

(22)

VEGF a zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Część II. Inhibitory VEGF w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

VEGF in age-related macular degeneration.

Part II. VEGF inhibitors use in age-related macular degeneration treatment

Edward Wylęgała^{1,2}, Sławomir Jan Teper²

¹ Z Zakładu Pielęgniarstwa i Społecznych Problemów Medycznych Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Kierownik: dr hab. n. med. Edward Wylęgała

² Z Oddziału Okulistycznego Okręgowego Szpitala Kolejowego w Katowicach

Ordynator: dr hab. n. med. Edward Wylęgała

Summary:

Wet AMD remains a therapeutic challenge. VEGF inhibitors are new promising group of medical agents undergoing advanced clinical trials. Oncology is the main specialty using anti-VEGF therapy. Two agents were designed from the beginning as ophthalmologic medicines. These are pegaptanib and ranibizumab. In the paper there is mechanism, efficacy and safety data presented, especially coming from multi-center randomized clinical trials. Monoclonal VEGF-antibodies (ranibizumab and bevacizumab) seem to be most effective in wet AMD treatment. Because of important physiological VEGF role long-term observation is needed to confirm safety of VEGF inhibition.

Słowa kluczowe:

VEGF, AMD, inhibitory VEGF.

Key words:

VEGF, AMD, VEGF inhibitors.

Wstęp

Znając przynajmniej częściowo wpływ VEGF na rozwój szeregu różnych schorzeń, rozpoczęto poszukiwania leków o działaniu antagonistycznym. Potencjalne punkty uchwytu to sama glikoproteina VEGF, gen VEGF (a także mRNA), białka receptorne i wreszcie poszczególne elementy wewnątrzkomórkowego szlaku aktywacji.

Sposób działania

Neutralizacja czynnika to sposób działania pegaptanibu (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals) – aptameru wiążącego się swoiście z cząsteczką VEGF₁₆₅, co uniemożliwia efektywny kontakt z receptorem. Aptamery to nowa klasa syntetycznych leków oligonukleotydowych, których działanie polega na ścisłym łączeniu się z blokową cząsteczką dzięki odpowiednio zaprojektowanej strukturze przestrzennej i układzie ładunków elektrycznych.

Zastosowanie przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko VEGF to inny sposób neutralizacji. Przykładem takiego humanizowanego mysiego przeciwciała jest bevacizumab (Avastin, Genentech), celem są w tym przypadku wszystkie izoforny VEGF. Podobnie działa ranibizumab (Lucentis, Genentech) stanowiący fragment Fab tego samego przeciwciała co bevacizumab. Powodem wykorzystania wyłącznie fragmentu Fab są wyniki badań prowadzonych na zwierzętach. Wykazano, że penetruje on przez błonę graniczną wewnętrzną siatkówki, podczas gdy dla kompletnego przeciwciała błona ta stanowi barierę (1).

Inhibitorem szlaku wewnątrzkomórkowego zależnego od kinazy tyrozynowej jest semaksanib, znany do niedawna jako SU4516. Lek blokuje swoiście receptor VEGFR-2, uniemożliwiając jego fosforylację. Trwają badania nad wykorzystaniem semaksanibu w leczeniu przeciwnowotworowym (2). Pojawiły się również doniesienia o możliwości zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu neowaskularyzacji siatkówkowej (3). Co ciekawe, w podobny sposób działają katechiny zawarte w zielonej herbacie, której ekstrakty wykorzystywane są w tradycyjnej medycynie Wschodu.

Bezpośrednie wyciszenie ekspresji genu można osiągnąć, stosując małe interferujące cząsteczki RNA (ang. small interfering RNA, siRNA), które na zasadzie komplementarności łączą się z odpowiednim odcinkiem mRNA, uniemożliwiając jego translację. Ukazały się pierwsze wyniki badań dotyczące wykorzystania siRNA do blokowania VEGF w CNV (4).

Skuteczność

Pegaptanib – jako pierwszy inhibitor VEGF został w grudniu 2004 r. zaaprobowany przez amerykańską Food and Drug Administration (FDA) do leczenia neowaskularnego AMD.

Badanie VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) udowodniło skuteczność leku (definiowaną jako utrata mniej niż 15 liter na tablicy ETDRS) we wczesnych stadiach wysiękowego AMD. To właściwie dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczno-kontrolne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na grupie 1186 pacjentów. Stosowano pegaptanib w dawce 0,3, 1,0 lub 3,0 mg, podając lek co 6 tygo-

dni przez okres 48 tygodni. W każdej z tych grup wykazano skuteczność leku. U 70% pacjentów otrzymujących 0,3 mg pegaptanibu odnotowano pogorszenie ostrości wzroku o mniej niż 15 liter wobec 55% w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Pogorszenie o więcej niż 30 liter zaobserwowano u 22% pacjentów nieotrzymujących pegaptanibu w porównaniu z 10% w grupie leczonych ($p < 0,001$). Utrzymanie lub poprawa ostrości wzroku wystąpiły u 33% leczonych oraz u 22% w grupie kontrolnej ($p = 0,003$), a średnia ostrość wzroku od 6. tygodnia badania była aż do końca wyższa u pacjentów, którym podawano lek (0,3 mg) (5). Ryzyko poważnego pogorszenia ostrości wzroku w grupie pacjentów poddanych terapii było 10-krotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej, jeżeli neowaskularyzację określono jako wczesną (6). Należy zatem podkreślić rolę wczesnego wykrywania CNV. Wyniki badań wskazują, że skuteczność pegaptanibu w leczeniu neowaskularyzacji naczyniówkowej jest właściwie porównywalna z terapią fotodynamiczną z zastosowaniem werteporfiny. Warto zarazem zauważyć fakt niedawnej rejestracji leku w Unii Europejskiej.

Bevacizumab – lek został zaaprobowany przez FDA do leczenia raka okrężnicy, ponieważ dodanie bevacizumabu do standardowej terapii 5-fluorouracyłem znamienne poprawia wyniki leczenia (7). Umożliwiło to także stosowanie leku w tych schorzeniach, których nie objęła rejestracja (tzw. użycie off-label).

Uważano dotąd, że kompletne przeciwciała IgG nie przechodzą przez błonę graniczną wewnętrzną siatkówki. Wykazano jednakże pełną penetrację bevacizumabu w siatkówce w 24 godziny po podaniu do ciała szklistego (badanie na zwierzętach) (8). Jaka jest tego przyczyna? Sugerowane są dwie odpowiedzi. Czynniki chorobowe zmieniają strukturę siatkówki na tyle, że dyfundowanie leku staje się możliwe. Nierzadko też grubość i struktura błony granicznej wewnętrznej w okolicy dołka jest mimo wszystko wystarczająca dla przenikania IgG. U pacjentów słabo reagujących na leczenie pegaptanibem bevacizumab może stabilizować ostrość wzroku przy jednoczesnym wycofaniu zmian morfologicznych siatkówki obserwowanych za pomocą koherentnej tomografii optycznej (ang. optical coherence tomography, OCT) w tydzień i 4 tygodnie po podaniu do szklistki (9). Obserwacje tego typu poczyniono u pojedynczych pacjentów, ewentualna przewaga bevacizumabu wymaga zatem dalszych badań. W jednym z badań bevacizumab powodował wzrost ostrości wzroku u około 70% pacjentów miesiąc po podaniu doszkliskowym. Polepszenie to utrzymywało się przez kolejny miesiąc, czemu odpowiadało sukcesywne zmniejszanie się grubości siatkówki w OCT (10). Potwierdzeniem poprawy funkcji plamki są, poza ostrością wzroku, wyniki elektretinografii multifokalne (11).

Ranibizumab – skuteczność tego leku wykazano w wielu badaniach i przy różnych dawkach (0,3 – 2,0 mg). W tym przypadku skuteczność oznacza poprawę ostrości wzroku (12). Już pierwsze dane z badań wzbudziły ogromne nadzieje związane z jego stosowaniem, tym bardziej, że poprawa często była znacząca (o ≥ 15 liter, czyli trzy rzędy na tablicy ETDRS). W trakcie leczenia wzrasta odsetek pacjentów odnoszących duże korzyści z terapii – z 26% w 98. dniu od pierwszego podania do 45% w 210. dniu. Jednocześnie odnotowuje się zmniejszenie obszaru przesączania błony neowaskularnej (13). Na modelu zwierzęcym wykazano, że obszar przecieku zmniejsza się bardziej po łącznym podaniu ranibizumabu i zastosowaniu terapii

fotodynamicznej niż po samej PDT (14). Jak dotąd ranibizumab podawano w dawkach comiesięcznych. Nie wiemy na pewno, czy ta metoda jest najlepsza. Farmakokinetyka leków podawanych doszkliskowo zależy głównie od wielkości cząsteczki, co wiąże się z szybkością ich przedostawania się poza gałkę oczną. Struktury oka same w sobie z reguły nie biorą udziału w metabolizmie leków. U małą czas półtrwania ranibizumabu w oku wynosił około 3,5 dnia. U ludzi, ze względu na większe wymiary gałki, czas ten jest najprawdopodobniej nieco dłuższy. Szybko natomiast odbywa się penetracja leku w siatkówce. U małą 24 godziny po podaniu doszkliskowym można wykazać obecność leku w każdej z warstw siatkówki (15). Wszystkie powyższe badania, które dotyczyły populacji ludzkich, obejmowały stosunkowo małe grupy pacjentów, natomiast wyniki dwóch dużych badań (MARINA i ANCHOR) są potwierdzeniem skuteczności leczenia ranibizumabem. Badanie MARINA (Minimally classic occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD) obejmuje 716 pacjentów otrzymujących ranibizumab w dawce 0,3 lub 0,5 mg albo poddawanych iniekcjom pozorowanym. U 95% osób nie wystąpiło pogorszenie ostrości wzroku w trakcie leczenia, u $\frac{1}{3}$ odnotowano poprawę o więcej niż trzy linie po roku od pierwszego podania (25% w grupie przyjmującej lek w dawce 0,3 mg i 34% w grupie, której podawano lek w dawce 0,5 mg, 5% w grupie kontrolnej) (16, 17). Średnie polepszenie ostrości wzroku wyniosło 7 liter, podczas gdy pacjenci, którzy nie byli leczeni, utracili średnio 10,5 litery na tablicy ETDRS. Po dwóch latach wyniki były porównywalne, u ponad 90% pacjentów leczonych nie wystąpiło pogorszenie ostrości wzroku (a u około 50% w grupie kontrolnej). Pogłębiła się różnica średniej ostrości wzroku na korzyść grupy otrzymującej wstrzyknięcia ranibizumabu. Niestety różnice w kryteriach włączenia sprawiły, że porównanie wyników badań MARINA i VISION jest niemożliwe. Pegaptanib stosowano bowiem również u pacjentów z postacią dominująco klasyczną (a więc najgorzej rokującą, natomiast ranibizumab wyłącznie u osób z postacią minimalnie klasyczną lub ukrytą. Badanie ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) obejmowało już także postać dominująco klasyczną, ponadto wykazało znaczącą przewagę leczenia ranibizumabem nad PDT. To dwuletnie badanie objęło 423 pacjentów leczonych albo za pomocą PDT, albo comiesięcznymi wstrzyknięciami ranibizumabu (0,3 lub 0,5 mg). U 95% w grupie otrzymującej inhibitor nie wystąpiło pogorszenie ostrości wzroku (w porównaniu do 64% w grupie PDT). Średnio poprawa ostrości wzroku wynosiła po roku 8,5 litery w grupie przyjmującej lek w dawce 0,3 mg, 11 liter w grupie, w której stosowano dawkę 0,5 mg, natomiast w grupie PDT odnotowano pogorszenie o 9,5 litery (16). Dane z drugiego roku badania nie są jeszcze dostępne.

Obecnie nie można niestety porównać skuteczności ranibizumabu i bevacizumabu. Te dane miałyby szczególne znaczenie ze względu na koszty terapii – nawet kilkadziesiąt razy niższe w przypadku tego drugiego (w Stanach Zjednoczonych koszt jednej dawki bevacizumabu to kilka dolarów).

Działania niepożądane

Podstawowa rola VEGF w regulacji angiogenezy, a zarazem nie do końca poznany mechanizm działania w OUN sprawiają, że

obawy związane z użyciem inhibitorów VEGF są duże. Wydaje się, że zwłaszcza pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego są w szczególny sposób narażeni na ryzyko powikłań. Dlatego w dotychczasowych badaniach klinicznych zaliczenie do tej grupy chorych stanowiło kryterium wykluczające. Zatem wiedza na temat potencjalnych działań niepożądanych w ogólnej populacji jest bardzo ograniczona.

Działania niepożądane są przede wszystkim zależne od stężenia leku we krwi, co wiąże się bezpośrednio z drogą podania. W przypadku podawania doszkliskowego osiągnięte stężenia w surowicy najprawdopodobniej są bezpieczne, jak dotąd bowiem nie opisano powikłań ogólnych po podaniu miejscowym inhibitorów VEGF. Zaobserwowano nieznaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych przez 2 lata ranibizumabem we wstrzyknięciach doszkliskowych (4,6% vs 3,0% w grupie kontrolnej). Natomiast stosowanie ogólne może narażać pacjenta na poważne ryzyko powikłań. W przypadku bevacizumabu obejmują one: perforację żołądka (średnio 2%) oraz poważne lub śmiertelne krwawienie z płuc w przypadkach niedrobnokomórkowego raka płuca. W tym drugim przypadku ryzyko wynosi aż 30% (dane producenta). Pojawiły się również niepokojące doniesienia o wystąpieniu przejściowych objawów zespołu leukodystrofii tylnej (RPLS, Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) potwierdzające, że inhibicja VEGF w OUN może być niebezpieczna (18). Dlatego też podawanie systemowe leku nie wydaje się odpowiednią metodą leczenia.

Wśród miejscowych działań niepożądanych największą wagę przywiązuje się do zakażeń. Podanie doszkliskowe pegaptanibu w badaniu VISION wiązało się z 1,3% ryzykiem zapalenia wnętrza oka (*endophthalmitis*), co odpowiada również częstości tego powikłania u pacjentów otrzymujących ranibizumab w badaniu MARINA. Ponadto u 0,6% pacjentów wystąpiło odwarstwienie siatkówki, a u 0,7% jatrogenny uraz soczewki. Związane z powyższymi powikłaniami znaczne pogorszenie ostrości wzroku zaobserwowano u 0,1% pacjentów (5). Opisywano również przerwanie warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki po podaniu do szkliski pegaptanibu (19).

Wpływ inhibitorów VEGF na ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP, *intraocular pressure*) jest prawdopodobnie stosunkowo niewielki, a monitorowanie IOP niekonieczne. Choć w niektórych badaniach wykazano wzrost IOP, miał on przejściowy i łagodny charakter (12).

W 2-miesięcznej obserwacji na niedużej grupie pacjentów nie odnotowano zmian w elektretinografii Ganzfelda. Pozwala to przypuszczać, że krótkoterminowo bevacizumab nie ma toksycznego wpływu na fotoreceptory (11). Potwierdzają to również badania na zwierzętach (8).

U większości pacjentów po podaniu doszkliskowym ranibizumabu rozwija się łagodne *iridocyclitis* oraz odczyn/krwawienie w miejscu wkłucia. Przy czym po ponownym podaniu leku, nawet jeżeli stosuje się wzrastające dawki, stan zapalny nie nasila się (12). Wydaje się, że maksymalną bezpieczną, jednorazową dawką jest 0,5 mg, w przypadku 1 mg znacząco bowiem wzrasta ryzyko stanu zapalnego. Obecnie trwa badanie SAILOR, którego celem jest określenie bezpieczeństwa dawek 0,3 i 0,5 mg (w badaniu ANCHOR dawka 0,5 mg wiązała się z nieznacznie większym ryzykiem zawału serca). Prowadzone są również

badania nad łącznym wykorzystaniem ranibizumabu i terapii fotodynamicznej. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano większych powikłań takiej metody leczenia (20).

Podsumowanie

Spośród omawianych leków największe nadzieje wiąże się z ranibizumabem. Lek przechodzi obecnie tzw. „szybką ścieżkę” rejestracji w Unii Europejskiej oraz Stanach Zjednoczonych. Decyzja FDA dotycząca dopuszczenia leku do obrotu na rynku amerykańskim zapadnie prawdopodobnie już w najbliższych miesiącach. Nadzieje z tym związane są ogromne, ale należy pamiętać, że wciąż nie są znane odległe skutki leczenia inhibitorami VEGF. Z pewnością konieczna jest wnikliwa obserwacja potencjalnych działań niepożądanych. Tym bardziej, że wszystko wskazuje na to, że już wkrótce inhibitory VEGF staną się jednym z podstawowych elementów terapii wysiękowego AMD, dając wreszcie pacjentom szansę na realną poprawę widzenia.

Piśmiennictwo:

- Gaudreault J., Fei D., Rusit J., Suboc P., Shiu V.: *Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2005 Feb, 46(2), 726-733.
- Sakamoto K.M.: *Semaxanib (SUGEN)*. IDrugs., 2001 Sep, 4(9), 1061-1067.
- Kinose F., Roscilli G., Lamartina S., Anderson K.D., Bonelli F., Spence S.G., Ciliberto G., Vogt T.F., Holder D.J., Toniatti C., Thut C.J.: *Inhibition of retinal and choroidal neovascularization by a novel KDR kinase inhibitor*. Mol. Vis., 2005 May 27, 11, 366-373.
- Tolentino M.J., Brucker A.J., Fosnot J., et al.: *Intravitreal injection of vascular endothelial growth factor small interfering RNA inhibits growth and leakage in a nonhuman primate, laser-induced model of choroidal neovascularization*. Retina, 2004, 24, 132-138.
- Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T. Jr., Feinsod M., Guyer D.R.: *VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. N. Engl. J. Med., 2004 Dec 30, 351(27), 2805-2816.
- Gonzales C.R.: *VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis*. Retina, 2005 Oct-Nov, 25(7), 815-827.
- Herbert Hurwitz, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., William Novotny, M.D., Thomas Cartwright, M.D., John Hainsworth, M.D., William Heim, M.D., Jordan Berlin, M.D., Ari Baron, M.D., Susan Griffing, B.S., Eric Holmgren, Ph.D., Napoleone Ferrara, M.D., Gwen Fyfe, M.D., Beth Rogers, B.S., Robert Ross, M.D., and Fairouz Kabbinavar, M.D. *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N. Engl. J. Med., 2004 Jun 3, 350(23), 2335-2342.
- Shahar J., Avery R.L., Heilweil G., Barak A., Zemel E., Lewis G.P., Johnson P.T., Fisher S.K., Perlman I., Loewenstein A.: *Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin)*. Retina, 2006 Mar, 26(3), 262-269.

9. Rosenfeld P.J., Moshfeghi A.A., Puliafito C.A.: *Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging, 2005 Jul-Aug, 36(4), 331-335.
10. Spaide R.F., Laud K., Fine H.F., Klancnik J.M. Jr., Meyerle C.B., Yannuzzi L.A., Sorenson J., Slakter J., Fisher Y.L., Cooney M.J.: *Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration*. Retina, 2006 Apr, 26(4), 383-390.
11. Maturi R.K., Bleau L.A., Wilson D.L.: *Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment*. Retina, 2006 Mar, 26(3), 270-274.
12. Rosenfeld P.J., Heier J.S., Hantsbarger G., Shams N.: *Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 2006 Apr, 113(4), 632. e1.
13. Heier J.S., Antoszyk A.N., Pavan P.R., Leff S.R., Rosenfeld P.J., Ciulla T.A., Dreyer R.F., Gentile R.C., Sy J.P., Hantsbarger G., Shams N.: *Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/III multicenter, controlled, multidose study*. Ophthalmology, 2006, Apr, 113(4), 642. e1-4. Epub 2006 Feb 14.
14. Husain D., Kim I., Gauthier D., Lane A.M., Tsilimbaris M.K., Ezra E., Connolly E.J., Michaud N., Gragoudas E.S., O'Neill C.A., Beyer J.C., Miller J.W.: *Safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on experimental choroidal neovascularization in the monkey*. Arch. Ophthalmol., 2005 Apr, 123(4), 509-516.
15. Gaudreault J., Fei D., Rusit J., Suboc P., Shiu V.: *Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005 Feb, 46(2), 726-733.
16. Kaiser P.: *Anchor data. Program of Macula 2006*; January 13-14, 2006, New York, NY.
17. Miller J., Chung C.Y., Kim R.Y., MARINA Study Group: *Randomized, controlled phase III study of ranibizumab (Lucentis) for minimally classic or occult neovascular age-related macular degeneration. Program and abstracts of the American Society of Retina Specialists 23rd Annual Meeting*; July 16-20, 2005, Montreal, Canada.
18. Glusker P., Recht L., Lane B.: *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab*. N. Engl. J. Med., 2006 Mar 2, 354(9), 980-2, discussion 980-982.
19. Dhalla M.S., Blinder K.J., Tewari A., Hariprasad S.M., Apte R.S.: *Retinal pigment epithelial tear following intravitreal pegaptanib sodium*. Am. J. Ophthalmol., 2006 Apr, 141(4), 752-754.
20. Kim I.K., Husain D., Michaud N., Connolly E., Lane A.M., Durran K., Hafezi-Moghadam A., Gragoudas E.S., O'Neill C.A., Beyer J.C., Miller J.W.: *Effect of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on normal primate retina and choroid*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2006 Jan, 47(1), 357-363.

Praca wpłynęła do Redakcji 22.05.2006 r. (887)
Zakwalifikowano do druku 31.01.2007 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. med. Edward Wylęgała
Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach
ul. Panewnicka 65
40-760 Katowice

PLAN WYDAWNICZY OFTAL 2007

| | |
|---|---|
| Kwartalnik OKULISTKA 1 | Genetyka (opieka merytoryczna prof. Olgierd Palacz). |
| Kwartalnik OKULISTKA 2 | Cukrzyca narządu wzroku (opieka merytoryczna prof. Tadeusz Kęćik). |
| Kwartalnik OKULISTKA 3 | AMD (opieka merytoryczna prof. Andrzej Stankiewicz). |
| Kwartalnik OKULISTKA 4 | Zaćma (opieka merytoryczna prof. Jerzy Szaflik). |
| Dodatkowy zeszyt nt.: | Kosmetologia okulistyczna (opieka merytoryczna prof. Józef Kałużny). |
| Półroczne czasopismo medyczne KONTAKTOLOGIA i OPTYKA OKULISTYCZNA 1 | Wybrane zagadnienia z optyki okulistycznej (opieka merytoryczna prof. Dariusz Kęćik). |
| Półroczne czasopismo medyczne KONTAKTOLOGIA i OPTYKA OKULISTYCZNA 2 | Nowe trendy w kontaktologii, powikłania po soczewkach kontaktowych (opieka merytoryczna prof. Jerzy Szaflik). |