

Starcze zwyrodnienie plamki jest wiodącą przyczyną nieodwracalnego upośledzenia widzenia w Stanach Zjednoczonych, z różnym stopniem zaawansowania zmian, mających miejsce u ponad 10% populacji w grupie 65-74 lat i 25% u osób powyżej 74 roku życia. Średnio 10-20% chorych z suchą postacią AMD podlega rozwojowi w postać wysiękową. Jest to przyczyna ciężkiego upośledzenia widzenia u 1.75 miliona Amerykanów, spośród 8 milionów dotkniętych zmianami starczymi w plamce.

AMD jest obustronnym schorzeniem, przebiegającym z neowaskularyzacją naczyniówkową u 26% oczu towarzyszących, pierwotnie wolnych od postaci wysiękowej, w okresie 5-letniej obserwacji. Wraz ze starzeniem się społeczeństwa, wzrost liczby osób powyżej 85 roku życia ocenia się na 107% do roku 2007, szacuje się, że całkowity odsetek zachorowań na zaawansowaną postać AMD (zanik geograficzny i/lub neowaskularyzacja naczyniówkowa –CNV) ulegnie wzrostowi z 1.75 miliona do 2.95 miliona osób.

Postać sucha AMD

Suplementacji diety

AREDS. Jedyne badania interwencyjne podparte faktami, pochodzą z Age-Related Eye Disease Study (Badania nad chorobami oczu związanymi z wiekiem). Wieloośrodkowa, randomizowana, prospektywna próba kliniczna z podwójnie ślepą próbą, objęła 4357 badanych podzielonych na cztery grupy terapeutyczne: placebo, antyoksydanty (witamina C i E plus beta-karoteny), cynk/miedź,



Ryc. 1. Postać wysiękowa starczego zwyrodnienia plamki, ostrość wzroku 0.8 (OL)

oraz antyoksydanty wzbogacone o cynk/miedź. Badania te wywodziły się z teorii, że uszkodzenie oksydacyjne siatkówki może przyczyniać się do rozwoju AMD, oraz z małej, randomizowanej próby klinicznej, która sugerowała, że cynk może stanowić ochronę przed utratą wzroku w związku z AMD.

Wyniki AREDS sugerowały, że „pacjenci z rozległymi druzami, o średniej wielkości, z co najmniej 1 dużą druzą, niecentralnym zanikiem geograficznym w jednym lub obu oczach, bądź zaawansowanym AMD lub też, utratą widzenia spowodowaną AMD w jednym oku, mogą rozwiązać wzbogacenie diety o antyoksydanty z cynkiem”. Dostępne, również na polskim rynku preparaty, zawierające wysokie dawki witaminy C, E, beta-karotenów, miedzi i cynku mogą zmniejszać ryzyko rozwoju zaawansowanych postaci AMD o 25%. Jednakże, inne badania udowodniły, że nadmiar beta-karotenów w diecie palaczy papierosów, może zwiększać

ryzyko raka płuca, z tego powodu, w tej grupie zaleca się wykluczenie z suplementacji, pochodnych karotenowych.

AREDS2. Istnieją sugestie, że długołańcuchowe, wielonienasycone kwasy tłuszczowe Omega-3 (LCPUFA; oleje zawarte w tłuszczu rybim), takie jak kwas dokozaheksaenowy (DHA) i eikozapentaenowy (EPA), podobnie jak plamkowe barwniki żółte (ksantofile: luteina i zeaksantyna) mogą odgrywać ochronną rolę w rozwoju AMD. AREDS2 jako badanie wielośrodkowe, obecnie w 3 fazie badań klinicznych, ma za cel ocenę efektu doustnej suplementacji diety wysokimi dawkami luteiny, zeaksantyny i omega-3 LCPUFA jako formy leczenia niewysiękowej postaci AMD. W badaniach bierze udział 4000 pacjentów w 100 ośrodkach, okres obserwacji wynosi 5 lat.

Leczenie farmakologiczne suchej postaci AMD

OT-551. Othera 551 (Othera Pharmaceuticals) to antyoksydacyjne krople do oczu, badane w przewlekłej terapii niewysiękowej postaci AMD. Badania pilotażowe, które objęły 10 ochotników z obustronnym zanikiem geograficznym, mają za cel scharakteryzować efekt 0.45% stężenia OT-551 w postaci kropli do oczu, podawanych 3x dziennie, na postęp zaniku geograficznego w dwuletniej obserwacji.

Rzęskowy Czynniki Neurotropowy (Ciliary Neurotrophic Factor). Udowodniono, że pewne czynniki neurotropowe mogą hamować utratę komórek fotoreceptorowych w procesie zwyrodnienia siatkówki. Jeden z nich, rzęskowy czynnik neurotropowy (CNTF), był skuteczny w ograniczeniu utraty widzenia spowodowanej przez śmierć fotoreceptorów w 13 modelach zwierzęcych indukowanego zwyrodnienia obwodowego siatkówki.

CNTF przeszedł pomyślnie badania bezpieczeństwa fazy I i obecnie podlega ocenie w fazie II. Specjalnie dla tych celów, Neurotech USA opracowało technologię opłaszczenia komórkowego (encapsulated cell technology – ECT), którą zastosowano w aplikacjach NT-501, w których komórki są osłonięte przez półprzepuszczalny polimer zapewniający stopniowe uwalnianie CNTF.

W fazie II badań, uczestnicy zostaną w sposób losowy przydzieleni do jednej z trzech grup: zabiegów pozorowanych; implantów uwalniających małą dawkę CNTF (NT-501-10.02); i dużą dawkę CNTF (NT-501-6A.02). W oparciu o obserwacje poczynione podczas I fazy badań nad implantami CNTF, za pierwszorzędowy cel badań, uznawać się będzie poprawę najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w 16 tygodniu badań. Cele drugorzędowe, oznaczać będą poprawę BCVA, zmiany w zaniku geograficznym i w obszarach zajętych przez druzę do 12 i 18 miesiąca.

Fenretinid. Sirion Therapeutics jest sponsorem fazy II badań określających skuteczność fenretinidu, pochodnego kwasu retinojowego (stosowanego m.in. w leczeniu trądzika młodzieńczego), w leczeniu zaniku geograficznego u chorych. Badania obejmują 20 ośrodków i dotyczą 225 chorych. Uważa się, że fenretinid zmniejsza akumulację lipofuscyny i może zwalniać progresję niewysiękowej postaci AMD.

Postać wysiękowa AMD

Terapia fotodynamiczna – Werteporfina. FDA zatwierdziło zastosowanie werteporfiny (Visudyne; QLT Therapeutics i Novartis Ophthalmics) w kwietniu 2000 u chorych z przeważająco-klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji (CNV) spowodowanej przez AMD. Zmodyfikowana porfiryne ma szczyt absorpcji w pobliżu 689 nm, werteporfina jest

wprowadzana do krążenia, poprzez podkłucie w żyłę odłokciowej, przez 10 minut. Po 5 minutach od zakończenia infuzji, zmiana CNV jest napromieniana poprzez źrenicę przy pomocy lasera diodowego, pracującego z długością fali 689 nm, o dużym ognisku, przez 83 sekundy. Energia lasera aktywuje składową śródnaczyniową, która stymuluje działania fotodynamiczne w obszarze CNV.

W latach 1999-2001, opublikowano wyniki 1-roczonej i 2-letniej obserwacji leczenia AMD przy pomocy PDT (TAP, Treatment of AMD with PDT). Badania TAP opierały się na dwóch dobranych losowo, prospektywnych, podwójnie ślepych, kontrolowanych przez grupę placebo badaniach fazy III, które przeprowadzono na 609 ochotnikach. Wyniki z pierwszego roku leczenia wskazywały, że odsetek oczu z utratą widzenia mniejszą niż 15 liter (na standaryzowanej tablicy do badania ostrości wzroku), wynosił wśród chorych z przeważająco-klasyczną postacią CNV, w grupie leczonej 67%, a w grupie kontrolnej – 39% ($p < 0.001$); podczas gdy, nie stwierdzono znaczących statystycznie różnic w ostrości wzroku, gdy obszar klastycznej CNV był mniejszy niż 50% całkowitej zmiany. Badacze odnotowali również, że 90% badanych wymagało powtórzenia leczenia w ciągu 3 miesięcy, średnio 3-krotnie w ciągu roku. W drugim roku obserwacji, 59% leczonych oczu uzyskiwało korzystne wyniki w porównaniu do 31% z grupy kontrolnej, w których zmiana miała przeważająco-klastyczną postać. Badania TAP odznaczono po 2 latach obserwacji.

W kolejności, rozpoczęto poszerzone o 36 miesięcy, badania oparte o protokół otwarty, a obejmujące 124 z pierwotnie zakwalifikowanych 159 uczestników TAP z przeważająco-klasyczną postacią CNV. Badania te dowiodły, że ostrość wzroku pozostawała niemal stabilna i wymagała

tylko kilku powtórzeń leczenia. Z powodu sukcesu jaki odniosła próba TAP, rozpoczęto badania VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy), które tym razem objęły chorych, którzy zostali zdyskwalifikowani w leczeniu stosowanym przez próbę TAP. VIP został pomyślany jako ocena skuteczności leczenia PDT u 339 badanych z całkowicie ukrytą postacią podołkowego CNV, klasyczną CNV z ostrością wzroku lepszą niż 0.5, lub CNV wtórną do patologicznej krótkowzroczności. Jednoroczne wyniki w oczach z ukrytą postacią AMD nie wykazały istotnej różnicy między wynikami ostrości wzroku u chorych z wysiękową postacią, leczonych wer-teporfiną, u których doszło do niekorzystnych wyników wzrokowych (51%) a grupą placebo (54%). Jednakże, już w 2 roku badań, 55% leczonych pacjentów z ukrytą postacią CNV uzyskiwało niekorzystny spadek ostrości wzroku, w porównaniu z aż 68% chorych, nie poddanych leczeniu ($p=0.023$). Średnio, pacjenci leczeni przy pomocy wer-teporfiny, zostali poddani 5 zabiegom w ciągu 24 miesięcy obserwacji. W oparciu o te badania, zalecono stosowanie wer-teporfiny u chorych z czysto-ukrytą postacią CNV, u których w ostatnim okresie doszło do progresji choroby, z wyjątkiem tych pacjentów, u których mimo rozległości zmiany, ostrość wzroku była zachowana. Ponieważ FDA zażądała dodatkowych wyników, zanim zatwierdzi możliwość stosowania wer-teporfiny w ukrytej postaci CNV, rozpoczęto badania VIO (Visudyne in Occult, Visudyne'a® w postaci ukrytej), zaplanowane na 24 miesiące i dotyczące chorych j/w.

Klika innych badań oceniało skuteczność wer-teporfiny w różnych warunkach klinicznych, w których dotychczas brakowało odpowiednich wyników. Analiza retrospektywna badań TAP i VIP wskazała na pewne korzyści terapeutyczne w małych, minimalnie-klasycznych zmianach. Bada-

nia VIM (Visudyne in Minimalny Classic Trial) objęły grupę 117 chorych z minimalnie klasycznymi CNV, u których, w małej grupie leczonych z krótkim okresem progresji pogorszenia widzenia, doszło do poprawy. Uzyskane po 2 latach badań wyniki wskazują, że mniejsza liczba leczonych werteporfiną oczu traci 3 i więcej linii na tablicy Snellena, lub przechodzi w przeważająco-klasyczną postać w porównaniu do grupy kontrolnej. W konsekwencji, badania fazy III (VMC) rozpoczęto pod koniec 2003 roku, aby zbadać skuteczność werteporfiny w minimalnie-klasycznym CNV.

1 kwietnia 2004, kierownictwo Medicare i Medicaid Service uznało, że przejmuje finansowanie procedur PDT wykonywanych w ukrytej i minimalnie-klasycznej podołkowej CNV (mniej niż 50% zmiany stanowi CNV, z wczesną, dobrze odgranieczoną hyperfluorescencją w sekwencji szybkich zdjęć AF), spowodowane przez AMD, w których rozmiar zmiany nie przekracza 4 powierzchni tarczy w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie, oraz są dowody na postęp choroby (np. spadek o 5 i więcej liter na standaryzowanych tablicach do badania ostrości wzroku, zwiększenie rozmiarów o co najmniej 1 wielkość tarczy / DD, czy obecność krwi) w ciągu 3 miesięcy leczenia.

Ponieważ 80% przypadków utraty wzroku u chorych leczonych werteporfiną występuje w ciągu 6 miesięcy rozwoju CNV, rozpoczęto badania VER (Verteporfin Early Retreatment, przyspieszonej procedury ponownego leczenia werteporfiną). Faza III badań obejmująca 323 chorych, porównuje korzyści wynikające z kolejnego zastosowania werteporfiny, już po 6 tygodniach od pierwszego leczenia, w porównaniu do 3 miesięcy w procedurze standardowej. Wstępne wyniki, 12-miesięcznych badań, nie pokazują jednak, że skrócenie czasu między zabiegami przynosi poprawę

wyników, w porównaniu do procedury standardowej. Dodatkowo, badania VALIO (Verteporfin with Altered (Delayed) Light in Occult, werteporfiną z opóźnioną aktywacją lasera w postaci ukrytej) oceniają, czy opóźnienie aplikacji światła do 30 minut po rozpoczęciu infuzji werteporfiny poprawi wyniki w ukrytej postaci CNV. Wyniki fazy II po 6 miesiącach obserwacji wskazywały, że grupa, w której naświetlanie rozpoczęto po 30 minutach traciła średnio 1.3 linie, podczas gdy u chorych objętych standardową procedurę 2-3 linii, co z kolei nie było istotne statystycznie.

Rostaporfina (Photrex; wcześniej SnET2, Miravant Medical Technologies) jest purpuryną z podobną do chlorofilu strukturą, której maksimum absorpcji światła przypada na długość fali 664 nm. Podobnie do werteporfiny, przygotowany uprzednio roztwór jest wprowadzany dożylnie w ciągu 10-20 minut. W grudniu 2001, zakończono kwalifikację 920 chorych do badań fazy III. Po 2 latach stwierdzono, że 58% chorych otrzymujących dawkę 0.5mg/kg SnET2 utraciło mniej niż 15 liter w porównaniu do 42% chorych w grupie placebo ($p=0.0045$). Rostaporfina była dobrze tolerowana i ujawniła akceptowalny profil bezpieczeństwa. We wrześniu 2004, FDA zażądała dodatkowych informacji potwierdzających wyniki badań klinicznych, przed ostatecznym dopuszczeniem do sprzedaży. Poszerzenie zakresu badań klinicznych ma dotyczyć jak największej liczby chorych z wilgotną postacią AMD, spoza Stanów Zjednoczonych, w 9-miesięcznym cyklu leczenia. Zaplanowany na połowę 2005 roku proces kwalifikacji chorych, został wydłużony w związku z trudnościami w pozyskaniu chorych spełniających wyśrubowane kryteria kwalifikacyjne. Badania w Europie Środkowej i Wschodniej zostały zawieszono z powodu trudności formalnych.

Inne czynniki PDT

Lutecjan moteksafiny (Optrin; Pharmacyclics), aktywowany światłem o długości 732 nm, może być stosowany zarówno jako środek do obrazowania jak i fotosensytyzacji. Wyniki fazy II badań, przeprowadzonych na grupie 75 chorych w leczeniu AMD są obiecujące; jednakże u 77% chorych uzyskujących dawki terapeutyczne doszło do rozwoju obwodowych parestezji kończyn. W październiku 2001, Pharmacyclics uzyskała obowiązujące na całym świecie prawa do rozwoju i marketingu produktu przez firmę Alcon, jednakże, dalsze badania zostały powstrzymane przez efekty uboczne obserwowane w fazie II testów. Talaporfina sodowa (Light Science Corp.) znajduje się we wczesnej fazie testów klinicznych w Europie. Dodatkowo, badania przedkliniczne z użyciem ATX-S10(Na) (Allergan i Photochemical Co.) udowodniły zdolność okluzji naczyń naczyniówkowych u zwierząt naczelnych.

Czynniki antyangiogenne

Choć dokładny czynnik, lub co bardziej prawdopodobne, czynniki, które zapoczątkowują powstanie CNV pozostaje w sferze domysłów, ostatnie doniesienia wskazują na znaczenie miejscowego procesu zapalnego. Krążące komórki zarodkowe śródbłonna, monocyty, krążące i osiadłe makrofagi, komórki śródbłonna a nawet astrocyty są uwikłane w potencjalne źródło uwalnianych cytokin w trakcie powstawania CNV. Jedna z teorii sugeruje, że makrofagi produkują angiogeny czynnik wzrostu, w odpowiedzi na uszkodzenie błony Brucha.

Cokolwiek zapoczątkowuje powstawanie CNV, ostatecznie uwikłane są angiogenne czynniki wzrostu, oraz dochodzi do zaburzenia równowagi między promotorami a inhibitorami

angiogenezy. Wycięte w trakcie zabiegów i pobrane pośmiertnie CNV, jak również komórki nabłonka barwnikowego, pozostają immunoreaktywne na wiele proangiogennych czynników wzrostu, w tym: naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β), płytkowy czynnik wzrostu (PDGF) czy też czynnik wzrostu wywodzący się z fibroblastów podstawowych (bFGF lub FGF-2).

Inhibitory VEGF

Badania kliniczne i na zwierzętach ustaliły, że VEGF jest kluczowym mediatorem angiogenezy ocznej. Badacze informowali, że zniesienie ograniczenia ekspresji VEGF w eksperymencie modelowym prowadziło do CNV u szczurów. Inna grupa, która rozwinęła model siatkówki i neowaskularyzacji podsiatkówkowej stosując transgeniczny model napędzany przez nadekspresję VEGF, udowodniła, że nadmiar VEGF jest wystarczający do zapoczątkowania śródsiatkówkowej i podsiatkówkowej neowaskularyzacji. W badaniach klinicznych na ludziach, szczególną uwagę skierowano na rozwój czynników farmaceutycznych blokujących ekspresję VEGF lub neutralizujących już uwolnionego. Badaczom udało się zahamować neowaskularyzację przedsiatkówkową przy pomocy przeciwciał skierowanych przeciwko VEGF. Inni uzyskali podobne efekty stosując neutralizujące VEGF białka chimerowe, które tworzą poprzez połączenie pozakomórkowych domen receptorów o wysokim powinowactwie do VEGF z immunoglobulinami G (IgG).

Podawany dożylnie pegaptanib sodowy (Macugen, OSI/Eyetech), aptamer RNA przeznaczony do unieszkodliwiania VEGF165 i większych lizoforn, oraz ranibizumab (Lucentis, Genentech), będący mo-

noklinalnym przeciwciałem wiążącym antygen, ukierunkowanym na wszystkie izoformy VEGF i ich bioaktywne produkty rozpadu, uzyskały zgodę FDA na leczenie neowaskularnej postaci AMD, odpowiednio w latach 2004 i 2006. Bewacizumab (Avastin, Genentech), humanizowane przeciwciało pełnej długości, ukierunkowane na wiązanie wszystkich lizoform i aktywnych pochodnych VEGF-A, jest środkiem zatwierdzonym przez FDA w połączeniu z chemioterapią, do ogólnoustrojowego leczenia przerzutowych raków jelita grubego i odbytu, oraz raka płuca. Doszklistkowa podaż bewacizumabu stała się w ostatnim czasie niezatwierdzoną (off-label) formą leczenia neowaskularnej postaci AMD. Sukces terapeutyczny osiągnięty przez wszystkie trzy czynniki anty-VEGF sprawił, że powoli zastępują one termiczną fotokoagulację laserową i PDT jako pierwotne formy leczenia wysiękowego AMD.

Pegaptanib sodowy. Podstawą przyznania zgody FDA na stosowanie pegaptanidu były dwa równoległe, dwuletnie, wieloośrodkowe badania fazy II/III (VISION) u chorych z CNV w przebiegu AMD, podawane przez 48 tygodni, co 6 tygodni w dawce (0.3, 1.0 lub 3.0 mg). W drugim roku badań, pokuszono się o losowe odzucenie badanych z grupy terapeutycznej, aby sprawdzić, czy roczna terapia pegaptanibem jest wystarczająca, aby uchronić przed utratą 15-liter na tablicach do oceny ostrości wzroku. Po roku, 70% chorych otrzymujących 0.3 mg pegaptanibu utraciło mniej niż 15 liter BCVA, w porównaniu do 55% z grupy kontrolnej ($p < 0.001$). Również po roku, odpowiednio 10% i 22% badanych straciło zdolność rozpoznawania ponad 30 liter ($p < 0.001$). Wyniki badań po 2 latach wskazują, że chorzy leczeni pegaptanibem wykazują tendencję do zachowania ostrości wzro-

ku w porównaniu do chorych, poddanych zwykłej opiece przez dwa lata lub tych, u których zakończono podaż pegaptanibu po roku.

Ranibizumab. Główne badania fazy III z zastosowaniem ranibizumabu, przedłożone do akceptacji FDA to MARINA i ANCHOR.

MARINA była randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym przez pozorowane zabiegi, dwuletnim badaniem podaży doszklistkowego ranibizumabu (0.3-0.5 mg) w minimalnie klasycznej lub ukrytej, bez klastycznej CNV wtórnej do AMD. Po roku, 95% leczonych chorych w obu grupach terapeutycznych uzyskało wynik utraty mniejszej niż 15 liter, w porównaniu do 5% grupy kontrolnej ($p < 0.001$). Po dwóch latach, 92% chorych w grupie 0.3 mg i 90% wśród chorych otrzymujących 0.5 mg utraciło < 15 liter BCVA, w porównaniu do 53% z grupy kontrolnej. Również po dwóch latach, 26% chorych z grupy 0.3 mg i 33% wśród pacjentów z grupy 0.5 mg poprawiło ostrość wzroku o ≥ 15 liter BCVA, w porównaniu do 4% z grupy kontrolnej ($p < 0.001$).

Dodatkowe badania kliniczne, dotyczące alternatywnych strategii podaży ranibizumabu, również dostarczyły potwierdzenia korzyści wynikających ze stosowania preparatu u chorych z neowaskularną postacią AMD. W schemacie alternatywnej podaży doszklistkowej ranibizumabu (0.3 lub 0.5 mg co miesiąc przez kolejne trzy miesiące, a następnie co 90 dni) są obecne badane w fazie IIIb 2-letnich badań klinicznych PIER, oceniających skuteczność i profil bezpieczeństwa. Wyniki po pierwszym roku wykazały, że 83% chorych leczonych w ten sposób dawką 0.3 mg i 90% chorych na dawce 0.5 mg utraciło poniżej 15 liter BCVA, w porównaniu do 49% chorych z grupy kontrolnej. Również po roku, odpowiednio 1% i 13% leczonych pacjentów (0.3 i 0.5 mg)

pozyskało ≥ 15 liter w finalnej ostrości wzroku, w porównaniu do 10% w grupie kontrolnej.

Bewacizumab. Badania SANA ujawniły, że ogólnoustrojowa podaż bewacizumabu może zmniejszać przeciek z CNV i znacząco poprawiać widzenie przy zmniejszeniu centralnej grubości siatkówki u chorych z neowaskularną postacią AMD. W jednoośrodkowym, niekontrolowanym, otwartym protokole, w ramach którego aplikowano dożylnie 2-3 dawki bewacizumabu (5 mg/kg) w odstępach co 2 tygodnie. Po 12 tygodniach, średnia ostrość wzroku 9 chorych uległa poprawie o 12 liter a średnia grubość siatkówki zmniejszyła się o 177 μm ($p=0.001$). Poprawę ostrości wzroku jak i grubości centralnej siatkówki obserwowano również w oczach towarzyszących (średnia poprawa o 16 liter i 92 μm). Po 24 tygodniach, w oczach badanych i towarzyszących, odpowiednio wyniki ostrości wzroku uległy poprawie o 15 i 17 liter, zaś średnia grubość centralna siatkówki uległa zmniejszeniu o 112 i 66 μm . Jedynym obserwowanym efektem ubocznym był łagodny wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi po 3 tygodniach, po zastosowaniu leków, wzrost ciśnienia uległ obniżeniu do nieznaczących statystycznie wartości po 12 tygodniach i poniżej wartości wyjściowej po 24 tygodniach.

W pierwszej publikowanej serii badań poświęconej podaży doszkliskowej bewacizumabu, pacjenci z nawrotowymi CNV w przebiegu AMD, poprzednio leczonych przy pomocy PDT w połączeniu z octanem triamcynolonu i pegaptanibem, odczuwali ustępowanie zniekształceń geometrycznych po tygodniu w połączeniu ze zmniejszeniem się objętości płynu podsiatkówkowego i zmniejszenia centralnej grubości siatkówki po pojedynczej podaży 1.0 mg bewacizumabu.

Kolejne retro- i prospektywne badania, z podażą doszkliskową bewacizumabu w dawce 1.25 – 2.5 mg do wiodły, że bewacizumab znacząco poprawia średnią ostrość wzroku, zmniejsza centralną grubość siatkówki u chorych z poddołkową neowaskularną postacią AMD. Duże prospektywne, randomizowane badania porównujące bewacizumab z ranibizumabem w wysiękowej postaci AMD są obecnie w fazie planów.

Pułapka VEGF. Pułapka VEGF (Regeneron Pharmaceuticals i Aventis) jest wysoce-powinowatym, rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które składa się z domeny 2 immunoglobuliny receptora VEGF-R1 i domeny 3 receptora VEGF-R2, połączone dla krystalizowalnym fragmencie ludzkiego IgG. Ten antygen selektywnie łączy się i neutralizuje wszystkie egzogenne lizoformy cząsteczkowego VEGF-A, jak również łożyskowego czynnika wzrostu. Podaż może być zarówno miejscowa jak i dożylna. Faza I randomizowanych badań wieloośrodkowych pułapki VEGF udowodniła zależne od dawki zmniejszenie grubości siatkówki po 2 tygodniach, w następstwie jednorazowej podaży dożylnej u chorych z neowaskularną postacią AMD (12% po zastosowaniu 0.3 mg, 10% po 1 mg, 66% po 3 mg i 60% po podaży placebo, $p<0.02$). Toksyczność zależna od dawki, włącznie z nadciśnieniem jak i białkomoczem, stwierdzono przy dawce 3 mg. Faza I/II badań dożylnego podania pułapki VEGF (CLEAR IT-1) jest w trakcie.

siRNA. Interferencja RNA (RNAi) jest metodą potranskrypcyjnego uciszania genu, wykorzystującej podwójną helisę RNA do zniszczenia swoistego transkryptu mRNA. Małe interferujące RNA (siRNA, small interfering RNA) niszczy mRNA poprzez uciszanie ekspresji genu docelowego. Jedno siRNA może zniszczyć setki

mRNA dając w efekcie supresję tysięcy białek, takich jak VEGF. Zamiast antagonizacji już wyprodukowanego VEGF, siRNA może zatrzymać produkcję VEGF. siRNA ma za cel uciszyć gen VEGF i receptor VEGFR, co potwierdzono w badaniach przedklinicznych w hamowaniu neowaskularyzacji i przepuszczalności naczyniowej na modelu zwierzęcym. Bewasiranib sodowy (wcześniej zwany Cand5, Acuity Pharmaceuticals) i Sirna-027 (Sirna Therapeutics) są obecnie badane we wczesnej fazie testów klinicznych na ludziach.

W fazie II, randomizowanych badań, bewasiranib (pojedyncza iniekcja na początku i po 6 tygodniach) wykazała dobrą tolerancję po 12 tygodniach obserwacji, z łagodnymi efektami ubocznymi związanymi pierwotnie z procedurą podaży i bez istotnych objawów ogólnych. Bewasiranib ostatecznie ustabilizował ostrość wzroku u większości chorych, prowadząc do poprawy u ponad 1/3 pacjentów. Dane z fazy I badań Sirna-027 u chorych z neowaskularnym AMD wskazują, że u 92% chorych doszło do stabilizacji widzenia, a poprawę obserwowano u 19% z wysiękową AMD.

Steroidy i preparaty pośrednie

Octan triamcynolonu. We wczesnych badaniach klinicznych, octan triamcynolonu, kortykosteroid antyangiogeny, pomagał w stabilizacji, a w mniejszym stopniu w poprawie ostrości wzroku, w przypadkach połączonego stosowania z PDT u chorych z neowaskularnym AMD. Jednakże, octan triamcynolonu nie był zdolny do uchronienia przed utratą wzroku w znaczącym odsetku badanych pacjentów, choć większość badań zajmowała się wyłącznie pojedynczą podażą leku, inaczej niż w przypadkach czynników anty-VEGF. Obecne badania wskazują, że octan triamcynolonu może być skuteczny w

zmniejszeniu konieczności ponownego stosowania PDT u chorych.

Implanty kortykosteroidowe. Ze względu na to, że kortykosteroidy wewnątrzgałkowe wykazują efekt antyangiogeny przy powtarzalnej podaży doszkliskowej, rozwój implantów wewnątrzgałkowych o ograniczonym uwalnianiu środka terapeutycznego, pozwolił na uzyskanie niemal stałego stężenia wewnątrzgałkowego steroidu bez konieczności powtarzania wstrzyknięć. Co więcej, takie firmy jak Bausch&Lomb i Control Delivery System rozwinęły Retisert (wcześniej Envision TD), nie podlegające biodegradacji implanty szklistkowe, uwalniające octan fluorocynolonu, nawet do 3 lat.

Faza III dotycząca obrzęku cukrzycowego płamki jest obiecująca, co do ustępowania przecieku siatkówkowego w porównaniu do placebo. Jednakże, opracowanie donosi również o 58.5% osób, u których 0.5 mg implant powodował poważne efekty uboczne, jak zwyżka ciśnienia wewnątrzgałkowego, krwotok szklistkowy i zaćma po roku, w porównaniu do 10.7% w grupie poddanej standardowej terapii. W międzyczasie, podlegający biodegradacji implant deksametazonu (Posurdex, Alorgan) wykazał się bezpieczeństwem i dowiódł korzyści w ostatnich badaniach fazy II w leczeniu obrzęku płamki spowodowanego cukrzycą, zakrzepem gałęzi lub żyły środkowej siatkówki, zapaleniem błony naczyniowej lub chirurgią. Następne badania mają objąć chorych z wysiękową postacią AMD.

Octan anekortawu. W 1985 roku, opracowano nową grupę steroidów z minimalną aktywnością gluko- i mineralokortykoidową. Wśród podlegających badaniom w próbach klinicznych na ludziach, znajduje się m.in. octan anekortawu (Retaane; Alcon). Brak aktywności kortykosteroidowej

minimalizuje często obserwowany wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego i nie mają wpływu na rozwój zaćmy. Dodatkowo, octan anekortawu jest przeznaczony do podaży pod torebkę Tenona przy pomocy specjalnie skonstruowanej kaniuli.

Badania na grupie 128 chorych, w fazie II/III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne podaży nadciężnociennego octanu anekortawu w leczeniu poddołkowego CNV, potwierdziły, że zarówno wyjściowa ostrość wzroku ($p=0.01$), stabilizacja widzenia ($p=0.03$) jak i prewencja ciężkiej utraty widzenia ($p=0.02$) była statystycznie znacząca w porównaniu do wartości wyjściowej po 12 miesiącach. Jednakże odsetek osób, które odpadły w trakcie badań klinicznych był wysoki – prawie 50%. Badania porównawcze skuteczności octanu anekortawu i werteporfiny w PDT, na grupie 530 pacjentów, po 12 miesiącach, nie stwierdziły istotnej statystycznie różnicy w u chorych z mniejszą niż 3-linie utratą widzenia. Alcon złożył dokumenty rejestracyjnej, jednak FDA nie przyjął tych danych za podstawę dopuszczenia preparatu do procedury rejestracyjnej.

Squalamine (Gendera), jest anty-angiogenym aminosterolem, pierwotnie stwierdzanym w tkankach opornego na nowotwory rekina psiego, działającym jako inhibitor sygnałowy dla czynników wzrostu, w tym VEGF, ekspresji integryn i formacji cytoszkieletowych. Ogólnoustrojowa podaż dożylna, hamuje neowaskularyzację tęczówki u naczelników, zależną od tlenu retinopatię na modelu mysim, indukowaną laserem CNV u szczurów. Faza I/II badań, obejmująca 40 chorych, ujawniła, że dożylna aplikacja squalaminy co tydzień, przez 4 tygodnie, chroniła wzrok u 100% badanych i poprawiała ostrość wzroku o 3 i więcej linii u 26% przez okres 4 miesięcy. Trzy próby kliniczne fazy II wskazywały na pewne ko-

rzyści, jednak większe badania fazy II zostały ostatnio zatrzymane z niejasnych powodów.

Induktory PEDF

AdPEDF. Badacze podjęli się próby stymulacji wewnątrzszkliskowej produkcji natywnego czynnika wywodzącego się z nabłonka barwnikowego (PEDF, pigment epithelium-derived factor), występującego w warunkach fizjologicznych, silnego białka antyangiogenego, którego braki stwierdza się w oczach z CNV, przy zastosowaniu terapii genowej. PEDF hamuje angiogenezę poprzez indukcję apoptotycznej śmierci komórek śródbłonka stymulowanych do przekształcenia w nowe naczynia. Na modelu mysim, indukowanego laserem CNV dowiedziono, że CNV ulegało zmniejszeniu po tym jak produkcję PEDF rozpoczął wprowadzony doszkliskowo wektor adenowirusowi. Jedno badanie ujawniło, że zwiększenie miana wewnątrzszkliskowego PEDF prowadzi do 85% inhibicji neowaskularyzacji spowodowanych przez laser, transgenicznego VEGF i retinopatii wcześniejszej u myszy. GenVec Inc, opracował zdolny do produkcji PEDF wektor adenowirusowi, AdPEDF (PEDF on an adenovirus vector) i zakończył rekrutację 51 chorych w 5 stanach w badaniach I fazy na ludziach, w sierpniu 2004 roku. Wewnętrzne wyniki po 12 miesiącach wykazują brak zależnej od dawki toksyczności lub powiązanych cięższych zdarzeń towarzyszących.

Prolek A4-fosforan kombretastatyny

Prolek A4-fosforan kombretastatyny (CA4P, OXiGENE), jest analogiem kolchicyny, która wiąże tubulinę (wewnątrzkomórkowe białko strukturalne wymagane do podziałów komórkowych), pierwotnie pozyskanych z pnia Południowo-Afrykańskiego

drzewa niziołkowatego *Combretum caffrum*. Modele zwierzęce, wykazujące nadekspresję VEGF i indukowane laserem CNV ujawniły, że CA4P jest skuteczne w ochronie i leczeniu CNV. Faza I/II badań obejmująca 20 chorych, oceniała skuteczność i bezpieczeństwo podaży dożylniej CA4P w odstępach tygodniowych przez kolejne 4 tygodnie, a następnie 6-miesięczną obserwację. Wstępne wyniki pochodzące od 7 badanych wskazują, że CA4P jest dobrze tolerowany w dawkach do 36 mg/m², z jedynym efektem ubocznym w postaci łagodnej zwyżki ciśnienia krwi i podwyższonego pulsu. OXiGENE zajmuje się badaniem podaży miejscowej i pozasystemowej CA4P.

Podsumowanie

Wraz z nowymi terapiami, wkroczyliśmy w nową erę leczenia AMD i chorób oczu w ogólności. Jesteśmy zdolni do celowanego włączania się w procesy zachodzące na poziomie molekularnym, włącznie z produkcją

RNA i kontrolą ekspresji swoistych białek, zamiast posługiwać się destrukcyjnymi formami terapii, jak np. fotokoagulacją laserową. W najbliższej przyszłości, wiele dodatkowych badań klinicznych zostanie przeprowadzonych w połączeniu z tymi terapiami, aby zmaksymalizować skuteczność. Badania kliniczne zajmujące się terapią prewencyjną, przed dojściem do rozwoju CNV, staną się ostatecznie o wiele bardziej istotne w ograniczaniu upośledzającej widzenie progresji AMD, niż próby zahamowania procesu już rozpoczętego, z którym mamy obecnie do czynienia. Ma to istotne znaczenie dla zachowania użytecznej ostrości wzroku, a pośrednio zachowania zdrowia w rosnącej z roku na rok grupie osób w podeszłym wieku.

Opracowanie w oparciu o nieautoryzowane tłumaczenie publikacji: Ciula RA: Opening New Fronts in the Battle Against AMD. Review of Ophthalmology (http://www.revophth.com/index.asp?page=1_13333.htm)