

(37)

Efektywność i bezpieczeństwo leczenia wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem doszklistkowymi iniekcjami bevacizumabu w obserwacji 6-miesięcznej

Effectivity and safety of bevacizumab intravitreal injections for exudative age-related macular degeneration treatment – 6 months observations

Małgorzata Figurska

Z Kliniki Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Summary: **Purpose:** To evaluate 6 months follow-up data including the effect on vision and anatomic macular outcome in patients treated with intravitreal bevacizumab for exudative AMD. Bevacizumab is the humanized full-length antibody which was developed to be used to treat metastatic colon and breast cancer. Though not specifically developed for intraocular use, bevacizumab has demonstrated biologic activity akin to ranibizumab or pegaptanib in treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD). Intravitreal bevacizumab injections in every case are therapy off-label.

Material and methods: Twenty six patients with active, exudative AMD (classic form 20/26 and occult 6/26) received 1.25 mg intravitreal bevacizumab every six weeks (three doses). Ophthalmic evaluation included examination of visual acuity in decimal fraction, log MAR and number of ETDRS letters, ophthalmoscopy, optical coherence tomography and fluorescein angiography. Change in vision and central retinal thickness (CRT) from baseline was evaluated using Anova test.

Results: Mean log MAR vision pre-injections was 0.68, after the first injections really improved to 0.55, after the third injection was 0.49 and at 6 months was 0.50. 88% of patients (23/26) maintained improved or stable vision at six months. One case of macular haemorrhage occurred with significant vision decreased. Vision improved by 15 or more letters was observed in 30% patients (8/26). Mean central retinal thickness pre-injections was 299.23 μm , after the first injection really decreased to 299.23 μm , after the third injection was 282.26 μm , at 6 months was 293.23 μm . No adverse systemic events with one adverse ocular, were observed.

Conclusions: Intravitreal bevacizumab with the saturation phase is an effective and good tolerated treatment for wet AMD, resulting in improved vision and foveal anatomy at 6 months follow-up. There is small number of randomized, controlled trial with intravitreal bevacizumab and subsequent observation to formulate optimum scheme of bevacizumab therapy for wet AMD should be done.

Słowa kluczowe: wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. AMD), doszklistkowe iniekcje bevacizumabu, grubość centralnej siatkówki.

Key words: exudative form of age-related macular disease (AMD), intravitreal bevacizumab injections, central retinal thickness (CRT).

Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor – VEGF) uważa się obecnie za główny mediator angiogenezy w różnych okulistycznych schorzeniach, także w wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. age related macular degeneration – AMD). Bevacizumab (Avastin®, Genentech, CA, USA) jest rekombinowanym, humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem pełnej długości IgG1, który blokuje i inaktywuje biologicznie aktywne naczyniowo-śródbłonkowe czynniki wzrostu. Bevacizumab został zarejestrowany do podawania dożylnego w terapii raka jelita z przerzutami, raka piersi. W terapii wysiękowej postaci AMD bevacizumab początkowo podawano dożylnie, około 10000 chorych na całym świecie leczono w ten sposób (1). Dożylnie podanie leku

w przebiegu wysiękowej postaci AMD łączyło się jednak z ryzykiem wystąpienia działań ubocznych. Należy pamiętać, że każde podanie bevacizumabu w leczeniu wysiękowej postaci AMD jest terapią off-label i jest traktowane jako eksperyment medyczny wymagający zgody Komisji Bioetycznej. Ponieważ po podaniu doszklistkowym bevacizumabu u większości chorych obserwowano redukcję aktywności wysiękowej postaci AMD z wchłanianiem się płynu podsiatkówkowego, zmniejszeniem obrzęku śródsiatkówkowego, ograniczeniem towarzyszącego odwarstwienia nabłonka barwnikowego podczas stabilizacji ostrości wzroku, a nawet jej poprawie, właśnie takie postępowanie stało się dosyć powszechną praktyką, zważywszy na niski koszt terapii i trudny dostęp do leczenia innymi preparatami o charakterze nioselek-

tywnych inhibitorów, które zostały zarejestrowane do leczenia tej jednostki chorobowej VEGF (2).

Cel

Celem pracy jest ocena wpływu doszkliskowych iniekcji bevacizumabu na widzenie i stan anatomiczny plamki oraz ocena przebiegu leczenia chorych z wysiękową postacią AMD w obserwacji 6-miesięcznej.

Materiał i metodyka

Do badania eksperymentalnego, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej, zakwalifikowano 26 chorych z Poradni Siatkówkowej Kliniki Okulistyki WIM. Zastosowano następujące miejscowe kryteria kwalifikacyjne: 1) wiek pacjenta – powyżej 50. roku życia, 2) występowanie aktywnej wysiękowej postaci AMD potwierdzone badaniem angiografii fluoresceinowej – AF (Heidelberg Engineering HRA 2) – i optycznej koherentnej tomografii – OCT (SLO OCT OTI) – dotychczas nieleczonej, 3) całkowita wielkość zmiany nieprzekraczająca 12 tarcz nerwu wzrokowego, 4) skorygowana wyjściowa ostrość wzroku od 0,50 do 0,10. Do leczenia bevacizumabem nie zakwalifikowano chorych: 1) z trwałym strukturalnym uszkodzeniem dołka (blizna podsiatkówkowa lub zanik geograficzny), 2) z krwotokiem w plamce na obszarze przekraczającym 50% całej zmiany, 3) z odwarstwieniem siatkówki, 4) po przebytych zabiegach chirurgicznych witreoretinalnych, filtracyjnych, transplantacji rogówki, 5) po fotokoagulacji obwodu siatkówki w okresie krótszym niż 1 miesiąc, 6) po fotokoagulacji plamki, 7) po operacji zaćmy przebytej w okresie krótszym niż 2 miesiące, 8) z niewyrównaną jaskrą, 9) z czynną infekcją aparatu ochronnego i gałki ocznej, 10) z zapaleniem błony naczyniowej – przebyłym lub aktywnym, 11) ze znacznymi degeneracjami obwodu siatkówki. Ogólnymi kryteriami wyłączenia z leczenia były: 1) udar mózgu lub zawał przebyte w okresie krótszym niż 6-miesiący, 2) niestabilna choroba wieńcowa, 3) nieuregulowane nadciśnienie tętnicze, 4) niewydolność nerek, 5) niewydolność oddechowa, 6) rozległe rany, 7) zakrzepy stwierdzone w wywiadzie, 8) choroby neurodegeneracyjne, 9) planowany zabieg operacyjny.

Do grupy badanych włączono 20 chorych z klasyczną wysiękową postacią AMD i 6 chorych z ukrytą postacią AMD. Średni wiek chorych wynosił 69,5 roku, leczono 14 kobiet i 12 mężczyzn. Leczenie prowadzono wg następującego schematu: każdy chory otrzymywał trzy iniekcje doszkliskowe 1,25 mg bevacizumabu w odstępach 6 tygodni, prowadzono 6-miesięczną obserwację efektów takiego postępowania terapeutycznego. Każda iniekcja bevacizumabu została wykonana w warunkach sali operacyjnej z zachowaniem zasad aseptyki podczas przygotowywania instrumentów, pola operacyjnego, znieczulenia, leku i jego podania. Przed iniekcją i po niej chory przez trzy dni przyjmował miejscowo antybiotyk o szerokim spektrum. Podczas terapii monitorowano ewentualne działania niepożądane miejscowe i ogólnoustrojowe.

Ocenie i porównaniu poddano ostrość wzroku (liczba liter ETDRS, skala dziesiętna, logMAR), grubość centralnej siatkówki (ang. central retinal thickness – CRT) wyjściową, po iniekcjach I, II, III oraz 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Sprawdzono występowanie ewentualnych korelacji między zmianami ostrości wzroku a grubością siatkówki w kolejnych przedziałach czasowych.

Wyniki

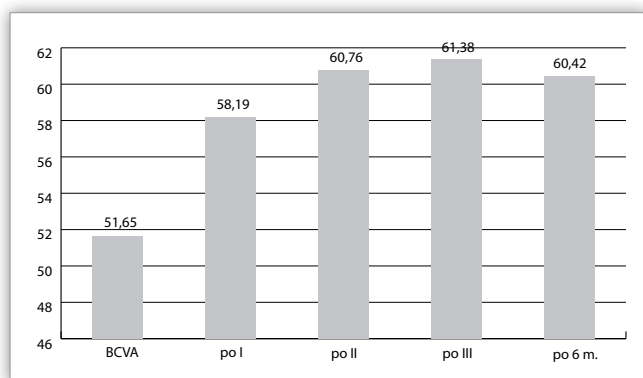
Podczas analizy statystycznej zmian ostrości wzroku i grubości centralnej siatkówki posłużono się testem Anova. Analiza wariancji, gdy $p < 0,05$, wykazała, że ostrość wzroku (liczba liter, skala dziesiętna, log MAR) istotnie różniła się od siebie w kolejnych przedziałach czasowych. Średnia wyjściowa ostrość wzroku z najlepszą korekcją (BCVA) przed badaniem wynosiła 51,65 litery ETDRS (0,24, 0,68 log MAR). Już po pierwszej iniekcji bevacizumabu odnotowano jej istotną poprawę do 58,19 litery (0,32, 0,55 log MAR), po trzeciej iniekcji średnia ostrość wzroku była najlepsza i wynosiła 61,38 litery (0,37, 0,49 log MAR). Ta poprawa utrzymywała się i po 6 miesiącach średnia ostrość wzroku wynosiła 60,42 litery (0,35, 0,50 log MAR) (tab. I, ryc. 1-3). U 88% chorych (u 23 spośród 26) odnotowano stabilizację widzenia lub jego poprawę. U 12% chorych nastąpiło pogorszenie ostrości wzroku, w jednym przypadku było ono istotne, o 17 liter, z powodu wylewu krwi do plamki, w dwóch przypadkach ostrość wzroku pogorszyła się o mniej niż 5 liter. U 30% chorych (u 8 spośród 26) ostrość wzroku poprawiła się istotnie o 15 liter lub więcej.

Analiza wariancji, gdy $p < 0,05$, wykazała, że grubości centralnej siatkówki różniły się od siebie w kolejnych przedziałach czasowych. Wyjściowa CRT wynosiła 368,92 μm . Już po pierwszej iniekcji bevacizumabu obniżyła się istotnie do 299,23 μm , po trzeciej iniekcji wynosiła 282,26 μm , po 6 miesiącach zaś – 293,23 μm (tab. II). Współczynnik korelacji Paersona wykazał, że tylko parametr wieku korelował ze zmiennymi grubości siatkówki.

BCVA	VA po I iniekcji/ VA after the first inj.	VA po II iniekcji/ VA after the second inj.	VA po III iniekcji/ VA after the third inj.	VA po 6 miesiącach/ VA after six months
51,65 liter/ letters	58,19 liter/ letters	60,76 liter/ letters	61,38 liter/ letters	60,42 liter/ letters
0,24	0,32	0,35	0,37	0,35
0,68 log MAR	0,55 log MAR	0,50 log MAR	0,49 log MAR	0,50 log MAR

Tab. I. Średnia ostrość wzroku podczas terapii bevacizumabem.

Tab. I. Mean visual acuity during bevacizumab therapy.



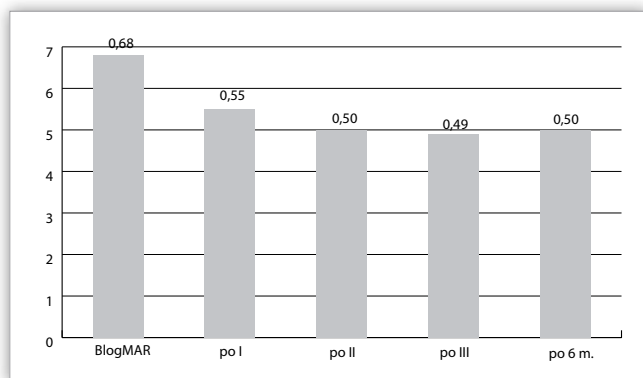
Ryc. 1. Średnia ostrość wzroku (liczba liter ETDRS) podczas terapii bevacizumabem.

Fig. 1. Mean visual acuity (number of ETDRS letters) during bevacizumab therapy.



Ryc. 2. Średnia ostrość wzroku (skala dziesiętna) podczas terapii bevacizumabem.

Fig. 2. Mean visual acuity (decimal fraction) during bevacizumab therapy.



Ryc. 3. Średnia ostrość wzroku (log MAR) podczas terapii bevacizumabem.

Fig. 3. Mean visual acuity (log MAR) during bevacizumab therapy.

BCRT	CRT po I iniekcji/ CRT after the first inj.	CRT po II iniekcji/ CRT after the second inj.	CRT po III iniekcji/ CRT after the third inj.	CRT po 6 miesiącach/ CRT after six months
368,92 μm	299,23 μm	278,61 μm	282,26 μm	293,23 μm

Tab. II. Średnia grubość centralnej siatkówki podczas terapii bevacizumabem.

Tab. II. Mean central retinal thickness during bevacizumab therapy.

Nie odnotowano ogólnoustrojowych działań niepożądanych oprócz jednego miejscowego zdarzenia (wylew krwi do plamki).

Omówienie

W latach 50. minionego stulecia Michelson opublikował doniesienie, w którym stwierdził, że biochemiczny czynnik X jest niezbędny do prawidłowego wzrostu sieci naczyniowej siatkówki i jej rozwoju. Ten sam czynnik, zdaniem Michelsona, jest niezbędny także do inicjacji patologicznej neowaskularyzacji i jej rozwoju (3). W 1971 r. Folkman przedstawił teorię, że neowaskularyzacja jest niezbędna, aby wzrastały guzy, i że terapia blokująca angiogenezę może być podstawą ich leczenia (4). W 1983 r. Senger i wsp. w płynie towarzyszącym guzom zidentyfikowali proteinę o masie 42 kDa – czynnik nieszczelności naczyń (5). W 1989 r. Ferrara przedstawił rezultaty badań nad identyfikacją nowej glikoproteiny o charakterze czynnika wzrostu i jej wyizolowaniem – jest ona specyficzna dla komórek endotelium i wydzielanej

przez komórki pęcherzykowe przysadki (6). Okazało się, że jest to ta sama proteina, którą wcześniej zidentyfikowali Sengere i wsp. (5). Leung i wsp. (7) w tym samym czasie co Keck i wsp. (8) sklonowali identyczną molekułę – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu – VEGF – i czynnik nieszczelności naczyń (ang. vascular permeability factor). W 2001 r. FDA zarejestrowała do leczenia wysiękowej postaci AMD pierwszy selektywny bloker VEGF-A 165, aptamer – pegaptanib sodu (Macugen). Kolejnym preparatem był nieselektywny inhibitor całej grupy aktywnych czynników VEGF – ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basel, Switzerland). Terapia ranibizumabem niewątpliwie stała się przełomem, podczas systematycznego podawania doszkliskowo stabilizacji widzenia można się spodziewać u 90% chorych, poprawy zaś – u około 30% chorych. Jednak koszty leczenia tym preparatem wielokrotnie przewyższają koszty innych terapii, chociażby podawania doszkliskowo bevacizumabu off-label.

Farmakokinetyka bevacizumabu podanego doszkliskowo do końca nie jest poznana. Jest to przeciwciało o pełnej długości i masie cząsteczkowej 149 kDa, w związku z tym istnieje możliwość dłuższej ekspozycji gałki ocznej na działanie bevacizumabu. Okres jego połowicznego rozpadu jest wydłużony do około 20 dni. Wiedza na temat bezpieczeństwa podawania doszkliskowo bevacizumabu z pewnością jest niepełna, przypuszczalnie wielu działań niepożądanych nie zgłoszono. Z kolei wielośrodkowe badania, takie jak te, opisane przez Funga, potwierdzają bezpieczeństwo terapii off-label z bevacizumabem (9). Zarejestrowano w nich 5228 chorych, którzy w 70 ośrodkach otrzymali 7113 iniekcji bevacizumabu, nie odnotowano istotnych działań niepożądanych miejscowych i ogólnoustrojowych.

Optymalna dawka bevacizumabu i schemat leczenia tym preparatem wysiękowej postaci AMD są nieustalone, w większości ośrodków badacze kierują się własnymi doświadczeniami. Wu i wsp. porównali liczbę potrzebnych iniekcji bevacizumabu, ostrość wzroku i parametry anatomiczne plamki po aplikacji dwóch dawek bevacizumabu – 1,25 mg (35 oczu) i 2,5 mg (25 oczu) – w obserwacji 12-miesięcznej (10). W grupie chorych poddanych terapii bevacizumabem w dawce 1,25 mg wykonano średnio 3,8 iniekcji, w 46% oczu ostrość wzroku poprawiła się o 15 liter lub więcej, w 20% oczu odnotowano istotne pogorszenie widzenia. W grupie chorych leczonych bevacizumabem w dawce 2,5 mg wykonano średnio 3,2 iniekcji, w 44% oczu ostrość wzroku poprawiła się istotnie, w 16% oczu nastąpiło istotne pogorszenie ostrości wzroku. W zakresie wymienionych danych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Średnia grubość centralnej siatkówki u chorych w obu grupach zmniejszyła się porównywalnie bez istotnych różnic. Iniekcje bevacizumabu powtarzano w zależności od stopnia aktywności choroby uwidocznionej w obrazie OCT, angiografii fluoresceinowej, zmian ostrości wzroku. Nie odnotowano istotnych działań niepożądanych ogólnoustrojowych (poza dwoma przypadkami nadciśnienia tętniczego), odnotowano pojedyncze powikłania miejscowe (dwa przypadki endoftalmitu, jeden – hipotonii, dwa – wzrostu ciśnienia śródgałkowego). Ta obserwacja dowodzi, że mniejsza dawka, 1,25 mg, bevacizumabu podawanego doszkliskowo jest bezpieczna i skuteczna, jak w naszym badaniu.

Efektywności terapii bevacizumabem w dawce 1,25 mg podawanej doszkliskowo wg schematu, po pierwszej iniekcji kolejnej w zależności od aktywności choroby, dowiedli Cleary i wsp.

(11). W przedziałach czasowych, sześć i dziewięć miesięcy, odnotowali oni istotną poprawę średniej ostrości wzroku i zmniejszenie grubości centralnej siatkówki. Schouten i wsp. dokonali analizy artykułów nt. leczenia bevacizumabem wysiękowej postaci AMD (12) – trzy spośród nich to doniesienia z kontrolowanych, randomizowanych badań (13-15), które wykazały, że terapia bevacizumabem jest efektywniejsza niż terapia fotodynamiczna. Pozostałe artykuły to doniesienia z obserwacji chorych z różnych grup, wg zmiennych schematów leczenia i dawkowania kryteria kwalifikacji i reiniekcji były niespójne. Niemniej jednak po iniekcjach bevacizumabu odnotowano poprawę średniej ostrości wzroku o 8,6 litery (między 2 literami a 26 literami) i zmniejszenie grubości centralnej siatkówki o średnio 90 μm (między 46 μm a 190 μm), częstość działań niepożądanych była niska (12,16).

Wnioski

Doszkliskowe podawanie bevacizumabu z fazą wysycającą jest efektywnym i dobrze tolerowanym leczeniem wysiękowej postaci AMD, w obserwacji krótkoterminowej przynosi rezultaty w postaci poprawy widzenia i morfologii dołka. Wobec małej liczby randomizowanych badań klinicznych wskazana jest dalsza obserwacja grupy chorych w celu wypracowania optymalnego schematu podań bevacizumabu w przebiegu wysiękowej postaci AMD.

Piśmiennictwo:

1. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatarman AS: *Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study*. Ophthalmology 2005, 112(6), 1035-1047.
2. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castallerin AA, Nasir MA, Guist M: *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmology 2006, 113(30), 363-372.
3. Michelson IC: *The mode of development of the vascular system of the retina with some observations in its significance for central retinal diseases*. Eye 1948, 136-180.
4. Folkman J: *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. N Engl J Med 1971, 285, 1182-1186.
5. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF: *Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid*. Science 1983, 219, 983-985.
6. Ferrara N, Henzel WJ: *Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for endothelial cells*. Biochem Biophys Res Commun 1989, 161(20), 851-858.
7. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N: *Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen*. Science 1989, 246, 1306-1309.
8. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J et al.: *Vascular permeability factor an endothelial cell mitogen related to PDGF*. Science 1989, 246, 1309-1312.
9. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E: *The international bevacizumab safety worldwide*. Br J Ophthalmol 2006, 90, 1344-1349.
10. Wu L, Arevalo F, Maia M et al.: *for the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Comparing outcomes in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated with two different doses of primary intravitreal bevacizumab: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at the 12-month follow-up*. Jpn J Ophthalmol 2009, 53, 125-130.
11. Cleary CA, Jungkim S, Ravikumar K et al.: *Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 6- and 9-month results*. Eye 2008, 22, 82-86.
12. Schouten JS, La Heij EC, Webers CAB, Lundqvist IJ, Hendrikse F: *A systemic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009, 247, 1-11.
13. Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN et al.: *Intravitreal bevacizumab vs verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol 2007, 125, 1357-1361.
14. Hahn R, Sacu S, Michels S et al.: *Intravitreal bevacizumab versus verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in patients with neovascular age-related macula degeneration*. Ophthalmologie 2007, 104, 588-593.
15. Lazie R, Gabriele N: *Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration*. Ophthalmology 2007, 114, 1179-1185.
16. Brown MM, Brown GC, Sharma S et al.: *The burden of age-related macular degeneration: a valuebased analysis*. Curr Opin Ophthalmol 2006, 17, 257-266.

Praca wpłynęła do Redakcji 08.03.2010 r. (1199)
Zakwalifikowano do druku 10.07.2010 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Małgorzata Figurska
Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego
ul. Szaserów 128
04-141 Warszawa
malgorzata-figurska@wp.pl