

Strokovni prispevek/Professional article

# FOTODINAMIČNO ZDRAVLJENJE PRI OKVARAH RUMENE PEGE

## PHOTODYNAMIC THERAPY OF MACULAR DEGENERATION

*Davorin Sevšek, Vladimir Debelić, Aleksandra Kraut, Mojca Urbančič*

Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29/A, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-11-29, sprejeto 2004-03-22; ZDRAV VESTN 2004; 73: 375-8

**Ključne besede:** degeneracija makule; horioidna neovaskularizacija; fotodinamično zdravljenje; verteporfin

**Izvleček** – Izhodišča. Na Očesni kliniki v Ljubljani smo začeli s fotodinamičnim zdravljenjem (PDT) julija 2002. Do septembra 2003 smo napravili 51 posegov na 36 očeh. Pri skoraj polovici oči smo poseg ponovili enkrat ali večkrat. Od teh je bilo 29 posegov narejenih na očeh s starostno degeneracijo makule (SDM). Pred zdravljenjem je bila vidna ostrina (VO) 0,1 ali več. Horioidne neovaskularne (CNV) membrane so bile prevladujoče klasične ali v celoti klasične. Pri kontrolnih pregledih se VO pri večini oči ni bistveno spremenila, medtem ko je bil premer CNV membran očitno manjši. Pri degeneraciji makule, povzročene zaradi patološke miopije, je bila PDT narejena na 7 očeh z večinoma okultno CNV membrano in VO 0,2 ali več. Pri kontrolnih pregledih je bila VO večinoma boljša kot pred PDT.

Zaključki. Nismo imeli resnih zapletov med in po posegu s PDT. Dva bolnika sta imela bolečino v hrbtu med infuzijo verteporfina, vendar ni bilo potrebno ustaviti zdravljenja.

## Uvod

Starostna okvara rumene pege ali senilna degeneracija makule (SDM) je najpogostejši vzrok za hudo poslabšanje vida ali celo za slepoto v starosti nad 65 let (11). Predel rumene pege lahko zaradi pomanjkljive prekrvitve v celoti propade. To imenujemo atrofična SDM. Tem bolnikom se vidna ostrina (VO) močno poslabša. Za upočasnitev nadaljnjega propadanja mrežnice so na voljo samo preparati vitaminov v kombinaciji z antioksidanti. Včasih pa mrežnica na okvarjeno prekrvitev odgovori z nastajanjem novih kapilar, ki se prepletajo in tvorijo membrane, ki ležijo pod mrežnico – horioidne neovaskularne (CNV) membrane. Novonastale kapilare so krhke in bolj prepustne ter povzročajo edem in krvavitev v mrežnici. CNV membrane, ki ležijo pod rumeno pego, vplivajo na poslabšanje VO. Tako okvaro mrežnice imenujemo eksudativna ali vlažna SDM (Sl. 1).

Podobne in pod makulo ležeče membrane CNV se včasih pojavijo tudi pri bolnikih, ki imajo patološko kratkovidnost. To imenujemo miopična degeneracija makule (MDM). CNV membrana ponavadi hitro raste in v veliki meri prizadene VO (Sl. 2). Propadanje VO lahko ohranimo le, če pravočasno uničimo membrane CNV. V nasprotnem primeru večina bolnikov izgubi centralni vid v nekaj tednih ali mesecih. Pod samim cen-

**Key words:** macular degeneration; choroidal neovascularization; photodynamic therapy; verteporfin

**Abstract** – Background. University Eye Clinic in Ljubljana began to perform a photodynamic therapy (PDT) in July 2002. Up to September 2003 there were 51 PDT interventions on 36 eyes. Almost half of the eyes had one or more reinterventions. PDT was used on 29 eyes with age related macular degeneration (AMD). Just before the treatment all of them had visual acuity (VA) 6/60 or better and there were predominantly classical or classical choroidal neovascular (CNV) membranes. Most VA did not change significantly in follow-up visits but diameter of CNV membranes was obviously reduced. In macular degeneration due to pathologic myopia (MMD), photodynamic therapy was performed on 7 eyes with mainly occult CNV and VA was 12/60 or better. VA was mostly better in follow-up visits than before treatment with PDT.

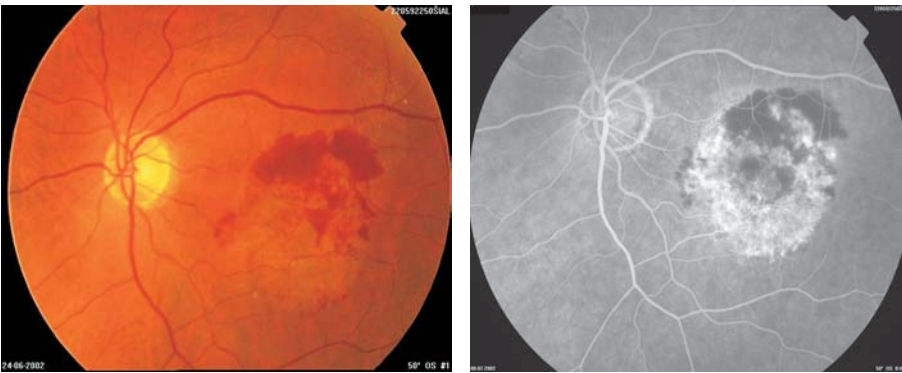
Conclusions. There were no serious complications during and after PDT interventions. Two patients had back pain during the infusion of Verteporfin but there was no need to stop the intervention.

trom makule žilnih membran ne moremo uničiti z navadnim laserskim posegom, ker bi laserski žarek toplotno uničil tudi vidne receptorje. S fotodinamičnim zdravljenjem (PDT) lahko dosežemo, da brez toplotnega učinka in z minimalno okvaro okolišne mrežnice propade CNV membrana.

Postopek fotodinamičnega zdravljenja je sestavljen iz dveh delov. V prvem delu se v infuziji, ki traja 10 minut, vbrizga v žilo fotosenzitivna substanca – verteporfin. V krvi se veže z lipoproteini v skupke, ki se nato lepijo na endotelij kapilar v neovaskularni membrani. Drugi del zdravljenja se začne pet minut po končani infuziji verteporfina. Bolnik sedi pred didnim laserskim aparatom in preko posebne leče se področje žilne membrane za 83 sekund osvetli z laserskim žarkom brez toplotnega učinka. Verteporfin absorbira lasersko svetlobo, pri tem pa se sproščajo prosti kisikovi radikali. Sledi poškodba kapilarne stene. Kasneje pride do obliteracije kapilar in fibroziranja membrane (9).

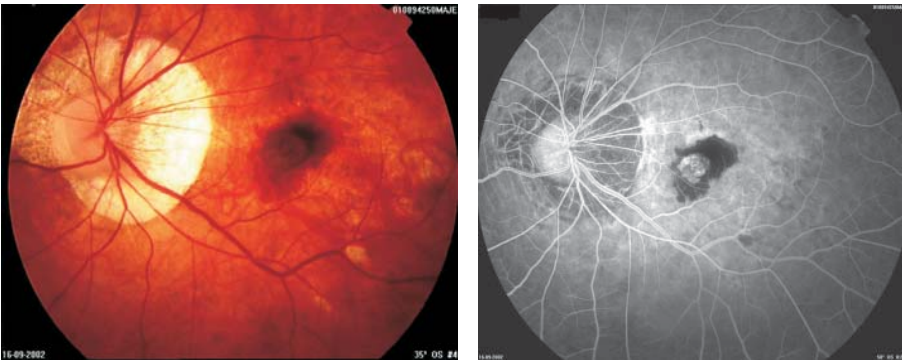
## Bolniki in metode

Na Očesni kliniki v Ljubljani smo začeli s PDT, kot novo metodo zdravljenja, julija 2002. Do septembra 2003 je bilo napravljenih 51 posegov na 36 očeh pri 33 pacientih. Enkrat smo



Sl. 1. Eksudativna starostna degeneracija makule (SDM).

Figure 1. Exudative age related macular degeneration (AMD).



Sl. 2. Degeneracija makule pri patološki kratkovidnosti (MDM).

Figure 2. Macular degeneration due to pathological myopia (MMD).

napravili PDT na 21 očeh, dvakrat na 13 očeh in trikrat na enem očesu. Pri enem bolniku je bila PDT istočasno narejena na obeh očeh. Pri enem bolniku smo po drugem PDT posegu direktno fotokoagulirali z rumenim kriptonskim laserjem kapilaro, ki je prehranjevala velik del membrane CNV.

PDT smo napravili na 29 očeh s centralno CNV membrano zaradi SDM in na 7 očeh s centralno CNV membrano zaradi MDM. Povprečna starost bolnikov v prvi skupini je bila 74 let in je segala od 57 do 90 let. V drugi skupini bolnikov pa je bila povprečna starost 55 let in je segala od 32 do 74 let.

Do 7 dni pred PDT je bila VO na očeh pri SDM povprečno 0,21 in je segala od 0,1 do 0,4. Pri MDM pa je bila v istem obdobju povprečna VO 0,29 in je segala od 0,25 do 0,33.

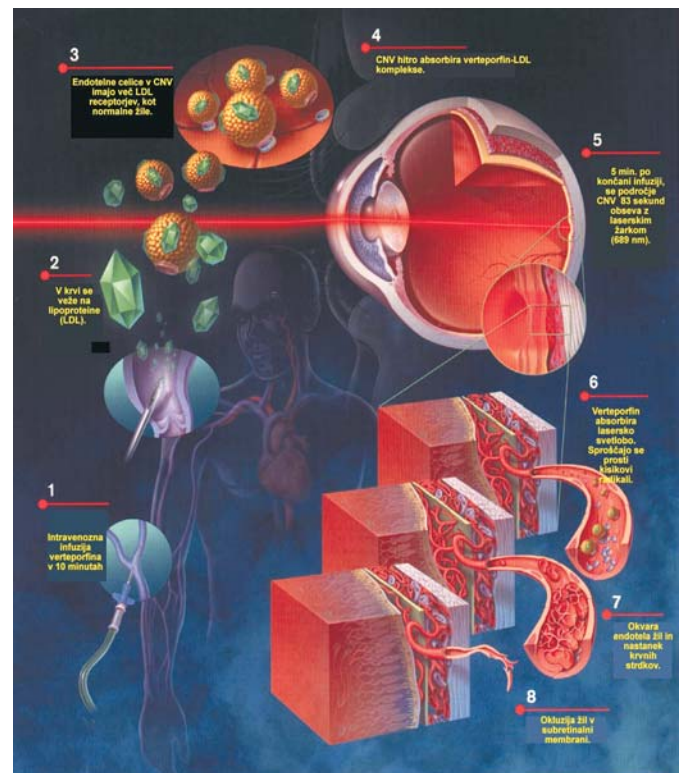
Pred vsakim PDT posegom je bilo slikano očesno ozadje in narejena fluorescinska angiografija (FAG) ter po potrebi še indocianska angiografija  $\mu$ (ICG). S preiskavama je bila natančno opredeljena kakovost in velikost CNV membran. V vseh primerih s SDM je bila prisotna klasična ali prevladujoča klasična CNV membrana (več kot 50% klasične membrane), medtem ko je pri MDM prevladovala okultna CNV membrana. Povprečni maksimalni premer CNV membrane je bil v prvi skupini 2600  $\mu$ m in je segal od 1300  $\mu$ m do 5300  $\mu$ m, v drugi skupini pa je bil 2400  $\mu$ m in je segal od 1700  $\mu$ m do 3200  $\mu$ m. Zaradi tehnične omejitve velikosti laserskega pečata z diodnim laserjem velikost CNV ni smela presegati 5400  $\mu$ m (3).

CNV membrana je morala biti lokalizirana pod foveolarnim avaskularnim območjem oziroma v območju 200  $\mu$ m od centra makule, kjer ni bilo možno opraviti klasične laserske terapije. VO pred posegom na prizadetem očesu je segala od 0,1 do 0,5. Izključeni so bili bolniki, ki so imeli raztrganino pigmentnega epitelijskega, viteliformno lezijo, idiopatske parafove-

olarne telangiektazije, centralno serozno hiororetinopatijo, dodatna očesna obolenja, ki okvarjajo VO (npr. ambliopija, glavkom, diabetična makulopatija, proliferativna diabetična retinopatija), motne medije, alergije na določene medikamente, jetrna obolenja, intraokularno operacijo v zadnjih 2 mesecih ali so prejeli antikoagulantno terapijo (2, 10).

Velikost laserskega pečata je bila določena iz FAG slike. Le-ta je bil za 1000  $\mu$ m večji od maksimalnega premera CNV membrane. PDT smo opravili v zatemnjenem prostoru. Glede na telesno površino pacienta smo izračunali količino verteporfina (6 mg/m) ter dodali 5% glukozno raztopino do skupno 30 ml, ki smo jo aplicirali intravenozno v 10 minutah. Na anestezirano oko smo položili kontaktno lečo in 5 minut po aplikaciji raztopine začeli z laserskim posegom. Uporabili smo diodni laser brez toplotnega učinka z valovno dolžino 689 nm. Mrežnico smo osvetlili za 83 sekund z močjo 600 mW/cm<sup>2</sup> oziroma z energijo 50 J/cm<sup>2</sup>.

Bolnik je po posegu eno uro počival na oddelku. Po odhodu s klinike si je oči in obraz zaščitil s zaščitnimi očali in pokrivalom, roke pa z rokavicami. Dva dni po posegu se je moral izogibati neposredni sončni svetlobi. Odsvetovano mu je bilo bivanje v popolni temi, ker je za razgradnjo verteporfina v koži potrebna vsaj delna svetloba.



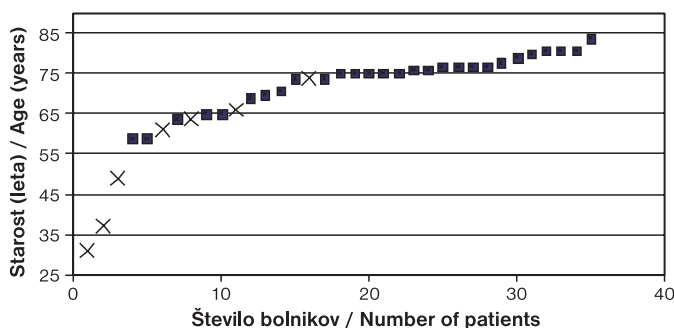
Sl. 3. Postopek fotodinamičnega zdravljenja.

Figure 3. Photodynamic therapy procedure.



Sl. 4. Diodni laser za PDT.

Figure 4. Diode laser for PDT.



Sl. 5. Starost bolnikov pred PDT s SMD (polni kvadrati) in MMD (križci).

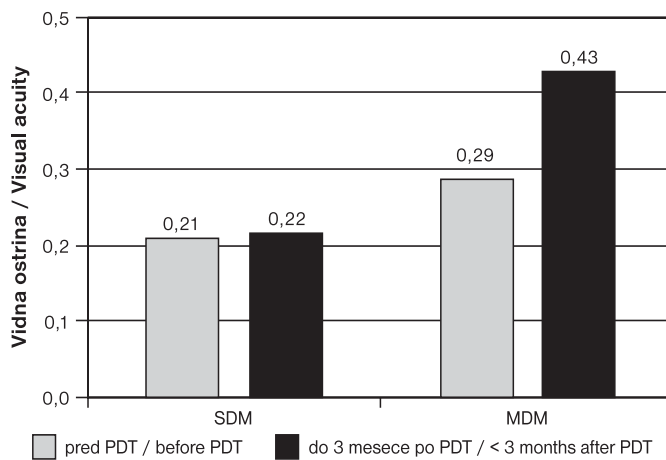
Figure 5. Patient age before PDT with AMD (full squares) and MMD (crosses).

En mesec po PDT je bil opravljen kontrolni pregled VO in očesnega ozadja pri razširjeni zenici. 3 mesece po PDT smo ponovili kontrolni pregled ter opravili FAG in/ali ICG ter se glede na stanje CNV membrane odločili za ponovni fotodinamični poseg. PDT se lahko ponovi vsake 3 mesece, če so za njo izpolnjeni vsi kriteriji (3). Paciente, kjer ponovna PDT ni bila več indicirana, smo spremljali vsake 3 mesece. Napravili smo kontrolni pregled VO in očesnega ozadja. Hkrati je bila pri vsakem bolniku opravljena kontrolna FAG.

## Rezultati

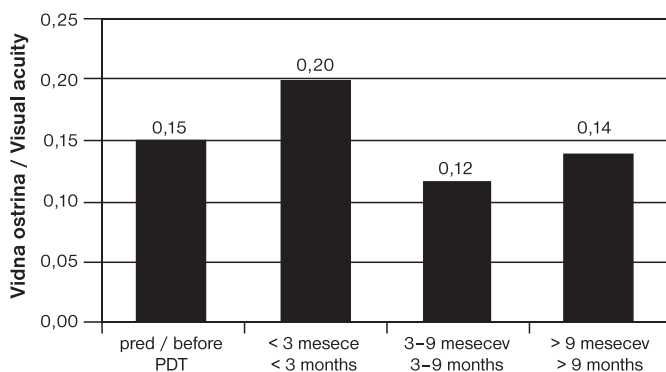
V obdobju do 3 mesecev po prvi PDT je bila povprečna VO na očeh s SDM 0,22 ter je segala od 0,003 do 0,5. V istem obdobju je bila na očeh z MDM povprečna VO 0,43 in je segala od 0,25 do 0,5. Pri 80% oči z MDM in 65% oči s SDM je bila VO boljša ali pa nespremenjena. Premer CNV membran se je v tem obdobju večinoma zmanjšal ali pa CNV membrana ni bila več vidna.

Devet oči s SDM je bilo zdravljenih in spremljanih več kot 9 mesecev, od tega je bil PDT pri 8 očeh narejen več kot enkrat, pri enem pa je bila narejena kombinacija PDT s klasično fotokoagulacijo vstopne žile v CNV membrano. Povprečna VO je bila pri teh očeh pred prvo PDT 0,15 in je segala od 0,1 do 0,4, medtem ko je bila po 9 mesecih 0,14 in je segala od 0,017 do 0,3. Po tem obdobju je imelo 62,5% oči nespremenjeno ali



Sl. 6. Povprečna vidna ostrina na očeh s SMD in MDM pred PDT in do 3 mesece po prvi PDT.

Figure 6. Average visual acuity in patients with AMD and MMD before PDT and up to 3 months after the first PDT.



Sl. 7. Povprečna vidna ostrina na očeh s SMD pred PDT in v obdobju več kot 9 mesecev po prvi PDT.

Figure 7. Average visual acuity in patients with AMD before PDT and in a period lasting more than 9 months after the first PDT.

boljšo VO. Pri 75% oči nismo odkrili CNV membrane s FAG in/ali ICG, medtem ko je bila pri 25% oči še očitna, kar je bila indikacija za ponovno PDT, če so bili seveda izpolnjeni tudi ostali pogoji.

En bolnik z MDM je bil spremljan več ko 9 mesecev po PDT. PDT je bila v tem obdobju narejena trikrat. VO je narasla od 0,3 pred prvo PDT na 0,5 po 9 mesecih. CNV membrana pa je bila še prisotna, vendar pa se je izrazito zmanjšala.

## Zaključki

Kadar se odločimo za PDT, se morata s posegom strinjata tako oftalmolog kot bolnik. Bolnik mora biti podrobno seznanjen, kaj lahko pričakuje od zdravljenja. Zavedati se moramo, da s PDT lahko le ohranimo ali malo izboljšamo obstoječo VO in to le za določeno dobo (2, 5).

Naši rezultati so podobni rezultatom zdravljenja SDM s PDT, ki so bili objavljeni v obsežni študiji (Treatment of AMD with PDT [TAP] Study Group). 12 mesecev po PDT se je VO ohranila pri 67% bolnikov s klasično CNV membrano, v istem obdobju pri placebo skupini pa pri 39% bolnikov. Pri bolnikih, ki so imeli manj od 50% klasične CNV membrane na začetku zdravljenja, ni bilo razlike med VO kot pri bolnikih, ki so jih

zdravili s PDT ali pa so prejeli placebo. S PDT zdravljeni bolniki so imeli le boljšo kontrastno občutljivost. 24 mesecev po prvem PDT se je pri 53% bolnikov s SDM VO ohranila, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa se je v tem obdobju ohranila pri 38% (1, 7).

Pri bolnikih, ki so imeli MDM, se je vidna ostrina pri večini oči izboljšala podobno, kot to poročajo drugi avtorji (4, 6, 8). Pri teh bolnikih bi lahko PDT predstavljala celo izbirno terapijo, saj je med njimi še veliko aktivnih ljudi, ki jim ohranitev ali celo izboljšanje VO omogoča, da lahko nadaljujejo s svojim poklicnim delom.

## Literatura

1. 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-years results of 2 randomized clinical trials - TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.
2. Anon. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two years results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization. Verteporfin in photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 541-60.
3. Anon. Guidelines for using verteporfin in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other cause. *Retina* 2002; 22: 6-18.
4. Anon. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial - VIP report no. 3. *Ophthalmology* 2003; 110: 667-73.
5. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related degeneration. Results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1177-87.
6. Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic causes. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 327-36.
7. Anon. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1329-45.
8. Soucek P. PDT with verteporfin in predominantly classic subfoveal CNV in age-related and myopic macular degeneration. *Acta Photodynamica* 2003; 1: 6-13.
9. Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 483-95.
10. Schachat A. How to perform PDT with visudyne. In: Photodynamic Therapy Leaders Symposium. Vienna. *Ocular Surgery News*, 1999: 4-8.
11. Kanski JJ. Age-related macular degeneration. In: Kanski JJ. *Clinical ophthalmology*. London: Butterworths, 1989: 349-55.