

Věkem podmíněná makulární degenerace – epidemiologie, rizikové faktory, diagnostika, terapie

MUDr. Petr Kolář, Ph.D.

Oční klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je v celosvětovém měřítku jednou z hlavních příčin praktické slepoty. Onemocnění postihuje hlavně pacienty starší 60 let a s věkem jeho prevalence narůstá. V rozvinutých zemích je jakoukoliv formou VPMD postiženo 20 % populace. Pokročilé formy onemocnění vedou k praktické slepotě. Hlavními příznaky jsou pokřivené vidění, výpadky v zorném poli a pokles vidění. Hlavními rizikovými faktory onemocnění jsou kouření cigaret, nedostatečný přísun antioxidantů, hypertenze, genetické faktory, nadměrná expozice slunečnímu záření. Ke stanovení diagnózy onemocnění je zapotřebí oftalmologického vyšetření včetně provedení fluorescenční angiografie (FA) a optické koherenční tomografie (OCT). Suplementace antioxidanty zpomaluje progresi onemocnění. Léčba onemocnění zahrnuje také aplikaci anti-VEGF látek do sklivce.

Klíčová slova: věkem podmíněná makulární degenerace, kouření cigaret, genetické faktory, antioxidanty, anti-VEGF terapie.

Age-related macular degeneration – epidemiology, risk factors, diagnosis and therapy

Age-related macular degeneration (AMD) is the world's one of the main causes of practical blindness. The disease mainly affects patients older than 60 years and its prevalence increases with aging. In developed countries, the any form of AMD affects up to 20 % of the population. Advanced forms of the disease lead to practical blindness. The main symptoms are distorted vision, scotomas in the visual field and decrease of visual acuity. The main risk factors for the disease are cigarette smoking, inadequate intake of antioxidants, hypertension, genetic factors, excessive exposure to sunlight. For diagnosis of disease is required ophthalmic examination including fluorescein angiography (FA) and optical coherence tomography (OCT). Supplementation with antioxidants slows disease progression. Treatment of the disease includes the administration of anti-VEGF agents in the vitreous.

Key words: age-related macular degeneration, cigarette smoking, genetic factors, antioxidants, anti-VEGF therapy.

Med. praxi 2012; 9(11): 432–435

Úvod

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je chronickým a progresivním onemocněním postihujícím centrální oblast sítnice – žlutou skvrnu (macula lutea). VPMD je v celosvětovém měřítku nejčastější příčinou ztráty centrální zrakové ostrosti (praktické slepoty) u populace nad 60 let.

Žlutá skvrna je oblastí nejostřejšího vidění. Její poškození v pozdních stádiích onemocnění je způsobeno buď vlhkou (neovaskulární) formou VPMD, nebo suchou formou (geografickou atrofií retinálního pigmentového epitelu). Ještě před 15 lety byla VPMD prakticky neléčitelná. Poslední desetiletí přineslo výrazný úspěch v terapii především vlhké (neovaskulární) formy VPMD. Zejména nové léky, jejichž účinek je založen na blokádě vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), přinesly převratnou změnu. Části pacientů (až 40 %) je možné navrátit část již ztracené zrakové ostrosti. Zavedení anti-VEGF terapie redukovalo za poslední desetiletí prevalenci slepoty způsobené VPMD o 50 % (1).

Epidemiologie

V posledních 30 letech bylo publikováno mnoho epidemiologických dat o řadě očních

onemocnění. Nebyla opomenuta ani VPMD. Prevalence onemocnění roste lineárně s věkem. Beaver Dam Eye Study vyšetřila celkem 4 926 převážně bělošských obyvatel Beaver Dam ve státě Wisconsin (USA) (2). Zatímco u populace 40letých je pouze kolem 5 % v populaci nad 80 let se blíží 50 %. Více než 1 drůza byla diagnostikována dokonce u 95,5 % pacientů mezi 43–84 lety. Prevalence pozdních forem VPMD je znatelně (přibližně 10násobně) menší. Epidemiologicky odlišnou skupinou jsou asijské pacienti. Až 50 % pacientů je tam postiženo zvláštní variantou vlhké formy VPMD, tzv. polypoidní choroidální vaskulopatií. V bílé populaci je touto formou postiženo pouze 8–13 % populace (3). Incidence VPMD není tak dokonale zmapována. Beaver Dam Eye Study uvádí 14 % 15letou kumulativní incidenci VPMD v populaci pacientů ve věkovém rozmezí 43–87 let (2).

Rizikové faktory

Rizikové faktory dělíme na ty, které jsou způsobeny vlivy okolního prostředí a faktory genetické.

Hlavním rizikovým faktorem VPMD je vyšší věk pacienta a ženské pohlaví.

Mezi oční rizikové faktory VPMD patří světlá barva duhovky, prodělaná operace katarakty a dalekozrakost (4).

Systémové rizikové faktory zahrnují kouření cigaret, nadváhu, nadměrnou expozici slunečnímu záření, kardiovaskulární onemocnění. Kouření cigaret představuje velmi silný rizikový faktor. Vykouří-li pacient více než 20 cigaret denně, riziko vzniku VPMD je 2x vyšší proti pacientům, kteří nekouří (5).

Patofyziologie VPMD

Základním mechanismem ovlivňujícím vznik a progresi VPMD je ischemie uvnitř cévnatky. Cévnatka vyživuje zevní vrstvy sítnice zejména retinální pigmentový epitel (RPE) a fotoreceptory. Dalším faktorem je akumulace lipofuscinu (proteinu stárnutí) v buňkách RPE. Nezanedbatelnou roli hraje i oxidativní stres společně s uvolněním volných radikálů (5).

Obecně lze tedy říct, že ischemie vede ke stimulaci produkce VEGF, který je hlavním motorem procesu vzniku neovaskularizace v cévnatce. U člověka jsou popsány 4 izoformy VEGF (VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189, VEGF-206) (5).

Genetika VPMD

Geny mají podstatný vliv na vznik a progresi VPMD (6, 7). Ovlivňují například komplement, imunitní procesy, metabolismus HDL cholesterolu, mechanismy ovlivňující kolagen a extracelulární matrix, procesy neovaskularizace (8).

Provedená genetická vyšetření zjistila hlavní vliv genů kódujících komplement faktor H (CFH). Další geny ve skupině komplementu, které ovlivňují VPMD, jsou složky komplementu C2 a C3, dále komplement faktor B (CFB) a I (CFI). Dalšími geny majícími vliv na VPMD jsou geny metabolismu cholesterolu, např. apo-lipoprotein E (APOE). Prokázán je i vliv genů kódujících metaloproteinázy COL10A1 a COL8A1. Vliv mohou mít i geny kódující proces neovaskularizace (VEGFA) (5).

Genetická vnímavost ke vzniku VPMD může být a bývá obvykle modifikována vlivy zevního prostředí. Genetické varianty genů mohou mít ale taky vliv na odpověď na jednotlivé typy léčby. Pacienti se stejným postižením mohou reagovat zcela odlišně na stejný druh terapie (5).

Přirozený průběh onemocnění

Přirozený průběh onemocnění byl popsán v době, kdy léčba VPMD (zejména vlhké formy) nebyla možná, nebo byly její možnosti velmi omezené (5, 6). Během 5 let má pacient 5% riziko přechodu časné VPMD do pozdní. Toto riziko roste na 15% v průběhu 15 let. Můžeme tedy extrapolovat, že riziko zvratu časné formy VPMD do pozdní, je 1% za 1 rok. Velmi dramaticky je přirozený průběh onemocnění u vlhké formy VPMD. Během 3 měsíců dochází k poklesu zrakové ostrosti o 1–3 řádky optotypů. Během 1 roku poklesne zraková ostrost o 3–4 řádky (6). Zhoršení zrakové ostrosti o 3 řádky představuje těžkou poruchu zrakové ostrosti, při které dokáže postižené oko rozlišit znaky a detaily dvojnásobné velikosti. Časná stadia VPMD neovlivňují příliš kvalitu života (7). Je prokázáno, že pokles vidění způsobený pozdními stadii VPMD vede k výraznému snížení kvality života a může způsobit těžkou depresivní poruchu. Toto riziko je mnohdy podceňováno (7).

Klasifikace a klinický obraz

VPMD se dělí do 2 základních kategorií. První je suchá forma, která postihuje 90% pacientů s VPMD. Jedná se o méně závažnou formu onemocnění, která se horší pozvolna. U suché formy jsou v makule patrné drúzy, změny na úrovni RPE a v konečné fázi potom GA RPE. Druhou je vlhká forma. Je mnohem závažnější, protože je zodpovědná za většinu

oslepnutí v důsledku VPMD. Je jí postiženo 10% pacientů.

Suchá forma VPMD se projevuje zpočátku ukládáním žlutavých depozit v makule na úrovni RPE a Bruchovy membrány. Tato depozita se označují jako drúzy. Dále se v makule objevují změny ve vrstvě RPE (hyperpigmentace a depigmentace). Geografická atrofie (GA) RPE se projevuje pozvolným poklesem zrakové ostrosti s tmavým centrálním skotomem. Dalším klinickým příznakem je přítomnost metamorfopsie (pokřivení obrazu). Ložisko GA je charakteristické chyběním buněk RPE. V centrální části makuly proto prosvítají chorioideální cévy. V okolí ložiska GA RPE jsou patrné drúzy. Ložisko se obvykle během let zvětšuje. Postižení bývá velmi často oboustranné (5).

Vlhká forma VPMD se projevuje rychlou a výraznou ztrátou zrakové ostrosti, metamorfopsiemi a centrálním skotomem (výpadkem centrálního zorného pole). Pro vlhkou formu VPMD je charakteristická přítomnost chorioideální neovaskulární membrány (CNV). Jedná se o patologický shluk novotvořených cév pocházejících z cévnatky. CNV proráží Bruchovu membránu a její cévy rostou přes vrstvu buněk RPE do oblasti neuroretiny. CNV doprovází akumulace intra- a subretinální tekutiny. Velmi často je patrna i intra- nebo subretinální hemoragie. Pokud je edém výrazný, mohou být přítomna i depozita lipidů (tvrdé exsudáty).

Ve snaze standardizovat klasifikaci VPMD byla vyvinuta klasifikace The Age-Related Eye Disease Study (AREDS). VPMD je rozdělena na 4 kategorie. Kategorie 1 zahrnuje žádné nebo pouze ojedinělé malé drúzy; kategorie 2 mnohočetné malé drúzy, nebo ojedinělé středně velké drúzy, nebo abnormality v RPE; kategorie 3 zahrnuje četné střední drúzy, nebo alespoň jednu velkou drúzu, nebo geografickou atrofii RPE nepostihující centrum fovey; kategorie 4 zahrnuje geografickou atrofii RPE postihující centrum fovey, nebo jakékoliv známky vlhké VPMD (5).

Prevence

Prevence je velmi důležitou součástí terapie VPMD. Je založena na modifikaci nutričních návyků. Je známo, že dostatečný přísun karotenoidů (zejm. luteinu a zeaxantinu) vede k oddálení progresu VPMD do pozdních stadií. Dostatečná hladina luteinu a zeaxantinu snižuje obecné riziko vzniku VPMD. K modifikaci životního stylu určitě patří i prevence kouření cigaret, dostatečný tělesný pohyb a s tím související prevence obezity. Preventivně působí také redukce účinku nadměrného slunečního záření (5, 8).

Terapie

Účinná terapie suché formy VPMD nebyla zatím nalezena. Jak již bylo uvedeno výše, u suché formy VPMD hraje hlavní roli prevence (nekuřáctví, příjem stravy bohaté na antioxidanty a lutein a zeaxantin, dostatek pohybu, tělesná cvičení a prevence obezity).

Terapie vlhké formy VPMD prodělala v posledních 15 letech dramatický rozvoj (5).

Hlavní léčebnou metodou léčby vlhké formy VPMD je v současnosti intravitreální aplikace blokátorů VEGF (tzv. anti-VEGF terapie). Idea tohoto způsobu léčby se zrodila na základě poznatku, že VEGF je hlavním mediátorem vzniku a rozvoje CNV. VEGF blokátor je buď aptamer (oligonukleotid), nebo protilátka (humanizovaná monoklonální). Aplikují se přímo do prostoru sklivce formou nitrooční injekce přes oblast pars plana. Jehla pro aplikaci má průměr 0,1 mm (30 G). Aplikuje se velmi malé množství léku. Jde o 0,05–0,1 ml. Větší množství látky aplikovat nelze, protože by došlo k výraznému vzestupu nitroočního tlaku (5). Pro nitrooční aplikaci jsou registrovány aktuálně 2 preparáty a třetí je ve fázi schvalování a čtvrtý se používá v režimu off-label.

První preparát je pegaptanib (Macugen, Pfizer), který je aptamerem (oligonukleotidem) proti VEGF. Blokuje izoformu VEGF-165. Jedná se o malou molekulu oligonukleotidové kyseliny, která dobře proniká sklivcem a sítnicí. Aplikuje se fixně v intervalu 6 týdnů. Tím, že blokuje pouze izoformu VEGF-A165, se může použít i u pacientů, u nichž je kompletní blokáda všech izoform riziková. Jedná se o pacienty po cévních mozkových příhodách a po infarktech myokardu. Nevýhodou je ale nižší účinnost proti preparátům, které blokují všechny izoformy VEGF-A. Pegaptanib totiž neblokuje solubilní molekulu VEGF-A121 (5, 8, 9).

Dalším preparátem je ranibizumab (Lucentis, Novartis). Jedná se o fragment humanizované monoklonální protilátky proti molekule VEGF.

Ranibizumab byl vyvinut speciálně pro nitrooční aplikaci. Jedná se o vazebný fragment bevacizumabu. Ranibizumab má vyšší afinitu k molekule VEGF-A než bevacizumab. Původní pokusy na lidoopech s bevacizumabem prokázaly, že jeho molekula neprostupuje zdravou sítnicí. Molekula ranibizumabu byla vyvinuta z bevacizumabu, aby měla menší molekulární hmotnost a mohla snadněji pronikat sklivcem do sítnice. Ranibizumab má jedno vazebné místo pro molekulu VEGF-A. Pro blokádu dimeru VEGF-A je tedy zapotřebí 2 molekul ranibizumabu. Bevacizumab má vazebná místa dvě, a proto k blokadě dimeru VEGF-A stačí jedna jeho molekula (5, 8, 9).

Aflibercept (Eylea, Regeneron, Bayer) byl schválen v roce 2011 FDA pro použití v léčbě vlhké formy VPMD. Schvalovací proces v Evropě nyní probíhá. Aflibercept je označován jako solubilní past. Z toho plyne anglické označení VEGF Trap. Jeho molekula má sekvenci aminokyselin stejnou jako receptor pro VEGF-A a PlGF (tj. VEGFR1 a VEGFR2). Aminokyselinová sekvence je shodná s druhou doménou lidského VEGFR1 a třetí doménou VEGFR2. Stejně jako ranibizumab a bevacizumab váže všechny izoformy VEGF-A. Afinita afliberceptu k molekule VEGF-A je 10–100× vyšší. Tím, že je přítomna sekvence odpovídající VEGFR1, váže aflibercept také molekuly VEGF-B a PlGF. Aflibercept byl vyvinut pro nitrooční aplikaci (aflibercept – Eylea). Jde o izoosmotický purifikovaný nitrooční roztok. Aflibercept byl ovšem taky vyvinut pro nitrožilní aplikaci a onkologii (aflibercept – Zaltrap) (8, 9).

Bevacizumab (Avastin, Roche) je monoklonální rekombinantní protilátka proti VEGF, která blokuje všechny izoformy VEGF-A. Byl vyvinut k terapii metastatického kolorektálního karcinomu, malobuněčného karcinomu plic a glioblastoma multiforme. Nebyl tedy vyvinut speciálně pro nitrooční aplikaci. V oftalmologii se používá v režimu off-label (5, 8, 9).

Další léčbou, která se v omezené míře používá do současnosti, je fotodynamická terapie s verteporfinem (PDT). V současné době ji používáme u pacientů, kteří jsou refrakterní na anti-VEGF terapii, nebo trpí přecitlivělostí na anti-VEGF preparáty. Princip metody spočívá v nitrožilní aplikaci verteporfinu, který se cévním oběhem dostane do patologicky změněných cév v cévnatce. Verteporfin je fotosenzitivní látka, která má vysokou afinitu k molekulám

LDL cholesterolu. Ty jsou ve vysoké koncentraci právě v cévách CNV. Verteporfin se aktivuje červeným netermálním laserem a poškodí hlavně endoteliální buňky cév uvnitř CNV a způsobí jejich okluzi (10).

Historicky první účinnou terapií pro vlhkou formu VPMD byla přímá laserová fotokoagulační zavedená Macular Photocoagulation Study Group (MPS) v 80. letech minulého století. U subfoveolární a juxtafoveolární lokalizovaných CNV však způsobila okamžitý pokles zrakové ostrosti. Lepších výsledků dosahovala a dosahuje laserová terapie u extrafoveolární lokalizovaných CNV (CNV se nachází mimo foveu). Nevýhodou laseru je velké množství recidiv (11, 12).

Závěr

Kauzální terapie suché formy VPMD neexistuje. Je proto nutné doporučit zdravý životní styl s dostatečným přísunem antioxidantů. Vlhká forma VPMD je léčena u většiny pacientů anti-VEGF preparáty. Části pacientů lze při této léčbě vrátit část již ztracené zrakové ostrosti. U pacientů, kteří jsou refrakterní na anti-VEGF léčbu, je možné použít PDT s verteporfinem. Budoucnost léčby VPMD je v objevení preparátů, které půjdou aplikovat ve formě očních kapek. Naděje se vkládají také do genové terapie a terapie pomocí kmenových buněk.

Literatura

1. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 209–213.
2. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 253–262.
3. Laude A, Cackett PD, Vithana EN, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular de-

generation: same or different disease? *Prog Retin Eye Res* 2010; 29: 19–29.

4. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010; 10: 31.
5. Kolář P. a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Praha: Grada 2008.
6. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008; 115: 116–126.
7. Lamoureux EL, Mitchell P, Rees G, et al. Impact of early and late age-related macular degeneration on vision-specific functioning. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 666–670.
8. Lim L, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. *Ophthalmology* 1: Age-related Macular Degeneration. *Lancet* 2012; 379: 1728–1738.
9. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15(2): 171–185.
10. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002; 22: 6–18.
11. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 694–701.
12. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 912–918.

Článek přijat redakcí: 23. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2012

MUDr. Petr Kolář, Ph.D.

Oční klinika Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a FN Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
pkolar@fnbrno.cz