

Contemporary procedures for age-related macular degeneration

Współczesne postępowanie w zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem

Matylda Kubiaczyk¹, Marta Misiuk-Hojło²

¹Specjalistyczny Szpital im. dra A. Sokołowskiego w Wałbrzychu

²Katedra i Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a degenerative disease of the macula which leads to central vision loss in people aged 50 and older. The early stages of AMD are characterized by the occurrence of drusen and retinal pigment epithelium abnormalities in the posterior pole of the retina. In the late atrophic and exudative stages of AMD, geographical atrophy and choroidal neovascularization are observed. The pathogenesis (etiology) of the disease is still unknown due to its multifactorial mechanism. Age, sex, race, genetic predisposition, UV exposure, cardiovascular disease, smoking and antioxidant deficiency are considered as the risk factors. Causal treatment is not known. In properly selected cases, laser photocoagulation, photodynamic therapy, thermotherapy treatment, intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor drugs and surgical treatment are recommended. There is a vision-improving implantable device for patients with end-stage AMD already in use in the USA. In addition, in clinical trials there are preparations for topical use together with therapy that uses stem cells. During the last two decades, extensive research has led to significant advances in both the diagnosis and treatment of AMD.

KEY WORDS

age-related macular degeneration, stem cells, intraocular injections, implantable miniature telescope

STRESZCZENIE

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age-related macular degeneration* – AMD) jest chorobą degeneracyjną plamki, prowadzącą do centralnego upośledzenia widzenia u osób powyżej 50 roku życia. Wczesne stadia AMD charakteryzują się wystąpieniem druzów i nieprawidłowości nabłonka barwnikowego w siatkówce. Późne stadia zwyrodnienia, postaci suchej i wysiękowej, to zanik geograficzny i neowaskularyzacja naczyńwkowa. Patogeneza choroby jest nadal nieznana ze względu na jej wieloczynnikowy mechanizm. Jako czynniki ryzyka wymienia się wiek, płeć, rasę, uwarunkowania genetyczne, ekspozycję na UV, choroby układu sercowo-naczyniowego, palenie papierosów, niedobór antyoksydantów. Leczenie przyczynowe nie jest znane. W odpowiednio dobranych przypadkach stosuje się

Received: 05.10.2014

Revised: 27.01.2015

Accepted: 27.01.2015

Published online: 15.01.2016

Adres do korespondencji: Lek. Matylda Kubiaczyk, Spec. Szpital im. dra A. Sokołowskiego, ul. Batorego 4, 58-300 Wałbrzych, tel. +48 781 779 112,
e-mail: matila@wp.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

fotokoagulację laserową, terapię fotodynamiczną, termoterapię przezręczniczną, iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF oraz metody chirurgiczne. Nowością w USA jest możliwość wszczepiania miniaturowego teleskopu w celu poprawy widzenia w schyłkowej postaci zwyrodnienia plamki. W fazie badań klinicznych są preparaty do stosowania miejscowego oraz terapia z użyciem komórek macierzystych. W ostatnim dwudziestolecu, obszerne badania doprowadziły do znaczącego postępu zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu AMD.

SŁOWA KLUCZOWE

zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, iniekcje doszkliskowe, wewnątrzgałkowy teleskop, komórki macierzyste

Age-related macular degeneration (AMD) is a constantly growing problem, described as a social disease with 500 000 new cases are diagnosed every year [1]. The problem mainly affects people who are over 50 years old and the occurrence of the disease increases with age. The rising number of people affected by AMD is due to the fact that the average life span [2] is increasing, leading to an aging society. It is currently estimated that the number of patients all over the world is about 30–40 mln [3]. 9.1 mln patients were recorded in the United States alone in 2010. It is estimated that the number of patients will have doubled by 2050 [4]. 1.2–1.5 mln people have been diagnosed with AMD in Poland. 15% of patients suffer from the exudative form.

Age-related macular degeneration is the reason for vision impairment in 50% of cases diagnosed in developed countries (without taking into account refraction abnormalities) [5].

Taking into account the multifactorial mechanisms of AMD development, its pathogenesis is not clear [1]. The risk factors that cannot be altered include: age, gender, and race. Adverse gene variations are also among risk unmodified factors. It was discovered that CFH, ABCA4, ELOVL4, FIBL-6, SOD2 and APOE gene mutations may influence the development of AMD [1,7]. The unpropitious influence of hypermetropia and the occurrence of blue iris were shown in study [6].

The risk factors that are possible to be reduced are also crucial. They include: cardio-vascular diseases (hypertension, arteriosclerosis, coronary disease), obesity, smoking, lack of exercise and exposure to UV. We can have an influence on them by undertaking preventive activities and/or treatment. A suitable diet is also important, one that is rich in antioxidants such as selenium and zinc [3]. The age-related Eye Disease Study (AREDS) showed that such an enriched diet may reduce the risk of developing advanced forms of AMD (dry and exudative) by 25–30%.

The characteristic symptoms of age-related macular degeneration are vision deterioration, distortion of vision, the curving of letters during reading and the gradual deterioration of central vision caused by widening of the central scotoma, which is finally seen as a dark spot.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age-related macular degeneration* – AMD) jest stale rosnącym problemem społecznym, określanym już jako choroba cywilizacyjna. Każdego roku rozpoznaje się około 500 tys. nowych przypadków [1]. Problem dotyczy osób już po 50 roku życia [3], a częstość jego występowania znacznie wrasta z wiekiem. Ze względu na wzrost przeciętnej długości życia [2] oraz starzenie się społeczeństwa, AMD dotyka coraz większego odsetka populacji. Na chwilę obecną szacuje się, że na świecie liczba chorych wynosi już około 30–40 mln osób. W samych Stanach Zjednoczonych tylko w 2010 r. odnotowano około 9,1 mln chorych, a przewiduje się, że do 2050 r. liczba podwoi się [4]. W Polsce jest około 1,2–1,5 mln osób z rozpoznaniem AMD, w tym prawie 15% z postacią wysiękową. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest przyczyną upośledzenia widzenia w około 50% przypadków w krajach rozwiniętych (bez uwzględnienia wad refrakcji) [5].

Z uwagi na wieloczynnikowy mechanizm powstawania AMD jego patogenezą nadal jest niepewna [1]. Wśród czynników ryzyka, które nie podlegają modyfikacji, takich jak wiek, płeć i rasa, znaczenie mają także niekorzystne warianty genów [6]. Wykryto, że mutacje genów *CFH*, *ABCA4*, *ELOVL4*, *FIBL-6*, *SOD2*, *APOE* mogą mieć wpływ na powstanie AMD [1,7]. W badaniach wykazano też niekorzystny wpływ nadwzroczności i niebieskich tęczęwek [6].

Niezwykle istotne są również modyfikowalne czynniki ryzyka, jak: choroby układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, miażdżyca naczyń, choroba wieńcowa), otyłość, palenie papierosów, niewielka aktywność fizyczna, ekspozycja na UV. Można na nie wpływać poprzez działania profilaktyczne i/lub lecznicze. Znaczenie ma także odpowiednia dieta – wskazana jest bogata w antyoksydanty [3], selen i cynk. Badanie AREDS (Age-Related Eye Disease Study) udowodniło, że wzbogacenie diety o antyoksydanty oraz cynk może zmniejszyć ryzyko rozwoju zaawansowanych postaci zwyrodnienia plamki (suchej i wysiękowej) o 25–30%.

Charakterystycznymi objawami zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jest pogorszenie widzenia, zniekształcenie obrazu, krzywienie liter podczas czytania, a także stopniowe pogarszanie widzenia central-

Central vision impairment makes it difficult to undertake everyday activities. Central vision is extremely important for the patient as it is essential for reading, driving and facial recognition. Therefore the loss of central vision can detract from the patient's quality of life. It makes functioning in society difficult, making patients dependable on others, and can increase the number of fractures and falls, causing depression. It has been proved in clinical studies that it affects mainly patients with the exudative form of AMD in both eyes [9].

Age-related macular degeneration can be divided into two stages: dry (approximately 80-90% of all cases) and wet (exudative, neovascular, approximately 10–20% of all cases) [8,9]. Photoreceptors and pigmental epithelium are damaged, intermingling drusen are formed and geographical atrophy appears in the dry stage. Subretinal neovascularization is developed in the exudative stage when pathological blood vessels with an abnormal path are formed. They are irregular and weak which leads to extravasation and exudates [1]. The process is regulated by the vascular endothelial growth factor (VEGF) and by the pigment epithelium derived factor (PEDF).



Fig. 1. Image seen by patient with AMD (own source).
Rys. 1. Obraz widziany przez pacjenta z AMD (źródło własne).

nego poprzez poszerzanie się mroczka centralnego, który ostatecznie widoczny jest jako ciemna plama.

Widzenie centralne jest niezwykle istotne dla chorego, ponieważ jego upośledzenie znacznie utrudnia wykonywanie podstawowych czynności życiowych. Niezbędne jest przy czytaniu, pisaniu, prowadzeniu samochodu, rozpoznawaniu twarzy [1,8]. Dolegliwości te powodują obniżenie jakości życia, utrudniają funkcjonowanie w społeczeństwie, uzależniają od osób trzecich, a także zwiększają częstość upadków i złamań, wywołują depresję. Udowodniono w badaniach klinicznych, że dotyczy to zwłaszcza osób z wysiękową postacią AMD w obu oczach [9].

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem dzieli się na dwie postaci: suchą (ok. 80–90% wszystkich przypadków) i mokrą (wysiękową, neowaskularną, ok. 10–20% przypadków) [8,10]. W postaci suchej dochodzi do uszkodzenia fotoreceptorów i komórek nabłonka barwnikowego siatkówki z wytworzeniem zlewających się druzów lub/i powstania zaniku geograficznego [1]. W postaci wysiękowej rozwija się neowaskularyzacja podsiatkówkowa. Powstają patologiczne naczynia o nieprawidłowym przebiegu. Są kręte, słabe, przez co dochodzi do wynaczynień krwi i wysięków [1]. Proces ten jest regulowany przez naczyniowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz czynnik pochodzący z nabłonka barwnikowego siatkówki (*pigment epithelium derived factor* – PEDF) [1].

Na patomechanizm rozwoju AMD składają się:

- lipofuscynogeneza (akumulacja lipofuscyny w komórkach barwnikowych siatkówki na skutek ich dysfunkcji),
- druzogeneza (powstawanie bezpostaciowych złogów zewnątrzkomórkowych, które są odkładane między komórkami barwnikowymi siatkówki a wewnętrzną warstwą błony Brucha),
- lokalny proces zapalny,
- neowaskularyzacja (dotyczy postaci wysiękowej).

Błonę neowaskularną dzieli się na klasyczną, ukrytą i mieszaną lub pozadołkową (odległość najbliższej dołka krawędzi zmiany do jego centrum wynosi więcej niż 200 mm), okołodołkową (odległość ta wynosi 1–199 mm od centrum dołka) i poddołkową, gdy zmiana wchodzi pod dołek [11]. Dla postaci wysiękowej charakterystyczne są objawy: płyn pod nabłonkiem barwnikowym i siatkówką, obrzęk siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego (surowicze bądź krwotoczne), występowanie wysięków i krwotoków podsiatkówkowych.

W doborze sposobu leczenia mają znaczenie podział zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem na postać suchą i wysiękową oraz klasyfikacja typów błon neowaskularnych.

The pathomechanism of development comprises:

- Lipofuscin genesis (accumulation of lipofuscin in pigment cells of the retina as a result of their dysfunctioning)
- Drusogenesis (development of atrophic extra-ventricular deposits that are formed between pigment cells of the retina and internal layer of Bruch's membrane).
- Local inflammation process
- Neovascularization (with regard to the exudative stage) The choroidal neovascular membrane can be divided into classic, occult and mixed or extrafoveal (distance from edge of the change to the centre of the fovea is roughly about 200 mm), parafoveal (distance to the centre of the fovea is from 1 to 199 mm) and subfoveal, when the change is out of the central retinal fovea. The exudative stage is characterised by the following symptoms: fluid under the pigmented epithelium and retina, retinal oedema, detachment of the pigmented epithelium (serous or haemorrhagic) and subretinal haemorrhages exudates.

The division of age-related macular degeneration into dry and exudative stages and the classification of neovascular membranes is important to make a decision about treatment methods.

Age-related macular degeneration used to be a disease difficult to understand and it was resistant to any treatment. Contemporary knowledge and newly introduced methods of treatments help to slow down and stabilise degeneration leading to further vision loss [1]. Visual acuity is improved in some cases in regards to the exudative stage of AMD.

Laser therapy was used in order to stabilise neovascular changes in the macula at the beginning of the 1990's. The first photocoagulation procedures were made using an argon laser. This type of laser has been used until recently. It was necessary to perform a fluorescein angiography to qualify a patient for the procedure. Only 10% of patients can be treated using this method. What is more, the procedure needs to be repeated in 50% of cases. Subfoveal and parafoveal neovascularization are indications for the procedure [1].

The FDA (Food And Drug Administration) approved the usage of a photosensitive substance – werteportine (Visudyne) in photodynamic therapy. It is applied intravenously and is activated in abnormal blood vessels by using a diode laser (wavelength of 689 nm with low energy levels). As a result, a highly reactive form of oxygen is formed and this leads to clotting. The blood clots are responsible for damaging and closing the abnormal blood vessels. The procedure reduces the size of the neovascular membrane but unfortunately at the same time healthy choroidal blood vessels are affected [6]. PDT is carried out every three months during the first year of treatment. The longer

W przeszłości starcze zwyrodnienie plamki było chorobą trudną do zrozumienia i niepodlegającą jakiegokolwiek leczeniu. Współczesna wiedza i dotychczas wprowadzone metody terapii pozwalają na spowolnienie bądź ustabilizowanie procesu prowadzącego do dalszej utraty widzenia [1]. W niektórych przypadkach ostrość wzroku ulega poprawie, jednak dotyczy to jedynie postaci wysiękowej AMD.

Na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku zaczęto stosować laseroterapię w celu stabilizacji zmian neowaskularnych w płamce. Zabiegi fotokoagulacji laserowej wykonuje się za pomocą lasera argonowego. W celu kwalifikacji do zabiegu konieczna jest angiografia fluoresceinowa. Jedynie około 10% chorych kwalifikuje się do zastosowania tej metody leczenia, a w około 50% przypadków zabieg trzeba powtarzać. Do wskazań należą neowaskularyzacja pozadołkowa lub okołodołkowa [1].

W 2000 r. FDA (Food and Drug Administration) zatwierdziło stosowanie światłoczułej substancji, werteportiny (Visudyne), w terapii fotodynamicznej (*photodynamic therapy* – PDT). Po jej dożylnym podaniu i aktywacji w naczyniach przez zastosowanie lasera diodowego (długość fali 689 nm z użyciem małej energii), dochodzi do powstania wysoko reaktywnych form tlenu, wykrzepiania, co skutkuje uszkodzeniem i zamknięciem nieprawidłowych naczyń krwionośnych [1]. Powoduje to zmniejszenie błony neowaskularnej, niestety, jednocześnie uszkodzane są też prawidłowe naczynia naczyniówki [6]. Przez pierwszy rok PDT wykonywana jest początkowo co 3 miesiące, następnie coraz rzadziej [3]. Stosowana jest w przypadku klasycznej, poddołkowej błony neowaskularnej [12] i małej, ukrytej neowaskularyzacji naczyniówkowej.

Kolejną metodą leczenia AMD jest termoterapia przezżreniczna (*transpupillary thermotherapy* – TTT). Wykorzystuje również laser diodowy (długość fali 810 nm), powodując miejscowy wzrost temperatury (o około 5–10 st. C), co prowadzi do zniszczenia patologicznych naczyń [1]. Nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania tej metody, jednak pozwala ona osiągnąć co najwyżej stabilizację ostrości wzroku i wymaga powtórzeń. Kontrolne badania angiograficzne wykonuje się co 3 miesiące, są one podstawą do kontynuacji lub zaprzestania leczenia.

Przełomem w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem było wprowadzenie związków o działaniu antyangiogennym – inhibitorów VEGF. Ich działanie polega na hamowaniu neowaskularyzacji naczyniówkowej poprzez blokowanie aktywnych izoform czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*) [3].

Pierwszym z tej grupy, zatwierdzonym przez FDA w 2004 r., lekiem podawanym dożylnie był pegaptynib (Macugen). Ze względu na niestosowaną

the treatment is, the more seldom single procedures using the laser are performed. PDT is also used in treatment of classic, subfoveal neovascular membrane [12] and small occult vessel neovascularization.

Transpupillary thermotherapy (TTT) is another method of AMD treatment. A diode laser is also used (wavelength 810 nm) which causes a local increase in temperature (around 5–10°C) and diseased vessels are destroyed [1]. No contraindications have been found using this method, however, this method only results in stabilising vision acuity. The TTT method requires repeated procedures and test angiography examinations are carried out every 3 months to help to make a decision whether to continue or stop the treatment.

The introduction of antiangiogenic compounds was a breakthrough in the treatment of the exudative stage of age-related macular degeneration – VEGF inhibitors. They inhibit choroidal neovascularization blocking the active isoforms of vascular endothelial growth factors (VEGF-A) [3].

Pegaptanib (Macugen) was the first medicament from this group approved by the FDA in 2004. The medicament is administered by intravitreal injections, however, it raised concerns due to its unprecedented form of application, which can result in serious side effects (endophthalmitis of an eyeball, intravitreal haemorrhage, retinal detachment and thrombotic-embolic events). Luckily, these side effects are only seen in 1% of cases. Pegaptanib is an RNA molecule (aptamer) that inhibits only 165 VEGF-A. It has the potential to efficiently treat of all forms of neovascular membrane because of drug targeting. It is used in intravitreal injections every 6 weeks.

The EMEA (European Medicine Agency) registered another medicament from the anti-VEGF group – Ranibizumab (Lucentis) in 2007. The FDA registered this drug a year earlier in 2006. It is a fragment of a recombinant monoclonal humanised antibody, which inhibits all VEGF-A (VEGF 110, VEGF 112, VEGF 165). Due to this, its scope of performance is wider than pegaptanib's performance. The scheme of the medicament application was created based on multi-hospital, randomised studies (i.a. MARINA, ANCHOR). The studies were conducted in order to decrease the risk of undesired results and develop the highest efficiency of the medicament at the same time. The treatment requires 3 injections every month (0.5 mg/0.05 ml) for saturation, then test examinations (vision acuity, thickness of retina) are carried out regularly every 4 weeks. Re-injections are applied if there is a worsening of the condition. Ranibizumab is also used in cases of diabetic macular oedema (DMO), for treating vision disturbances caused by secondary oedema of the macula to retinal vein occlusion (RVO) – central RVO (CRVO) or branch RVO and secondary choroidal neovascularisation (CNV) to pathologic myopia (PM).

do tej pory drogę podania leku, budził obawy potencjalnych, poważnych skutków ubocznych (zapalenie wnętrza gałki ocznej, krwotoku doszklistkowego, odwarstwienia siatkówki, a także zdarzeń zakrzepowo-zatorowych). Jednak nie przekroczyły one 1%. Pegaptanib to cząsteczka RNA (aptamer), który blokuje tylko jedną z aktywnych izoform 165 VEGF-A. Ze względu na punkt uchwytu posiada potencjalną skuteczność w leczeniu wszystkich postaci błony neowaskularnej. Stosowany był w iniekcjach doszklistkowych co 6 tygodni (aktualnie wyparty przez nowsze preparaty tej grupy).

W 2006 r. agencja FDA i 2007 r. EMEA (European Medicine Agency) zarejestrowała kolejny lek z grupy anti-VEGF – ranibizumab (Lucentis). Jest to fragment rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, który hamuje wszystkie aktywne izoformy VEGF-A (VEGF110, VEGF112, VEGF165). Dzięki temu jego spektrum działania jest szersze w stosunku do pegaptanibu. Opierając się na wielośrodkowych, randomizowanych badaniach z ranibizumabem (m.in. MARINA, ANCHOR) stworzono schemat podania leku, który miał mieć najwyższą skuteczność i jednocześnie zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych.

Polega on na podaniu 3 comiesięcznych iniekcji (0,5 mg/0,05 ml) w celu nasycenia. Następnie przeprowadzane są badania kontrolne (ostrość wzroku, grubość siatkówki) regularnie co 4 tygodnie, w przypadku pogorszenia stosuje się reiniekcje. Ranibizumab jest również stosowany w przypadku cukrzycowego obrzęku plamki (*diabetic macular edema* – DME), leczenia zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki, wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (*retinal vein occlusion* – RVO) – zakrzepu żyły środkowej siatkówki (*central RVO* – CRVO) lub jej gałęzi (*branch RVO* – BRVO) i neowaskularyzacji podsiatkówkowej (*choroidal neovascularisation* – CNV), wtórnej do patologicznej krótkowzroczności (*pathologic myopia* – PM).

Kolejnym lekiem z grupy anti-VEGF jest bewacyzumab (Avastin). Jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, z komórek jajnika chomika chińskiego. Od ranibizumabu różni się wielkością cząsteczki, jest to całe przeciwciało, a nie jego fragment. W opublikowanym w 2012 r. dwuletnim, wielośrodkowym badaniu CATT (*comparison of age-related macular degeneration treatments trial*), mającym na celu porównanie ranibizumabu i bewacyzumabu wykazano, że skuteczność działania obu preparatów jest zbliżona. Natomiast w trakcie badania istotnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych okazało się, że było ich więcej w grupach leczonych bewacyzumabem niż w tych leczonych ranibizumabem [13]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Avastin ma wskazania do stosowania w onkologii (no-

Another medicament from the anti-VEGF group is Bewacyzumab (Avastin). It is a recombinant monoclonal humanised antibody produced using DNA technology from the ovarian cell of Chinese hamsters. CATT (comparison of age-related macular degeneration treatment trials) were published in 2012, also a multi-hospital study. The purpose of the study was to compare the efficiency of bewacyzumab and ranibizumab and showed that their efficiency is comparable. Systemic undesired results were also monitored during the study and it appeared that more undesired results had been noticed in the group of patients treated with bewacyzumab than in the group of patients treated with ranibizumab [13].

Avastin is recommended to be used in oncology according to its Medicinal Product Description and is used in the treatment of colon, breast, lung and kidney cancers. It has not been registered as a medicament to be used to treat age-related macular degeneration but is administered in off-label procedures, respecting the scheme dedicated to all off-label procedures. It is always the individual doctor's decision after receiving from a patient his/her informed decision. The usage of Avastin in ophthalmological treatments started after the publication of Rosenfeld's and associates report in 2005 describing vision acuity improvement after bewacyzumab application. It was administered to a patient with macular oedema against the central RVO.

Aflibercept (Eylea) is the latest medicament from the anti-VEGF group applied in intravitreal injections. It is a recombinant fusion protein that binds VEGF-A (all its active isoforms) and PIGF. PIGF interacts with VEGF and is also known to be a promoter of leukocyte infiltration and inflammatory condition of blood vessels [14]. Eylea has the widest scope of impact because of its drug target amongst all the previously mentioned medicaments above.

The FDA approved Aflibercept in 2011 and CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) approved the sale of Eylea in the European Union as a medicament to be used in intravitreal injections (2 mg) to treat the neovascular stage of age-related macular degeneration and secondary macular oedema to central retinal vein occlusion (CRVO). Three doses are administered every month at the beginning of treatment, then one injection is given every 2 months. There is no requirement to monitor the patient between injections.

Present treatment indications relating the exudative stage of AMD in Poland were agreed in 2012 which comprise indications only for ranibizumab. They describe the criteria for administration of the medicament, the treatment stage, criteria of continuation, suspension of the treatment and cessation of treatment.

The FDA approved the usage of the Implantable Miniature Telescope (IMT) in 2010 which can be used to

wotwór okrężnicy, piersi, płuca, nerki). Nie został zarejestrowany do leczenia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Podawany jest poza wskazaniami, przy zachowaniu procedury przewidzianej dla wszystkich terapii oprócz wskazań rejestracyjnych (tzw. *off-label*), na podstawie indywidualnej decyzji lekarza po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta. Zapoczątkowanie jego stosowania w leczeniu okulistycznym nastąpiło po opublikowaniu raportu Rosenfelda i wsp. w 2005 r. Raport dotyczył poprawy ostrości wzroku po zastosowaniu bewacyzumabu u pacjenta z obrzękiem plamki na tle zakrzepu żyły centralnej siatkówki.

Najnowszym lekiem z grupy anti-VEGF podawanym również doszkliskowo jest aflibercept (Eylea). Jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże czynnik wzrostu śródbłónka naczyń VEGF-A (jego wszystkie, aktywne izoformy) oraz dodatkowo łożyskowy czynnik wzrostu PIGF (*placental growth factor*), współdziałający z VEGF, znany też jako promotor infiltracji leukocytów i stanu zapalnego naczyń krwionośnych [14]. Przez taki punkt uchwytu ma on najszersze spektrum działania wśród wymienionych preparatów.

Aflibercept w 2011 r. został zatwierdzony przez agencję FDA. W listopadzie 2012 r. Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) dopuścił preparat Eylea do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Został zarejestrowany do podania doszkliskowego (2 mg) w neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz obrzęku plamki wtórnym do niedrożności żyły środkowej siatkówki (CRVO). Leczenie rozpoczyna się podaniem 3 dawek co miesiąc, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania między wstrzyknięciami.

Aktualne polskie wytyczne dotyczące leczenia wysiękowej postaci AMD pochodzą z 2012 r. i obejmują jedynie terapię za pomocą ranibizumabu. Przedstawiono w nich kryteria włączenia, fazę leczenia, kryteria kontynuacji i zawieszenia lub przerwania terapii [15].

W 2010 r. agencja FDA zatwierdziła stosowanie wewnątrzgałkowego miniaturowego teleskopu (*implantable miniature telescope – IMT*) w schyłkowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Urządzenie to ma wielkość ziarna grochu. W jego budowie zastosowano szerokokątne soczewki, których sposób działania opiera się na projekcie słynnego teleskopu Galileusza. Jego rola polega na powiększaniu obrazu i rzutowaniu go na zdrową siatkówkę, znajdującą się poza obszarem plamki zajęтым przez AMD. Dostępne są dwa modele teleskopu – o 2,2-krotnym i 2,7-krotnym powiększeniu obrazu. Miniaturowy teleskop wszczepiany jest dotorebkowo i stabilizowany za pomocą haptyków, tak jak soczewka wewnątrzgałkowa przy operacji zaćmy [17]. Zabieg trwa około godziny. Głównym warunkiem jego wykonania jest

treat the final stage of age-related macular degeneration. The device the size of a pea consists of wide-angle lenses and works in the same way as the famous Galileo telescope. The telescope has to magnify the picture and project it onto a healthy retina, which is beyond the macula with AMD. There are two models of the telescope available on the market, providing 2.2x and 2.7x magnification. The Implantable Miniature Telescope is implanted into a capsule and stabilised with haptics the same way as an intraocular lens while treating cataracts [17]. The procedure takes about an hour and main criterion to perform the procedure is the absence of previously removed cataracts with an implanted artificial lens in the eye prepared for the surgery. Patients undergo intensive vision rehabilitation, lasting up to 12 months, in order to learn how to use the telescope in everyday life. Patients observe the field of vision with the treated eye and they follow movements and peripheral vision with the healthy eye. Vision acuity is improved by 3 or more rows in 67% of patients [17].

Complications after implanting the Implantable Miniature Telescope are similar to those after the phacoemulsification of cataracts which can include endophthalmitis, cornea oedema and cornea decompensation. The condition of the cornea has to be monitored after the procedure because of the relatively large size of the device compared to artificial lenses implanted inside the eyeball.

Surgical treatment of AMD is performed very seldom in highly specialised hospitals. They perform: retina translocation, removal of subretinal neovascular membranes or sub macular haemorrhage. It is also possible to treat the exudative stage of AMD with local radiotherapy or from an external source. It works in two ways – it inhibits the multiplication of blood vessels and leads to narrowing of the vascular lumen. 12–24 Gy dose is applied in six fractions. Unfortunately, a lack of results has been observed in some patients.

There is a strong possibility for the pharmacological treatment of the dry stage of AMD. Three medicinal products are being clinically tested which are targeted to treat advanced atrophic AMD. The first of them is OT-551 (Othera Pharmaceuticals) in the form of eye drops applied 3 times a day in a concentration of 0.45% (19). The second product is the ciliary neurotropic factor (CNTF) which inhibits the death of the photoreceptor cells of the retina during the process of degeneration. The third medicinal product is fenretinid, which is a derivative of retinol acid.

Induced pluripotent stem cells (iPSC) is another innovation in retina treatment. They were discovered in 2006 in Japan by Yamanaka, who was awarded the Nobel Prize for this achievement. He proved that mature human cells could be diverted in their growth

nieusunięta wcześniej własna soczewka (w oku przewidzianym do zabiegu). Po operacji pacjenci przechodzą intensywną rehabilitację wzrokową (do 12 tygodni), muszą się nauczyć korzystać z teleskopu w życiu codziennym. Okiem operowanym obserwują środek pola widzenia, a drugim okiem śledzą ruch i obrazy peryferyjne. U 67% chorych ostrość wzroku po zabiegu poprawiła się o 3 lub więcej rzędów [17].

Powikłania związane z wszczepieniem IMT są zbliżone do powikłań po fakoemulsyfikacji zaćmy. Należą do nich zapalenie wnętrza gałki ocznej, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, obrzęk rogówki, dekompenacja rogówki. Ze względu na duże w stosunku do sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej wymiary implantu bardzo istotne jest monitorowanie stanu rogówki po zabiegu.

W wysokospecjalistycznych ośrodkach bardzo sporadycznie podejmuje się próby leczenia AMD z użyciem zabiegów chirurgicznych, wykonuje się: translokację siatkówki (plamki), usuwanie podsiatkówkowych błon neowaskularnych lub krwotoków podplamkowych. Istnieje również metoda leczenia wysiękowego AMD przez radioterapię miejscową lub ze źródła zewnętrznego. Działa ona na dwa sposoby – hamuje namnażanie komórek naczyń krwionośnych i prowadzi do zwężenia światła tych naczyń. Stosuje się dawkę 12–24 Gy w sześciu frakcjach. Niestety, u niektórych pacjentów nie ma żadnych efektów.

Istnieje duża szansa, że w przyszłości będzie możliwość leczenia farmakologicznego suchej postaci AMD. Aktualnie w trakcie badań klinicznych są trzy produkty lecznicze, których działanie celowane jest na zaawansowane, zanikowe AMD. Pierwszy z nich – OT-551 (Othera Pharmaceuticals) to antyoksydacyjne krople do oczu podawane trzy razy dziennie w stężeniu 0,45% [19]. Drugim produktem jest CNTF – rzęskowy czynnik neurotropowy (*ciliary neurotropic factor*), którego działanie ma polegać na hamowaniu śmierci komórek fotoreceptorowych siatkówki w procesie jej zwyrodnienia. Kolejny preparat to fenretinid – pochodna kwasu retinolowego.

Kolejną nowością w terapii chorób siatkówki są odkryte w 2006 r. w Japonii indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (komórki iPS; iPSC – *induced pluripotent stem cells*). W 2012 r. Yamanaka otrzymał za to osiągnięcie naukowe Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny. Wykazał, że dojrzałe komórki organizmu można cofnąć w rozwoju do etapu komórek macierzystych, a te w kolejnym etapie mogą być przekształcane w dowolne, wybrane komórki organizmu. Początkowo iPS były badane pod kątem leczenia chorób nowotworowych, ale już w 2013 r. w magazynie „Nature” opublikowano informację, że podejmowane będą próby użycia tej metody po raz pierwszy u pacjentów chorych na AMD (dotychczas zabiegi wykonano m.in. na myszach doświadczal-

to the stem cell stage, and then they could be converted into any desired human cells. iPCS initially were studied to be used to treat malignant diseases. "Nature" magazine published information that the iPCS method could be used to treat patients with AMD (mice have been subjected to the experiment so far). It is necessary to make iPCS from skin cells and then to convert them into retina cells if they are to be used in human trials. It is estimated that approximately eight months is needed to grow such cells before they are implanted into the eye. According to the latest news, the present stage of the study proves that the usage of iPCS in AMD treatment is fully safe and does not have any side effects which are common when organs are transplanted. A small number of cells are to be used and their condition is constantly monitored by observing the fundus of the eye. If there are any complications they can be easily removed.

SUMMARY

Summarising, present medical knowledge enables us to slightly improve or to stabilise sight in patients with age-related macular degeneration. We do not have any methods of causal treatment, nevertheless, numerous studies give us hope that a new efficient method of treatment will be invented in the future that will enable safe and precise selective treatment of AMD. Currently, we are able to improve vision acuity and the comfort of life of a small number of patients with age-related macular degeneration.

REFERENCES

- Nowak J.Z., Bienias W. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem (AMD) etiopatogeneza i strategii terapeutyczne. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2007; 61: 83–94.
- McConnell V., Silvestri G. Age-related macular degeneration. *Ulster Med. J.* 2005; 74: 82–92.
- Figurska M. Postępy w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Okul. Dypł* 2013; 3(5): 16–23.
- Rein D.B., Wittenborn J.S., Zhang X., Honeycutt A.A., Lesesne S.B., Saaddine J. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments, Vision Health Cost-Effectiveness Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127: 533–540.
- Spivey B.E. The Challenge of Vision Loss: The Reed for Advocacy. *World Ophthalmology Congress 2008, Hong Kong 2008, Advocacy Session.*
- Wylęgała E., Teper S., Pilat J. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem. *Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław* 2011; 5, 9.
- Traboulsi E.I. The Challenges and surprises of studying the genetics of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 139: 908–911.
- Fryczkowski A.W. Zwyródnienie plamki żółtej oka związane z wiekiem. *Stud. Med.* 2008; 10: 11–15.
- Soubrane G., Cruess A., Lotery A. Burden and Health Care Resource Utilization In Neovascular Age-Related Macular Degeneration Findings of a Multicountry Study. *Arch. Ophthalmol.* 2007; 125: 1249–1254.
- Stankiewicz A. Patogeneza zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem – przewodnik diagnostyki i terapii. *Wyd. Med. Termedia, Poznań* 2010, s.7–15.

nych). W celu rozpoczęcia zabiegów u ludzi najpierw planowane jest stworzenie iPS z komórek skóry, które w końcowym etapie zostaną przekształcone w komórki siatkówki oka. Czas ich pozyskania wynosić ma około ośmiu miesięcy, po czym będą mogły być transplantowane do oka.

Według oficjalnych doniesień, aktualna faza badań ma udowodnić, że stosowanie iPS w chorobie AMD jest całkowicie bezpieczne i nie prowadzi do skutków ubocznych, jak w przypadku transplantacji organów. Stosowana ma być niewielka liczba komórek, a ich stan może być na bieżąco obserwowany i kontrolowany poprzez badanie dna oka. W razie wystąpienia powikłań mogą być stosunkowo łatwo usunięte [19].

PODSUMOWANIE

Aktualny stan wiedzy na temat metod leczenia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem umożliwia nieznaczną poprawę lub stabilizację schorzenia, nie pozwalając na leczenie przyczynowe. Prowadzone liczne badania kliniczne dają nadzieje, że w perspektywie najbliższych lat pojawi się nowa, skuteczna metoda leczenia, dzięki której walka z AMD będzie selektywna, precyzyjna i bezpieczna. Na dzień dzisiejszy poprawa ostrości wzroku i komfortu życia możliwa jest jedynie u niewielkiej części pacjentów ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem.

- Stankiewicz A., Figurska M. Postępy w diagnostyce i leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Przew. Lek.* 2011; 1: 216–220.
- Schmidt-Erfurth U., Scholtzer-Schrehard U., Cursiefen C. et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor(VEGF). *Invest. Ophthalmol.* 2003; 44: 4473–4480.
- National Eye Institute Prevalence of Blindness Data (http://www.nei.nih.gov/eyedata/pbd_tables.asp)
- CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health, CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation, Ranibizumab (Lucentis), 2008.
- Baranowska M., Czaplicka E., Figurska M. i wsp. Wytyczne leczenia wysiękowej postaci AMD lekiem Lucentis (ranibizumab). *Okulistyka, wydanie specjalne* luty 2012.
- Vision Aware, Resources for Independent Living with Vision, FDA-Approved Implantable Miniature Telescope for End-Stage Age-Related Macular Degeneration, www.fda.gov
- Visioncare's implantable miniature telescope Professional use information, FDA-approved product labeling, <http://www.centrasight.com/pdf/ProfessionalUse2010.pdf>. Accessed April 4, 2013.
- OT-551 Antioxidant Eye Drops to Treat Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration (August 2011) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00306488?term=OT-551+Antioxidant&rank=1>).
- Cyranowski D. Stem cells cruise to clinic. *Nature* 2013; 494: 413.