

## НОВИ ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП У ЛЕЧЕЊУ СЕНИЛНЕ ДЕГЕНЕРАЦИЈЕ МАКУЛЕ

Јакшић В., Жорић Ј., Мирковић М., Стаменковић Д., Вукша Д., Поповић Н.

Очна клиника, Медицински факултет, Универзитет у Приштина, Косовска Митровица

## NEW THERAPEUTIC APPROACH FOR TREATMENT AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (AMD)

Јакшић В., Жорић Ј., Мирковић М., Стаменковић Д., Вукша Д., Поповић Н.

Clinic for eye disease, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

Exudative age-related macular degeneration is leading cause of irreversible vision loss in developed countries. Subfoveal localisation of choroidal neovascular membrane is the most difficult form for treatment. At the last three years, the new group of agents well-known as anti-VEGF agents was approved for treatment of exudative AMD. In that purpose, intravitreally administrated agents is recommended. Efficacy and safety of anti-VEGF agents were proved in short-time follow up period.

**Key words:** VEGF inhibitors, Age-related macular degeneration.

### САЖЕТАК

Ексудативна форма сенилне дегенерације макуле је водећи узрок иреверзибилног слепила у развијеним земљама света. Субфовеална локализација хороидалне неоваскуларне мембране је најтежа за третман. У последње три године одобрена је нова група лекова тзв. ВЕГФ инхибитори за спречавање неоваскуларизације и смањење постојеће мембране. Лек се апликује интравитреално под стерилним условима и понавља се у одређеном временском интервалу. Ефикасност и безбедност лека су доказани у кратком времену праћења.

**Кључне речи:** ВЕГФ инхибитори, Сенилна дегенерација макуле.

### УВОД

Сенилна дегенерација макуле (age-related macular degeneration AMD) је водећи узрок иреверзибилног губитка вида у популацији старијој од 50 година (1, 2,3). Свакако да старење представља један од разлога тенденције раста инциденце AMD у развијеним друштвима. Према подацима из литературе, свако треће лице старије од 75 година има AMD (4). И много богаија друштва од нашег се суочавају са чињеницом да је лечење AMD скупо и без гаранција за успех третмана. Многбројне студије у више центара уз ангажовање великог броја стручњака али и средстава, су усмерене у правцу превенције AMD и у правцу тражења ефикасне терапије. Са клиничког аспекта, терапијски исход дефинитивно зависи од врсте AMD, правремености лечења, локализације промене, системског стања пацијента и правог избора третмана. Иако је ексудативна форма AMD много ређа од суве, она резултира већим општењем видне функције, које резултира губитком вида (5,6, 7). Рана детекција, дијагноза и третман су есенцијални у очувању централног вида, смањењу ризика за настанак слепила и заштити квалитета живота (8). Са терапијског и клиничког аспекта, ексудативна форма AMD је сложеностија и стога је у фокусу нашег интересовања.

### 1. Дефиниција, етиологија и дијагноза ексудативне AMD-кратак преглед

Ексудативна форма сенилне дегенерације макуле подразумева развој хороидалне неоваскуларизације тј. мембране (CNV). Овај процес укључује и пролиферацију ћелија ретиналног пигментног епитела (RPE) заједно са инфламаторним ћелијама типа неутрофила и макрофага. Концепт CNV и васкуларни аспект процеса, су често удружени са апоптозом, ендотелијалном и инфламаторном инфилтрацијом, пролиферацијом, ремодулирањем матрикса исл. Друга, неоваскуларна компонента која води општењу макуле и губитку вида, је развој географске атрофије ретиналног слоја и слоја RPE. Чињеница да се оваква два, базично различита налаза, удружено развијају на истом оку, указује на сличне етиопатогенетске феномене. У том смислу, многбројне студије усмерена ка дефинисању узрока AMD, уз физиолошке процесе старења, указују на повезаност ексудативне AMD са позитивном фамилијарном анамнезом, пушењем цигарета, хипертензијом, повишеним CRP, леукоцитозом, навикама у исхрани, оксидативним стресом, локалном исхемијом RPE и фоторецептора... (9). Полазећи од чињенице да је у основи патогенетског процеса васкуларна компонента, златни стандард у пос-

тављању дијагнозе је флуоресцеинска ангиографија (FA). У клиничком смислу, веома је битно пратити видну општрину и видни комфор пацијента (субјективна метода која се изводи помоћу оптогипа и Амслер решетке са акцентом на централни скотом и кривљење слике испред испитиваног ока). Од додатних дијагностичких метода, пожељно је урадити оптичку кохерентну томографију (OCT) у смислу праћења величине ексудације у самој макули. Ова метода је сензитивнија у праћењу прогресије болести од видне функционалности, јер пацијент дуже време након примене терапије не примети субјективно побољшање док се оно на OCT региструје већ након неколико дана. Из клиничког искуства и пратећи вежеће протоколе, OCT је још увек само помоћна метода у дијагностици. Суштински, пацијенту није ни битно да се објашњава да му је боље, већ то побољшање мора стварно и да се примети.

Исход AMD и избор тремана директно зависе од тога да ли је мембрана екстрафовеалне или субфовеалне локализације. За екстрафовеалне лезије се користи ласер фотокоагулација (LPC) и вертепорфиринаска фотодинамска терапија (PDT-V). Обе методе су усмерене ка деструкцији CNV, а не на спречавање неоваскуларизације. Мембране субфовеалне локализације се деле на три подтипа: минимално класична, предоминантно класична и окултна (10).

## 2. Васкуларни ендотелијални фактор раста (VEGF)

Главни медијатор за развој CNV је VEGF (vascular endothelial growth factor, или, слободно преводећи, васкуларни ендотелијални фактор раста). Постојеће проангиогенетских фактора је доказано пре скоро 40 година (11, 12), и то на ћелијама туморског ткива који су условљавале бујање новоформираних крвних судова чак и у експерименталним условима када је то туморско ткиво било одвојено од домаћина. VEGF је откривен 1983. од стране Сенгер и сар. (13) који су идентификовали протеин одговоран за васкуларно цурење у кожи и назвали га туморски васкуларни фактор пермеабилитета. Ферара и сар су 1989. изоловали исти протеин са специфичном митогенетском активношћу циљано ка васкуларном ендотелијуму и назвали га VEGF (14). Клонирањем ДНК је утврђено да су та два фактора заправо исти. Након доказа да VEGF присуство у оку директно корелира са неоваскуларизацијом код дијабетичке ретинопатије и исхемијске венске оклузије, у многим студијама је потврђена веза између VEGF и CNV (15-18).

VEGF-A је хумани ген, лоциран на хромозому бр21.3, одговоран за патолошку ангиогенезу. Тригер за његову експресију у оку представља хипоксија. Идентификована су три рецептора за VEGF од којих се VEGFR-2 (познат под именом и Flk-1 и RDP) дефинише као примарни медијатор патолошких ефеката VEGF у оку. Свим сисарима је неопходно да поседују сва три рецептора јер је VEGF и митогени али и фактор преживљавања ендотелних ћелија, а испољавање једне или друге улоге зависи од оксидационог статуса ћелије (19). Везивањем VEGF за VEGFR-2 покреће се димеризација и аутофосфорилација рецептора а потом креће читав низ процеса на фосфолипази C, PI-3 кинази, src лози протеина и GTPаза активирајућим протеинима.

VEGF стимулише ћелијску пролиферацију, инвазију и миграцију али и васкуларну пермеабилност као последицу вазодилатације и општења међућелијских веза. На FA се региструје цурење у свим фазама. Субјективно, пацијенти код којих почиње развој CNV услед AMD, примећују кривљење слике испред ока и испад у централном делу видног поља.

Ангиогенеза тј. раст новоформираних крвних судова из постојеће васкулатуре, на оку постоји у случајевима рубеозе ириса, пролиферативне дијабетичке ретинопатије, ретинопатије прематуруса и код ексудативне форме AMD (20).

## 3. Анти VEGF терапија CNV код AMD

До сада, постојале су само две могућности за третман код AMD: ласер фотокоагулација (LPC) и PDT-V. Њихова примена је лимитирана на екстрафовеалне и јукстафовеалне лезије ван фовеалне аваскуларне зоне (FAZ). У основи се ради о деструктивним методама које остављају дефинитивне ожилке третираног дела.

Према водичу Европског удружења ретинолога, у овом моменту се за лечење субфовеалних CNV користе само анти-VEGF лекови који су прошли све за испитивања а то су следећи лекови:

- pegaptanib sodium (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals, Inc-Pfizer Inc.) одобрен за употребу 2004. године. То је аптамер са специфичним инхибицијом VEGF-165 изоформи. Безбедност и ефикасност лека су потврђени тзв. VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation) студијом (21).

- ranibizumab (Lucentis, Genentech, Inc-Novartis Pharma AG), одобрен за употребу јуна 2006. године. То је моноклонално антитело добијено фрагментацијом ланца бевацизумаба. Његова ефикасност и безбедност су потврђени тзв. MARINA (Minimally/Classic Occult Trial od Anti-VEGF antibody ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-related macular degeneration) студијом (22) и ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) студијом (23).

Лечење транспупиларном термотерапијом (TTR), PDT-ом са растапорфирином, системским сквеламином и интравитреалним триамцинолоном (Kenalog, Bristo-Myers Squibb Company) и бевацизумабом (Avastin, Genentech, Inc) је у завршној фази испитивања за лечење CNV код AMD.

Трећи лек са сличним механизмом деловања је бевацизумаб (Avastin) и он је за нас од посебног интереса јер је тренутно једини лек у ове групе који се може препоручити пацијентима са AMD у нашој земљи. Ради се о још једном моноклоналном антителу које је дизајнирано и одобрено за интравенску примену у терапији карцинома колоне. У основи је реч о истом леку као што је ранибизумаб (оба лека инхибирају све VEGF изоформе) само је разлика на нивоу дужине ланца: ранибизумаб је фрагмент дужине 48-kD Fab фрагмент док је бевацизумаб 149-kD. Ова разлика резултује различитим могућностима лека до допре до циљног дела. Сматрало се да краћи ланац боље продире у све слојеве ретине али је Шарер са сар. (24) утврдио да и молекули са дужим ланцем имају једнако добру пенетрацију. Друга разлика је у

фармакокинетици лека т.ј. у времену полураспада. Обзиром да је бевацизумаб са већом молекулском тежином, он има време полураспада 4,3 дана док је код ранибизумаба то време 3 дана. И још једна разлика, која није занемарљива је цена лека: бевацизумаб у појединачној дози кошта вишеструко мање него ранибизумаб (25). Недостатак бевацизумаба је непостојање рандомизираних студија којом би се потврдила ефикасност и безбедност лека. Али, могуће интересе фармаколошких империја ће искључити предстојећа упоредна студија САТТ ( Comparison of Treatment Trial) о ефектима оба моноклонална антитета у истим условима аплицирања након које се очекује да и бевацизумаб буде одобрен за офталмолошку примену.

Препоручен начин апликације анти-VEGF фактора је интравитреално, под стандардним стерилним условима и у поновљеним дозама. Доза се понавља на четири или шест недеља или према потреби и клиничкој слици.

Резултати након интравитреалне примене бевацизумаба у дозама до 1,25 mg, и на експерименталном моделу и на људима, али у малим серијама су обећавајући јер нема ретиналног токсичитета и нема озбиљних системских нежељених ефеката. Први резултати о примени бевацизумаба у лечењу CNV код AMD су публиковани 2005. (26) и у наредних пар месеци до данас су можда најактуелнији терапијски модалитет за клиничаре целог света. Рационални научни основ за масовну примену лека дају претходно наведени резултати али остаје ограничење везано за веома кратак период праћења ефеката лека. Досадашње студије показују да је Авастин ефикасан, безбедан а веома јефтин лек (27-32). Претпоставка о регионалној токсичности лека постоји (32,33) али има и резултата која то оповргавају (34,35,36) у којој се закључује да доза бевацизумаба за интравитреалну примену до 2,5 mg није токсична за ретину. Ипак препоручена доза за безбедну интравитреалну примену 1-1,25 mg. Ефекат лека је праћен у односу на оптички нерв (37) и на хемато-окуларну баријеру (38) Потпуна стабилизација баријере се постиже 28 дана након апликације анти VEGF лека (38). Лек се већ тестира и код пролиферативне дијабетичке ретинопатије (38), рубеозе ириса (40,41) и макуларног едема услед оклузије централне ретиналне вене.

#### 4. Зашто ВЕГФ инхибитори у терапији АМД?

У односу на класичне третмане, ови лекови немају деструктивни ефекат, делују на мембране субфовеалне локализације, подједнако су ефикасни код готово свих субтипова мембрана.

Интравитреална примена лекова из ове групе је релативно безбедна, без озбиљних системских и локалних компликација.

Из ове групе лекова, бевацизумаб је најјефтинији и једини доступан у нашој земљи у овом моменту. Ови лекови су најактуелнији тренд у третману неоваскуларних стања ока. Да ли ће њима започети нова терапијска ера у офталмологији, још је рано прогнозирати. Обавеза нам је да свом пацијенту понудимо најбоље што струка и наука у свету нуде, те је у том правцу оп-

равдано размишљати о VEGF инхибиторима за лечење AMD.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Friedman D.S., O'Colmain B.J., Munoz B. et al.: Prevalence of age-related macular disease in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
2. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., et al.: Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-51.
3. Klein R., Klein B.E., Linton K.I.: Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
4. Michels S., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A. et al.: Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
5. Age-related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. Potential risk health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS Report No.11. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1621-24.
6. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevention of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:477-85.
7. Eye Disease Prevalence Research Group. The prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:564-72.
8. Sickenberg M.: Early detection, diagnosis and management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: the role of ophthalmologists. *Ophthalmologica*. 2001; 215:247-253.
9. Spaide R.F.: Aetiology of Late Age-Related Macular Disease. In: Holz FG, Spaide RF. *Medical Retina*. Springer 2005:95-129.
10. Chakravarthy U., Soubrane G., Bandell F. et al.: Evolving European guidance on the medical management of neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1188-1196.
11. Ehrmann R.L., Knoth M.: Choriocarcinoma. Transfilter stimulation of vasoproliferation in the hamster cheek pouch. Studied by light and electron microscopy. *J Natl Cancer Inst* 1968;41:1329-41.
12. Greenblatt M., Shubik P.: Tumor angiogenesis: transfilter diffusion studies in the hamster by the transplant chamber technique. *J Natl Cancer Inst* 1968;41:111-124.
13. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.A., Dvorak H.F.: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-5.
14. Ferrara N., Henzel W.J.: Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Commun* 1989;161:851-8.
15. Bashshur Y.F., Bayarbach A., Schakal A. et al.: Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 2006;1:1-9.
16. Eter N., Krohne T.U., Holy F.: New Pharmacologic approaches to therapy for age-related macular degeneration. *Bio-drugs* 2006;20(3):168-79.
17. Avery R.L., Pieramici D.J., Rabena M.D. et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372.
18. Sickenberg M.: Early detection, diagnosis and management of choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: the role of ophthalmologist. *Ophthalmologica* 2001; 215:247-53.

19. Klesert T.R., Lim J.I.: Anti-VEGF treatment for age-related macular degeneration. In: *Medical retina*, Springer 2007;53-66.
20. Eer N., Krohne T., Holz F.G.: Pharmacological approaches to age-related macular degeneretaion. In: F.G. Holz, R.F. Spaide. *Medical Retina*, Springer 2005;164-81.
21. Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T.Jr., Feinsod M., Guyer D.R.: VEGF Inhibition study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2805-16.
22. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heler J.S., Boyer D.S., Kaiser P.K., Chung C.Y., Kim R.Y.: MARINA study group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
23. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., Soubrane G., Heier J.S., Kim R.Y., Sy J.P., Schneider S.: ANCHOR study group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular agerelated macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
24. Shahar J., Avery R.I., Heilweil G., Barak A., Zemel E., Lewis G.P., Johnson P.T., Fisher S.K., Perlman I., Loewenstein A.: Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26:262-9.
25. Rosenfeld P.J.: Intravitreal Avastin: the low cost alternative to Lucentis? *American Journal of Ophthalmology* 2006; 142: 141-43.
26. Rosenfeld P.J., Moshfeghi A.A. and Puliafito C.A.: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-35.
27. Stone E.M.: A very effective treatment for neovascular macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1493-95.
28. Rich R.M., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A. et al.: Short-time safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(5): 495-511.(abstract)
29. Spaide R.F., Laud K., Fine H.F. et al.: Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(4):383-90 (abstract)
30. Avery R.L., Pieramici D.J., Rabena M.D. et al.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006,113(3) 363.
31. Bashshur Z.F., Bazarbachi A., Schakal A. et al.: Intravitreal Bevacizumab for the management of choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 2006;142(1):1-9.
32. Meyer C.H., Mennel S., Schmidt J.C., Kroll P.: Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1207-08.
33. Lim J.I.: The pros and cons of bevacizumab therapy for subfoveal choroidal neovascularisation for age-related macular degeneration. *Medscape Ophthalmology* 2005;6(2) posted 12 /21/2005.
34. Manzano R.P.A., Peymen G.A., Khan Pet et al.: Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26(3): 257-61. (abstract)
35. Luthra S., Narayanan R., Marques L.E. et al.: Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal and microvascular endothelial cells. *Retina* 2006;26(5):512-18.
36. Spitzer M.S., Wallenfels Thilo B., Sierra A. et al.: Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1316-21.
37. Bakri S.J., Cameron J.D., McCannel C.A. et al.: Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. *American Journal of Ophthalmology* 2006; 142(1) 162-64.
38. Ziemssen F., Neuhaus I.M., Leitritz M. et al.: Does intravitreal injection of bevacizumab have an effect on the blood-aqueous barrier function? *Br J Ophthalmol* 2006;90:922.
39. Avery R.L., Pearlman J., Pieramici D.J. et al.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695 e1-e.15
40. Grisanti S., Biester S., Peters S. et al.: Intracameral Bevacizumab for iris rubeosis. *American Journal of Ophthalmology* 2006;142(1):158-60.
41. Davidorf F.H., Mouser J.G., Derick R.J.: Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2006; 26(3):354-56.