

(29)

Lecz i wydłużaj – efektywna strategia leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Treat and Extend – an Effective Strategy for Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration

Joanna Dolar-Szczasny, Anna Święch

Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciąła Szklстого Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz

Abstrakt: Artykuł omawia znaczenie różnych schematów stosowania iniekcji doszklstkowych leków skierowanych przeciwko naczyniowemu czynnikowi wzrostu śródbłnka w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Po uzyskaniu wyników z badań klinicznych dotyczących terapii skierowanej przeciwko naczyniowemu czynnikowi wzrostu śródbłnka, w praktyce stosowano schemat stały podawania leku lub tryb podawania pro re nata (w razie potrzeby). Ostatnio wprowadzono także schemat Treat-and-Extend (leczyć i wydłużać) mający na celu optymalizację strategii terapii wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki. Treat-and-Extend polega na kontrolowanym wydłużaniu przerw między iniekcjami i został powszechnie zaakceptowany ze względu na zmniejszenie liczby wymaganych wizyt kontrolnych i efektywność leczenia. Badania kliniczne z zastosowaniem takiego schematu leczenia pokazują, że mniej obciąża on pracę ośrodków klinicznych i daje dobre rezultaty. Rozwój różnych modyfikacji trybów podawania leku jest odpowiedzią na dostosowywanie terapii do realnych warunków, zarówno jeśli chodzi o zasoby ludzkie, ograniczenia techniczne, jak i możliwości finansowe. Modyfikacje schematów podawania leku mają na celu optymalizację liczby iniekcji, zminimalizowanie liczby wizyt monitorujących i łatwe zaplanowanie leczenia. Schemat Treat-and-Extend spełnia te kryteria jednocześnie gwarantując dobre wyniki funkcjonalne.

Słowa kluczowe: zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, naczyniowy czynnik wzrostu śródbłnka, iniekcja doszklstkowa, aflibercept, bevaciumab, ranibizumab.

Abstract: This paper discusses the validity of different dosing regimens with anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. After the initial trials of anti-vascular endothelial growth factor therapy, the variable dosing regimens such as continuous fixed dosing and pro re nata were implemented. Treat-and-Extend, a recently introduced regimen, aimed to optimize the anti-vascular endothelial growth factor treatment strategy for neovascular age-related macular degeneration. The Treat-and-Extend scheme uses an extending interval approach and has become widely approved for the minimized number of control visits required and its effectiveness. Studies investigating the Treat-and-Extend strategy also showed that this could allow for reduction of clinical burden and good outcomes, thus meeting the real-life requirements. This progressive development of variable dosing regimens is a response to the real-life circumstances of limited human, technical, and financial resources. This includes optimization of the number of injections, a minimal number of monitoring visits, and ease of planning ahead. The Treat-and-Extend regimen achieves this goal with good functional results.

Key words: age-related macular degeneration, vascular endothelial growth factor, intravitreal injection, aflibercept, bevacizumab, ranibizumab.

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą/ The authors declare no conflict of interest

Terapia wysiękowej postaci zwyrodnienia siatkówki związanego z wiekiem (ang. Age-related Macular Degeneration – AMD), polegająca na doszklstkowym podawaniu inhibitorów przeciw czynnikowi wzrostu śródbłnka naczyniowego (ang. anty – Vascular Endothelial Growth Factor – anty-VEGF) jest aktualnie złotym standardem w leczeniu tego schorzenia.

Wraz z upływem lat schematy terapii anty-VEGF podlegają zmianom, polegającym na wypracowaniu optymalnie a jednocześnie indywidualnie zaplanowanego leczenia. Obecnie stosowane są trzy leki podawane doszklstkowo, poniżej przedstawiamy zalecenia rejestracyjne dotyczące częstotliwości

stosowania iniekcji w oparciu o wyniki badań klinicznych w wysiękowej postaci AMD.

Ranibizumab (Lucentis) zaczęto stosować na świecie w 2005 roku, od 2007 roku jest także dostępny w Polsce. Jednorazowa dawka tego leku wynosi 0,5 mg. W oparciu o badania ANCHOR i MARINA, przeprowadzone jeszcze przed rejestracją leku, zalecono podawanie Lucentisu w odstępach comiesięcznych. Skutkowało to poprawą ostrości wzroku u 30% chorych, a u 90% uzyskiwano stabilizację w okresie 2 lat regularnego leczenia.

Aflibercept (Eylea) stosowany jest w leczeniu wysiękowej postaci AMD na świecie od 2011 roku, w Polsce od 2013 roku.

Jednorazowa dawka tego leku wynosi 2 mg. Zalecony schemat leczenia preparatem Eylea, oparty na wynikach badań View 1 i View 2, obejmuje początkowo 3 dawki podawane w odstępach comiesięcznych, po czym leczenie jest kontynuowane w odstępach dwumiesięcznych.

Bevacizumab (Avastin) od co najmniej 2005 roku jest stosowany w okulistyce *off-label* i w związku z tym brakuje wytycznych co do schematu leczenia tym preparatem. Jednorazowa dawka leku podawanego dożylnie wynosi 1,25 mg. W 2011 roku opublikowano wyniki badania CATT, na podstawie których stwierdzono, że leczenie Avastinem nie było mniej skuteczne od leczenia Lucentisem w okresie rocznej comiesięcznej terapii.

Leczenie inhibitorami VEGF może odbywać się według różnych schematów.

1. **Szywny**, polegający na regularnych, zaplanowanych iniekcjach w odstępach miesięcznych lub dwumiesięcznych. Schemat ten opiera się na wynikach wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych. Zalecane w szywnym schemacie iniekcje podawane są niezależnie od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku Ranibizumabu, który już od ponad 15 lat jest stosowany w leczeniu AMD, codzienna praktyka pokazała, że zalecany w przedrejestracyjnych badaniach leku schemat comiesięcznych iniekcji, generuje bardzo duże koszty i w rzeczywistości średnia liczba podań Lucentisu w pierwszym roku leczenia wynosiła średnio ok. 5: w badaniu Mont Blanc - 5,1, w badaniu Sustain - 5,6, a w badaniu PRONTO 6,6.

Szywny schemat leczenia może powodować nadmierne, nie zawsze konieczne podawanie iniekcji. To generuje znaczne koszty, jest uciążliwe dla chorych i ich rodzin, a częste iniekcje dożylnie zwiększają ryzyko potencjalnych powikłań. W związku z powyższym, codzienna praktyka okulistów zajmujących się chorymi z AMD przyczyniła się do wypracowania innych schematów.

2. **Pro re nata** (w razie potrzeby, PRN) gdzie iniekcje podawane są w zależności od potrzeby. Uważa się, że korzystne efekty leczenia uzyskiwane są wtedy, gdy po początkowych 3 comiesięcznych podaniach inhibitorów VEGF, chory jest kontrolowany co miesiąc i iniekcja podawana jest wtedy, gdy na podstawie badania kontrolnego stwierdza się zmiany morfologiczne siatkówki lub/ i pogorszenie ostrości widzenia, świadczące o aktywności procesu chorobowego. Terapia taka jest lepiej dostosowana do pacjenta i nie powoduje nadmiernego leczenia. Posiada ona jednak pewne wady, wśród których na pierwszym miejscu wymieniana jest uciążliwość związana z koniecznością comiesięcznych wizyt kontrolnych oraz ryzyko niedostatecznego leczenia. W badaniach VIEW dotyczących leczenia za pomocą afliberceptu, w pierwszym roku leczenia stosowano szywny schemat, natomiast w drugim roku iniekcje podawano według PRN.

3. **„Treat and extend”** (lecz i wydłużaj, T&E), gdy stopniowo wydłużany jest okres pomiędzy kolejnymi zaplanowanymi iniekcjami. Jest to schemat indywidualnie dostosowany dla danego pacjenta i zwykle jest zalecany w późniejszym okresie leczenia, po wcześniejszej, odpowiednio intensywnej terapii. Schemat ten umożliwia utrzymanie długoterminowej kontroli nad stanem chorego przy jednoczesnym

ograniczeniu liczby wizyt oraz podawanych iniekcji. Ponadto w tym schemacie nie istnieje ryzyko nadmiernego leczenia, niektórzy mogą natomiast poddawać w wątpliwość czy liczba podawanych iniekcji jest dostateczna. Terminy kolejnych iniekcji są z góry zaplanowane, więc mniejsza jest częstotliwość wizyt chorego u specjalisty. Wydaje się, że schemat „treat and extend” stanowi pewnego rodzaju kompromis pomiędzy dwoma poprzednimi, gdyż pozwala on na utrzymanie dobrych efektów przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby wizyt, badań diagnostycznych i iniekcji. Jest to obecnie najczęściej stosowany schemat leczenia wysiękowej postaci AMD na świecie.

Schematy terapii neowaskularnej postaci AMD antagonistami czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, możemy podzielić na dwa rodzaje:

- **Schematy proaktywne**, które po 3 comiesięcznych iniekcjach zakładają podanie iniekcji przed wystąpieniem objawów aktywności choroby, wyprzedzające pojawienie się płynu śródsiatkówkowego i podsiatkówkowego, czyli schemat stały i T&E
- **Schematy reaktywne**, które po podaniu fazy nasycającej, zakładają leczenie wtedy, gdy wystąpią określone kryteria aktywności choroby – czyli schemat PRN. Aktywność choroby definiowana jest jako obecność płynu w obrazie optycznej koherentnej tomografii (ang. Optical Coherence Tomography – OCT), nowy lub przetrwały krwotok, spadek ostrości wzroku w porównaniu do poprzedniej oceny, przeciek lub powiększenie powierzchni zmiany w angiografii fluoresceinowej.

Ocena skuteczności różnych schematów terapii anty-VEGF w oparciu o badania kliniczne

W badaniach rejestracyjnych ANCHOR i MARINA wykazano, że comiesięczne podawanie ranibizumabu (w schemacie stałym) wiązało się ze znaczącą poprawą ostrości wzroku w 1 roku leczenia (11,3 litery ETDRS w ANCHOR, 7,2 litery w MARINA) (1, 2), ale pacjenci zobowiązani byli do comiesięcznych wizyt.

Aby zmniejszyć obciążenie związane z leczeniem, czyli zwiększyć komfort pacjentów i lekarzy prowadzących, a także aby obniżyć koszty związane z terapią, poszukiwano takich schematów leczenia, które umożliwiałyby rzadsze podawanie leku oraz rzadsze wizyty kontrolne.

W badaniu PIER, po podaniu 3 comiesięcznych iniekcji ranibizumabu pacjenci otrzymywali leczenie raz na 3 miesiące, po fazie nasycającej i osiągnęli średnią poprawę +4,3 litery ETDRS, natomiast rezultat wyniósł -0,2 litery ETDRS w 12-tym miesiącu terapii, co pozwala na stwierdzenie, że cokwartalne podawanie ranibizumabu dawało wyniki gorsze od tych, z badań rejestracyjnych (3).

Próbowano zatem konstruować badania oparte na leczeniu według schematu PRN, a więc iniekcje podawane były przy stwierdzeniu aktywności choroby, natomiast wizyty kontrolne odbywały się co miesiąc.

W badaniu PRONTO ostrość wzroku pacjentów z neowaskularną postacią zwyrodnienia siatkówki związanej z wiekiem (ang. neovascular Age-related Macular Degeneration – nAMD) leczeni ranibizumabem (n=41) w PRN, odbywających wizyty

kontrolne co miesiąc, w 24 miesiącu (n=37) poprawiła się średnio o 11.1 litery, otrzymując średnio 9,9 iniekcji (4). Efektywność schematu PRN potwierdziły także takie badania kliniczne jak CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) (średnio +6,8 litery w pierwszym roku leczenia, średnia iniekcji ranibizumabu – 6.9) (5), czy HARBOR (średnio +7,9 litery w drugim roku leczenia; średnia iniekcji -13,3) (6).

Udowodniono, że przy ściśle ustalonych kryteriach reiniekcji można stosować mniejszą liczbę iniekcji, nie tracąc przy tym na skuteczności leczenia anti-VEGF, natomiast nadal pozostawał problem comiesięcznych wizyt kontrolnych, służących do oceny aktywności choroby.

Kolejne badania dotyczyły afliberceptu (VIEW, n=2419) (7, 8). Badania 3 fazy tego leku miały na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu stosowanego w schemacie stałym: raz na miesiąc oraz raz na 2 miesiące (po wstępnym podaniu 3 comiesięcznych iniekcji) w porównaniu do ranibizumabu stosowanego co miesiąc. Stwierdzono, że aflibercept podawany raz na 2 miesiące (po podaniu 3 comiesięcznych iniekcji) daje rezultaty funkcjonalne i anatomiczne podobne do tych, które uzyskuje się przy comiesięcznej terapii ranibizumabem, czyli możliwa jest redukcja liczby iniekcji bez konieczności odbywania comiesięcznych wizyt kontrolnych (liczba iniekcji w 52 tygodniu: 7,5 afliberceptu vs 12,3 ranibizumabu).

W drugim roku badań VIEW wprowadzono leczenie według zmodyfikowanego schematu kwartalnego (zmodyfikowany PRN), a więc podawanie iniekcji w razie aktywności choroby (komponenta reaktywna) ale nie później niż co 12 tygodni (komponenta proaktywna). Pod koniec drugiego roku badań VIEW 48% pacjentów w terapii afliberceptem leczonych było w interwale 12-tygodniowym. W porównaniu z wynikami z pierwszego roku, w którym wszyscy pacjenci niezależnie od ramienia w badaniu, leczeni byli w schemacie stałym, odnotowano nieznaczny spadek w wynikach ostrości wzroku. Richard i wsp. w analizie post hoc badań VIEW wykazali, że po zakończeniu 52 tygodnia badań VIEW, po przejściu na leczenie w zmodyfikowanym systemie PRN około 20% pacjentów utraciło co najmniej 5 liter ETDRS. Ci pacjenci, którzy spełniali kryteria reiniekcji (utrata 5 liter ETDRS) w pierwszym kwartale stosowania zmodyfikowanego PRN, już nigdy nie odzyskali utraconych liter, a ich średni wynik na koniec badania to utrata od 4.4 do 5.8 liter i to wyniki tych osób odpowiadały głównie za odnotowane spadki w wynikach ostrości wzroku. Co ciekawe, do 52 tygodnia terapii w schemacie stałym ich wyniki nie różniły się od rezultatów leczenia pozostałych pacjentów (9).

Aby ograniczyć liczbę wizyt kontrolnych, spróbowano również zbadać skuteczność schematu T&E. Według Gupta i wsp. (10) o schemacie tym po raz pierwszy wspominał Bailey Freund w 2006 roku, następnie został on zaadaptowany przez innych badaczy. Strategia ta jest zindywidualizowana podobnie jak PRN, ale przy tym nadal proaktywna (zapobiegająca nawrotom choroby), stanowiąca pewnego rodzaju konsensus pomiędzy schematem stałym a PRN. Lek jest podawany na każdej zaplanowanej wizycie, niezależnie od stanu czynnościowego i anatomicznego danego pacjenta, natomiast interwał pomiędzy iniekcjami jest wydłużany lub skracany (w dotychczasowych badaniach o 2 tygodnie – ranibizumab lub o 2 lub 4 tygodnie – aflibercept) w zależności od oceny czynnościowej i anatomo-

micznej do maksymalnie 12 tygodni (ranibizumab) lub 16 tygodni (aflibercept) i minimalnie skracany do 4 tygodni. Celem tej strategii jest znalezienie indywidualnego interwału pomiędzy iniekcjami dla danego pacjenta, który będzie interwałem wolnym od wznowy aktywności choroby, w konsekwencji iniekcje będą podawane na 2 lub 4 tygodnie przed pojawieniem się aktywności choroby (11).

Przykładowy opis schematu T&E pacjenta leczonego afliberceptem:

Rozpoczynając leczenie pacjenta z nAMD w 1 roku terapii podajemy 3 comiesięczne iniekcje, a następnie planujemy wizytę za 8 tygodni. Pacjent w czasie tej wizyty otrzymuje iniekcję i jeśli nie stwierdza się aktywności choroby (ocena obrazu spektralnej optycznej koherentnej tomografii – S-OCT, badanie ostrości wzroku – ang. visual acuity – VA) kolejną wizytę planujemy za 10 tygodni. W czasie wizyty pacjent otrzymuje iniekcję, jeśli nie stwierdza się aktywności choroby (ocena obrazu S-OCT, badanie ostrości wzroku) planujemy wizytę za 12 tygodni. Pacjent otrzymuje wtedy iniekcję, a jeśli na tej wizycie stwierdzamy aktywność choroby w S-OCT i/ lub pogorszenie ostrości wzroku, kolejną planujemy za 10 tygodni (skracamy interwał o 2 tygodnie). Prawdopodobnie dla tego pacjenta interwałem „wolnym” od płynu będzie okres 10 tygodni, podając mu iniekcje na każdej wizycie, co 10 tygodni, wyprzedzamy aktywność jego choroby o 2 tygodnie i mamy na ten czas ustalony schemat leczenia, indywidualny dla tego pacjenta.

Schematem T&E zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych (CHPL) możemy leczyć pacjentów z nAMD już w pierwszym roku terapii zarówno ranibizumabem jak i afliberceptem (zmiana w CHPL, w sierpniu 2018 roku, dopuszczająca leczenie pacjentów z nAMD w pierwszym roku terapii zarówno w schemacie stałym jak i w T&E).

Powyższy schemat analizowano w badaniach: LUCAS, CANTREAT, TREX oraz TREND (12–15), w których stosowano ranibizumab oraz PLANET (16), w którym leczono afliberceptem. Wyniki badań oraz liczbę ordynowanych w nich iniekcji podano w tabeli I.

Jak widać po liczbie iniekcji przedstawionych w tabeli I, z założenia lecząc w schemacie T&E, ich ilość w pierwszym roku leczenia nie będzie specjalnie różna od schematu stałego (średnio ok. 7 dla afliberceptu i nawet do 10 dla ranibizumabu), natomiast umożliwi wstępną indywidualizację terapii. W kolejnych latach leczenia zarówno liczba iniekcji jak i wizyt kontrolnych może być znacząco mniejsza, tym samym terapia powinna być mniej uciążliwa z logistycznego punktu widzenia.

Pomimo, że porównania badań powinny być ostrożnie interpretowane, ze względu na różnice w kryteriach wydłużania/skracania odstępów pomiędzy iniekcjami oraz różną charakterystykę wyjściową pacjentów z nAMD, patrząc na raportowaną w badaniach nad schematem T&E ilość iniekcji (tab.I) można stwierdzić, że liczba iniekcji potrzebna do efektywnego leczenia w badaniach z afliberceptem jest stosunkowo mniejsza.

Badania Real Life

Użyteczność oraz skuteczność wymienionych schematów: stałego, PRN oraz T&E zweryfikowały doniesienia z codziennej praktyki klinicznej (badania real life evidence, RLE).

W 2016 roku Chong w swojej metaanalizie przedstawił wyniki 20 badań pacjentów z nAMD z codziennej praktyki klinicznej, którzy ukończyli 12 miesięczny okres leczenia ranibizumabem. Średnia poprawa ostrości wzroku pacjentów wyniosła +2,9 litery ETDRS, przy zastosowaniu średniej ilości 5.5 iniekcji w schemacie PRN. Wnioski są takie, że wyniki pacjentów w badaniach real-life, w których stosowano ranibizumab w PRN są gorsze, niż te uzyskiwane w randomizowanych badaniach klinicznych w schemacie stałym, czy PRN. Jako powody autor wskazuje fakt, iż pacjenci otrzymali zbyt małą liczbę iniekcji, oraz że schemat PRN jest bardzo trudny do zaimplementowania w codziennej praktyce klinicznej, gdyż wymaga comiesięcznego monitorowania choroby oraz dość ostrych kryteriów reiniekcji. Jako powód suboptymalnych wyników Chong wskazuje również naturę schematu, w którym oczekuje się na symptomy choroby i dopiero przy ich obecności stosuje leczenie, a więc nawracająca obecność płynu może powodować progresję choroby (17).

Suboptymalne wyniki leczenia ranibizumabem w PRN obserwować można między innymi w takich badaniach real life jak AURA (18), UK EMR (19), analizie retrospektywnej Silva i wsp. (20), LUMIERE (21), WAVE (22) czy analizie Gabai i wsp. (23).

Obecnie posiadamy również badania z codziennej praktyki klinicznej stosowania afliberceptu, w których lek ten podawano w schemacie stałym lub T&E.

W opublikowanych badaniach z wielu ośrodków (19, 24–26) wynika, że pacjenci, którzy ukończyli pierwszy rok terapii afliberceptem w schemacie stałym lub T&E zyskują poprawę wynoszącą średnio co najmniej 5 liter ETDRS, otrzymując średnio około 7 iniekcji, a więc wyniki są porównywalne z rezultatami badań VIEW (6).

Wiadomo, że liczba podanych iniekcji ma wpływ na rezultaty terapii, ale wygląda na to, że również strategia w jakiej pacjent jest leczony nie pozostaje bez znaczenia.

Lanzetta stwierdza, że w każdej chorobie zezwalanie na reaktywację lub niekontrolowaną progresję prowadzi zazwyczaj do konsekwencji w postaci pogorszenia, progresji objawów subklinicznych. Zmiany mogą być niewielkie, ale jeśli nastąpi ich kumulacja, to może mieć znaczące konsekwencje, jak to jest np. u pacjentów z hemofilią typu A i ze stwardnieniem rozsianym. Dlatego dobrą praktyką jest unikanie epizodów pogorszenia, tym samym wyprzedzanie choroby poprzez proaktywne leczenie, w którym terapię administruje się, aby zminimalizować ryzyko wznowy, zamiast leczenia podawanego dopiero w odpowiedzi na chorobę (27).

Jaki zatem schemat wybrać, aby efektywnie leczyć pacjenta z nAMD?

Członkowie Vision Academy (światowa grupa ekspertów w dziedzinie okulistyki, która za cel stawia sobie identyfikowanie oraz adresowanie nie rozpoznanych dotychczas potrzeb w tej dziedzinie), w maju 2017 roku opublikowali pracę, w której określono cechy idealnego schematu stosowania leków z grupy anti-VEGF w terapii chorób siatkówki. Powinien on być: efektywny, proaktywny, zindywidualizowany i wygodny (27).

Aby wszystkie te wymagania zostały spełnione, zaproponowano następujące zasady:

1. Maksymalizacja wyników poprawy ostrości wzroku i ich utrzymanie w kolejnych latach

2. Decyzja o momencie wznowienia terapii
 3. Dostosowywanie przerw w iniekcjach do potrzeb danego pacjenta
 4. Leczenie na każdej wizycie monitorującej
- Korzyści, jakie niesie za sobą taka strategia to:
- świadomość, że iniekcja zostanie podana i informacja kiedy to nastąpi wpływa pozytywnie zarówno na komfort psychiczny pacjenta, jak również na logistyczny aspekt terapii (np. dla członków jego rodziny)
 - zredukowanie częstotliwości wizyt kontrolnych i tym samym iniekcyjnych, zwłaszcza w przypadku dobrej reakcji na terapię anti-VEGF; każda wizyta w klinice powinna być wizytą, na której stosowane jest leczenie, w czasie której podejmowana jest decyzja kiedy nastąpi kontynuacja leczenia, a nie czy leczenie będzie kontynuowane (w oparciu o wyniki OCT i VA).
 - przestrzeganie schematu przez pacjenta, który jest lepiej poinformowany, co z kolei wpływa na efekty terapii
 - możliwość zaplanowania iniekcji na oddziale szpitalnym – redukcja problemów organizacyjnych związanych z wykonywaniem iniekcji anti-VEGF

a w efekcie: zwiększenie dostępności do tego leczenia

Dodatkowo koszty poniesione z tytułu wizyt kontrolnych oraz nieobecności w pracy opiekunów osób z wysiękową postacią AMD w niektórych krajach zostały w bardzo dokładny sposób obliczone. Oszacowano, że stosując schemat T&E w porównaniu do PRN pacjenci odbywają następującą liczbę wizyt kontrolnych: w pierwszym roku – 7.8 w T&E oraz 14 w PRN a w drugim roku leczenia – 5.68 w T&E oraz 9 w PRN. Lecząc w schemacie T&E wykazano znaczne obniżenie kosztów związanych nie tylko z redukcją wizyt kontrolnych, ale tym samym z nieobecnością w pracy osoby opiekującej się chorym (28).

W ostatnim czasie ukazało się kilka przeglądów i analiz, które dotyczą porównania efektywności i bezpieczeństwa stosowania schematu PRN versus T&E w leczeniu pacjentów z nAMD. W analizie Rufai i wsp. obejmującej 9 badań (748 oczu) pod uwagę wzięto wyniki leczenia ranibizumabem w schemacie T&E. Średnia poprawa VA wyniosła 8.92 litery, ze średnią 8.60 iniekcji w pierwszym roku terapii. Wyniki analizy sugerują, że terapia w schemacie T&E powoduje poprawę ostrości wzroku przewyższającą tę, uzyskiwaną w terapii PRN i jest ona porównywalnie skuteczna do comiesięcznych iniekcji (29). W przeglądzie autorstwa Okada i wsp. włączono 4 badania (n=940) dotyczące terapii nAMD ranibizumabem w schemacie T&E. Celem analizy było porównanie efektów leczenia comiesięcznego, w schemacie PRN oraz w schemacie T&E. Poprawa widzenia oraz grubości siatkówki były podobne pomiędzy schematem comiesięcznym a T&E ze średnią różnicą - 1.79 litery (95% [CI]: 3.70, 0.13) oraz 3.76 um (95% CI: -13.78, 21.30) na korzyść comiesięcznych iniekcji. Dla kontrastu – poprawa widzenia była większa w schemacie T&E w porównaniu do PRN (różnica +6.18 litery). Mniej iniekcji było wymaganych w schemacie T&E w porównaniu do schematu comiesięcznego (średnio o -1.6 i -6.9 iniekcji w 12 i 24 miesiącu). O 1.44 więcej iniekcji było wymaganych w schemacie T&E w porównaniu do PRN w 12 miesiącu, natomiast wymaganych było mniej wizyt kontrolnych. Autor konkluduje, że pomimo rosnącej preferencji dla schematu T&E dane porównujące strategię leczenia

Badanie	Średnia liczba iniekcji w 1 roku	BCVA w 1. roku	Średnia liczba iniekcji w 2. roku	BCVA w 2. roku	Liczba iniekcji zbiorczo
LUCAS RNB(12)	8	8.2	8	6.6	16
LUCAS BVC(12)	8.9	7.9	9,2	7.4	18.2
CANTREAT(13)	9.2	8	BD	6.5	18.2
TREND(15)	8.7	6.2	-	-	-
TREX (14)	10.1	10.5	8.5 i 6.7 w 3 roku		18.6
PLANET*(16)	8 (schemat stały)	10.7	4.6	10.7	12.6

* badanie dotyczące pacjentów z PCV

Tab. I. Badania kliniczne, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii leków anti-VEGF w schemacie Treat and Extend.

Tab. I. Clinical trials presenting efficacy and safety of anti-VEGF therapy with Treat and Extend regimen.

„head to head” są ograniczone. Dostępne dowody sugerują, że w 12-miesięcznej terapii schemat T&E jest porównywalny do comiesięcznego schematu i lepszy od PRN w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu (30).

Aurell w swojej pracy z 2018 roku postawił sobie za cel wykorzystanie danych z codziennej praktyki klinicznej szpitali w Szwecji, aby porównać rezultaty leczenia oraz częstotliwość podawania iniekcji w 2 grupach oczu z nAMD, leczonych w PRN oraz w T&E w tych samych warunkach klinicznych. To retrospektywne badanie obserwacyjne, podczas którego wykorzystano dane z Swedish Macula Register, bazę danych OCT Database Imagenet, oraz dane pacjentów z elektronicznego systemu medycznego. Do badania włączono 443 oczu, 402 pacjentów wcześniej nie leczonych (PRN, 223 oczu; T&E, 220 oczu). Pacjentów leczono głównie ranibizumabem, podczas gdy terapia afliberceptem dotyczyła dużo mniejszej liczby oczu. Wyników nie stratyfikowano względem używanego leku. Dane z okresu 6 oraz 12 miesięcy terapii były dostępne dla 356 oczu (PRN, 176 oczu; T&E, 180 oczu). Wszyscy pacjenci otrzymali wstępnie 3 comiesięczne iniekcje. Średnia poprawa VA w 12 miesiącu była znacząco wyższa w grupie T&E w porównaniu z grupą PRN (5.2 vs 1.2 litery). Wielokrotna analiza regresji po dostosowaniu względem wyjściowych parametrów: czasu trwania objawów, wyjściowej VA, wyników OCT, liczby iniekcji, VA oka drugiego, wieku w czasie diagnozy, wskazała na silny związek pomiędzy leczeniem w T&E i poprawą VA. W omawianym badaniu wcześniej nieleczeni pacjenci z nAMD, w terapii anti-VEGF, w schemacie T&E doświadczyli znacząco większej poprawy VA w 12 miesiącu, w porównaniu z tymi pacjentami, którzy leczeni byli wg schematu PRN, otrzymali jednocześnie większą liczbę iniekcji – średnio 10.2 iniekcji w okresie 12 miesięcy (31).

Obecnie w Polsce, w Programie Lekowym, pacjent z nAMD, wcześniej nie leczony, który wkracza w pierwszy rok terapii, może być leczony w schemacie stałym afliberceptem (3 comiesięczne iniekcje a następnie iniekcje podawane raz na 2 miesiące) oraz ranibizumabem w schemacie PRN – iniekcje co miesiąc aż do czasu uzyskania stabilizacji choroby a następnie odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz częstotliwość wykonywania badań kontrolnych powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych. W kolejnych latach terapii w Programie Lekowym oba leki podaje się w schemacie PRN, z wizytami kontrolnymi nie rzadziej niż co 62 dni.

W sytuacji, gdy zwiększa się dostępność do leczenia anti-VEGF również pacjentów z innymi schorzeniami plamki (np. DME, RVO) należałoby rozważyć w tych przypadkach zastosowanie schematu T&E jako terapii indywidualnie i precyzyjnie zaplanowanej dla każdego pacjenta.

Piśmiennictwo:

1. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al.: *Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med. 2006; 355(14): 1432–1444.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al.: *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med. 2006; 355(14): 1419–1431.
3. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al.: *Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1*. Am J Ophthalmol. 2008; 145(2): 239–248.
4. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al.: *A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study*. Am J Ophthalmol. 2009; 148(1): 43–58.e1.
5. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, et al.: *Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results*. Ophthalmology. 2012; 119(7): 1388–1398.
6. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al.: *Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmology. 2014; 121(11): 2181–2192.
7. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al.: *Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies*. Ophthalmology. 2014; 121(1): 193–201.
8. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, et al.: *Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmology. 2013; 120(5): 1046–1056.

9. Richard G, Monés J, Wolf S, Korobelnik JF, Guymer R, Goldstein M, et al.: *Scheduled versus Pro Re Nata Dosing in the VIEW Trials*. *Ophthalmology*. 2015; 122(12): 2497–2503.
10. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD: *A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact*. *Ophthalmology*. 2010; 117(11): 2134–2140.
11. Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, Forsaa V, Berger LH, Kinge B, et al.: *Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol: Two-Year Results*. *Ophthalmology*. 2016; 123(1): 51–59.
12. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R: *Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol*. *Ophthalmology*. 2015; 122(1): 146–152.
13. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams RG, Rampakakis E, Scardino A, et al.: *Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Disease: One-Year Results of the Randomized Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab Study*. *Ophthalmology*. 2019; pii: S0161-6420(18)31779-2 [Epub ahead of print].
14. Wykoff CC, Ou WC, Croft DE, Payne JF, Brown DM, Clark WL, et al.: *Neovascular age-related macular degeneration management in the third year: final results from the TREX-AMD randomized trial*. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(4): 460–464.
15. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J, et al.: *Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study*. *Ophthalmology*. 2018; 125(1): 57–65.
16. Lee WK, Iida T, Ogura Y, Chen S-J, Wong TY, Mitchell P, et al.: *Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136(7): 786–793.
17. Chong V: *Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies*. *Eye Lond Engl*. 2016; 30(2): 270–286.
18. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z, et al.: [Retrospective investigation of anti-VEGF treatment reality and effectiveness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Germany: treatment reality of ranibizumab for neovascular AMD in Germany]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. 2015; 112(3): 246–254.
19. Lee AY, Lee CS, Egan CA, Bailey C, Johnston RL, Natha S, et al.: *UK AMD/DR EMR REPORT IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice*. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(12): 1683–1688.
20. Silva R, Goncalves C, Meireles A, Teixeira C, Rosa P, Monteiro-Grillo M, et al.: *A Retrospective Analysis of the Real-Life Utilization of Ranibizumab in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration from Portugal*. *Acta Med Port*. 2017; 30(6): 449–56.
21. Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourani A, Malbrel C, Queré S, et al.: *Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study*. *Retina Phila Pa*. 2013; 33(3): 474–481.
22. Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG: *Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study – a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany*. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2013; 91(6): 540–546.
23. Gabai A, Veritti D, Lanzetta P: *One-year outcome of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a thorough analysis in a real-world clinical setting*. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24(3): 396–401.
24. Epstein D, Amrén U: *near vision outcome in patients with age-related macular degeneration treated with aflibercept*. *Retina Phila Pa*. 2016; 36(9): 1773–1777.
25. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, et al.: *First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmology*. 2016; 123(2): 337–343.
26. Eleftheriadou M, Gemenetzi M, Lukic M, Sivaprasad S, Hykin PG, Hamilton RD, et al.: *Three-Year Outcomes of Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Clinical Setting*. *Ophthalmol Ther*. 2018; 7(2): 361–368.
27. Lanzetta P, Loewenstein A: *Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(7): 1259–1273.
28. Hanemoto T, Hikichi Y, Kikuchi N, Kozawa T: *The impact of different anti-vascular endothelial growth factor treatment regimens on reducing burden for caregivers and patients with wet age-related macular degeneration in a single-center real-world Japanese setting*. *PLoS ONE*. 2017; 12(12): e0189035.
29. Rufai SR, Almuhtaseb H, Paul RM, Stuart BL, Kendrick T, Lee H, et al.: *A systematic review to assess the „treat-and-extend” dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration using ranibizumab*. *Eye Lond Engl*. 2017; 31(9): 1337–1344.
30. Okada M, Kandasamy R, Chong EW, McGuinness M, Guymer RH: *The Treat-and-Extend Injection Regimen Versus Alternate Dosing Strategies in Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Am J Ophthalmol*. 2018; 192: 184–197.
31. Aurell S, Sjövall K, Paul A, Morén Å, Granstam E: *Better visual outcome at 1 year with anti-vascular endothelial growth factor treatment according to treat-and-extend compared with pro re nata in eyes with neovascular age-related macular degeneration*. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2018; doi: 10.1111/aos.13989. [Epub ahead of print].

Praca wpłynęła do Redakcji 08.04.2019 (KO-00205-2019)
Zakwalifikowano do druku 26.07.2019

Autor korespondencyjny (Corresponding author):

dr n. med. Joanna Dolar-Szczasny
Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciąła Szklatego Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie
Ul. Chmielna 1
20-079 Lublin
joannaszczasny@op.pl