

(73)

Zastosowanie zieleni indocyjaninowej w leczeniu fotodynamicznym neowaskularyzacji podsiatkówkowej w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – doniesienie wstępne

Photodynamic therapy with indocyanine green for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration – a preliminary report

Agnieszka Kubicka-Trząska, Maria Starzycka

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Starzycka

Summary: Purpose: To evaluate the usefulness of indocyanine green in the photodynamic therapy (iPDT) of choroidal neovascularization (CNV) in age-related macular degeneration (AMD).
Material and methods: Twelve patients with choroidal neovascularization secondary to AMD were treated with iPDT. Therapy was performed with 810 nm diode laser after intravenous injection of 25 mg solution of indocyanine green. Within 3 months follow-up two visits were performed with ICGA images evaluation, at each control.
Results: After therapy complete regression of the CNV was demonstrated by ICGA in 3 cases, partial regression was found in 5 patients, 3 revealed no changes and in one case the progression of the CNV was noted in spite of the treatment. Six patients presented increase in visual acuity, in 5 no changes were observed, and in one case a 2-line decrease in VA was detected by 3 months of follow-up.
Conclusions: Our preliminary study suggests that ICG mediated PDT can be a new and promising way, to treat neovascular AMD.

Słowa kluczowe: leczenie fotodynamiczne, zieleń indocyjaninowa, neowaskularyzacja podsiatkówkowa, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem.

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

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) stało się w ostatnich latach poważnym problemem społecznym, stanowi bowiem najważniejszą przyczynę utraty widzenia centralnego u ludzi starszych, powyżej 60. roku życia (12,14). Powszechnie stosowaną metodą leczenia w przypadkach błony podsiatkówkowej rozwijającej się w wilgotnej postaci AMD jest laseroterapia. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały jednak, że jedynie 10-26% przypadków kwalifikuje się do takiego leczenia (8). Ponadto fotokoagulacja laserowa powoduje często znaczne pogorszenie widzenia po przeprowadzonym zabiegu. Ostatnio coraz większym uznaniem na całym świecie cieszy się metoda fotodynamiczna – uważana za przełom w leczeniu postaci wysiękowej AMD, wykazująca wysoki stopień bezpieczeństwa dla części neurosensorycznej siatkówki oraz charakteryzująca się selektywnością w stosunku do tkanek o wysokim współczynniku proliferacji naczyniowej (4,5,11,13).

Terapia fotodynamiczna polega na wzbudzeniu światłem o określonej długości fali substancji fotouczulającej, gromadzącej się preferencyjnie w komórkach śródbłonna patologicznych naczyń krwionośnych. Aktywacja fotouczulacza prowadzi do wyzwolenia reakcji fotochemicznych, w których wyniku powstaje tlen singletowy, który z kolei, uszkadzając komórki śródbłonna, aktywuje kaskadę układu krzepnięcia i doprowadza do zamknięcia patologicznych naczyń (6,7).

W wielu ośrodkach na całym świecie prowadzone są badania nad znalezieniem tzw. idealnego fotouczulacza, tj. substancji, której efekt cytotoksyczny byłby trwały i w minimalnym stopniu szkodliwy dla części neurosensorycznej siatkówki, co ma ogromne znaczenie w ratowaniu widzenia centralnego w oczach z AMD.

Celem pracy jest wstępna ocena wyników zastosowania zieleni indocyjaninowej w leczeniu fotodynamicznym neowaskularyzacji podsiatkówkowej w przebiegu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto 12 chorych; 7 mężczyzn i 5 kobiet, z błoną podsiatkówkową w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Średni wiek chorych wynosił \pm SD 76,6 roku \pm 11,4 roku. We wszystkich przypadkach przeprowadzono badanie okulistyczne, obejmujące ocenę ostrości wzroku w dal i z bliska, ocenę przedniego odcinka gałki ocznej oraz dna oka w oftalmoskopii pośredniej z użyciem soczewki Volka, tonometrię i test Amslera. Ponadto u wszystkich chorych wykonano angiografię fluoresceinową (Topcon, Tokyo, Japan) oraz indocyjaninową (Heidelberg Retina Angiograph, Heidelberg Engineering, Germany), na których podstawie oceniano charakter podsiatkówkowej błony neowaskularnej (klasyczna/ ukryta neowaskularyzacja podsiatkówkowa), jej lokalizację oraz rozległość.

W badanej grupie chorych ostrość wzroku przed leczeniem wahała się od 0,4 do 0,02. W 8 przypadkach stwierdzono obecność poddołkowej błony neowaskularnej, a u 4 chorych wykazano neowaskularyzację okołodołkową. W 7 oczach błona podsiatkówkowa miała charakter klasyczny, a w 5 stwierdzono obecność ukrytej neowaskularyzacji podsiatkówkowej. Największy liniowy wymiar błony podsiatkówkowej obliczony na podstawie wyniku angiografii fluoresceinowej oraz indocyjaninowej wahał się od 1250 do 3800 μ m (średnio: 2370 μ m).

Laseroterapię błon neowaskularnych przeprowadzono z użyciem lasera diodowego o długości fali 810 nm (IRIS Medical Instruments, Mountain View, California, USA) oraz soczewki nagałkowej powiększającej 1,5x (Volk) w czasie do 15 min od podania 25 mg zieleni indocyjaninowej do żyły łokciowej. Wielkość wiązki lasera ustalano na podstawie największego wymiaru błony neowaskularnej uzyskanego w obrazie ICGA, powiększonego o 1000 μ m. Moc lasera określano na podstawie mocy ogniska testowego niepowodującego żadnej zauważalnej reakcji na powierzchni siatkówki. Użyta moc wiązki lasera wynosiła od 450 do 650 mW w zależności od stopnia pigmentacji dna oka. Czas naświetlania zmiany w każdym przypadku wynosił 60 sekund. Uzyskane wyniki leczenia oceniano na podstawie badań kontrolnych wykonywanych po 6 tygo-

dniach, a następnie po 3 miesiącach od przeprowadzonego leczenia. Zakres badań kontrolnych obejmował wszystkie parametry badania wstępnego. Stwierdzenie progresji zmiany (powiększenie się rozmiarów neowaskularyzacji podsiatkówkowej) w angiografii fluoresceinowej i/ lub indocyjaninowej po 3 miesiącach od terapii stanowiło kryterium kwalifikacji do powtórnego zabiegu.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego leczenia podczas pierwszego badania kontrolnego stwierdzono poprawę ostrości wzroku w 6 przypadkach (o 2 rzędy u 2 chorych i o 1 rząd u 4 pozostałych oczach), a stabilizacja funkcji leczonego oka wystąpiła u 5 chorych. W 1 przypadku odnotowano pogorszenie ostrości wzroku o 2 rzędy według skali Snellena, podczas gdy chory ten podawał „subiektywną poprawę widzenia” w postaci zmniejszenia się metamorfopsji w teście Amslera, lepszego rozpoznawania barw oraz rozróżniania kontrastu. Po 3 miesiącach od przeprowadzonego leczenia, poza dalszą poprawą ostrości wzroku o 1 rząd według skali Snellena w 1 przypadku, nie odnotowano żadnych istotnych zmian w funkcjach leczonych oczu. Zmiany ostrości wzroku w wyniku przeprowadzonego leczenia w badanej grupie chorych przedstawiono w tab. I.

Badanie dna oka przeprowadzone po 6 tygodniach od zabiegu wykazało wyraźne zmniejszenie się uniesienia i obrzęku siatkówki w okolicy plamkowej w 8 oczach, podczas gdy w 4 nie odnotowano istotnych zmian. W badaniu kontrolnym, przeprowadzonym po 3 miesiącach, nie odnotowano istotnej zmiany stanu miejscowego u 11 chorych, podczas gdy w 1 przypadku, w którym wystąpiło pogorszenie ostrości wzroku, stwierdzono powiększenie się obszaru uniesienia siatkówki oraz obecność świeżych wylewów w okolicy plamkowej.

W angiografii fluoresceinowej i indocyjaninowej wykonanej po 6 tygodniach od leczenia całkowite zbliźnowacenie błony neowaskularnej odnotowano w 3 przypadkach; w 2 przypadkach była to klasyczna poddołkowa i okołodołkowa błona podsiatkówkowa, a w 1 przypadku – neowaskularyzacja ukryta o lokalizacji poddołkowej (ryc. 1a, 1b). Częściowy zanik błony podsiatkówkowej stwierdzono w 5 oczach, w 4 przypadkach była to błona klasyczna o lokalizacji poddołkowej (3 oczu) oraz okołodołkowej (1 oko), a w 1 przypadku neowaskularyzacja miała charakter ukryty o lokalizacji okołodołkowej (ryc. 2a, 2b). U 4 chorych w badaniu angiograficznym nie stwierdzono jakichkolwiek zmian w porównaniu z badaniem wyjściowym.

W kolejnym badaniu angiograficznym, przeprowadzonym w 3. miesiącu po leczeniu, wynik zarówno angiografii fluoresceinowej, jak i indocyjaninowej pozostał niezmienny u 11 chorych. W 1 przypadku, w którym badanie dna oka wykazało cechy progresji choroby, w angiografii fluoresceinowej stwierdzono obecność świeżych wylewów, w znacznej części przesłaniających błonę podsiatkówkową. Angiografia indocyjaninowa wykazała powiększenie się rozmiarów neowaskularyzacji podsiatkówkowej z 2650 μ m do 3050 μ m. Chorego zakwalifikowano po powtarzanej iPDT. Zmiany neowaskularyzacji podsiatkówkowej w wyniku zastosowanego leczenia w badanej grupie chorych przedstawiono w tab. I.

Omówienie

Istnieje bardzo wiele substancji fotouczulających, ale tylko niektóre z nich są dopuszczone do badań klinicznych. Jedną z tych substancji jest zieleń indocyjaninowa (ICG), należąca do II generacji substancji fotouczulających. Jest ona rozpuszczalnym w wodzie

Ostrość wzroku Visual acuity	Liczba oczu No of eyes	Neowaskularyzacja podsiatkówkowa w ICGA Choroidal neovascularization on ICGA
poprawa o 2 rzędy 2-line increase	3	całkowite zbliźnowacenie total regression
poprawa o 1 rząd 1-line increase	3	częściowe zbliźnowacenie partial regression
stabilizacja stabilization	5	częściowe zbliźnowacenie (2) lub brak zmian (3) partial regression (2) or no changes (3)
pogorszenie o 1 rząd 1-line decrease	1	progresja progression

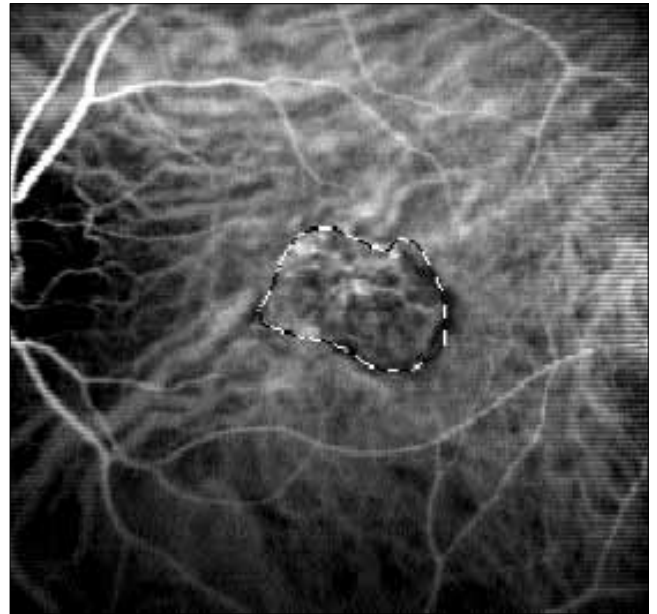
Tab. I. Ostrość wzroku oraz neowaskularyzacja podsiatkówkowa w obrazie AF i ICGA 3 miesiące po przeprowadzonym leczeniu.

Tab. I. Visual acuity and choroidal neovascularization on FA and ICGA 3-months after therapy.



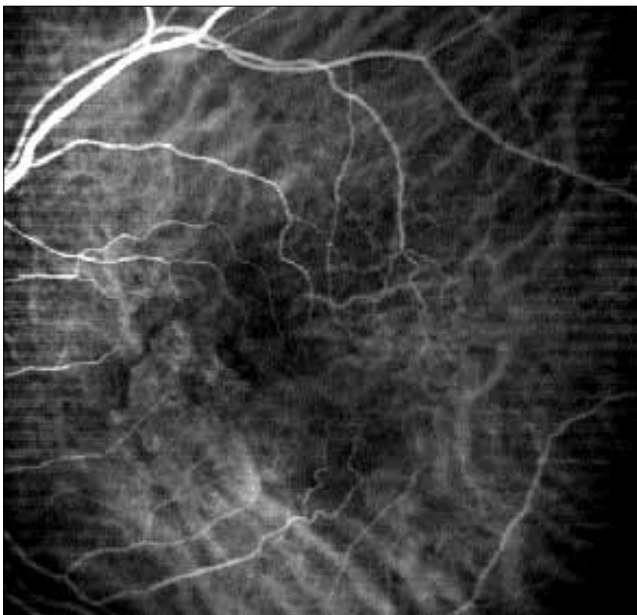
Ryc. 1a. Angiografia indocyjaninowa przedstawiająca klasyczną poddołkową neowaskularyzację podsiatkówkową – stan przed leczeniem.

Fig. 1a. Indocyanine green angiography revealing classic subfoveal choroidal neovascularization – before treatment.



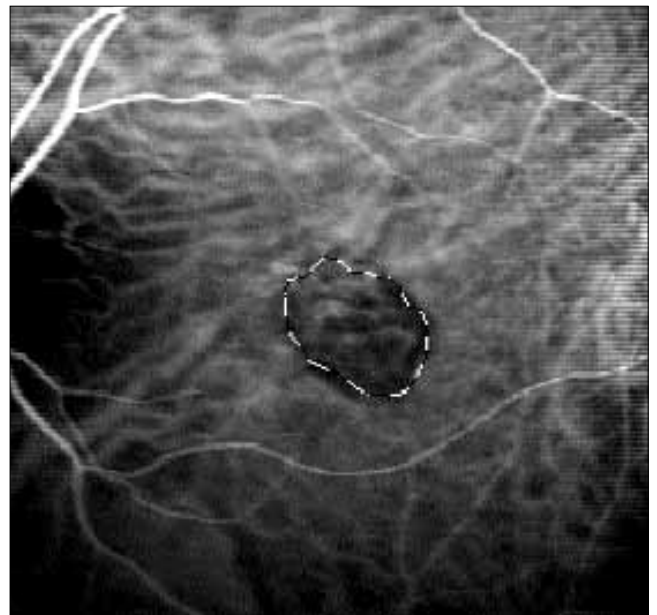
Ryc. 2a. Angiografia indocyjaninowa przedstawiająca klasyczną okołodołkową neowaskularyzację podsiatkówkową – stan przed leczeniem.

Fig. 2a. Indocyanine green angiography showing classic juxtafoveal choroidal neovascularization – before treatment.



Ryc. 1b. Angiografia indocyjaninowa wykonana 3 miesiące po iPDT, przedstawiająca całkowite zbliźnowacenie błony neowaskularnej.

Fig. 1b. Indocyanine green angiography presenting total regression of choroidal neovascularization 3 months after iPDT.



Ryc. 2b. Angiografia indocyjaninowa wykonana 3 miesiące po iPDT, przedstawiająca częściowe zbliźnowacenie błony.

Fig. 2b. Indocyanine green angiography demonstrating partial regression of choroidal neovascularization 3 months after iPDT.

barwnikiem trikarbocyjaninowym, dzięki czemu może być szybko podawana dożylnie. Głównym nośnikiem cząsteczki ICG w surowicy jest alfa-1-lipoproteina (80%), wychwytywana przez komórki śródbłonna patologicznych naczyń, co umożliwia jej gromadzenie się w obrębie błony neowaskularnej. Maksimum absorpcji (805 nm) i emisji (835 nm) cząsteczki zieleni indocyjaninowej znajduje się w zakresie podczerwieni, co daje możliwość wykorzystania w leczeniu fotodynamicznym lasera diodowego o długości fali 810 nm i o energii nieuszkodzającej siatkówki (1). Zastosowanie światła czerwonego umożliwia jego lepszą penetrację w głąb tkanek oka,

np. poprzez krew, płyn, tkankę włóknistą, które mogą znajdować się ponad powierzchnią błony podsiatkówkowej. Szczyt absorpcji cząsteczki ICG nie interferuje z innymi szczytami absorpcji naturalnie występujących związków, takich jak np. oksyhemoglobina, co również ma ogromne znaczenie w zachowaniu bezpieczeństwa leczenia prowadzonego z użyciem tego barwnika. ICG jest szybko metabolizowana, wykazuje bardzo słabą reakcję fototoksyczną dla skóry, dzięki czemu chory po podaniu ICG nie musi unikać ekspozycji na światło słoneczne (9). Z pewnością takie cechy ICG, jak jej hydrofilność, niska fototoksyczność dla skóry, a także możliwość

jednoczasowego wykonania angiografii indocyjaninowej – wnoszącej cenne informacje o lokalizacji, charakterze oraz rozległości błony neowaskularnej – wyróżniają ją spośród innych fotouczulaczy.

Badania doświadczalne przeprowadzone na królikach dowiodły, że efekt fotodynamiczny z zastosowaniem zieleni indocyjaninowej prowadzi do zamknięcia światła choriokapilarów (3). W literaturze znajdują się tylko dwie publikacje, dotyczące klinicznego zastosowania zieleni indocyjaninowej w leczeniu fotodynamicznym neowaskularyzacji podsiatkówkowej w przebiegu AMD. Po raz pierwszy taka możliwość została przedstawiona w publikacji Reichel i wsp. w 1994 roku (10). Piętnastomiesięczna obserwacja przeprowadzona u 10 chorych z częściowo lub całkowicie ukrytą błoną podsiatkówkową w przebiegu AMD, leczonych iPDT, wykazała we wszystkich przypadkach całkowite zbliźnowacenie błony neowaskularnej w angiografii fluoresceinowej i indocyjaninowej. U 9 chorych stwierdzono poprawę lub nieznaczne pogorszenie widzenia o 1-2 rzędy według skali Snellena i tylko w jednym przypadku odnotowano znaczne pogorszenie ostrości wzroku natychmiast po przeprowadzonym leczeniu.

Siedem lat później Costa i wsp. przedstawili wyniki badań przeprowadzonych na 2 przypadkach klinicznych z ukrytą poddołkową neowaskularyzacją w przebiegu AMD, leczonych metodą fotodynamiczną z zastosowaniem zieleni indocyjaninowej (2). W okresie rocznej obserwacji odnotowali oni całkowitą regresję ukrytej neowaskularyzacji podsiatkówkowej w angiografii fluoresceinowej oraz poprawę ostrości wzroku leczonego oka o 3 rzędy według skali Snellena. W żadnym przypadku nie stwierdzili nawrotów choroby.

W naszym materiale klinicznym, w znacznie krótszym – w porównaniu z przedstawionym w publikacjach – okresie obserwacji odnotowaliśmy w angiografii fluoresceinowej i indocyjaninowej całkowite zbliźnowacenie błony podsiatkówkowej u 3 chorych (2 przypadki – postać klasyczna i 1 przypadek – postać ukryta). W każdym z tych przypadków stwierdziliśmy poprawę ostrości wzroku o 1 do 2 rzędów. U jednego chorego pomimo przeprowadzonego leczenia iPDT w angiografii indocyjaninowej pojawiły się cechy wskazujące na dalszą progresję całkowicie ukrytej postaci podsiatkówkowej neowaskularyzacji oraz wystąpiło znaczne pogorszenie widzenia. Wydaje się, że brak reakcji na leczenie mógł być wynikiem zastosowania w tym przypadku zbyt niskiej mocy lasera. Na uwagę zasługuje fakt wystąpienia u tego chorego „subiektywnej poprawy widzenia” pomimo dalszego postępu choroby. Według Costy i wsp. ta subiektywna poprawa funkcji jest związana ze zjawiskiem poprawy rozróżniania kontrastu po zabiegu fotodynamicznym (2).

Należy zaznaczyć, że badaniami objęliśmy chorych z klasyczną, częściowo ukrytą oraz całkowicie ukrytą błoną podsiatkówkową, podczas gdy przedstawione w literaturze badania dotyczyły przypadków tylko z ukrytą postacią neowaskularyzacji podsiatkówkowej. Trudno jest więc w sposób jednoznaczny odnieść uzyskane przez nas wyniki badań do tych opublikowanych w literaturze. W naszej grupie chorych pozytywna reakcja na zastosowane leczenie w postaci całkowitego lub częściowego zaniku błony podsiatkówkowej wystąpiła u 8 chorych, przy czym w 5 przypadkach (62,5%) była to postać klasyczna neowaskularyzacji podsiatkówkowej.

W żadnej z publikacji nie znaleźliśmy wskazań kwalifikujących chorych do powtórzenia terapii fotodynamicznej z użyciem ICG. W naszym materiale zastosowaliśmy powtórne leczenie w jednym przypadku, w którym kontrolne badania wykazały progresję neowaskularyzacji podsiatkówkowej.

Wnioski

Uzyskane wyniki wydają się wskazywać, że zieleni indocyjaninowa może mieć zastosowanie w leczeniu fotodynamicznym neowaskularyzacji podsiatkówkowej w przebiegu wysiękowej postaci AMD. Aby możliwa była dokładna ocena skuteczności leczenia fotodynamicznego z wykorzystaniem zieleni indocyjaninowej, konieczne jest prowadzenie dalszych badań obejmujących większą liczbę przypadków z dłuższym okresem obserwacji.

PIŚMIENNICTWO: 1. Abels C., Fickweiler S., Weiderer P., Baumler W., Hofstadter F., Landthaler M., Szeimies R. M.: *Indocyanine green (ICG) and laser irradiation induce photooxidation*. Arch. Dermatol. Res., 2000, 292 (8), 404-411. 2. Costa R. A., Farah M. E., Cardillo J. A., Belfort R. Jr.: *Photodynamic Therapy with indocyanine green for occult subfoveal choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration*. Curr. Eye Res., 2001, 33 (4), 271-275. 3. Costa R. A., Farah M. E., Freymuller E., Morales P. H., Smith R., Cardillo J. A.: *Choriocapillaris Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green*. Am. J. Ophthalmol., 2001, 132, 557-565. 4. Donati G., Kapetanios A. D., Pournaras C. J.: *Principles of treatment of choroidal neovascularization with photodynamic therapy in age-related macular degeneration*. Semin. Ophthalmol., 1999, 14 (1), 2-10. 5. *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. 6. Henderson B. W., Dougherty T. J.: *How does photodynamic therapy work?* Photochem. Photobiol., 1992, 55, 145-157. 7. Kramer B.: *Vascular effects of photodynamic therapy*. Anticancer Res., 2001, 21, 4271-4277. 8. Macular Photocoagulation Study Group: *Laser Photocoagulation of Subfoveal Neovascular Lesions of Age-Related Macular Degeneration: Update Findings From Two Clinical Trials*. Arch. Ophthalmol., 1993, 41, 1200-1209. 9. Paumgartner G., Probst P., Kraines R.: *Kinetics of indocyanine green removal from the blood*. NY Acad. Sci., 1970, 170, 134-170. 10. Reichel E., Puliafito C., Duker J., Guyer D.: *Indocyanine green dye enhanced diode photocoagulation of poorly defined subfoveal choroidal neovascularization*. Ophthalmic Surg., 1994, 25, 195-200. 11. Schmidt-Erfurth U., Hasan T.: *Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration*. Surv. Ophthalmol., 2000, 45 (3), 195-214. 12. Sickenberg M.: *Early Detection, Diagnosis and Management of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. The Role of Ophthalmologists*. Ophthalmologica, 2001, 215, 247-253. 13. *Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin*. Arch. Ophthalmol., 1999, 117, 1329-1345. 14. Williams R. A., Brody B. L., Thomas R. G., Kaplan R. M., Bron S. I.: *The Psychosocial Impact of Macular Degeneration*. Arch. Ophthalmol., 1998, 116, 514-520.

Praca wpłynęła do Redakcji 18.06.2002 r. (111).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Agnieszka Kubicka-Trzaska
ul. J. Lea 244/7
30-133 Kraków