

(54)

Nowe metody leczenia starczego zwyrodnienia plamki. Terapia fotodynamiczna. Część I

New methods in treatment of age-related macular degeneration. Photodynamic therapy. Part I

Ariadna Gierek-Łapińska, Halina Wykrota, Krzysztof Trzciakowski

Z I Kliniki Okulistyki Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ariadna Gierek-Łapińska

Summary: Neovascular form of Age-related Macular Degeneration is the leading cause of blindness in developed countries. There is an urgent need for the effective treatment. In the recent years a number of treatment methods has been investigated. Photodynamic Therapy (PDT) with verteporfin appears to be an exciting approach to treatment which may provide a major breakthrough. The benefits of PDT with verteporfin were proved in randomized clinical trials – Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) study.

Słowa kluczowe: starcze zwyrodnienie plamki, neowaskularyzacja podsiatkówkowa, terapia fotodynamiczna, verteporfina.

Key words: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, photodynamic therapy, verteporfin.

Starcze zwyrodnienie plamki

Starcze zwyrodnienie plamki (Age-related Macular Degeneration – AMD) jest chorobą zwyrodnieniową, zwykle występującą powyżej 50. roku życia (15,16).

Badania demograficzne i epidemiologiczne wskazują, że w ciągu najbliższych 25 lat w krajach Europy Zachodniej i Środkowej liczba chorych na AMD potroi się (35).

AMD występuje w dwu postaciach: bez neowaskularyzacji podsiatkówkowej (Choroidal Neovascularization – CNV), określana jako postać sucha, niewysiękowa lub atroficzna, i z CNV, określana jako postać neowaskularna, mokra, wysiękowa lub surowicza.

Na podstawie angiografii fluoresceinowej (a. f.) CNV dzieli się na klasyczną – z wyraźnymi granicami hiperfluorescencji we wczesnej fazie (ryc. 3,4,5,6) – oraz ukrytą, którą charakteryzują odwarstwienia warstwy barwnikowej siatkówki (RPE) (typ I) lub późny przeciek z nieokreślonego źródła (typ II). Podstawę dalszej klasyfikacji stanowią proporcje poszczególnych składowych części zmiany chorobowej, którą oprócz neowaskularyzacji klasycznej mogą tworzyć neowaskularyzacja ukryta, krwotoki, blizny włóknisto-naczyniowe i inne. Zmiana, w której klasyczna CNV zajmuje ponad 50% całego obszaru, określana jest jako postać dominująca klasyczna. Odpowiednio – mniej niż 50% – postać minimalnie klasyczna i 0% – postać bez klasycznej CNV – wyłącznie ukryta.

Postać sucha AMD występuje częściej niż postać wysiękowa (ok. 90% wszystkich przypadków AMD) (3,12,14), lecz w jej przebiegu utrata ostrości wzroku jest zwykle małego stopnia (26). Tylko 8-10% (3,12) lub wg innych 20% (14) chorych na AMD rozwija postać neowaskularną tej choroby. Według Beaver Dam Eye Study w grupie wiekowej od 43. do 86. roku życia postać sucha AMD występuje u 15,6% badanej populacji, a postać neowaskularna u 1,2% (16). Jednakże aż 80-90% wszystkich przypadków praktycznej ślepoty

w przebiegu AMD jest spowodowanych rozwojem CNV (12,14). Ponadto u 10-20% chorych postać sucha AMD przechodzi w postać neowaskularną. Postęp postaci wysiękowej choroby jest szybki, w ciągu 5 lat u 12% pacjentów dochodzi do praktycznej ślepoty chorego oka (18).

Wysiękowa postać AMD może występować w jednym lub w obojgu oczach. Niestety, w przypadkach jednostronnych ryzyko rozwoju neowaskularyzacji podsiatkówkowych w oku towarzyszącym jest wysokie. Istnieją 4 czynniki zwiększające to ryzyko: obecność 5 lub więcej małych druz, 1 lub więcej dużych (ryc. 1,2), ogniskowa hiperpigmentacja i nadciśnienie tętnicze. Ocenia się, że przy obecności wszystkich 4 czynników CNV w oku towarzyszącym rozwija się u 57% pacjentów w czasie 5 lat, przy ich braku – u 7%. U około 50% pacjentów z CNV w obojgu oczach w ciągu 5 lat dochodzi do praktycznej ślepoty (18).

Patogeneza CNV nie została jeszcze dokładnie wyjaśniona. Udowodniono jednak istnienie związku histologicznie potwierdzonych uszkodzeń błony Brucha z rozwojem przynajmniej niektórych, manifestujących się także klinicznie postaci CNV. Nieprawidłowe naczynia krwionośne rozwijają się w przestrzeni podsiatkówkowej, podnabłonkowej lub obu. Proliferacja ta najprawdopodobniej spowodowana jest zaburzeniami czynności RPE z następową akumulacją złogów barwnikowych i stymulacją aktywności czynników wzrostu naczyń. Proliferyjące z naczyńówki przez osłabioną błonę podstawną naczynia krwionośne są powodem przesięków i krwotoków. Włóknisto-naczyniowa tkanka wrasta w obszar RPE i potencjalną przestrzeń podsiatkówkową. Zwłóknienie podsiatkówkowe organizujące się w blizny, odwarstwienie siatkówki i RPE są przyczyną nieodwracalnych uszkodzeń fotoreceptorów i trwałej utraty wzroku (10).

Spółeczny charakter choroby, przewidywany szybki wzrost liczby dotkniętych nią pacjentów są powodami intensywnych poszukiwań

skutecznych i pozbawionych działań ubocznych metod leczenia. W ostatnich latach obserwuje się prawdziwą eksplozję informacji na temat nowych metod terapii AMD. Należą do nich terapia fotodynamiczna (PDT) z zastosowaniem verteporfiny, przezręcznicza termoterapia (TTT) (24,25), radioterapia (6,34), fotokoagulacja naczyń zaopatrujących (32), a także nowe techniki chirurgiczne – chirurgia podplamkowa (33) i translukacja plamki (31).

Niedostępne jest jeszcze w pełni skuteczne postępowanie profilaktyczne, a metody terapeutyczne sprowadzają się do postępowania paliatywnego – niszczenia CNV w celu ograniczenia destrukcyjnych skutków jej rozwoju.

Idealne leczenie neowaskularnej postaci AMD powinno stabilizować ostrość wzroku lub zapobiegać ciężkiej utracie wzroku, nie powodując jatrogennych uszkodzeń siatkówki w trakcie niszczenia CNV. Powinno być możliwe do stosowania u większości pacjentów, nie powodując objawów ubocznych. Jego efektem powinna być też subiektywna poprawa jakości życia pacjentów.

Fotokoagulacja laserowa

Metodą leczenia o udowodnionych efektach jest fotokoagulacja laserowa. Skuteczność jej była badana w randomizowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych na wielką skalę w latach dziewięćdziesiątych (Macular Photocoagulation Study – MPS). Zakłada ona niszczenie całego obszaru obejmującego CNV w celu ograniczenia destrukcyjnych skutków jej dalszego rozwoju. Mechanizm termiczny fotokoagulacji prowadzi do niewybiórczej nekrozy zarówno CNV, jak i wszystkich przylegających struktur siatkówki i naczyniówki. Zostają one nieodwracalnie zniszczone (2). Leczenie fotokoagulacją laserową często powikłane jest przez natychmiastową i nieodwracalną utratę ostrości wzroku (7,20). Kwalifikację do leczenia przeprowadza się na podstawie analizy 4 czynników: ostrości wzroku, typu angiograficznego, wielkości i umiejscowienia zmian neowaskularnych (7). Ocenia się, że tylko u 10-20% pacjentów z wysiękową postacią AMD fotokoagulacja laserowa może dać pozytywne (stosunku do pacjentów nieleczonych) efekty. W tej grupie u 50% chorych dochodzi do ponownego wzrostu CNV w ciągu 3 lat.

Terapia fotodynamiczna (PDT)

PDT jest nową metodą terapeutyczną, której skuteczność w niektórych postaciach wysiękowego AMD została niedawno wykazana w przeprowadzonych randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych.

PDT polega na niszczeniu patologicznych tkanek i struktur w wyniku złożonych i mnogich procesów fizykochemicznych, zachodzących po aktywacji światłem podanego wcześniej środka gromadzącego się wybiórczo w obszarze zmiany patologicznej.

PDT w leczeniu CNV jest techniką dwuetapową. W pierwszym etapie podawany jest dożylnie lek zmieniający swoje właściwości fizykochemiczne wskutek działania nań światła – tzw. środek fotoaktywny (26).

W etapie drugim lek ten wzbudzany jest przez działanie światła laserowego o odpowiedniej długości fali i o energii niepowodującej efektu termicznego. Tylko właściwa koordynacja czasu aplikacji leku i światła lasera ma działanie terapeutyczne. Działania takiego nie uzyskuje się, stosując powyższe zabiegi niezależnie lub w nieprawidłowych odstępach czasowych.

Stosowany lek, chociaż podawany ogólnie, ze względu na swoje właściwości chemiczne i farmakodynamiczne koncentruje się głów-

nie w pożądanym obszarze, a jego wzbudzenie następuje wskutek użycia światła laserowego, precyzyjnie kierowanego w wymagane miejsce (29).

Selektywne zamknięcie patologicznych naczyń neowaskularnych bez równoczesnego uszkodzenia innych prawidłowych tkanek jest podstawowym założeniem terapii fotodynamicznej (30). Ekspozycja na światło indukuje proces oparty na tworzeniu cząsteczek 1O_2 i wolnych rodników tlenowych. Cząsteczki te powodują miejscowe uszkodzenie śródbłonna naczyń neowaskularnych i adhezję płytek krwi, co prowadzi do trombozy i zamknięcia naczyń, a także przez działanie cytotoksyczne do zniszczenia tkanki włóknisto-naczyniowej, znajdującej się w bezpośrednim sąsiedztwie. Zatrzymanie lub spowolnienie rozplemu naczyń neowaskularnych ogranicza ich destrukcyjne działanie prowadzące do szybkiego i postępującego uszkodzenia funkcji widzenia.

Przydatność kliniczna środka używanego w terapii fotodynamicznej jest związana z jego farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi właściwościami. Szczególnie istotne są cztery z nich, wymienione poniżej.

1. Selektywność, czyli zdolność wybiórczego gromadzenia się w tkankach patologicznie zmienionych.

2. Szczyt absorpcji fali światła w zakresie długości fali przenikającej przez ośrodki położone przed leczoną zmianą i różny od szczytów absorpcji substancji występujących fizjologicznie (np. hemoglobiny).

3. Duży potencjał reaktywności na światło, ograniczający moc dawki światła laserowego stosowanego w leczeniu.

4. Własności farmakokinetyczne determinujące czas utrzymującej się uogólnionej nadwrażliwości na światło.

Verteporfina (**Visudyne**[™] produkcji QLT PhotoTherapeutics, Inc. of Seattle, WA i CIBA Vision of Duluth, GA) jest obecnie jedynym lekiem, który został dopuszczony do stosowania w praktyce klinicznej. Visudyne została zaaprobowana do leczenia metodą PDT pacjentów z dominującą klasyczną neowaskularyzacją poddołkową występującą w przebiegu AMD i krótkowzroczności degeneracyjnej. Stosowne certyfikaty uzyskała 13.04.2000 r. w Stanach Zjednoczonych oraz 27.07.2001 r. w państwach Unii Europejskiej.

Verteporfina jest barwnikiem lipofilnym, podawanym dożylnie jako preparat liposomalny. Selektywność verteporfiny wiązana jest z faktem łączenia się jej po podaniu dożylnym z frakcją lipoprotein o niskiej gęstości – LDL. Patologiczne CNV cechuje obecność dużej ilości receptorów LDL, ilość receptorów lipoproteinowych, które są miejscami wiązania verteporfiny, zwiększa się w przypadku proliferacji komórek śródbłonna (1). Kompleks LDL – verteporfina wiązany z tymi receptorami koncentruje się w śródbłonku naczyń neowaskularnych. Komórki śródbłonna naczyń neowaskularnych wykazują więc większą czułość na PDT (9).

Verteporfina jest usuwana z organizmu człowieka w ciągu ok. 48 godzin. Czas półtrwania w osoczu wynosi 5-6 godzin.

Spektrum absorpcji światła verteporfiny ma kilka szczytów z najwyższym w zakresie fali o długości ok. 400 nm. Światło o tej długości nie jest jednak używane do aktywacji barwnika, ponieważ także oksyhemoglobina ma taki szczyt absorpcji. Inny szczyt absorpcji światła verteporfiny występuje w zakresie fali 689 nm. Ten szczyt nie interferuje z innymi szczytami absorpcji naturalnie występujących substancji. Do aktywacji verteporfiny używa się światła lasera diodowego o długości fali 689 ± 3 nm, nieposiadającego działania termicznego (36).

Badania przedkliniczne. Badania przedkliniczne wykazały, że verteporfina jest skuteczna w leczeniu doświadczalnych guzów naczyń, w powodowaniu okluzji naczyń naczyńki bez uszkodzenia siatkówki, błony podstawnej i RPE. Uzyskano także okluzję eksperymentalnie wywołanych neowaskularyzacji i zahamowanie przecieku po uszkodzeniach wywołanych laserem u małp. Wyniki te sugerowały możliwość stosowania PDT w leczeniu CNV także u ludzi (13,17,23,28).

Badania I/II fazy. Na podstawie danych eksperymentalnych przeprowadzono fazę I/II badań klinicznych w celu oceny bezpieczeństwa i wstępnego ustalenia parametrów PDT w poddołkowej CNV (22).

Wykazano w nich, że aktywowana światłem verteporfina powoduje zatrzymanie przecieku fluoresceiny z CNV na okres 1-4 tygodni, nie powodując przy tym uchwytnej angiograficznie uszkodzeń naczyń siatkówki lub pogorszenia funkcji wzroku. Ustalono też minimalną energię światła laserowego na 25 J/cm^2 , a maksymalną (niepowodującą okluzji naczyń siatkówki) na 150 J/cm^2 . Optymalną dawkę verteporfiny określono jako 6 mg/m^2 powierzchni ciała. W prawie wszystkich przypadkach po 12 tygodniach miał miejsce nawrót przecieku fluoresceiny, dlatego też oceniono bezpieczeństwo i efekty stosowania PDT w przypadku cyklicznego powtarzania terapii (27). Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność stosowanego leczenia, aczkolwiek także w przypadkach wykonania powtórnej PDT przeciek fluoresceiny pojawiał się po blisko 12 tygodniach. Przeciek ten jednak dotyczył często mniejszego obszaru niż uprzednio.

Badania wykazały, że jeden cel – nienaruszalność siatkówki – został osiągnięty. Udowodniono, że selektywność w odniesieniu do naczyń naczyńki została osiągnięta. Klinicznie struktury siatkówki pozostawały niezmienione. Naczynia siatkówki były nienaruszone, a jej przejrzystość niezmnieszona – inaczej niż po konwencjonalnej fotokoagulacji laserowej. Angiografia potwierdziła wybiórcze, wazookluzyjne działanie PDT. Obszar klasycznej CNV był hipofluorescentny w większości przypadków właściwego dozowania, co potwierdziła a. f. wykonana po 1 tygodniu po PDT. Równocześnie zachowana była perfuzja siatkówki i nie został naruszony śródbłonek naczyń siatkówki – nie wykazano żadnych przecieków nawet w późnej fazie angiogramów. Niedokrwienie siatkówki było obserwowane jedynie w przypadku stosowania większej energii światła laserowego i w związku z tym zdefiniowano jego maksymalną energię – 150 J/cm^2 i maksymalną dawkę verteporfiny – 6 mg/m^2 powierzchni ciała.

Uzasadnienie selektywności naczyniowej PDT oparto na znanym zjawisku szybkiego łączenia się lipofilnych barwników takich jak benzoporfiryny (BPD) z lipidową błoną śródbłonka (1). Powinowactwo liposomowych fotoaktywnych barwników do powierzchniowych markerów śródbłonka, takich jak receptory lipoproteinowe, wyjaśnia selektywne działanie PDT (21). Fakt, że indukowane przez PDT zamknięcie naczyń odbywa się za pośrednictwem uwalnianych tromboksanu i prostaglandyn, tłumaczy trombozę wewnątrz naczyń CNV (8).

Dyskusyjna była kwestia, czy osiągnięta została jakakolwiek selektywność w odniesieniu do naczyń neowaskularnych. Hipofluorescencja po wykonaniu PDT obejmowała całe miejsce poddane ekspozycji, także obszary, gdzie była prawidłowa naczyńki. Z obserwowaną hipofluorescencją prawdopodobnie korelują zaburzenia perfuzji choriokapilarów. Były one stwierdzane wcześniej u zwierząt, kiedy normalna siatkówka i naczyńki zostały podda-

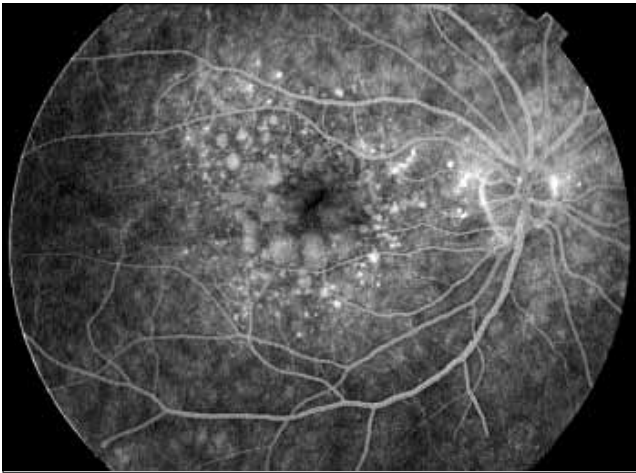
ne PDT (23). Jednak ostrość wzroku i funkcja centralnej siatkówki nie były zaburzone (5). Czynność siatkówki po PDT badano, stosując mikroperymetrię. Mikroperymetria jest jakościowym testem czułości siatkówki i pozwala na miejscowe pomiary interesujących nas obszarów (CNV hipofluorescencja po PDT). Mroczki obserwowane w tym badaniu były niezmienione lub mniejsze po przeprowadzeniu PDT, nie wykazano również żadnych nowych defektów.

PDT może działać selektywnie na CNV, ponieważ CNV wydają się preferencyjnie akumulować środek fotoaktywny (27). Ilość receptorów lipoproteinowych, które są miejscami wiązania verteporfiny (1), zwiększa się w przypadku proliferacji komórek śródbłonka. Komórki śródbłonka naczyń neowaskularnych same przez się wykazują więc większą czułość na PDT (9).

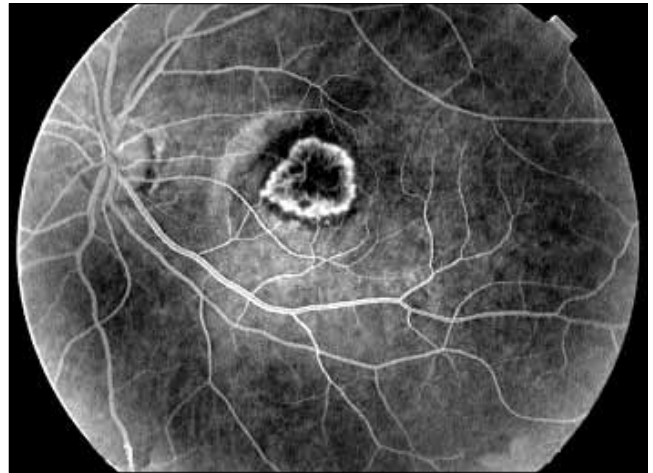
Zalety PDT jako narzędzia do selektywnej okluzji CNV są ograniczone z powodu czasowego charakteru zahamowania przecieku i znacznej częstości jego nawrotów. Nawroty mogą być spowodowane niecałkowitą okluzją CNV. Nie jest to prawdopodobnie wynikiem niedostatecznej głębokości leczenia, ponieważ penetracja czerwonego światła pozwala na osiągnięcie efektu fototoksycznego na głębokości 3-4 mm, lecz może być związane z zachowaniem naczyń odżywiających pochodzących od nienaruszonych naczyń naczyńki. Przy parametrach optymalnych przeciek z klasycznego CNV był nieobecny w 100% przypadków po 1 tygodniu, widziany zaś był w 50% przypadków po 4 tygodniach i u większości chorych po 12 tygodniach. Nawroty CNV były także obserwowane po leczeniu zbyt dużymi dawkami wywołującymi ciężkie zaburzenia (non-perfuzję) siatkówki. Przypuszcza się, że przyczyna nawrotów może tkwić w samym charakterze mechanizmu stymulacji, która ma miejsce w neowaskularnym AMD. Jeżeli leczenie ukierunkowane jest na struktury śródbłonka, przewlekły lub nawet tylko wywołany leczeniem proces zapalny może stymulować wzrost nowych naczyń i tkanki włóknistej. Osłabienie perfuzji choriokapilarów po PDT może być bodźcem do neowaskularyzacji. Nawet delikatne fototoksyczne uszkodzenie przedziału pozanaczyniowego może wywołać zlokalizowaną reakcję zapalną z uwolnieniem cytokin, co powoduje powstanie przecieków i rekanalizację (11). Należy jednak podkreślić, że nawroty były także obserwowane w 50% oczu w ciągu 2 lat po skutecznej fotokoagulacji CNV (19) i jeszcze częściej po radioterapii (6).

Nawracające przecieki w większości oczu były znacząco zredukowane w ciągu 3 miesięcy po zabiegu, co sugerowało satysfakcjonujące zapobieganie wzrostowi CNV i stabilizację ostrości wzroku. Ponieważ PDT może być wykonywane w oczach z CNV bez osłabienia integralności i funkcji siatkówki, stwierdzono, że leczenie może być powtarzane tak długo, jak długo ma miejsce osłabienie ostrości wzroku.

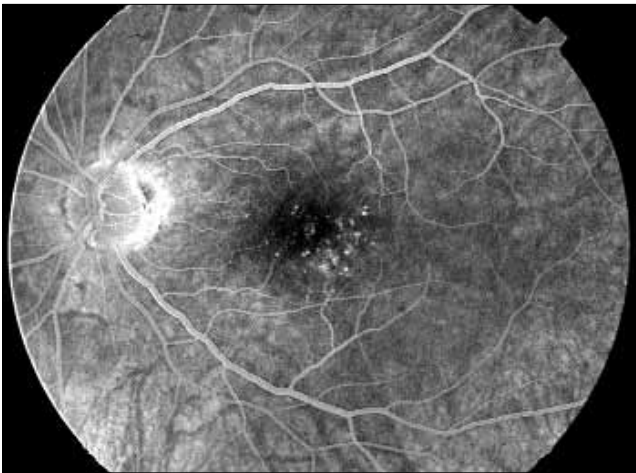
Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia – badania kliniczne III fazy. Ocena skuteczności leczenia opiera się na wynikach pierwszego roku badania Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP). Na podstawie przedstawionych wyżej wyników badań klinicznych I/II fazy zaprojektowano randomizowane badania kliniczne III fazy – badanie TAP (36). Badanie TAP zaplanowano jako dwa identyczne randomizowane badania przeprowadzane w 22 ośrodkach w Europie i Ameryce Północnej. Badania rozpoczęto w grudniu 1996 r. Celem badań było sprawdzenie, czy PDT z użyciem verteporfiny może bezpiecznie zmniejszyć ryzyko utraty wzroku u pacjentów z poddołkową CNV w przebiegu AMD. Do badań włączono pacjentów z potwierdzoną



Ryc. 1. Angiografia fluoresceinowa. Druzy mieszane z przewagą druz miękkich.
 Fig. 1. Fluorescein angiography. Miscellaneous drusen with prevalence of soft ones.



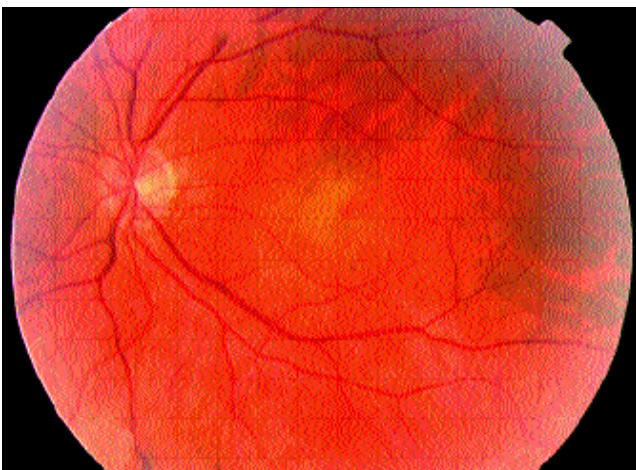
Ryc. 4. Angiografia fluoresceinowa - faza wczesna. Postać klasyczna CNV.
 Fig. 4. 4. Fluorescein angiography - early phase. Classic CNV.



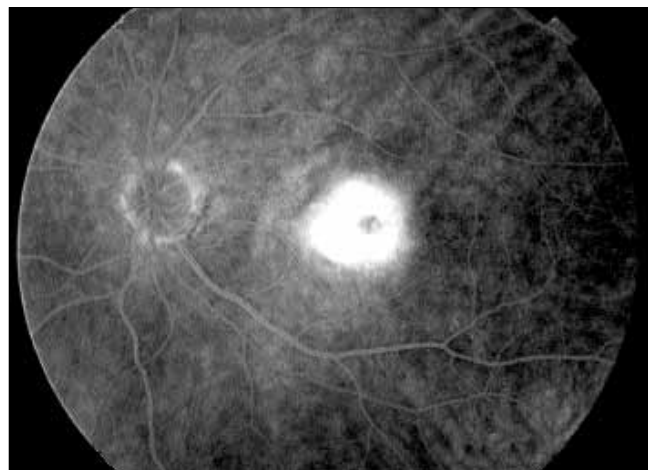
Ryc. 2. Angiografia fluoresceinowa. Druzy mieszane z przewagą druz twardych.
 Fig. 2. Fluorescein angiography. Miscellaneous drusen with prevalence of hard ones.



Ryc. 5. Angiografia fluoresceinowa - faza pośrednia. Postać dominująca klasyczna CNV.
 Fig. 5. Fluorescein angiography - middle phase. Classic CNV.



Ryc. 3. Kolorowa fotografia dna. Neowaskularyzacja podsiatkówkowa.
 Fig. 3. Color photography. Choroidal neovascularization.



Ryc. 6. Angiografia fluoresceinowa - faza późna. Postać dominująca klasyczna.
 Fig. 6. Fluorescein angiography - late phase. Classic CNV.

w a. f. klasyczną postacią neowaskularnego AMD. Obszar zmian neowaskularnych umiejscowionych poddołkowo nie mógł mieć w najdłuższym wymiarze więcej niż 5400 μm z powodu ograniczonej możliwości zwiększania średnicy wiązki światła lasera używanego do aktywacji verteporfiny. Klasyczną postać zdefiniowano jako obserwowaną w a. f. jasną fluorescencję we wczesnej fazie z przeciekami fluoresceiny w fazie środkowej i późnej na granicy obszaru hiperfluorescencji. Do badań włączono pacjentów z właśnie taką postacią choroby, ponieważ uważa się, że u tych chorych w przypadku braku leczenia istnieje stosunkowo duże ryzyko utraty widzenia w ciągu 1-2 lat. Stworzono dwie randomizowane grupy (2: 1) pacjentów, z których pierwsza (402 pacjentów) została poddana PDT z zastosowaniem verteporfiny (6 mg/m^2 powierzchni ciała), a druga (207 pacjentów) tworzyła grupę kontrolną. W grupie kontrolnej zamiast verteporfiny stosowano placebo (5-procentowa glukoza). Środki podawano we wlewie dożylnym (30 ml w ciągu 10 minut). Następnie 15 minut od momentu rozpoczęcia wlewu zmianę naświetlano światłem lasera (Coherent, Palo Alto, CA lub Zeiss, Jena, Niemcy) o długości fali 689 nm i gęstości mocy 600 mW/cm^2 przez 83 sekundy, dostarczając dawkę energii 50 J/cm^2 (83 x 0,6). Aby zwiększyć prawdopodobieństwo działania na cały obszar neowaskularyzacji oraz aby zminimalizować ewentualny wpływ dyskretnych ruchów oka poddanego wcześniej tylko miejscowej anestezji na precyzję stosowanego leczenia, używano wiązki światła o średnicy 1000 μm większej niż największy rozmiar zmiany neowaskularnej.

Badania kontrolne zaplanowano co kolejne 3 miesiące, a powtórny PDT stosowano, gdy w a. f. stwierdzano przeciek z klasycznej CNV, ukrytej CNV lub obu. Powtórne PDT przeprowadzono identycznie jak pierwsze, używając wiązki światła laserowego o średnicy 1000 μm większej niż obserwowany obszar przecieku.

Chociaż TAP składało się z 2 badań (zgodnie z założeniem, że przynajmniej 2 niezależne, randomizowane badania mogą dostarczyć wiarygodnych danych), to ponieważ badania zostały zaprojektowane identycznie i rezultaty ich były podobne, TAP Study Group zgodziło się, by dokonując naukowej prezentacji wyników, połączyć dane z obu badań.

Wyniki 1. roku badania TAP. Dwunasty miesiąc badania ukończyło 94% pacjentów każdej grupy. W czasie każdego badania kontrolnego ostrość wzroku, czułość kontrastowa, wyniki a. f. były lepsze w grupie otrzymującej verteporfinę niż w grupie placebo.

Po 12 miesiącach 39% oczu z grupy verteporfiny w porównaniu z 54% oczu z grupy placebo ($p < 0,001$) wykazywało umiarkowane lub większe obniżenie ostrości wzroku. Oczy leczone verteporfiną wykazywały mniejszą utratę zdolności widzenia kontrastowego (1,3 litery w porównaniu z 4,5 litery w grupie placebo, $p < 0,001$) oraz mniejszą progresję CNV w obrębie leczonego obszaru (46% w stosunku do 71%, $p < 0,001$), a także wykazywały przeciek fluoresceiny z klasycznej CNV w mniejszym odsetku przypadków (77% do 88%, $p < 0,002$). Obszar zmiany neowaskularnej był większy niż 6 rozmiarów tarczy w 41% przypadków w grupie verteporfiny w stosunku do 73% w grupie placebo ($p < 0,001$).

Dalsza analiza wykazała, że w grupie pacjentów, u których obszar klasycznej CNV zajmował więcej niż 50% całego obszaru zmian neowaskularnych (dominująca klasyczna CNV), umiarkowana lub większa utrata ostrości wzroku miała miejsce w 33% oczu leczonych verteporfiną w stosunku do 61% oczu z grupy placebo ($p < 0,001$). Wyniki te były jeszcze lepsze w grupie z dominującą klasycz-

ną CNV bez ukrytej CNV.

Natomiast w grupie pacjentów, u których obszar klasycznej CNV obejmował od 0% do 50% całej zmiany (minimalnie klasyczna CNV), nie stwierdzono różnic w wynikach ostrości wzroku w stosunku do grupy kontrolnej, chociaż także i tutaj wykazano mniejsze prawdopodobieństwo progresji przecieku z klasycznej CNV (36).

Bezpieczeństwo. Stwierdzono możliwość wystąpienia objawów niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia verteporfiny, takich jak obrzęk, ból, reakcja zapalna (13,4%: 3,4% w grupie placebo). Odnotowano u 3% pacjentów reakcję światłouczuleniową, polegającą na przemijającym oparzeniu słonecznym w związku z bezpośrednim narażeniem na światło słoneczne, zwykle w czasie mniejszym niż 24 godziny po leczeniu. U 18% osób leczonych verteporfiną (12% placebo) wystąpiły przemijające zaburzenia widzenia określane jako nienormalne widzenie, słabsze widzenie lub ubytki pola widzenia.

W okresie przeprowadzania badań zmarło 2% pacjentów z grupy verteporfiny i 2% z grupy placebo. W żadnym przypadku nie stwierdzono związku śmierci pacjentów ze stosowanym leczeniem (36).

Podsumowanie. Badanie TAP dostarczyło dowodów na to, że PDT z użyciem verteporfiny może bezpiecznie zmniejszyć ryzyko utraty widzenia u pacjentów z poddołkowymi zmianami w przebiegu dominującej klasycznej postaci wysiękowego AMD.

PDT raczej zmniejsza ryzyko utraty widzenia niż stwarza możliwość jego przywrócenia. Nakłada to na lekarzy okulistów obowiązek szczególnie wnikliwego badania pacjentów z AMD w celu możliwie wczesnego zidentyfikowania neowaskularnej postaci choroby, by leczenie mogło być wdrożone, gdy ostrość wzroku tych pacjentów jest jeszcze stosunkowo dobra. Według dotychczasowych badań tylko niektórzy chorzy, u których klasyczna postać obejmuje więcej niż 50% całkowitego obszaru zmian, mogą oczekiwać pozytywnych efektów leczenia. Niezwykle istotna jest więc prawidłowa identyfikacja i ocena zmian patologicznych w celu prawidłowej kwalifikacji pacjentów do PDT i uniknięcia niepotrzebnego rozbudzania ich nadziei (4).

W następnych częściach pracy przedstawimy mechanizmy fizykochemiczne i biologiczne PDT, omówimy problematykę stosowania PDT z użyciem verteporfiny w praktyce klinicznej oraz przedstawimy najnowsze wyniki wieloośrodkowych badań klinicznych.

PIŚMIENNICTWO: 1. Allison B. A., Pritchard P. H., Levy J. G.: *Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative*. Br. J. Cancer 1994; 69: 833-839. 2. Birngruber R., Gabel V. P., Hillenkamp F.: *Experimental studies of laser thermal injury*. Health Phys. 1983; 44: 519-531. 3. Bressler N. M., Bressler S. B., Fine S. L.: *Age-related macular degeneration*. Surv. Ophthalmol. 1988; 32: 375-413. 4. Bressler N. M., Bressler S. B.: *Photodynamic Therapy with Verteporfin (Visudyne): Impact on Ophthalmology and Visual Sciences*. Investigative Ophthalmology & Visual Scienc, 2000; 41: 624-628. 5. Bunse A., Elsner H., Soutanopoulos D., Schmidt-Erfurth U.: *Photodynamic therapy of choroidal neovascularization: effects on retinal function documented by microperimetry*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996; 37: 223. 6. Chakravarthy U., Houston R. F., Archer D. B.: *Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study*. Br. J. Ophthalmol. 1993; 77: 265-273. 7. Ciulla T. A., Danis R. P., Harris A.: *age-related macular*

- degeneration: a review of experimental treatments. *Surv. Ophthalmol.* 1998; 43: 134-146. **8.** Fingar V. H., Wieman T. J., Doak K. W.: *Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction.* *Cancer. Res.* 1990; 50: 2599-2603. **9.** Gomer C. J., Rucker N., Murphree A. L.: *Differential cell photosensitivity following porphyrin photodynamic therapy.* *Cancer. Res.* 1988; 48: 4539-4542. **10.** Green W., Enger C.: *Age-related macular degeneration histopathologic study.* *Ophthalmology* 1993; 100: 1519-1535. **11.** Henderson B. W., Dougherty T. J.: *How does PDT work?* *Photochem. Photobiol.* 1992; 55: 145-157. **12.** Husain D., Miller J. W., Michaud N., et al.: *Photodynamic therapy of exudative age-related macular degeneration.* *Semin. Ophthalmol.* 1987; 12: 14-25. **13.** Husain D., Miller J. W., Michaud N., et al.: *Intravenous infusion using liposomal BPD for photodynamic therapy.* *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114: 978-985. **14.** Hyman L., Lilicfeld A. M., Ferris F. III, Fine S. L.: *Senile macular degeneration: a case control study.* *Am. J. Epidemiol.* 1983; 118: 213-227. **15.** Hyman L.: *Epidemiology of AMD.* W: Hampton G. R., Nelson P. T. red.: *Age Related Macular Degeneration: Principles and Practice.* New York. Raven Press 1992. **16.** Klein R., Klein B., Linton K.: *Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study.* *Ophthalmology* 1992; 99: 933-942. **17.** Kramer M., Miller J. W., Michaud N.: *Liposomal benzoporphyrin derivative verteporfin in photodynamic therapy: selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys.* *Ophthalmology* 1996; 103: 427-438. **18.** Macular Photocoagulation Study Group.: *Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.* *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115: 741-747. **19.** Macular Photocoagulation Study Group: *Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials.* *Arch. Ophthalmol.* 1993; 41: 1200-1209. **20.** Macular Photocoagulation Study Group: *Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity.* *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112: 480-488. **21.** Maziere J. C., Santus R., Morliere P. i wsp.: *Cellular uptake and photosensitizing properties of anticancer porphyrins in cell membranes and high density lipoproteins.* *J. Photochem. Photobiol. Biol.* 1990; 6: 61-68. **22.** Miller J. W., Schmidt-Erfurth U., Sickenberg M. i wsp.: *Photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration with verteporfin: results of a single treatment in a phase I and II study.* *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117: 1161-1173. **23.** Miller J. W., Walsh A. W., Kramer M. i wsp.: *Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin.* *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 810-818. **24.** Newsome R. S. B., McAlister J. C., Saeed M., McHugh J. D. A.: *Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularization.* *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85: 173-178. **25.** Reichel E., Berrocal A. M., i wsp.: *Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration.* *Ophthalmology* 1999; 106: 1908-1914. **26.** Richter A. M., Cerruti-Sola S., Sternberg E. D., Dolphin D., Levy J. G.: *Biodistribution of tritiated benzoporphyrin derivative (3H-BPD-MA), a new potent photosensitizer in normal and tumorbearing mice.* *J. Photochem. Photobiol. B.* 1990; 5: 231-244. **27.** Roberts W. G., Hasan T.: *Role of neovasculature and vascular permeability on the tumor retention of photodynamic agents.* *Cancer. Res.* 1992; 52: 924-930. **28.** Schmidt-Erfurth U., Bauman W., Gragoudas E., Flotte T. J., Michaud N. A., Birngruber R., Hasan T.: *Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin.* *Ophthalmology* 1994; 101: 89-99. **29.** Schmidt-Erfurth U., Hasan T.: *Mechanism of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration.* *Surv. Ophthalmol.* 2000; 45 (3): 195-214. **30.** Schmidt-Erfurth U., Miller J. W., Sickenberg M. i wsp.: *Photodynamic therapy of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration using verteporfin: results of retreatments in a phase I and II study.* *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117: 1177-1187. **31.** Lewis H., Kaiser P., Lewis S., Estafanous M.: *Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study.* *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 128: 135-146. **32.** Staurenghi G., Orzalesi N., La Capria A., Ashero M.: *Laser Treatment of Feeder Vessels in Subfoveal Choroidal Neovascular Membranes.* *Ophthalmology* 1998; 105: 2297-2305. **33.** Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. *Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I Ophthalmic outcomes: submacular surgery trials pilot study report number 1.* *Am. J. Ophth.* 2000; 130: 387-407. **34.** The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration (RAD) Study Group. *A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD) Study.* *Ophthalmology* 1999; 106: 2239-2247. **35.** Thylefors B., Negler A. D., Pararajasegaram R., Dadzie K. Y.: *Global data on blindness.* *Bull. World Health Organ* 1995; 73: 115-121. **36.** Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: *Verteporfin (Visudyne) therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: one year results of two randomized clinical trials-TAP Report 1.* *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117: 1329-1345.

Praca wpłynęła do Redakcji 30.04.2002 r. (100).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
 lek. med. Halina Wykrota
 Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 5
 ul. Ceglana 35
 40-952 Katowice