doniesienia dotyczące dobroczynnego oddziaływania endogennych VEGF na proliferację, różnicowanie oraz przeżycie komórek glijowych i fotoreceptorów siatkówki, co ma znaczący wpływ na funkcję widzenia. W związku z tym odkryciem stosowanie terapii anti-VEGF powinno być prowadzone ze szczególną ostrożnością (11).

Kolejną ważną zaletą ograniczenia podawanych iniekcji jest redukcja kosztów leczenia.

Opisana terapia łączona w przypadku współistnienia wysiękowej postaci AMD z chorobami powierzchni siatkówki wydaje się optymalną metodą leczenia. Potwierdzenie tej tezy wymaga przeprowadzenia dalszych, szeroko zakrojonych, randomizowanych badań klinicznych.

Piśmiennictwo:

1. Stankiewicz A, Figurska M: *Zwyrodnienie siatkówki związane z wiekiem – przewodnik diagnostyki i terapii*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010, Rozdział 1, 9-15.
2. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV et al.: *Age-related macular degeneration – emerging pathogenetic and therapeutic concepts*. *Annals of Med* 2006, 38, 450-471.
3. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC: *Pathogenesis of lesions in late age-related macular degeneration*. *Am J Ophthalmol* 2004, 137, 504-510.
4. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE: *The epidemiology of epiretinal membranes*. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994, 92, 403-430.
5. Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A: *Prevalence and associations of epiretinal membranes*. *The Blue Mountains Eye Study, Australia*. *Ophthalmology* 1997 Jun, 104(6), 1033-1040.
6. Joussen AM, Wong D, Walter P, Krichhof B et al.: *Surgical management of subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration by macular relocation: experiences of an early – stopped randomized clinical trial (MARAN Study)*. *Eye*, London, Feb 2010, 24(2), 284-290.
7. Roller AB, Mahajan VB, Boldt HC, Abramoff MD, Russel SR, Folk JC: *Effects of vitrectomy on age-related macular degeneration*. *Ophthalmology* 2010, 117, 1381-1386.
8. Koss MJ, Scholtz S, Haeussler-Sinangin S, Singh P, Koch FH: *Combined intravitreal pharmacotherapy in patients with occult choroidal neovascularization secondary to wet age-related macular degeneration*. *Ophthalmologica Basel*, Feb 2010, 224(2), 72-79.
9. Theodossiadis P, Charonis A, Panagiotidis D, Papatheanassiou M, Petrou P: *Vitrectomy for treatment of a lamellar hole in a patient with exudative macular degeneration: the role of vitreous traction elimination*. *Eur J Ophthalmol* 2010 Nov-Dec, 20(6), 1086-1088.
10. Robaskiewicz J, Chmielewska K, Wierzbowska J, Figurska M, Frontczak-Baniewicz M, Stankiewicz A: *Skojarzone chirurgiczno-farmakologiczne leczenie makulopatii cukrzycowej*. *Klinika Oczna* 2010, 112(1-3), 19-23.
11. Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, Darland DC, Young MJ, D'Amore PA: *Endogenous VEGF is rerequired for Visual function: evidence for survival role on Muller cells and photoreceptors*. *Public Library of Science* 2008, 3(11), e 3554.

Praca wpłynęła do Redakcji 12.06.2010 r. (1227)
Zakwalifikowano do druku 22.12.2010 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Małgorzata Figurska
Klinika Okulistyczna Wojskowego Instytutu Medycznego
ul. Szaserów 128
04-141 Warszawa
e-mail: malgorzata-figurska@wp.pl