

(44)

# Terapia fotodynamiczna w starczym zwyrodnieniu plamki – obserwacja roczna

## Photodynamic therapy in age-related macular degeneration – results of one year of observation

**Halina Wykrota, Ariadna Gierek-Łapińska**

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

**Summary:** Purpose: To evaluate the efficacy of photodynamic therapy (PDT) with verteporfin in reducing the vision loss and progression of choroidal neovascularization (CNV) in patients with subfoveal CNV due to age-related macular degeneration (AMD).  
Materials and methods: 46 eyes of 46 patients with subfoveal, predominantly classic CNV caused by AMD and best-corrected visual acuity of 5/50 to 5/10 were treated with photodynamic therapy with verteporfin (Visudyne, CIBA Vision). Verteporfin was administered via intravenous infusion over 10 minutes. Fifteen minutes after the start of the infusion, a diode laser light at 689 nm (Opal Photoactivator, Coherent) was delivered over 83 seconds. Visual acuity and fluorescein angiography were performed before and after the treatment at 7 days and 1, 3, 6, 9 and 12 months after the initial - treatment. Retreatment in the same manner was applied if at follow-up examination fluorescein leakage from CNV was seen. Outcomes were compared with those of control group which consisted of 38 eyes of 38 patients of the same condition of the disease, not treated with any method.  
Results: The lost of visual acuity was significantly reduced in the verteporfin - treated eyes compared - with controls. At the 12 month 73,91% eyes of PDT group versus 36,84% of control group ( $p < 0.001$ ) lost fewer than 3 Snellen lines. The vision loss appeared to be more rapid in first 6 months of the study.  
During the study growth of CNV was diminished in PDT group compared with control group.  
Conclusions: Results show, that photodynamic therapy may be an effective method of treatment for predominantly classic subfoveal choroidal neovascularization caused by AMD. Further studies are needed to find the best modes of PDT procedure.

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

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

Postać neowaskularna starczego zwyrodnienia plamki jest główną przyczyną nieodwracalnej utraty funkcji wzroku u osób powyżej 50. roku życia w krajach rozwiniętych (4). W przebiegu tej choroby dochodzi do rozwoju podsiatkówkowych błon neowaskularnych, składających się z proliferującej tkanki włóknisto-naczyniowej, pochodzącej od warstwy naczyń włosowatych naczyniówki. W wyniku powstania niepełnowartościowych naczyń krwionośnych dochodzi do przesieków surowicznych i krwotoków, które klinicznie objawiają się zaburzeniami widzenia centralnego (3).

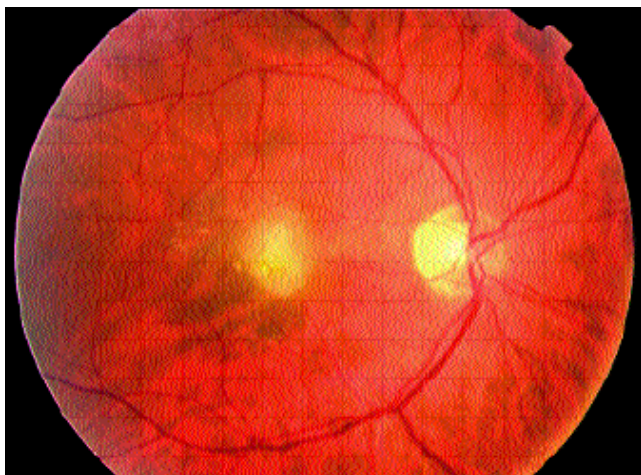
Terapia fotodynamiczna (Photodynamic Therapy – PDT) jest metodą miejscowego niszczenia patologicznych tkanek dzięki procesom zachodzącym po aktywacji podanego wcześniej dożylnie leku światłoczułającego.

W ostatnich latach prowadzone są badania nad wykorzystaniem PDT w leczeniu neowaskularyzacji podsiatkówkowych, także zlokalizowanych podołkowo, występujących w przebiegu różnych chorób oczu, między innymi w przebiegu starczego zwyrodnienia plamki. Badane są możliwości stosowania w PDT różnych środków farmakologicznych. Duże nadzieje wiąże się z verteporfina –

pochodną benzoporfiryny drugiej generacji. Ma ona pożądane własności: duży potencjał reaktywności na światło, korzystne spektrum absorpcji, szybki czas eliminacji oraz zdolność do selektywnego gromadzenia się w naczyniach neowaskularnych. Selektywność verteporfiny wiązana jest z faktem łączenia się jej po podaniu dożylnym z frakcją lipoprotein o niskiej gęstości – LDL. Kompleksy verteporfina – LDL łączą się następnie z receptorami LDL, które w śródbłonku naczyń neowaskularnych występują w zwiększonej ilości w stosunku do naczyń prawidłowych (1,2).

Aktywacji verteporfiny dokonuje się przez precyzyjne naświetlanie leczonego obszaru światłem lasera diodowego, który nie ma działania termicznego. Aktywowane wewnątrznaczyniowo cząsteczki verteporfiny indukują miejscowe uszkodzenie śródbłonka wywołane przez tlen atomowy i wolne rodniki z następującą agregacją płytek krwi, co prowadzi do zamknięcia patologicznych naczyń w obrębie leczonego obszaru (8,9).

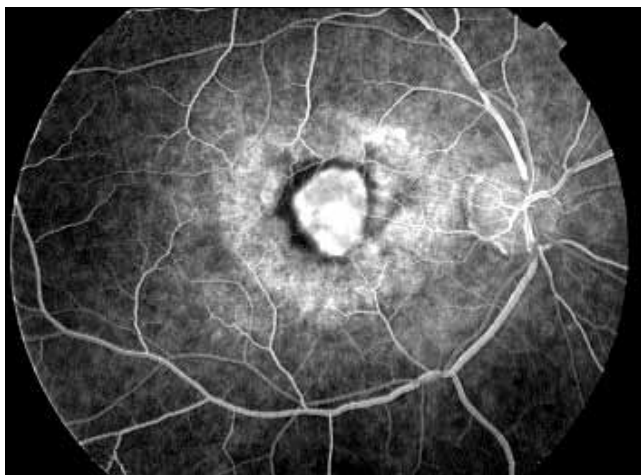
Teoretyczne założenia metody sugerują jej dużą selektywność oraz brak powikłań i działań niepożądanych. W odróżnieniu od stosowanej dotychczas fotokoagulacji laserowej terapia fotodynamiczna



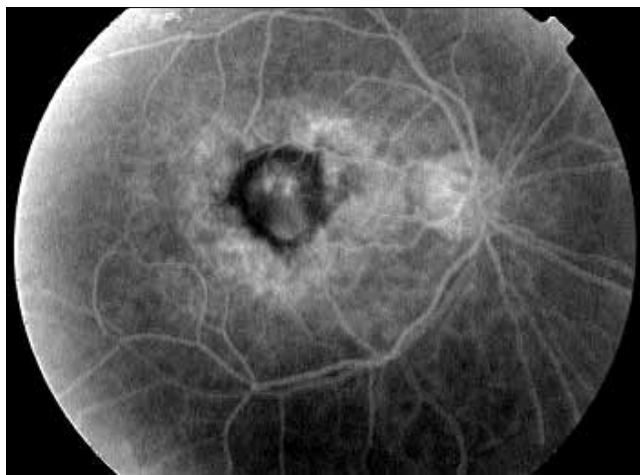
Ryc. 1. Postać dominująca klasyczna CNV. Kolorowa fotografia dna oka.  
Fig. 1. Predominantly classic CNV. Color photography.



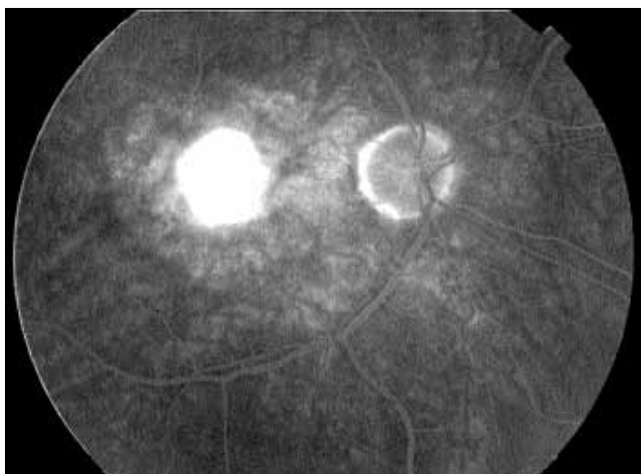
Ryc. 4. Angiografia fluoresceinowa 1 tydzień po PDT.  
Fig. 4. Fluorescein angiography 1 week after PDT.



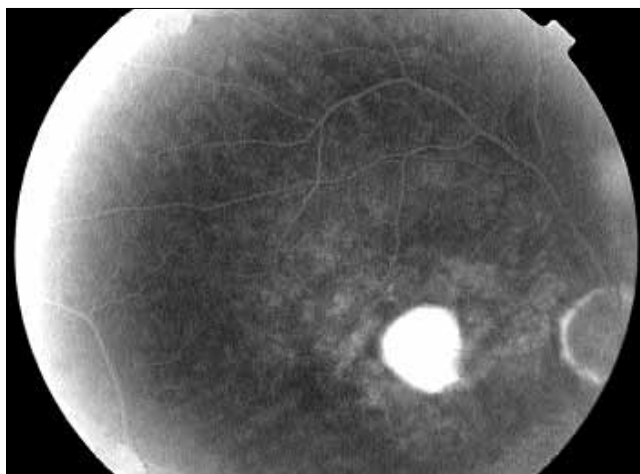
Ryc. 2. Postać dominująca klasyczna CNV. Angiografia fluoresceinowa przed PDT - faza wczesna.  
Fig. 2. Predominantly classic CNV. Fluorescein angiography before PDT - early phase.



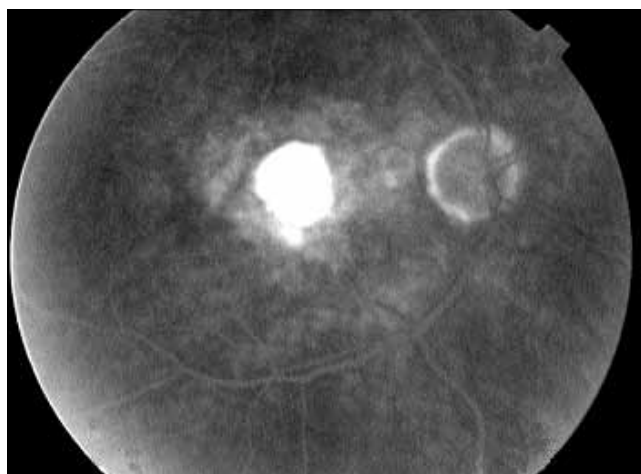
Ryc. 5. Angiografia fluoresceinowa 1 miesiąc po PDT.  
Fig. 5. Fluorescein angiography 1 month after PDT.



Ryc. 3. Postać dominująca klasyczna CNV. Angiografia fluoresceinowa przed PDT - faza późna.  
Fig. 3. Predominantly classic CNV. Fluorescein angiography before PDT - late phase.



Ryc. 6. Angiografia fluoresceinowa 6 miesięcy po PDT.  
Fig. 6. Fluorescein angiography 6 months after PDT.



Ryc. 7. Angiografia fluoresceinowa 12 miesięcy po PDT.  
Fig. 7. Fluorescein angiography 12 months after PDT.

na pozwala na uzyskanie zamknięcia patologicznych naczyń bez uchwytne klinicznie uszkodzenia przylegających tkanek (5,6,7,8,10).

**Celem pracy** jest ocena wpływu stosowania terapii fotodynamicznej z użyciem verteporfiny na zahamowanie procesu utraty ostrości wzroku u pacjentów z neowaskularyzacją podsiatkówkową (Choroidal Neovascularization – CNV) w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (Age-related Macular Degeneration – AMD). Ponadto ocenialiśmy progresję CNV badaną w angiografii fluoresceinowej.

### Materiał i metody badań

Badaniami objęto 46 oczu 46 pacjentów (26 kobiet, 20 mężczyzn) w wieku od 62 do 83 lat (średnia wieku = 71 lat, SD  $\pm$  7) z poddołkowymi neowaskularyzacjami podsiatkówkowymi o postaci dominującej klasycznej w przebiegu AMD i z ostrością wzroku do dali w korekcji w granicach od 5/50 do 5/10 (ryc. 1,2,3). Pacjentów poddano terapii fotodynamicznej z użyciem verteporfiny.

Dokonano analizy statystycznej wyników, porównując je z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej, którą tworzyło 38 oczu 38 pacjentów (25 kobiet, 13 mężczyzn, średnia wieku 72 lata, SD  $\pm$  8). Byli to pacjenci, którzy nie wyrazili zgody na leczenie żadną z metod. Charakterystykę grupy badanej i kontrolnej na początku badania przedstawiono w tabeli I.

Z badań wykluczono pacjentów, u których stwierdzono największy wymiar zmiany chorobowej przekraczający 7000  $\mu$ m, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, inne choroby oczu, przebyte zabiegi laserowe, porfirię, choroby wątroby.

U wszystkich pacjentów wykonano badanie ostrości wzroku bez korekcji i z korekcją do dali i do bliży, test Amslera, badanie przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej, kolorową fotografię dna oka oraz angiografię fluoresceinową tylnego odcinka. Badania w grupie leczonej metodą PDT wykonywano po 1 tygodniu oraz po 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącach od pierwszego zabiegu PDT. W grupie kontrolnej badania wykonywano w odstępach trzymiesięcznych przez 1 rok.

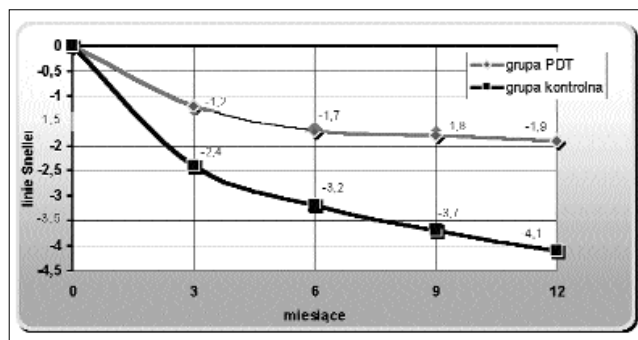
Analizując zmiany ostrości wzroku, obliczyliśmy średnią zmianę ostrości wzroku oraz procent pacjentów ze zmianą ostrości wzroku zawartej w wyznaczonych co 3 linie Snellena przedziałach (poprawa lub pogorszenie o:  $\geq 1a < 3$ ,  $\geq 3a < 6$ ,  $\geq 6$  linii). Zmiany neowaskularne w angiografii fluoresceinowej klasyfikowaliśmy następująco: całkowi-

ta regresja – neowaskularyzacja nieobecna w badaniu kontrolnym, duża regresja – neowaskularyzacja w badaniu kontrolnym  $< 50\%$  swojego pierwotnego obszaru, częściowa regresja – neowaskularyzacja w badaniu kontrolnym  $\geq 50\%$  obszaru przed leczeniem i progresja – neowaskularyzacja większa niż przed leczeniem.

Zabiegi terapii fotodynamicznej wykonywano według następującej procedury: w pierwszym etapie podawano roztwór verteporfiny (Visudyne, CIBA Vision) w dawce 6 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, w ciągłym wlewie dożylnym w czasie 10 minut. Następnie po 15 minutach od rozpoczęcia wlewu zmiany w plamce naświetlano przez 83 sekundy wiązką lasera diodowego o długości 689 nm (Opal Photoactivator, Coherent), gęstości energii 600 mW/cm<sup>2</sup> i dawce 50 J/cm<sup>2</sup>, stosując piętno o 1000  $\mu$ m większe od największego wymiaru liniowego zmiany chorobowej. Zabieg powtarzano w odstępach trzymiesięcznych we wszystkich przypadkach, w których obserwowano przeciek z CNV w kontrolnym badaniu angiograficznym.

### Wyniki

Na początku badania średnia ostrość wzroku z korekcją w grupie badanej i kontrolnej była podobna i wynosiła od 0,1 do 0,5 (w grupie leczonej: średnia = 0,25, mediana = 0,20, SD  $\pm$  0,17; w grupie kontrolnej: średnia = 0,22, mediana = 0,20, SD  $\pm$  0,14,  $p > 0,05$ ). W ciągu dwunastu miesięcy zaobserwowano znacząco mniejszy średni spadek ostrości wzroku wyrażony w liniach optotypów u pacjentów poddanych terapii fotodynamicznej z użyciem verteporfiny niż w grupie kontrolnej ( $p < 0,001$ ) (ryc. 8).

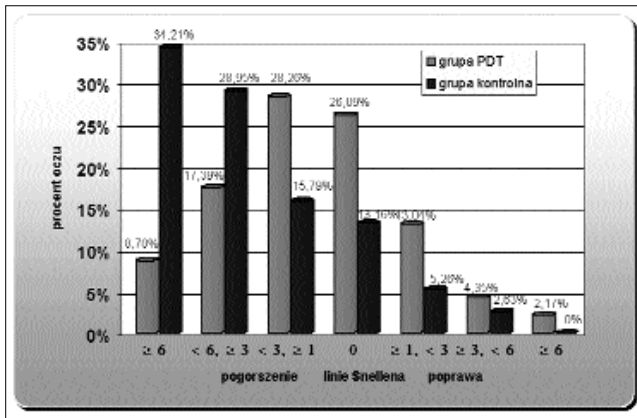


Ryc. 8. Średnia zmiana ostrości wzroku w grupie badanej i kontrolnej wyrażona w liniach optotypów Snellena.

Fig. 8. Mean change in visual acuity scores (Snellen lines) by treatment and control group.

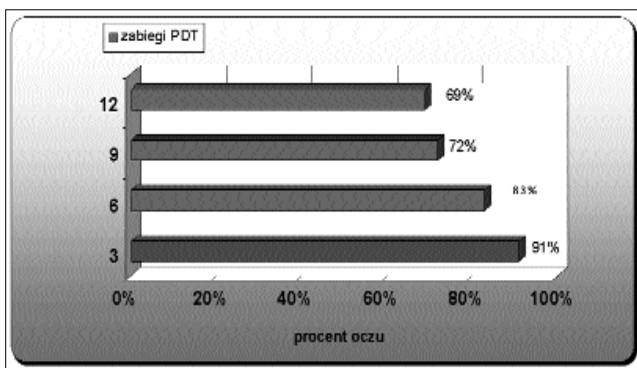
Analiza zmian ostrości wzroku w istotnych dla subiektywnego odczucia poprawy lub pogorszenia przedziałach obejmujących 3 linie Snellena konsekwentnie wykazała większy odsetek oczu z umiarkowanie zmniejszoną ( $< 3$  linie), niezmienną lub lepszą ostrością wzroku w grupie leczonych PDT. Odsetek oczu z utratą ostrości wzroku  $\geq 3$  linie i  $\geq 6$  linii Snellena był natomiast większy w grupie kontrolnej (ryc. 9,11).

W badaniach angiograficznych stwierdzono znacząco mniejszy procent oczu z progresją zmiany neowaskularnej u pacjentów leczonych verteporfina w porównaniu z grupą kontrolną (ryc. 12). W większości przypadków u pacjentów poddanych terapii fotodynamicznej obserwowany w angiografii przeciek pochodzący z neowaskularyzacji podsiatkówkowej był mniejszy niż przed rozpoczęciem leczenia. Wynik ten utrzymywał się przez cały okres dwunastomiesięcznej obserwacji (ryc. 5,6,7).



Ryc. 9. Zmiany ostrości wzroku w 12. miesiącu badania w stosunku do wartości wyjściowych.

Fig. 9. Changes in visual acuity at the month 12 of the study compared wit baseline.



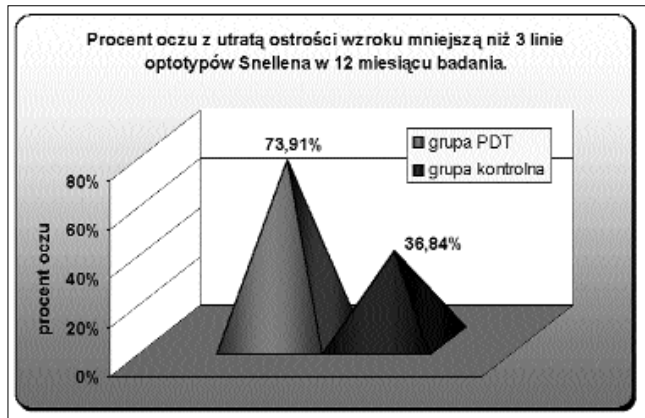
Ryc. 10. Odsetek wykonanych zabiegów PDT w kolejnych etapach badania.  
Fig. 10. Percentage of retreatments administered through 12 months of the study.

### Omówienie

Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem verteporfiny poddokrówkowych CNV występujących w przebiegu AMD jest metodą nową. W piśmiennictwie dostępne są wyniki tylko jednego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo tej metody. Jest to prowadzone przez „Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group” badanie kliniczne III fazy (10). W Polsce leczenie metodą PDT oraz jego ocena kliniczna prowadzone są dotychczas wyłącznie w ośrodku katowickim.

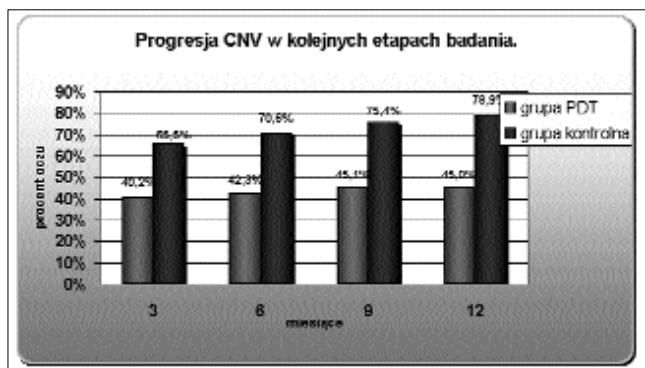
Badania wykonywaaliśmy w grupie pacjentów z typem dominującym klasycznym neowaskularyzacji podsiatkówkowej, ponieważ nielezione CNV dominujące klasyczne rokują co do utraty ostrości wzroku gorzej niż zmiany minimalnie klasyczne lub zmiany bez klasycznej CNV. Według badań Macular Photocoagulation Study Group 25% oczu z wyłącznie ukrytą postacią CNV zachowuje nie pogorszoną ostrość wzroku w czasie 3 lat (należy jednak pamiętać, że w 23% oczu z postacią ukrytą po upływie 3 miesięcy i w dalszych 23% po upływie 1 roku rozwija się postać klasyczna CNV).

Uzyskane przez nas wyniki potwierdzają założenia teoretyczne nowej metody. Brak przecieku kontrastu z CNV przy niezaburzonej perfuzji naczyń siatkówki, obserwowany w wykonywanej 1 tydzień (ryc. 4) po zabiegu angiografii fluoresceinowej, wskazuje na wybiórcze zamknięcie patologicznych naczyń. Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem verteporfiny, wykonana zgodnie z ustalonym



Ryc. 11. Procent oczu z utratą ostrości wzroku mniejszą niż 3 linie optotypów Snellena w 12. miesiącu badania.

Fig. 11. Percentage of eyes with vision loss less than 3 Snellen lines at the month 12 of the study.



Ryc. 12. Procent oczu z progresją przecieku z klasycznej CNV w 3., 6., 9. i 12. miesiącu badania.

Fig. 12. Percentage of eyes with progression of leakage from classic CNV at month 3, 6, 9 and 12 of the study.

w badaniach wieloośrodkowych protokołem (10), znacząco zmniejsza ryzyko utraty centralnego widzenia u pacjentów z dominującym klasycznym typem neowaskularyzacji podsiatkówkowej w przebiegu starczego zwyrodnienia plamki (ryc. 11). Wyniki badania TAP były podobne. Większy odsetek oczu z umiarkowaną utratą (< 3 linie) ostrości wzroku obserwowany w naszym badaniu może być związany z nieco innymi parametrami leczenia. Z powodu ograniczeń technicznych średnica największej zmiany neowaskularnej leczonej według przyjętej przez TAP procedury wynosiła 5400 μm (w naszym badaniu 7000 μm).

W angiografii fluoresceinowej wykonanej po miesiącu od pierwszego zabiegu obserwowaliśmy nawroty przecieków (ryc. 5). Odsetek ich zwiększał się wraz z upływem czasu (91% oczu w 3. miesiącu). Konieczne jest zatem wykonywanie systematycznych badań kontrolnych i ewentualne powtarzanie zabiegów. Wraz z powtarzaniem zabiegów zwiększał się jednak odsetek oczu, w których nie stwierdzano przecieku z CNV. Przeciętnie w 1. roku leczenia wykonywaaliśmy 3,15 zabiegów u jednego pacjenta (ryc. 10).

Uzyskane wyniki badań ostrości wzroku wykazują, że największe ryzyko utraty widzenia istnieje w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia (ryc. 1). Być może należy zatem rozważyć konieczność zmiany przyjętego reżimu trzymiesięcznych przerw pomiędzy kolejnymi zabiegami i początkowo wykonywać je częściej. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań w celu ewentualnego potwierdzenia tej tezy.

	Grupa badana		Grupa kontrolna	
	liczba pacjentów	procent	liczba pacjentów	procent
Liczba pacjentów	46	100	38	100
Płeć: Kobiety	26	56,5	25	65,8
Mężczyźni	20	43,5	13	34,2
Średni wiek	71; SD ± 7	-	72; SD ± 8	-
Ostrość wzroku: 5/10-5/16	31	67,4	25	65,8
5/25-5/50	15	32,6	13	34,2
CNV ukryte	24	52,1	20	52,6
Obecny krwotok podsiatkówkowy	7	15,2	6	15,8
Palenie tytoniu (obecnie lub w przeszłości)	19	41,3	16	42,1
Nadciśnienie tętnicze	35	76,1	29	76,3

Tab. I. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej na początku okresu obserwacji.

Table I. Baseline characteristic of study and control group.

### Wnioski

Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem verteporfiny hamuje proces utraty ostrości wzroku pacjentów z neowaskularną postacią AMD. Obserwowane miejscowe efekty leczenia w postaci selektywnego zamknięcia naczyń neowaskularnych oraz zmniejszenia tempa rozwoju neowaskularyzacji potwierdzają słuszność teoretycznych założeń metody. Uzyskane wyniki, oceniane w ciągu całego okresu obserwacji, nie są jednak jednorodne i dynamicznie zmieniają się wraz z upływem czasu. Bezwzględnie zatem konieczne jest dalsze prowadzenie badań. Uzyskane w przyszłości dane mogą przynieść zmianę obecnie przyjmowanych poglądów co do metodyki wykonywania zabiegów terapii fotodynamicznej z zastosowaniem verteporfiny.

**PIŚMIENNICTWO:** 1. Allison B. A., Pritchard P. H., Levy J. G.: *Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative*. Br. J. Cancer, 1994, 69, 833-839. 2. Gomer C. J., Rucker N., Murphree A. L.: *Differential cell photosensitivity following porphyrin photodynamic therapy*. Cancer. Res., 1988, 48, 4539-4542. 3. Green W., Enger C.: *Age-related macular degeneration histopathologic study*. Ophthalmology, 1993, 100, 1519-1535. 4. Hyman L.: *Epidemiology of AMD. W: Age Related Macular Degeneration: Principles and Practice*, red. Hampton G. R., Nelson P. T. New York, Raven Press, 1992. 5. Macular photocoagulation study group.

*Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial*. Arch. Ophthalmol., 1991, 109, 1220-1231. 6. Macular Photocoagulation Study Group: *Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials*. Arch. Ophthalmol., 1993, 41, 1200-1209. 7. Macular Photocoagulation Study Group: *Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity*. Arch. Ophthalmol., 1994, 112, 480-488. 8. Schmidt-Erfurth U., Hasan T.: *Mechanism of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration*. Surv. Ophthalmol., 2000, 45 (3), 195-214. 9. Schmidt-Erfurth U., Miller J. W., Sickenberg M. i wsp.: *Photodynamic therapy of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration using verteporfin: results of retreatments in a phase I and II study*. Arch. Ophthalmol., 1999, 117, 1177-1187. 10. 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. Two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 2*. Arch. Ophthalmol., 2001, 119, 198-207.

Praca wpłynęła do Redakcji 30.04.2002 r. (101).

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