Oftalmologie 3-10 16.9.2010 16:05 Str. 131
proLékaře.cz | 23.12.2026

Nové trendy v léčbě VPMD

Ernest J.

Oční klnika 1. LF UK a ÚVN, Praha, přednosta doc. MUDr. Jiří Pašta, CSc.

1. TRENDY LÉČBY VLHKÉ FORMY VPMD

Současné dostupné metody léčby vlhké formy zahrnují anti-VEGF preparáty (Lucentis, Macugen, Avastin) a PDT. I přes nesporné pokroky v léčbě VPMD, kterými jsou stabilizace zrakových funkcí a v menším procentu zlepšení zrakové ostrosti, se objevuje přibližně u 10–20 % negativní odpověď na léčbu – tzv. „nonresponders“. Jsou jimi pacienti, kteří primárně nereagují na anti-VEGF léčbu nebo PDT, nebo pacienti, kteří po počátečním efektu se i přes pokračující aplikace zhoršují. Kombinovaná léčba vychází z kombinace léků, které jsou dobře známy z monoterapie. I když je v současné době kombinovaná léčba PDT a anti-VEGF (ev. s intravitreální aplikací kortikoidů) po celém světě na základě empirických zkušeností široce používaná, je stále předmětem klinického zkoumání v četných studiích. Na rozdíl od anti-VEGF monoterapie není dosud podpořena výsledky randomizovaných klinických studií, které jediné mohou validně posoudit výhody účinku proti monoterapii. Zlepšení zrakové ostrosti o 1–2 řádky považujeme v současné době za standard dobrého efektu léčby. Při monoterapii je možné tohoto výsledku dosáhnout pouze za cenu nepřetržité aplikace anti-VEGF (měsíčně Lucentis, šestitýdenní interval Macugen). Všechna schémata léčby, která mají snahu snížit počet aplikací, snížit tím rizika komplikací a cenu léčby (tzv. invidualizace léčby, tj. iniciální první dávky a poté monitoring), mají za výsledek snížení efektu léčby a opětovné zhoršení zrakových funkcí. Toto je logické vyústění, vyplývající z mechanismu účinku anti-VEGF preparátů, které nezasahují do iniciálních mechanismů. Anti-VEGF mají potenci zastavit vývoj neovaskularizace, ale bohužel jsou až na konci řetězce vývoje patologie a jsou tedy účinné jen, jsou-li podávány nepřetržitě. Kaskáda vývoje subretinálních změn při VPMD zahrnuje na začátku narušená metabolická aktivita, následuje hypoxie, choroidální atrofie, zánětlivá reakce, angiogeneze, která pak za přispění VEGF vede k neovaskularizaci a vývoji choroidální neovaskulární membrány. Vědomí těchto složitých pochodů vede vědce i klinické lékaře k vývoji takových látek, které účinněji a pokud možno na více stupních zasahují do této kaskády a blokují vývoj CNV od iniciálních stadií.

Vývoj nových léků se zaměřuje kromě blokády uvolněných VEGF na blokádu jejich produkce, ale i ovlivnění zánětlivých pochodů blokádou komplementem řízených zánětlivých reakcí.

SiRNA – small interfering RNA fragment, bevasiranib, který cíleně blokuje produkci VEGF uvnitř buňky. SiRNA je detekovatelná v lidské sítnici pouze jeden týden, proto je nezbytná opakovaná intraokulární injekce (1). Ideální je využití synergického účinku intra- a extracelulární blokády – tj. kombinace s extracelulární blokádou VEGF (Lucentis, Avastin, Macugen). V současné době probíhá fáze 3 studie COBALT, jejíž cílem je zjistit, zda různé dávky bevasiranibu v kombinaci s Lucentisem mají větší efekt proti monoterapii Lucentisem.

PEDF faktor – pigment epithelium derived growth factor má v experimentálních modelech efekt na přežití kultur neuronů a projektivní účinek při excesivní světelné expozici (2). PEDF má rovněž antiangiogenní účinek. Subkonjunktivální injekce AdPEDF.11 (látka stimulující tkáň k produkci PEDF) indukuje apoptózu neovaskulárních cév CNV, přičemž zachovává intaktní normální vaskulární síť choroidey. Z prvních výsledků studie nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky a efekt léčby přetrvával až 6 měsíců po jedné intraokulární injekci. Subkonjunktivální aplikace přináší zároveň podstatně nižší rizika a komplikace. V současné době probíhá fáze 1 studie (GenVec) léčby vlhké formy VPMD a sledování efektu po jedné dávce.

DARPins – malá proteinová molekula (14 kDa), která má vysokou afinitu a selektivitu k vazbě na VEGF (extracelulární blokáda). Fáze 1 studie klinické randomizované MPO112 byla zahájena v roce 2010 a probíhá rovněž na pracovištích v České republice (ÚVN, FN Brno, FN Olomouc). Předpokládá se obdobný účinek jako u Lucentisu, avšak s mnohem potencovanějším efektem, silnější vazbou na VEGF a z toho vyplývající menší frekvencí podání. Afinita k VEGF je 42krát větší proti Lucentisu. Předpokládaná frekvence podání je jedenkrát za 6–12 měsíců. Indikační skupinou v budoucnu nejsou jen vlhká forma VPMD, ale i okluzivní cévní příhody (RVO), diabetická retinopatie, patologická myopie.

ORAYA (CLH 002) studie zahrnuje do léčebného programu pacienty, kteří po 3 injekcích Lucentisu nebo Avastinu stále vykazují aktivitu neovaskulární membrány u VPMD, dokumentovanou na FAG a OCT – tedy tzv. „nonresponders“. Jde o kombinovanou léčbu, kde principem je lokalizované ozáření neovaskulární membrány RTG zářením. Pro studii byl vyvinut unikátní a velmi sofistikovaný systém kolimace záření 16 nebo 24 Gypouze na oblast CNV bez rizika poškození okolních struktur. Fáze 1 studie ORAYA probíhá dosud pouze v České republice (ÚVN, FN Brno, FN Olomouc, FN Hradec Králové), očekává se zařazení dalších center v Itálii a v Německu. Vlivem RTG záření dochází selektivně k okluzi neovaskulární sítě v ozářené oblasti a následně k redukci ložiska CNV. Cílem randomizované studie je sledování duálního synergického účinku kombinované léčby, posouzení snížené potřeby anti-VEGF aplikací.

Volociximab – antagonista integrinu alfa5beta1 (OPH 3000 studie). Na procesu abiogeneze se podílí kromě VEGF faktorů (stojících až na konci kaskády) i cytokininy jako jsou integriny a protézy. Integriny jsou receptory na povrchu endoteliálních buněk, které zprostředkují tzv. inside out a inside in signální transdukci. Jsou nezbytné pro aktivaci endoteliálních buněk. Poslední studie ukazují, že interakce mezi integrinem alfa 5 beta 1 a fibronectinem (což je opačná strana kaskády, kde VEGF je na konci řetězce) je klíčová pro vývoj neovaskularizace. Blokáda vazby integrinu na fibronectin volociximabem znamená inhibici proliferace endoteliálních buněk a jejich následnou apoptózu. Randomizovaná studie OPH 3000 (fáze 1) probíhá kromě jiných zemí i v České republice (ÚVN, FN Brno, FN Olomouc) a je postavena jako monoterapie nebo v kombinaci s Lucentisem.

2. LÉČBA SUCHÉ FORMY VPMD

V současné době neexistuje účinná léčba suché formy VPMD. Potenciální možnosti léčby se upírají k několika preparátům, jejichž účinek se zkoumá v klinických randomizovaných studiích (3). I když z prvních a pozitivních výsledků vyplývá velká naděje na účinné terapeutické možnosti, není léčba těmito preparáty dosud komerčně dostupná. Všechny zkoumané látky

Oftalmologie 3-10 16.9.2010 16:05 Str. 132
proLékaře.cz | 23.12.2026

mají pozitivní vliv na komplementem aktivované zánětlivé pochody nebo blokádu oxidativních a destruktivních procesů v sítnici. Primárním cílem léčby suché formy je zpomalení rozvoje atrofie a především zpomalení konverze do vlhké formy VPMD.

CNTF faktor – ciliary neurotrophic factor (Neurotech,Lincoln, RI). Intraokulární injekce má na zvířecích modelech projektivní účinek na degeneraci neuroreceptorů. Substance vytváří ve sklivcovém prostoru platformu, ze kterého se aktivní látka postupně uvolňuje po donu i více než jeden rok. V současné době probíhá fáze 2 randomizované studie. Indikační skupinou jsou suchá forma VPMD a geografická atrofie choroidey (4).

Fenretinide – (Sirion Theraupetics,Tampa, FL) snižuje metabolismus fyziologických tkání, blokuje akumulaci toxických metabolitů v sítnici, jako je lipofuscin a retinální fluorofory A2E. Principem efektu látky je vazba analogu retinolu na receptory. Tím snižuje jejich aktivitu a redukuje hromadění odpadových produktů metabolismu v buňce (4). V současné době je ukončena fáze 2 studie.

AREDS studie – multicentrická randomizovaná studie sledující účinek zinku, nutritientů (vitamin C, vitamin E, beta-karoten) na progresi pokročilé suché formy VPMD(5). Užívání nutritientů a vitaminů redukuje riziko pokročilé VPMD o 25 %. Riziko ztráty zrakové ostrosti středního stupně po pěti letech je sníženo o 19 %. AREDS 2 studie sledující vliv xanthophylů (lutein/zeaxanthin) a/nebo omega-3 mastných kyselin (LCPUFA) následovala ve druhé fázi. Výsledky této druhé fáze studie dosud nejsou uzavřeny, nicméně z prvních sdělení vyplývá pozitivní efekt na redukci těžké ztráty vizu a progresi do pokročilých forem onemocnění. Pozitivní efekt luteinu a zeaxanthinu je dáván do souvislosti s protizánětlivým a antiangiogenním efektem léku.

OT-551 (Othera Pharmaceuticals, Exton, PA) je malá lipofilní molekula, která dobře proniká přes rohovku. Látka ve formě kapek působí na bázi blokády komplementem aktivovaném oxidativním poškozením buněk RPE a fotoreceptorů, má i mírný protizánětlivý a antiangiogenní účinek (4). Blokuje agiogenezi stimulovanou růstovými faktory. Fáze 2 studie (OMEGA) je v současné době ukončena.

POT-4 (Potentia Pharmaceuticals, Luisville, KY) látka, cyclický peptid, je derivovaná z compstatinu inhibuje zánětlivé procesy řízenými komplementem (komponenta C-3). Blokuje všechny hlavní cesty aktivace komplementu C3 a vzhledem k velmi pomalému uvolňování z intravitreálně injikovaného gelu působí dlouhodobě blokádu zánětlivých pochodů u suché formy VPMD(4). Proti anti-VEGF vyžaduje podstatně menší frekvenci aplikací při dosažení potřebného léčebného efektu. I když původně byl vyvinut jako lék pro suchou formu VPMD, rozšířená studie je zaměřena rovněž na vlhkou formu VPMD (ASaP studie).

LITERATURA

1. **Shen j, Samul R, Lima e Silva et al.:** Suppression of ocular neovascularization with siRNA targeting VEGF receptor 1. Gene Ther. 2005:13: 225–234
2. **Cao W,Tombran-Tink J, Elias R, et al.:** In vivo protection of photoreceptors from light damage by pigment epithelium-derived factor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001: 42: 1642–1652
3. **Mathis A.E:** Bringing Dry AMD into focus.Retinal Physician 2009:10: 23–26
4. **Rosenfeld P.J:** Preclinical and phase 1 drugs in development for dry AMD: An overview. Retinal Physicians 2009:10: 27–32
5. A randomized placebo-controlled, clinical trial of highdose supplementation with vitamins C and E, beta karotene, and zinc for age ralated macular degeneration and visual loss:AREDS report no.8 Arch Ophthalmol 2001:119: 1417–1436.

MUDr. Jan Ernest, PhD.
Ústřední vojenská nemocnice Praha
Oční klinika
jan.ernest@uvn.cz