

Možnosti a ekonomické ukazatele léčby exsudativní věkem podmíněné makulární degenerace s choroidální neovaskulární membránou

Karel I.

Oční klinika JL, Praha 5 - Nové Butovice,
přednosta MUDr. Ján Lešták, CSc.

Souhrn

Cíl: Stanovit pravděpodobnou prevalenci a incidenci exsudativní věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD) v ČR a porovnat možnosti a nákladnost fotodynamické terapie (FDT) a léčby látkami blokujícími vaskulární endoteliální růstový faktor (anti-VEGF).

Metodika: Pravděpodobná prevalence a incidence exsudativní VPMD v ČR byly vypočítány na základě světových epidemiologických studií. Cena FDT a léčby anti-VEGF látkami pro nemocného a pojišťovny byla vypočítána z cen Visudynu a anti-VEGF látek v ČR a na světovém trhu.

Výsledky: Je-li evropská prevalence exsudativní VPMD u jedinců starších 65 let 2,3 % a rizikových měkkých drúz 15 %, trpí v ČR z 1,44 mil. obyvatel starších 65 let exsudativní VPMD cca 33 000 a rizikovými drúzami 216 000 obyvatel. Je-li 5letá incidence exsudativní VPMD u rizikových drúz 3,4 %, lze předpokládat zvrát měkkých drúz v exsudativní VPMD během 5 let u 7340 a ročně u 1460 nemocných. FDT je indikována u cca 20 % exsudativních VPMD s klasickou a převážně klasickou choroidální neovaskularizací (CNV), tj. ročně u asi 300 nemocných. Při průměrném počtu 5,6 FDT během 2 let a ceně 42 500 Kč za 1 injekci Visudynu, je průměrná cena léčby u 1 nemocného 238 000 Kč a všech nemocných 71,4 mil. Kč. Při spoluúčasti nemocného 7395 Kč za 1 dávku Visudynu je průměrný výdaj nemocného za FDT během 2 let 41 412 Kč. Anti-VEGF léky v intravitreálních injekcích jsou účinné u všech forem exsudativní VPMD. V ČR již registrovaný Macugen (pegaptanib) se podává v 6týdenních intervalech, během 2 let až 17 injekcí. Při ceně 1000 dolarů za 1 dávku je průměrná cena léčby 17 000 dolarů (cca 350 000 Kč). Při roční incidenci exsudativní VPMD u 1460 nemocných, by stála léčba všech nemocných Macugenem 511 mil. Kč a 1140 nemocných s okultní CNV nevhodných pro FDT 410 mil. Kč. Lucentis (ranibizumab), který bude v ČR registrován, se aplikuje v měsíčních intervalech, během 2 let až 20 injekcí. Při ceně 1200 dolarů za 1 dávku stála by léčba 1 nemocného 24 000 dolarů (cca 500 000 Kč), všech nemocných s exsudativní VPMD 730 mil. Kč a nemocných nevhodných pro FDT 585 mil. Kč. Avastin (bevacizumab) se aplikuje do sklivce „off label“ v měsíčních intervalech první 3 měsíce a dále v 1-3měsíčních intervalech do vymizení exsudativních změn, až 10 injekcí během 2 let. Při ceně 3000 Kč za 1 injekci je průměrná cena léčby 1 nemocného 30 000 Kč, všech nemocných 43,8 mil. Kč a nemocných nevhodných pro FDT 34,8 mil. Kč.

Závěr: FDT a anti-VEGF látky jsou v současné době optimálními léčebnými postupy u exsudativní VPMD s CNV. FDT je indikovaná u VPMD s klasickou a převážně klasickou CNV, anti-VEGF látky jsou účinné u všech forem exsudativní VPMD. Vysoké ceny Visudynu, Macugenu a Lucentisu jsou překážkou jejich plošného využití u všech nemocných s exsudativní VPMD. Desetkrát nižší cena „off label“ aplikovaného Avastinu podporuje jeho aplikaci v soutěži s ostatními anti-VEGF látkami. Kombinace FDT s anti-VEGF látkami naznačuje možnou cestu, jak nejen zvýšit účinnost léčby, ale i snížit počet léčení, a tím i podstatně redukovat ekonomickou náročnost léčby.

Klíčová slova: věkem podmíněná makulární degenerace, ekonomika léčby

Summary

The Treatment of the Exsudative Age-Related Macular Degeneration with Choroidal Neovascular Membrane, its Possibilities and Economical Indexes

Aim: To establish the probable prevalence and incidence of the exsudative (wet) age-related macular degeneration (AMD) in the Czech Republic and to compare possibilities and the expensiveness of the photodynamic therapy (PDT) and the treatment with substances blocking the vascular endothelial growth factor (anti-VEGF).

Methods: The calculation of the probable prevalence and incidence of the exsudative AMD in the Czech Republic (CR) was based on the world epidemiological studies. The expenses of the PDT and the anti-VEGF treatment for the patient and for the health insurances were based on the calculation of the Visudyne and anti-VEGF substances' prices in CR and worldwide.

Results: If the European prevalence of the exsudative AMD in patients over 65 years of age is 2.3 % and the prevalence of the risk soft drusen is 15 %, so in the CR out of 1.44 millions of inhabitants older than 65 years have approximately 33 000 the AMD, and the drusen at risk 216.000 inhabitants. If the 5-years incidence of the exsudative AMD in patients with drusen at risk is 3.4 %, it may be expected the turn of the soft drusen into the exsudative AMD during the 5-years period in 7340 patients, or 1460 patients a year. The PDT is indicated in approx. 20 % of exsudative AMD with the classical or predominantly classical choroid neovascularization (CNV), i.e. approx. 300 patients a year. If, at the average, 5.6 PDT sessions during 2 years are needed and the price is 42.500 CZK (Czech Crowns; 1 USD = approx. 20–22 CZK; 1 Euro = approx. 27–29 CZK) for one injection of Visudyne, so the average cost per patient is 238 000 CZK and the costs for all of them 71.4 millions of CZK. If the patient's participation is 7395 CZK per one dose of Visudyne, then the average patient's expense for the PDT during the 2 years period is 41 412 CZK. Anti-VEFG drugs as intravitreal injections are effective in all forms of exsudative AMD. Macugen (pegaptanib), already registered in the CR, should be applied in six-weeks intervals, during the two-years treatment period altogether up to 17 injections. At the price of 1000 USD for one application, the average treatment cost is 17000 USD (= approx. 350 000 CZK). If the one-year incidence of exsudative AMD is 1460 patients, their treatment with Macugen would cost 511 mil. CZK, and the treatment of 1140 patients with occult CNV not suitable for PDT would cost 410 mil. CZK. Lucentis (ranibizumab), which is about to be registered in the CR, is applied in one-months intervals, during two years altogether up to 20 injections. At the price 1200 USD a dose, the treatment costs for one patient would be 24 000 USD (approx. 500 000 CZK), treatment of all patients with exsudative AMD 730 mil. CZK, and costs for patients not suitable for PDT treatment would be 585 mil. CZK. The intravitreal application of Avastin (bevacizumab) is “off label”; in the first three months is applied monthly, and later on, in 1–3 months interval, until the disappearance of exsudative changes. The maximum of applications is 10 injections during 2 years. At the price 3000 CZK for 1 injection, the treatment costs

for one patient would be 30 000CZK; treatment costs for all patients would be 43.8 mil. CZK, and for patients not suitable for PDT would be 34.8 mil. CZK.

Conclusion: Nowadays, the PDT and anti-VEFG substances are the optimal treatment methods in exsudative AMD with CNV. PDT is indicated in the classical or predominantly classical choroid neovascularization (CNV), anti-VEFG drugs are effective in all forms of exsudative AMD. The high prices of Visudyne, Macugen, and Lucentis create barriers to their general use in all patients with exsudative AMD. Ten times lower price of "off label" applied Avastin supports its use in the competition with other anti-VEGF drugs. The combination of PDT with anti-VEGF drugs suggests the possible way, how to, not only, improve the effectiveness, but also to lower the number of applications, and by this means, also to reduce the economical expenses of the treatment dramatically.

Key words: Age-related macular degeneration, economy of the treatment

Čes. a slov. Oftal., 63, 2007, No. 5, p. 311-319

ÚVOD

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je ve vyspělých zemích hlavní příčinou ztráty zrakové ostrosti (ZO) u 10–15 % populace starší 65 let.

S prodlužováním délky života počet nemocných s VPMD neustále vzrůstá a VPMD se stala závažným zdravotně-ekonomickým problémem (3, 9).

VPMD se třídí na suchou (atrofickou) a vlhkou (exsudativní), hranice mezi oběma formami však není ostrá a suchá VPMD nezřídka přechází ve vlhkou. Suchá forma tvoří 90–95 % všech VPMD a projevuje se hromaděním metabolických zplodin v měkkých drúzách degenerované Bruchovy membrány (BM), atrofií a hyperplazií pigmentového epitelu sítnice (PE) a zánikem choriokapilaris. Suchá forma VPMD progreduje pomalu a terminálním stadiem suché VPMD je geografická chorioretinální atrofie. Zvrat suché formy VPMD ve vlhkou ohrožuje především nemocné s měkkými drúzami a změnami PE (7, 8).

Vlhká forma VPMD tvoří jen 3–5 % všech VPMD, avšak je příčinou těžké ztráty ZO u 90 % nemocných. Je charakterizována choroidální neovaskularizací (CNV). Novotvořené cévy prorůstají z cévnatky trhlinami v degenerované BM a šíří se pod PE a neuroretinu. Fluoroangiografie (FAG) rozlišuje klasickou a okultní (skrytou) CNV. Klasické CNV jsou lokalizovány především v subretinálním prostoru mezi PE a neuroretinou a projevují se ohraničenou hyperfluorescencí zastřenou pozdním prosakováním. Okultní CNV se nacházejí pod PE či po obou stranách PE a projevují se neostře ohraničeným a nepravidelným prosakováním z fibrovaskulární ablace PE či z blíže neurčeného zdroje. CNV je častou příčinou exsudace, krvácení, ablace PE a/či neuroretiny a edému, které mohou CNV částečně či zcela překrývat. Především sekundární projevy CNV poškozují fotoreceptory (tyčinky a čípky) a jsou příčinou náhlého a nenávratného poklesu ZO.

Kombinací klasické a okultní CNV je převážně klasická a minimálně klasická (převážně okultní) CNV. U převážně klasické CNV zaujímá klasická CNV více než polovinu, u minimálně klasické méně než polovinu exsudativního ložiska. Okultní a minimálně klasické CNV jsou přibližně čtyřikrát častější než klasické a převážně kla-

sické CNV. Pro průběh, prognózu a terapii je důležitá primární lokalizace klasické CNV. S ohledem na vzdálenost od fovea centralis se rozlišují subfoveální CNV (0 μm), juxtafoveální (1–199 μm) a extrafoveální CNV (200 μm a více).

Příčiny a kauzální terapie VPMD nejsou známy. U exsudativní VPMD má významnou úlohu symptomatická léčba, jejímž cílem je odstranit a zabránit šíření CNV. Destrukce CNV laserovou fotokoagulací byla dlouho hlavním léčebným postupem, avšak přímá konvenční koagulace argonovým či jiným laserem je vhodná pouze u malého zlomku očí s extrafoveální klasickou CNV. Rovněž jednoduchá a ekonomicky nenáročná transpupilární termoterapie (TTT), doporučovaná především u okultních CNV, nespĺnila naděje do ní vkládané. TTT nezabrání vzniku a progresi chorioretinální atrofie a subretinální fibrózy a dlouhodobé výsledky po 2 letech, stabilizace ZO u 35 % nemocných, nejsou zdaleka tak přesvědčivé, jak ukazovaly první výsledky (6).

Za současné optimální léčebné postupy u exsudativní VPMD se pokládají fotodynamická terapie (FDT) a anti-VEGF léky, které blokadou vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) potlačují angiogenezi a neovaskularizaci. FDT i anti-VEGF léky prokázaly již svou účinnost, jejich vysoká cena je však stále překážkou dostupnosti u všech nemocných.

Cílem článku je stanovit pravděpodobnou prevalenci a incidenci exsudativní VPMD v ČR a porovnat možnosti a nákladnost nových léčebných postupů pro nemocného a zdravotní pojišřovny při řešení tohoto zdravotně ekonomického problému.

METODIKA

Pravděpodobná prevalence a incidence exsudativní VPMD v ČR byly vypočítány z evropských a amerických epidemiologických studií (1, 7, 8). Cena FDT a léčby anti-VEGF látkami pro nemocného a zdravotní pojišřovny byla vypočítána z incidence exsudativní VPMD v ČR a cen Visudyneu a anti-VEGF látek v ČR a na světovém trhu.

VÝSLEDKY

Prevalence a incidence exsudativní VPMD v ČR

Multicentrická studie Eureye (1) sledovala prevalenci a stupně VPMD u populace starší 65 let v evropském kontextu na základě průzkumu v 7 zemích (Norsku, Estonsku, Velké Británii, Francii, Itálii, Řecku a Španělsku). Závěry studie: 52 % sledované evropské populace starší 65 let mělo známky VPMD, avšak u 36 % populace to byly jen drobné tvrdé drúzy či mírné nepravidelnosti PE s minimálním rizikem zvratu v exsudativní VPMD. Prevalence rizikových větších neostře ohraničených měkkých drúz byla 15 %. Pozdní stadia VPMD byla zaznamenána u 3,32 % populace, geografická atrofie u 1,02 % a neovaskulární VPMD u 2,3 % populace. Vedle prevalence je důležitým údajem incidence exsudativní VPMD, vznik nových případů exsudativní VPMD během časového údobí. Klein a spol. (7, 8) ve velké Beaver Dam Study pozorovali během 5 let vznik exsudativní VPMD u 3,4 % nemocných se suchou VPMD a měkkými drúzami.

Dle Českého statistického úřadu má ČR 10,3 mil. obyvatel a z nich 14 %, tj. 1,44 mil., je starší 65 let. Je-li v této věkové skupině evropská prevalence exsudativní VPMD 2,3 % a rizikových měkkých drúz 15 %, lze předpokládat, že v ČR trpí exsudativní VPMD cca 33 120 obyvatel a suchou VPMD s rizikovými měkkými drúzami cca 216 000 obyvatel. Je-li pětiletá incidence exsudativní VPMD u suché VPMD s rizikovými drúzami 3,4 %, lze předpokládat zvrát suché VPMD s rizikovými drúzami v exsudativní VPMD během 5 let u 7340 nemocných a ročně u 1460 nemocných.

Možnosti a ekonomické ukazatele FDT a anti-VEGF terapie

FDT je v léčbě exsudativní VPMD s CNV nepochybně pokrokem. Při FDT intravenózně podaná fotoaktivní látka Visudyne (verteporfyn) firmy Novartis se selektivně váže na proliferující endotel CNV a následné ozáření diodovým laserem podprahovou energii vyvolá v senzibilizovaném endotelu fototoxickou reakci, která vede k uzávěru CNV. FDT je účinná u klasických a převážně klasických CNV, které tvoří přibližně 20 % CNV u VPMD. Protože uzávěr CNV není trvalý, je třeba FDT několikrát opakovat. Během prvního roku se aplikují průměrně 3,4 FDT, během druhého roku další 2,2 FDT, během 2 let průměrně 5,6 FDT. Dle multicentrické TAP studie za 2 roky od začátku léčby FDT zlepšila či stabilizovala ZO u 59 % nemocných s klasickou či převážně klasickou CNV, zatím co v kontrolní skupině bez FDT byla stabilizace ZO zaznamenána u 30 % nemocných (13, 15).

V ČR je FDT z větší části hrazena pojišťovnami až u 400 nemocných ročně. Cena FDT je vysoká, 42 500 Kč za 1 injekci Visudynu. Při roční incidenci exsudativní VPMD v ČR u 1460 nemocných a klasické a převážně klasické CNV přibližně u 20 % nemocných s exsudativní VPMD lze pokládat FDT za indikovanou ročně cca u 300 nemocných. Při průměrném počtu 5,6 FDT během dvou let je průměrná cena celé léčby u 1 nemocného 238 000 Kč a u 300 nemocných 71,4 mil. Kč. Při spoluúčasti nemocného 7395 Kč za injekci Visudynu, průměrný výdaj nemocného za FDT během 2 let je 41 412 Kč a platby pojištěven u 300 nemocných jsou sníženy o 12,42 mil. Kč na 58,98 mil. Kč.

V současné době jsou středem pozornosti v léčbě exsudativní VPMD anti-VEGF léky, které blokádou VEGF potlačují angiogenezi a neovaskularizaci a snižují též permeabilitu cév. Anti-VEGF léky jsou účinné u všech forem exsudativní VPMD, od čistě okulní CNV včetně serózní ablace PE až po čistě klasickou CNV.

První lék této řady **Macugen (pegaptanib)** firmy Pfizer/Eyetech je aptamer, synteticky modifikovaný oligonukleotid, který se s vysokou specifickou afinitou váže na izoformu VEGF 135. VEGF s izoformami 121, 145, 165, 183, 189 a 206 je produkován v sítnici, především buňkami PE a izoforma 165 má zřejmě největší, ne-li rozhodující vliv jak na fyziologickou angiogenezi, tak i patologickou neovaskularizaci.

Macugen se podává v intravitreální injekci v dávce 0,3 mg každých 6 týdnů po dobu 1 roku až 2 let a nelze vyloučit ani delší léčbu. Během prvního roku se tak aplikuje 9 injekcí a během druhého roku dalších 8 injekcí. Byla prokázána bezpečnost a účinnost léčby. V prospektivní multicentrické studii zahrnující široké spektrum 1186 nemocných se všemi formami exsudativní VPMD a s výchozí ZO od 20/40 do 20/320 léčba Macugenem zabránila další ztrátě ZO u 70 % nemocných a u nemocných s časnými projevy neovaskularizace se ZO zlepšila u 20 % nemocných (4, 14). Macugen je lékem schváleným americkou FDA. Nevýhodou Macugenu je vysoká cena cca 1000 dolarů za injekci, tj. 17 000 dolarů za 17 injekcí během 2 let u 1 nemocného (cca 350 000 Kč). Při roční incidenci exsudativní VPMD u 1460 nemocných by stála léčba všech nemocných Macugenem asi 510 mil. Kč a u přibližně 1160 nemocných s okulní

či minimálně klasickou CNV nevhodných pro FDT cca 410 mil. Kč. Macugen je již v ČR registrován. Kolika nemocným budou pojišťovny hradit léčbu a jak vysoká bude případná spoluúčast nemocného, nebylo dosud stanoveno.

Lucentis (ranibizumab) firmy Genentech/Novartis je humanizovaný monoklonální fragment anti-VEGF protilátky bevacizumabu (Avastinu), který blokuje všechny izoformy VEGF. Ranibizumab má menší molekulu (48 kD) než bevacizumab (148 kD), a proto lepší předpoklady pronikat sítnicí. Lucentis je vhodný rovněž u všech forem exsudativní VPMD a podává se v intravitreálních injekcích v dávce 0,3–0,5 mg v měsíčních intervalech po 2 roky. Výsledky prospektivních multicentrických studií prokázaly zlepšení či stabilizaci ZO a ústup exsudativních změn po 12 měsících u 80–95 % nemocných. Zlepšení ZO bylo pozorováno u 34 % nemocných a střední ZO se zlepšila na ETDRS optotypech o 13 písmen (5, 10). Rovněž Lucentis byl již schválen americkou FDA. Jeho nevýhodou je ještě vyšší cena než u Macugenu, cca 1200 dolarů za injekci, tj. za 20 injekcí během 2 let u 1 nemocného 24 000 dolarů (cca 500 000 Kč). Při roční incidenci exsudativní VPMD u 1460 nemocných by stála léčba všech nemocných Lucentisem 730 mil. Kč a u přibližně 1170 nemocných s okultní či minimálně klasickou CNV nevhodných pro FDT 585 mil. Kč. Rovněž Lucentis má být registrován v ČR v nejbližší době. Podobně jako u Macugenu není zatím známo, kolika nemocným a v jaké míře bude léčba Lucentisem hrazena pojišťovnami.

Avastin (bevacizumab) firmy Genentech/Roche je humanizovaná monoklonální anti-VEGF protilátka. V ČR je Avastin schválen jako cytostatikum pro nitrožilní aplikaci v dávce 5 mg/kg hmotnosti u metastazujícího kolorektálního karcinomu. Takto podaný Avastin může komplikovat hojení ran, zvyšovat riziko arteriální hypertenze, tromboembolických mozkových a srdečních příhod, proteinurie a gastrointestinální perforace. V posledních dvou letech se Avastin začal používat též jako anti-VEGF protilátka u exsudativní VPMD s okultní či klasickou CNV, včetně nemocných, u nichž selhala FDT či léčba Macugenem. Intravitreální injekce Avastinu v dávce 1,25 mg se aplikují „off label“ v měsíčních intervalech první 3 měsíce a po zhodnocení nálezu lze v léčbě pokračovat v 1–3měsíčních intervalech až do vymizení exsudativních změn. Avastin byl takto použit již u vysokého počtu nemocných po celém světě. Všechny zprávy zdůrazňují bezpečnost a účinnost intravitreálně podaného Avastinu. Výsledky po 3 injekcích při minimální době sledování 3–4 měsíců ukázaly vymizení či ústup edému v makule na FAG a OKT u 95 % nemocných. ZO se zlepšila u 38 % a zhoršila pouze u 5 % nemocných, střední ZO se zlepšila z 0,1 na 0,2 (12), resp. z 0,1 na 0,25 (2). Příznivé výsledky byly pozorovány též u diabetické makulopatie, makulárního edému po okluzi větve centrální sítnicové žíly a u neovaskulárního glaukomu.

Výhodou Avastinu je nízká cena, 100 mg/4 ml pro nitrožilní aplikaci stojí 11 045 Kč. Pro intravitreální injekci je třeba jen 1,25 mg a obsah ampule lze rozdělit pro více nemocných. Tak lze snížit cenu intravitreální injekce Avastinu i pod 3000 Kč. Cena základní léčby 3 injekcí je tak cca 10 000 Kč a cena 10 injekcí při protrahované léčbě během 2 let u 1 nemocného se pohybuje kolem 30 000 Kč. Při roční incidenci exsudativní VPMD u 1460 nemocných, stála by léčba všech nemocných Avastinem cca 43,8 mil. Kč a u přibližně 1160 nemocných s okultní a minimálně klasickou CNV cca 35 mil. Kč.

V ČR, stejně jako v jiných zemích, se provádí léčba exsudativní VPMD intravitreálními injekcemi Avastinu na několika očních klinikách a odděleních s vitreoretinální chirurgickou specializací za přísně sterilních podmínek na operačním sále. Léčba není hrazena pojišťovnami a nemocní za injekci Avastinu platí 3000–10 000 Kč.

DISKUSE

FDT s nitrožilně podaným Visudynem a intravitreálně podané anti-VEGF látky jsou již všeobecně uznávanými léčebnými postupy u exsudativní VPMD s CNV. FDT má však oproti anti-VEGF látkám omezenou indikaci, je vhodná pouze u klasických a převážně klasických CNV a i v těchto indikacích se ukazuje účinnost FDT nižší než anti-VEGF látek, u nichž je prvně referováno o zlepšené ZO u významné skupiny léčených (2, 4, 5, 10, 12, 14). Poškození a atrofie PE po FDT mohou mít nepříznivý vliv na funkční výsledek.

Anti-VEGF látky znamenají v léčbě exsudativní VPMD nový přístup s vyloučením i minimálního poškození nitroočních tkání laserem. Všechny tři uvedené anti-VEGF látky blokadou VEGF potlačují neovaskularizaci a snižují permeabilitu novotvořených a chorobně změněných cév. O něco vyšší účinnost Lucentisu a Avastinu než Macugenu může souviset s tím, že Macugen váže pouze izoformu VEGF 165, zatímco Lucentis a Avastin též ostatní izoformy, které se při neovaskularizaci v menší míře rovněž uplatňují. Avastin a Lucentis jsou si molekulárně velmi blízcí, Lucentis je fragmentem Avastinu a účinnost obou preparátů je proto obdobná. Nízká cena Avastinu při stejné účinnosti a bezpečnosti činí z něj tak favorita v této soutěži. Velké mateřské farmaceutické firmy Pfizer/Eyetech, resp. Genentech/Novartis, investovaly miliony dolarů do laboratorních, experimentálních a klinických testů při vývoji Macugenu, resp. Lucentisu a očekávají nyní zisk z prodeje svých preparátů. Společnost Genentech/Roche odmítá proto provádět nákladnou proceduru testů s Avastinem, jehož zavedení do léčby exsudativní VPMD „on label“ by významně redukovalo prodej mnohem dražšího Lucentisu, produktu stejné farmaceutické společnosti.

Široká intravitreální „off label“ aplikace Avastinu v léčbě exsudativní VPMD v USA a pozitivní výsledky léčby byly podnětem pro US National Eye Institute (NEI), který rozhodl, že bude financovat randomizovanou multicentrickou studii s klinickými testy a proti plánu farmaceutických společností připraví netrpělivě očekávaný souhlas s intravitreální aplikací Avastinu. Rovněž v ČR je třeba zaujmout stanovisko k této situaci. Ceny anti-VEGF látek nejsou v ČR ještě pevně stanoveny a není dosud rozhodnuto, kolik nemocných bude s to podstoupit léčbu Macugenem a kolik budou muset nemocní dopláct. Bude-li spoluúčast nemocného u Visudynu, Macugenu a Lucentisu, léků hrazených pojišťovnami, podstatně vyšší než plná cena „off label“ aplikovaného Avastinu nehrazeného pojišťovnami, lze předpokládat, že většina nemocných dá přednost léčbě Avastinem.

V poslední době zasluhují pozornost klinické studie, které u exsudativní VPMD kombinují FDT s intravitreálními injekcemi triamcinolonu acetonidu či anti-VEGF látek. Triamcinolon, resp. Macugen a Lucentis se injikují bezprostředně po FDT. Kombinovaná léčba sdružuje angiokluzivní účinek verteporfyneu s antiangiogenním účinkem intravitreálně podaných anti-VEGF látek. Podání kortikosteroidu má za úkol tlumit zánětlivou reakci a uvolňování VEGF, které FDT provází, Macugen a Lucentis uvolněný VEGF přímo blokuje. Cílem kombinované terapie je nejen zvýšit účinnost FDT, ale i snížení počtu léčebných výkonů, a tím i redukovat ekonomickou náročnost léčby jak pro nemocného, tak i pro pojišťovny. Zda a které kombinace budou optimální, ukáže teprve budoucnost.

ZÁVĚR

FDT a intravitreální anti-VEGF terapie jsou v současné době optimálními léčebnými postupy u exsudativní VPMD s CNV. FDT je účinná u exsudativní VPMD s klasickou a převážně klasickou CNV, anti-VEGF látky jsou účinné u všech forem exsudativní VPMD a první terapií, kterou lze dosáhnou zlepšení ZO u významné skupiny léčených.

Vysoké ceny Visudynu, Macugenu a Lucentisu jsou významnou překážkou jejich plošného využití u všech nemocných s exsudativní VPMD i ve vyspělých státech. Desetkrát nižší cena, bezpečnost a pozitivní výsledky „off label“ aplikovaného Avastinu podporují jeho použití v soutěži s ostatními anti-VEGF látkami.

Kombinovaná FDT s anti-VEGF látkami je možnou cestou, jak nejen zvýšit účinnost léčby, ale i snížit počet léčení, a tím i redukovat ekonomickou náročnost léčby v budoucnosti.

LITERATURA

1. **Angood, C.A., Vingerling, J.R., de Jong, P.T.V.M. et al.:** Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans. The European eye study (Eureye). *Arch. Ophthalmol.*, 124, 2006: 529–535.
 2. **Avery, R.L., Pieramici, D.J., Rabena, M.D. et al.:** Intravitreal bevacizunab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113, 2006: 363–372.
 3. **Bressler, S.B., Rosberger, D.F.:** Non-neovascular (nonexudative) age-related macular degeneration. In: Guyer, Yannuzzi, Chang, Shields, Green: *Retina-Vitreous- Macula*. W.B. Sanders Comp. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1999, 79–93.
 4. **Gragoudas, E.S., Adamis, A.P., Cunningham, E.T.Jr. et al.:** Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New Eng. J. Med.*, 351, 2004: 2805–2816.
 5. **Heier, J.S., Antoszyk, A.N., Pavan, P.R. et al.:** Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: A phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*, 113, 2006: 633–642.
 6. **Karel, I., Záhlava, J., Boguszaková, J. et al.:** Transpupilární termoterapie u exsudativní věkem podmíněné makulární degenerace. Výsledky po 2 letech a nálezy na druhém oku. *Čes. a slov.Oftal.*, 61, 2005: 154–165.
 7. **Klein, R.:** Epidemiology. In: Berger, J.W., Fine, S.L., Maguire, M.G.: *Age-related macular degeneration*. Mosby, St. Louis, Baltimore, New York 1999: 31–55.
 8. **Klein, R., Klein, B.E.K., Jensen, S.C. et al.:** The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 104, 1997: 7–21.
 9. **Loewenstein, A., Bressler, N.V.:** Neovascular (exsudative) age-related macular degeneration. In: Guyer, Yannuzzi, Chang, Shields, Green: *Retina - Vitreous - Macula*. W.B. Sanders Comp. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1999: 94–121.
 10. **Rosenfeld, P.J., Heier, J.S., Hantsbarger, G. et al.:** Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113, 2006: 623–632.
 11. **Rosenfeld, P.J.:** Intravitreal Avastin: The low cost alternative to Lucentis. *Am. J. Ophthalmol.*, 142, 2006: 141–143.
 12. **Spaide, R.F., Laud, K., Fine, H.F. et al.:** Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 26, 2006, 383–390.
 13. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Two years results of 2 randomized clinical trials – TAP report 2. *Arch. Ophthalmol.*, 119, 2001: 198–207.
 14. VEGF inhibition study in ocular neovascularization (V.I.S.I.O.N.) clinical trial group: Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113, 2006: 1508–1521.
-

15. Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2 years results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic neovascularization – VIP report 2. Am. J. Ophthalmol., 131, 2001: 541–560.

*Prof. MUDr. Ivan Karel, DrSc.
Oční klinika JL
V Hůrkách 1296/10
158 00 Praha 5*