

(61)

Doszklistkowe iniekcje ranibizumabu w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki

Intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema

Agnieszka Kubicka-Trzaska

Z Katedry Okulistyki Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Summary: Anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapies that inhibit choroidal angiogenesis and reduce vascular permeability have revolutionized clinical practices for neovascular eye diseases. Ranibizumab (Lucentis) is a Fab-antibody with high affinity for VEGF, and has a potential to bind to all VEGF isoforms. Diseases of retinal and choroidal vasculature are the most prevalent causes of vision loss in developed countries. Among them diabetic macular edema (DME) is the most common sight threatening complication of diabetes. VEGF plays a critical role in the pathogenesis of DME. Due to modest outcomes with macular photocoagulation, other treatment modalities for DME have been evaluated. The results of the pilot studies and preliminary results of multicenter randomized, controlled studies showed that intraocular injections of ranibizumab decrease the mean retinal thickness and improve the BCVA (best corrected visual acuity) in patients with DME.

Słowa kluczowe: ranibizumab, cukrzycowy obrzęk płamki.
Key words: ranibizumab, diabetic macular edema.

Retinopatia cukrzycowa jest najczęstszym powikłaniem cukrzycy i stanowi główną przyczynę ślepoty na świecie u osób między 20. a 65. rokiem życia. Szacuje się, że na cukrzycę choruje obecnie około 175 mln ludzi, a w 2010 roku liczba ta wzrosnie do 240 milionów (1). Dlatego też cukrzyca wraz z jej powikłaniami stanowi poważny problem społeczno-ekonomiczny. Spośród powikłań ze strony narządu wzroku w ostatnim czasie coraz częściej podkreśla się znaczenie cukrzycowego obrzęku płamki (diabetic macular edema – DME) jako głównej przyczyny utraty widzenia w przebiegu cukrzycy (1,2). Ze względu na swoją odrębną budowę i metabolizm właśnie obszar płamki jest miejscem, gdzie najszybciej dochodzi do powstania patologii cukrzycowej. DME może rozwijać się w oczach z postaciami retinopatii cukrzycowej – zarówno proliferacyjną, jak i nieproliferacyjną – przy czym im zmiany są bardziej nasilone, tym ryzyko rozwoju DME jest większe (2). Po 15 latach trwania choroby DME występuje u 20% chorych na cukrzycę typu 1. oraz u 15-25% chorych na cukrzycę typu 2., odpowiednio: nieprzyjmujących insuliny i przyjmujących insuliny (3).

Patomechanizm DME jest związany z uszkodzeniem bariery krew–siatkówka, którą tworzą komórki śródbłonka naczyń krwionośnych oraz komórki nabłonka barwnikowego siatkówki (retinal pigment epithelium – RPE). Uważa się, że głównym czynnikiem biorącym udział w patomechanizmie DME jest dysfunkcja komórek śródbłonka naczyń krwionośnych. Bresnick sugeruje, że istnieją dwa mechanizmy powstania DME – jeden, będący wynikiem ogniskowego przecieku z mikrotętniaków, oraz drugi, związany z rozlanym przeciekiem z uszkodzonych na-

czyń włosowatych siatkówki (4). Hiperglikemia indukuje śmierć pericytów, co prowadzi do rozdęcia ściany naczyń i powstania mikrotętniaków, w obrębie których komórki śródbłonka tracą swoje właściwości protekcyjne, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia bariery krew–siatkówka. W przypadku rozlanego przecieku nie stwierdza się ewidentnych zmian w ścianie naczyń, a obrzęk tkanek najprawdopodobniej jest spowodowany mikroskopijnymi uszkodzeniami łożyska naczyniowego, których nie można zbadać za pomocą angiografii fluoresceinowej (5). Uważa się, że w tym ostatnim przypadku przeciek może być związany z nadmierną produkcją czynników zwiększających przepuszczalność naczyń krwionośnych (6).

Nguyen i wsp. uważają, że to hipoksja jest głównym czynnikiem uwikłanym w patogenezę DME (7). Niedotlenienie powoduje wzrost ekspresji wielu czynników kontrolujących procesy angiogenezy oraz wpływających na wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych. Jednym z nich jest czynnik wzrostu komórek śródbłonka naczyń krwionośnych (vascular endothelial growth factor – VEGF). VEGF jest uważany za najsilniejszy mediator przepuszczalności naczyń krwionośnych, 50000 razy silniejszy niż histamina. VEGF powoduje wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych na drodze kilku mechanizmów – poprzez leukocyty, które bezpośrednio uszkodzają komórki śródbłonka, tworzenie się fenestracji w ścianie naczyniowej, rozluźnienie połączeń międzykomórkowych w wyniku wzrostu fosforylacji białek oraz poprzez zmiany przepływu przez błony komórkowe. Uważa się, że wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych jest konieczny do inicjacji procesu neowaskularyzacji, który jest nieodłącznym zjawiskiem towarzyszącym cukrzycowej re-

tinopatii proliferacyjnej (8). VEGF będący glikoproteiną w oku ssaków jest wydzielany przez komórki RPE, pericyty i komórki śródbłonka (9,10). Obserwacje kliniczne wykazały wysokie stężenie VEGF w płynach wewnątrzgałkowych oczu z proliferacyjną retinopatią cukrzycową, retinopatią związaną z niedrożnością naczyń żylnych siatkówki, retinopatią wcześniaków oraz jaskrą neowaskularną (9-11). Vinales używając technik barwienia immunohistochemicznego, stwierdził zwiększoną ekspresję VEGF w siatkówce oczu osób, stwierdził zwiększoną ekspresję VEGF w normalnej zdrowej siatkówce oka ludzkiego (12). Tolentino i wsp. w wyniku podania do komory ciała szklistego VEGF wywołali w oczach zwierząt doświadczalnych stan podobny do retinopatii cukrzycowej (13). Funatsu i wsp. udowodnili, że wewnątrzgałkowa ekspresja i stężenie VEGF istotnie korelują ze stopniem zaawansowania retinopatii cukrzycowej (14).

Ze względu na istnienie wielu dowodów wskazujących na istotną rolę czynnika VEGF w etiopatogenezie retinopatii cukrzycowej oraz DME coraz większe nadzieje i zainteresowanie budzi możliwość zastosowania inhibitorów czynnika VEGF w leczeniu powikłań retinopatii cukrzycowej, w tym i DME.

Obecnie standardem postępowania oraz najbardziej dostępną metodą leczenia DME jest fotokoagulacja laserowa plamki – ogniskowa lub rozsiana w formie szachownicy („grid”). Wyniki badań wykazały, że laserokoagulacja plamki zmniejsza ryzyko utraty widzenia o 50% – wg porównania z grupą kontrolną (15). U około połowy chorych z niską wyjściową ostrością wzroku stwierdza się nieznaczną poprawę widzenia. Zwykle konieczne jest wykonanie kilku zabiegów laserokoagulacji siatkówki w związku z nawracającym charakterem DME, co zwiększa ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia neurosensorycznej siatkówki. Nierzadkim powikłaniem zabiegu laserokoagulacji jest rozwój neowaskularyzacji naczyniówkowej (choroidal neovascularization – CNV) oraz uszkodzenie RPE, co w konsekwencji prowadzi do obniżenia ostrości wzroku (15).

W literaturze istnieją doniesienia o korzystnym wpływie doszklisktowych iniekcji acetonidu triamcinolonu na przebieg kliniczny DME. Jak wykazały wyniki obserwacji, ten angiostatyczny steroid poprawia ostrość wzroku i zmniejsza obrzęk plamki. Acetonid triamcinolonu może być stosowany w monoterapii lub łącznie z laserokoagulacją siatkówki, wyniki leczenia są lepsze w przypadkach zastosowania terapii złożonej (16-18). Inne, nieopublikowane, wyniki dwudziestoczwemiesięcznej obserwacji wykazały, że chorzy z DMO leczeni tylko laserokoagulacją mieli ostatecznie lepszą ostrość wzroku niż chorzy leczeni tylko doszklisktowymi iniekcjami triamcinolonu – jak wynikało z porównania (International AMD and Retina Congress, Ateny, Grecja, 2009). Powyżej przytoczone obserwacje mogą być związane z przemijającym efektem działania doszklisktowo podanego steroidu oraz z ryzykiem występowania poważnych powikłań miejscowych, takich jak zaćma oraz wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, które niekontrolowane mogą doprowadzić do jaskrowego uszkodzenia nerwu wzrokowego (17).

Niektóre postacie DME są związane z trakcją szkliskowo-siatkówkową. W tych przypadkach, jak wykazały wyniki badań Gandorfera i wsp. oraz Harboura i wsp., korzystne wyniki funkcjonalne osiąga się po pars plana witrektomii (19,20). Jednak przeprowadzenie tego zabiegu w przypadku DME bez komponenty trakcyjnej okazuje się mniej skutecznym postępowaniem i budzi wiele wątpliwości (21,22).

Terapia z zastosowaniem czynnika anty-VEGF, hamująca proces neowaskularyzacji oraz redukująca przepuszczalność naczyń krwionośnych, z całą pewnością zrewolucjonizowała leczenie wielu schorzeń okulistycznych. Stała się standardem postępowania w wielu przypadkach wysiękowej postaci AMD. W ostatnim czasie wiele badań klinicznych koncentruje się również na ocenie możliwości zastosowania inhibitorów VEGF, pegaptanibu (Macugen), bevacizumabu (Avastin) i ranibizumabu (Lucentis), w leczeniu innych schorzeń oka, w patogenezę których uwikłany jest czynnik VEGF. Wyniki kilku badań pilotażowych, obejmujących nieliczne grupy chorych z DME, wykazały wysoką skuteczność doszklisktowych iniekcji ranibizumabu w leczeniu obrzękowej makulopatii cukrzycowej. U wszystkich chorych w 7-24-miesięcznej obserwacji na podstawie optycznej koherentnej tomografii (optical coherence tomography – OCT) stwierdzono poprawę ostrości wzroku oraz redukcję obrzęku plamki (6,23). Jednak w celu wykazania, czy rzeczywiście doszklisktowe iniekcje ranibizumabu są korzystną i bezpieczną metodą leczenia DME, konieczne jest prowadzenie kontrolowanych, podwójnie maskowanych, randomizowanych badań obejmujących większe grupy chorych oraz wydłużenie okresu obserwacji. Obecnie prowadzone są wieloośrodkowe programy kliniczne określone następującymi akronimami: READ-1, READ-2 (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes), RESOLVE (Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema With Center Involvement), RESTORE (Ranibizumab in Diabetic Macular Oedema) i RISE (Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus).

Badanie READ-1 w dwudziestoczwemiesięcznej obserwacji wykazało, że ranibizumab stosowany u chorych z DME zmniejsza obrzęk plamki obejmujący dołeczek oraz poprawia ostrość wzroku (23). W rozszerzonym badaniu READ-2, które objęło 126 chorych z DMO, wyniki badań po sześciu miesiącach potwierdziły poprawę ostrości wzroku o trzy linie lub więcej linii u 22% chorych otrzymujących doszklisktowe iniekcje ranibizumabu oraz w 8% przypadków leczonych jednocześnie ranibizumabem i fotokoagulacją. W grupie chorych, u których jako jedyne leczenie zastosowano fotokoagulację ogniskową lub typu szachownicy („grid”) nie odnotowano poprawy ostrości wzroku w żadnym przypadku. Największą redukcję grubości siatkówki (o 50%) wykazano w grupie pacjentów leczonych samym ranibizumabem, najmniejszą natomiast (o 33%) – w przypadkach leczonych tylko fotokoagulacją laserową (25).

Badanie kliniczne II fazy RESOLVE ma na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ranibizumabu u chorych z DME obejmującym dołeczek. W badaniu tym ocenianymi parametrami są ostrość wzroku oraz grubość centralnej siatkówki.

Badaniami objęto 151 chorych, którzy w zależności od zastosowanego leczenia zostali podzieleni na trzy grupy: 1) chorzy otrzymujący doszklisktowe iniekcje ranibizumabu w dawce 0,3 mg, 2) chorzy otrzymujący doszklisktowe iniekcje ranibizumabu w dawce 0,5 mg, 3) chorzy, którym zostaną wykonane iniekcje pozorowane. Przez trzy pierwsze miesiące iniekcje wykonywano w odstępach czterotygodniowych. Jeśli po pierwszym zabiegu obrzęk plamki nie zmniejszył się, podawano podwójną dawkę leku. Po trzech miesiącach, jeśli zaistniała taka potrzeba, wykonywano zabieg fotokoagulacji plamki. Wstępne

dwunastomiesięczne obserwacje wykazały istotną poprawę ostrości wzroku oraz redukcję obrzęku płamki u chorych w obu grupach leczonych ranibizumabem, wg porównania z chorymi otrzymującymi placebo.

W grupie chorych otrzymujących iniekcje pozorowane odnotowano obniżenie ostrości wzroku średnio o 1,4 litery, u chorych leczonych ranibizumabem natomiast ostrość wzroku poprawiła się średnio o 10,3 litery (wyniki badań prezentowane podczas spotkania Association for Research in Vision and Ophthalmology, Floryda, USA, 2009).

W badaniu klinicznym III fazy RESTORE oceniane są skuteczność oraz bezpieczeństwo doszkliskowych iniekcji ranibizumabu w monoterapii oraz w terapii złożonej w połączeniu z fotokoagulacją siatkówki w leczeniu DME. Badanie to obejmie łącznie 315 chorych, a obserwacji zostaną poddane trzy grupy chorych: 1) chorzy leczeni doszkliskowymi iniekcjami ranibizumabu, 2) chorzy, u których zostanie przeprowadzona tylko fotokoagulacja płamki, 3) chorzy, którzy zostaną poddani terapii łączonej (doszkliskowe iniekcje ranibizumabu i jednoczesna fotokoagulacja płamki).

Wyniki badań zostaną opracowane i przedstawione w 2010 roku.

Głównym parametrem ocenianym w projekcie RISE będzie odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa ostrości wzroku o 15 liter w 24. miesiącu obserwacji. W tym badaniu klinicznym III fazy chorzy zostaną podzieleni na dwie grupy: 1) chorzy leczeni ranibizumabem, 2) chorzy otrzymujący iniekcje pozorowane.

Zakończenie programu planuje się na 2012 rok.

Wstępne wyniki badań wskazują, że terapia anty-VEGF z zastosowaniem ranibizumabu jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia DME; pozwala bowiem nie tylko na istotne zmniejszenie obrzęku płamki, ale i na poprawę ostrości wzroku. Aby jednak poznać długoterminowe korzyści wynikające z leczenia chorych z DME doszkliskowymi iniekcjami Lucentisu i określić, czy tego typu leczenie stanie się standardem postępowania w przypadku chorych z tym schorzeniem, musimy jeszcze trochę poczekać.

Piśmiennictwo:

- Klein R, Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes*. Ophthalmology 1998, 105, 1801-1815.
- Hardy RA, Crawford JB: *Retina*. [w] General Ophthalmology, str. 178-199, wydanie 15, Appleton and Lange, 1999.
- Klein R: *Retinopathy in a population-based study*. Trans Am Ophthalmol Soc 1992, 90, 561-594.
- Bresnick GH: *Diabetic macula edema: a review. A critical review highlighting diffuse macular edema*. Ophthalmology 198, 90, 989-997.
- Moore J, Bagley S, Ireland G, McLeod D, Boulton M: *Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina*. J Anat 1999, 194, 89-100.
- Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, Zimmer-Galler I, Do DV, Campochiaro PA: *Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema*. Am J Ophthalmol 2006, 142, 961-969.
- Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, Sung JU, Vitale S, Campochiaro PA: *Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004, 45, 617-624.
- Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW: *Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occluding and zonula occludens. I. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors*. J Biol Chem 1999, 274, 23463-23467.
- Malecize F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, Mathis A, Chollet P, Favard C, Bayard F, Plouet J: *Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy*. Arch Ophthalmol 1994, 112, 1476-1482.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE: *Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders*. N Engl J Med 1994, 331, 1480-1487.
- Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT: *Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy*. Am J Ophthalmol 1994, 118, 445-450.
- Vinore SA, Youssri AI, Luna JD, Chen YS, Bhargava S, Vinore MA, Schoenfeld CL, Peng B, Chan CC, LaRochelle W, Green WR, Campochiaro PA: *Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease*. Histol Histopathol 1997, 12, 99-109.
- Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adamis AP: *Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate*. Ophthalmology 1996, 103, 1820-1828.
- Funatsu H, Yamashita H, Noma H: *Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005, 243, 3-8.
- The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Photocoagulation for diabetic macular edema*. EDTRS Report No.1. Arch Ophthalmol 1985, 103, 1796-1806.
- Lam DS, Chan CK, Mohamed S, Lai TY, Lee VY, Liu DT, Li KK, Li PS, Shanmugam MP: *Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes*. Ophthalmology 2007, 114, 2162-2167.
- Vasconcelos-Santos DV, Nehemy PG, Schachat AP, Nehemy MB: *Secondary ocular hypertension after intravitreal injection of 4 mg of triamcinolone acetonide: incidence and risk factors*. Retina 2008, 28, 573-580.
- Fraser-Bell S, Kaines A, Hykin PG: *Update on treatments for diabetic macular edema*. Curr Opin Ophthalmol 2008, 19(3), 185-189.
- Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A: *Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloids and the inner limiting membrane*. Retina 2000, 20, 126-133.
- Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE: *Vitreotomy for diabetic macular edema associated with a thickened and*

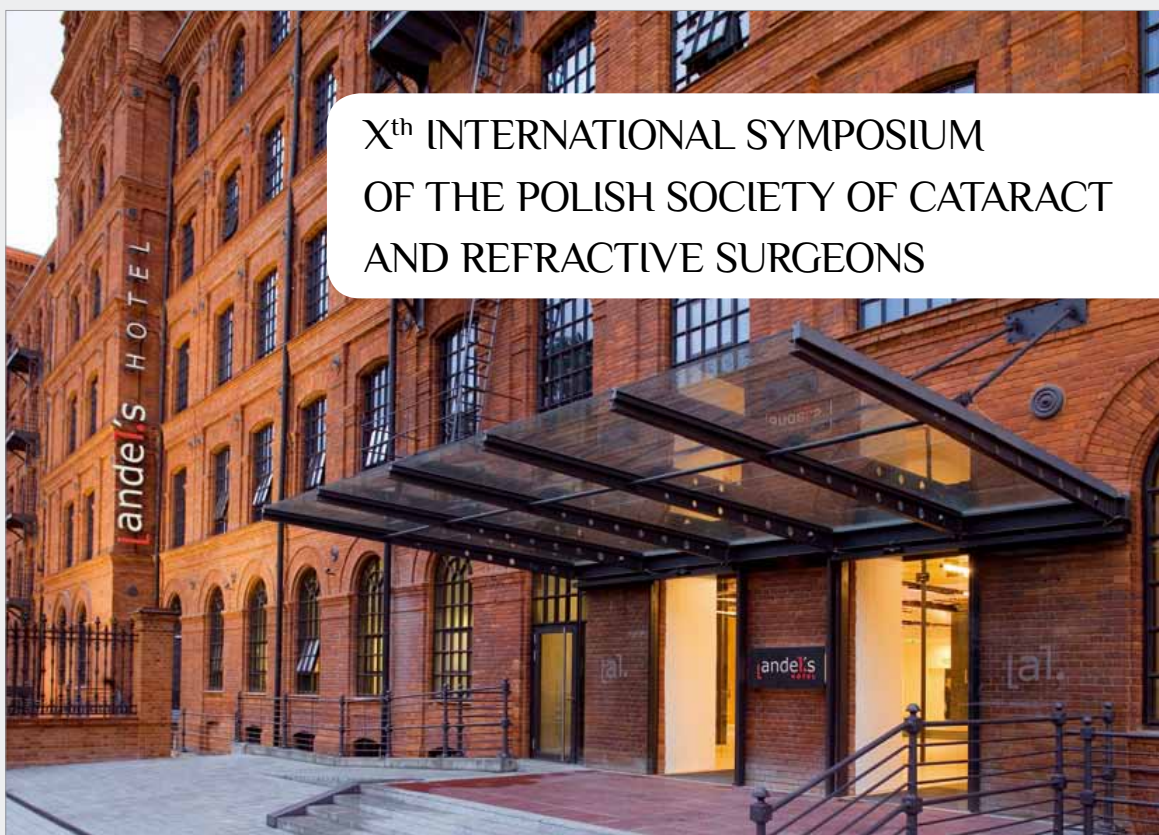
- taut posterior hyaloid membrane. Am J Ophthalmol 1996, 121, 405-413.
21. Figueroa MS, Contreras I, Noval S: *Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema*. Retina 2008, 28, 420-426.
22. Patel JI, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Fitzke F, Gregor ZJ: *Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema*. Retina 2006, 26, 5-13.
23. Chun DW, Heier JS, Trexler MT, Duker JS, Bankert JM: *A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema*. Ophthalmology 2006, 113, 1706-1712.
24. Ciulla TA, Rosenfeld PJ: *Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular ocular diseases other than age-related macular degeneration*. Curr Opin Ophthalmol 2009, 20(3), 166-174.
25. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, Abraham P, Campochiaro PA: *READ-2 Study Group: Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study*. Ophthalmology 2009 (praca w druku).

Praca wpłynęła do Redakcji 20.11.2009 r. (1173)
Zakwalifikowano do druku 04.10.2010 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Agnieszka Kubicka-Trząska
ul. Lea 244/ 7
30-133 Kraków
email: akubicka@onet.pl

X Sympozjum Chirurgii Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej PTO Łódź

29 września – 1 października 2011 roku



LODZ, POLAND 29.09.2011 – 01.10.2011