Update on treatment for Dry Age Related Macular Degeneration

แพทย์หญิงศรินทิพย์ พานชัยเจริญ
อาจารย์นายแพทย์ กิตติชัย อัครพิพัฒน์กุล
ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทนำ

ความชุกของโรค Age related macular degeneration (AMD) ที่ประเทศสหรัฐอเมริกาในประชากรอายุมากกว่า 40 ปีคือ 6.5%[17] ซึ่งประมาณ 90% เป็น non-neovascular หรือ Dry AMD ผู้ป่วยจะมีอาการมองเห็นภาพไม่ชัด เห็นจุดดำบังตรงกลาง หรือเห็นภาพบิดเบี้ยว โดยลักษณะสำคัญที่ตรวจพบคือ Drusen เกิดจากการสะสมของ lipofuscin granules ในชั้น Basal laminar ของ Bruch's membrane ทำให้มี retinal pigment epithelium atrophy ในบริเวณนั้นได้ และถ้ามี RPE atrophy บริเวณกว้างมากขึ้นจะเรียกว่า Geographic atrophy เป็นรูปแบบที่รุนแรงที่สุดใน Dry AMD ซึ่งพบ 20% ในคนตาบอดตามกฎหมาย (legal blindness) ในอเมริกาเหนือ[18] สาเหตุเชื่อว่าเกิดจากขบวนการเสื่อมสภาพของร่างกายเป็นผลมาจากการสะสมของสารอนุมูลอิสระที่ทำลายเซลล์ การรักษาในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นในการลดภาวะ oxidative stress โดยการให้ antioxidant therapy มีการศึกษาใหม่ๆในเรื่องการป้องกันการเสื่อมของ photoreceptor และ RPE จึงมีการศึกษาการใช้ยาต่างๆ ที่มีคุณสมบัติเป็น neuroprotection, ลดการสะสมของเสียจาก vitamin A metabolism, การปรับเปลี่ยน visual cycle รวมถึงการลดการอักเสบ บทความนี้ได้รวบรวมการรักษา Dry AMD ในปัจจุบัน และการรักษาที่ยังอยู่ระหว่างการศึกษา ซึ่งอาจจะนำมารักษาในอนาคต

Antioxidant

AREDS (The Age Related Eye Disease Study)[13] เป็น American, multicentred, randomised clinical trial ศึกษาผลการได้รับ high dose antioxidant และ Zinc กับการ progression ของ AMD โดยศึกษาในผู้ป่วย 4757 คน อายุ 55–80 ปี และตรวจติดตามระยะเวลาเฉลี่ย 6.5 ปี โดยศึกษาผลการให้ high doses ของ vitamin C, vitamin E, Beta-carotene, Zinc และ Cupric oxide (copper) โดย AREDS formula ประกอบด้วย vitamin C 500 mg/day, vitamin E 400 IU/day, Beta-carotene 15 mg/day, Zinc oxide 80 mg/day, Cupric oxide 2 mg/day ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาต้องสุขภาพแข็งแรง ไม่สูบบุหรี่ และได้รับโภชนาการดีเปรียบเทียบกับประชาชนทั่วไป ผลการศึกษาสามารถลดความเสี่ยงของการเกิด advanced AMDได้ร้อยละ 25 ในกลุ่มที่มี intermediate AMD (extensive intermediate or ≥ 1 large drusen, non-subfoveal geographic atrophy) หรือ advanced unilateral AMD (visual loss due to AMD in one eye) แต่ไม่สามารถป้องกันการเกิดโรค และไม่มีประโยชน์ในคนไข้ early AMD ในกลุ่มที่ได้รับ Zinc อย่างเดียวสามารถลดความเสี่ยงของ visual loss ได้ 21% และในกลุ่มที่ได้รับ antioxidant อย่างเดียวสามารถลดความเสี่ยงของ visual loss ได้ 17%

อย่างไรก็ตามแม้ว่าการศึกษานี้ไม่พบการเกิดมะเร็งในผู้ร่วมการศึกษา แต่พบว่าการได้รับ Beta carotene เพิ่มความเสี่ยงการเกิดมะเร็ง มีการศึกษาถึงคนที่ได้รับ Beta carotene ขนาดเดียวกันพบว่าเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปอดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น สูบบุหรี่, คนที่ทำงานเกี่ยวข้องกับแร่ Asbestos[16] ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ รวมถึงผู้ที่เลิกบุหรี่แล้วด้วย

ขนาดยาใน AREDS formula ประชากรทั่วไปไม่สามารถได้รับเพียงพอจากการรับประทานอาหาร เนื่องจากใช้ antioxidant ในขนาดสูงเช่น vitamin C (500 mg/day), vitamin E 400 IU/day, Zinc 80 mg/day ซึ่งขนาดเท่ากับ 5 เท่า, 13 เท่าและ 5 เท่าของการบริโภคต่อวันในประชากรทั่วไป ตามลำดับ[14]

Lutein and Zeaxanthin

Lutein และ Zeaxanthin (isomer ของ Lutein) เป็นสารประเภทแคโรทีนอยด์ (Carotenoid) ซึ่งเป็นรงควัตถุสีเหลือง ซึ่งมีเพียงสาร 2 ชนิดนี้เท่านั้นในกลุ่ม Carotenoid ที่พบในจุดรับภาพของลูกตา พบมากในผักผลไม้ เช่น ผักขม ข้าวโพด ไข่แดง และไม้ดอกตระกูลดาวเรือง เชื่อว่าน่าจะช่วยปกป้องเซลล์ของจอตาไม่ให้ถูกทำลายโดยการลดอนุมูลอิสระและกรองแสงสีน้ำเงินที่จะทำลายดวงตา[13]

The Lutein Antioxidant Supplementation Trial (LAST) [8] ศึกษาการให้ Lutein ในผู้ป่วย Atrophic/Dry AMD จำนวน 90 คน โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 ให้ยา Lutein 10 mg/วัน กลุ่มที่ 2 ให้ยา Lutein 10 mg/วัน ร่วมกับ high doses of antioxidants, vitamins และ minerals กลุ่มที่ 3 placebo group โดยติดตามผู้ป่วย 1 ปี พบว่าในกลุ่มที่ 1 และ 2 มีการเพิ่มขึ้นของ macular pigment optical density (MPOD) 36% และ 43% ตามลำดับ เปรียบเทียบกับ placebo group คือมีการลดลงของ MPOD เล็กน้อย นอกจากนี้พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ visual function ของทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ

Carotenoids and Antioxidants in Age-Related Maculopathy Italian Study (CARMIS)[7] ศึกษาในผู้ป่วย non-advanced AMD (AREDS category 3) 15 คนได้รับยาที่มี Carotenoid + vitamin C (180 mg), vitamin E (30 mg), Zinc (22.5 mg), Copper (1 mg), Lutein (10 mg), Zeaxanthin (1 mg), และ Astaxanthin (4 mg) เป็นเวลา 12 เดือน พบว่า multifocal electroretinogram (mfERG) ที่ central retina (0-5°) ดีขึ้น ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่ more peripheral retina (5-20°)

Associations Between Intermediate Age-Related Macular Degeneration and Lutein and Zeaxanthin in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS)[6] เป็น observational study

พบว่าการบริโภคอาหารที่มี Lutein ร่วมกับ Zeaxanthin ในปริมาณสูง อาจจะป้องกันการเกิด intermediate AMD ในผู้หญิงที่อายุน้อยกว่า 75 ปี แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยสรุปคือ Lutein และ Zeaxanthin อาจจะมีประโยชน์ในการป้องกันการเกิด Dry AMD และทำให้โรคดีขึ้นได้ และการบริโภคอาหารก็สามารถได้รับ Lutein และ Zeaxanthin ในปริมาณสูงได้ เช่น ผักโขม ½ ถ้วย หรือข้าวโพดหวาน 1 ถ้วย ได้ Lutein 6 mg[14] โดยชาวอเมริกันบริโภค Lutein เฉลี่ย 1.3 mg/day[15] แต่ผลข้างเคียงจากการได้รับ Lutein ในระยะยาวยังไม่ทราบแน่ชัด

Omega-3

Dietary Omega-3 Fatty Acid and Fish Intake in the Primary Prevention of Age-Related

Macular Degeneration เป็น meta-analysis[6] ศึกษาใน 88,974 คน พบว่าการกินอาหารที่มี Omega-3 fatty acids ในปริมาณสูงลดความเสี่ยงการเป็น late AMD ได้ 38% และในคนที่กินปลาที่มี Omega-3 สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ก็สามารถลดความเสี่ยงการเกิดทั้ง early และ late AMD

AREDS Report No. 23[9] แนะนำให้รับประทาน Omega-3 fatty acid เนื่องจากสามารถลดการดำเนินโรคจาก bilateral drusen ไปเป็น central geographic atrophy ได้

The Taurine, Omega-3 Fatty Acids, Zinc, Antioxidant, Lutein (TOZAL study)[2] ศึกษาการให้ antioxidant ร่วมกับ Omega-3 ในผู้ป่วย atrophic AMD. ที่ 6 เดือน พบว่า best corrected visual acuity (BCVA) คงที่หรือดีขึ้น 76% โดยเฉลี่ยแล้ว BCVA ดีขึ้น 0.0541 logMAR หรือครึ่งแถว Snellen chart การศึกษานี้ศึกษาเพียง 6 เดือน ซึ่งถ้าใช้เวลาในการศึกษานานกว่านี้น่าจะได้ประโยชน์มากยิ่งขึ้น

โดยสรุป คือ Omega-3 ช่วยลดความเสี่ยงการเป็น AMD และลดการ progression ของโรคได้

Visual cycle inhibitor[18]

ปัจจุบันกำลังที่เป็นที่น่าสนใจ แต่ยังอยู่ระหว่างการศึกษา จุดประสงค์เพื่อลดการสะสมของของเสียที่มาจาก vitamin A metabolism ที่มีผลในการทำลาย retinal pigment epithelium (RPE)

ACU-4429 ยับยั้งเอนไซม์ Isomerase ที่ใช้ในการเปลี่ยน Transretinol ไปเป็น Rhodopsin ใน RPE จึงสามารถชะลอ Visual cycle ใน rod receptors และทำให้ของเสียที่มีพิษต่อ RPE เช่น Lipofuscin และ A2E ลดลง Phase I trial พบว่าการให้ oral ACU-4429 ปลอดภัยในอาสาสมัครที่สุขภาพแข็งแรง ส่วน Phase II อยู่ระหว่างการศึกษาซึ่งเป็นงานวิจัยของ The ENVISION (Evaluating a Novel VISION treatment for AMD Clarity Trial) ศึกษา efficacy และ safety ในการให้ ACU-4429 ในผู้ป่วย Geographic atrophy

Fenretinide คือ synthetic retinoid derivative เพื่อไปแข่งขันกับ retinol ที่มีอยู่ในเลือดโดยการแย่งจับกับ retinol-binding protein และถูกขับออกทางไต จึงทำให้การสะสมของ retinol ใน RPE ลดลง

Phase II trial การให้ oral Fenretinide ในผู้ป่วย geographic atrophy โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ Fenretinide 100 mg, 300 mg และ placebo ผลการศึกษาพบว่ามีการลดลงของ retinol-binding protein และสัมพันธ์กับการขยายขนาดของ Geographic atrophy โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ 300 mg มีการขยายขนาดของ Geographic atrophy น้อยกว่าในกลุ่ม 100 mg และ placebo และยังสามารถลดการกลายเป็น wet AMD ได้หลังจากตรวจติดตามผู้ป่วย 24 เดือน การเกิด CNV ในกลุ่ม 100 mg, 300 mg, placebo คือ 13.5%, 13.8%, 22% ตามลำดับ ปัจจุบันกำลังศึกษาใน Phase III

Neuroprotection

Ciliary neurotrophic factor (CNTF)[19] ทำให้ photoreceptor cell death ลดลงจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มี retinal degeneration สาร CNTF อยู่ในกลุ่ม IL-6 cytokine family ซึ่งพบว่ามีผลทำให้การตายและสูญเสียหน้าที่ของเซลล์ช้าลง ทั้งใน Retinitis pigmentosa และ neurodegenerative diseases อื่นๆ มีการทดลองของ Neurotech โดยใช้ encapsulated cell implant ซึ่งสามารถหลั่งสาร CNTF ใน vitreous cavity โดยใช้ชื่อว่า NT-501 มีความยาว 5 mm ประกอบด้วยยีน RPE cell ของมนุษย์สามารถสร้าง CNTF ได้ด้วยอัตราคงที่ และวัสดุข้างนอกมีคุณสมบัติ semipermeable membrane โดยมีรูเล็กๆเพื่อให้ CNTF ซึมผ่านเข้าใน vitreous ได้ ใน Phase II study ศึกษาการใช้ NT-501 ในผู้ป่วย geographic atrophy พบว่าทำให้การมองเห็นคงที่หรือลดลงน้อยกว่า 3 แถวของ Snellen chart ใน 1 ปี 96.3% ในกลุ่ม high dose เทียบกับ 75% ในกลุ่ม low dose และ placebo group ($p<0.078$) และมี retinal thickness เพิ่มขึ้นในกลุ่ม high dose อย่างมีนัยสำคัญ

Suppressing Inflammation

Complement pathway เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเกิด AMD[20] พบว่า complement factor H, complement component 3 เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด AMD และตรวจพบ complement component 5 ร่วมกับ terminal membrane attack complex, C5b-9 อยู่ภายใน drusen

POT-4[18] เป็น compastatin derivative ทำหน้าที่ยับยั้ง complement component 3 ไม่ให้เปลี่ยนไปเป็น C3a และ C3b ซึ่งทำให้เกิดการสร้าง terminal membrane attack complex ยา POT-4 เป็น intravitreal gel ทำให้สามารถอยู่ใน vitreous ได้นานมากขึ้น ความถี่ในการฉีดจึงน้อยลง การศึกษาใน Phase I เสร็จสมบูรณ์แล้วพบว่าปลอดภัยในการใช้ แต่ยังอยู่ระหว่างการศึกษาใน Phase II

Eculizumab[18] เป็นยาที่ FDA-approved สำหรับการรักษา paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Eculizumab คือ humanized IgG antibody บริหารยาผ่านทางการฉีดยาเข้าสู่กระแสเลือด มีฤทธิ์ในการต่อต้าน complement component 5 ปัจจุบันอยู่ระหว่างการศึกษาใน Phase II ในการรักษา dry AMD

Iluvien implant[18] ซึ่งเป็น nonbioerodible polyimide tube บรรจุ 180 µg ของ corticosteroid fluocinolone acetonide การฝังทำโดยใช้เข็มเบอร์ 25 จึงไม่จำเป็นต้องเย็บแผล ปัจจุบันยังอยู่ระหว่างการศึกษาใน Phase II โดยเปรียบเทียบผลของขนาดยาต่างๆ และ placebo group ในผู้ป่วย Geographic atrophy

บทสรุป

การรักษาในปัจจุบันยังอ้างอิงตาม ARED study โดยการใช้ AREDS formula ยังมียาอื่นอีกมาก ซึ่งพัฒนาตามกลไกการเกิดโรค แต่ยังมีการศึกษาที่ยังไม่ชัดเจนหรือกำลังอยู่ระหว่างการศึกษา

References:

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. Arch Ophthalmol. 2007;125(9):1225-1232.
2. Cangemi FE. TOZAL Study: an open case control study of an oral antioxidant and omega-3 supplement for dry AMD. BMC Ophthalmol. 2007;7:3.
3. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. Arch Ophthalmol. 2008;126(6): 826-833.
4. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122(4):564-572.
5. Johnson EJ, Schaefer EJ. Potential role of dietary n-3 fatty acids in the prevention of dementia and macular degeneration. Am J Clin Nutr. 2006;83 (6 Suppl):1494S-1498S.
6. Moeller SM, Parekh N, Tinker L, et al; CAREDS Research Study Group. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative. Arch Ophthalmol. 2006;124(8):1151-1162.

7. Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, Varano M, Saviano S, Piermarocchi S; CARMIS Study Group. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electrortinogram modifications after 1 year. Ophthalmology. 2008;115(2):324-333.
8. Richer S, Stiles W, Statkute L, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). Optometry. 2004; 75(4):216-230.
9. SanGiovanni JP, Chew EY, Agrón E, et al; Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. Arch Ophthalmol. 2008;126(9):1274-1279.
10. Clemons TE, Kurinij N, Sperduto RD, AREDS Research Group. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high dose antioxidants and zinc in AREDS, Report No 13. Arch Ophthalmol 2004;122:716–26.
11. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol. 2006;124(7): 995-1001.
12. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2001;119(8):1191-1199.
13. Snodderly DM. Evidence for protection against age related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. Am J Clin Nutr 1995;62:1448S–61S.
14. Jones, A. A. (2007). "Age related macular degeneration Should your patients be taking additional supplements?" Australian Family Physician Vol., No., 36(12):1026-1028.
15. Mares-Perlman JA, Millen AE, Klein R, et al. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and theory relation to age related maculopathy in the Third Nation Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 2001;153:424–32.
16. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;334:1150–5.
Ronald Klein, M. D., M.P.H. (2011). "study evaluates prevalence of age-relaed macular degeneration in United states." Archives of opthalmology 129(1):75-80.
17. Ronald Klein, M. D., M.P.H. (2011). "study evaluates prevalence of age-relaed macular degeneration in United states." Archives of Opthalmology 129(1):75-80.
18. Mata NL, Vogel R. Pharmacologic treatment of atrophic age-re-lated macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol 2010;21:190-6.
19. Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:6241-5.
20. Charbel Issa P, Chong NV, Scholl HP. The significance of the complement system for the pathogenesis of age-related macular degeneration-current evidence and translation into clinical application. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2011;249:163-74.