

(78)

Wyniki leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem iniekcjami doszkliskowymi ranibizumabu – doniesienie wstępne

The results of wet AMD treatment by intravitreal injections – preliminary report

Anna Okruszko¹, Anna I. Borucka^{1,2}, Magdalena Ulińska^{1,2}, Jerzy Szafflik¹

¹ Z Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Szafflik

² Z Centrum Okulistycznego „Laser” w Warszawie
Kierownik: dr n. med. Jacek P. Szafflik

Summary:

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of irreversible, severe loss of vision in the developed countries. Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of irreversible, severe loss of vision in the developed countries. One of the modern methods of treatment in neovascular form of AMD are repeated intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis®). Ranibizumab is a recombinant, humanized, monoclonal antibody that neutralizes all biologically active forms of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A).

The aim of the study was to analyze the results of intravitreal ranibizumab injections in wet AMD patients. There were 57 patients enrolled in the study. 87% of them avoided any loss of visual acuity and 47.3% gained at least one line at visual acuity chart. Authors conclude that treatment with repeated intravitreal injections of ranibizumab is effective in neovascular form of AMD.

Słowa kluczowe:

zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, AMD, neowaskularyzacja naczyńówkowa, ranibizumab, doszkliskowe iniekcje.

Key words:

age-related macular degeneration, AMD, choroidal neovascularization, ranibizumab, intravitreal injection.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD – age-related macular degeneration) jest schorzeniem postępującym, prowadzącym do znacznego, nieodwracalnego spadku ostrości wzroku. W krajach wysoko rozwiniętych jest ono główną przyczyną praktycznej ślepoty w populacji powyżej 65. roku życia (1,2).

Wyróżniamy dwa typy tego schorzenia:

1. Postać sucha występuje częściej (90% przypadków AMD), ale rzadko prowadzi do znacznej utraty widzenia centralnego. Charakteryzuje się występowaniem druz, a w zaawansowanej postaci – zanikiem geograficznym z destrukcją nabłonka barwnikowego i fotoreceptorów. Nie ma specyficznego leczenia tej postaci choroby.
2. Postać wysiękowa występuje rzadziej (10% przypadków AMD). Charakteryzuje się występowaniem neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV – choroidal neovascularization). Nowe naczynia wnikają pod nabłonek barwnikowy przez szczeliny w błonie Brucha, a następnie pod siatkówkę sensoryczną, powodując jej niszczenie. Ta postać schorzenia postępuje bardzo szybko i w konsekwencji prowadzi do znacznej utraty widzenia centralnego (1).

Do niedawna głównymi metodami leczenia wysiękowego AMD były terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny (PDT

– photodynamic therapy) oraz przezręczna termoterapia (TTT – transpupillary thermotherapy). Zarzucono już praktycznie leczenie fotokoagulacjami laserowymi, a także stosowane kilka lat temu w niektórych krajach metody chirurgiczne (np. translokacja plamki czy usuwanie błon podsiatkówkowych).

W terapii TTT pod wpływem podgrzewania tkanek o 5-10°C laserem diodowym o długości fali 810 nm uzyskuje się zamknięcie naczyń CNV. Niestety laser ten powoduje często uszkodzenie otaczających tkanek (3).

W terapii PDT podawana dożylnie substancja światłoczuła – werteporfina – gromadzi się wyłącznie w patologicznych naczyniach CNV, dzięki czemu przy naświetlaniu laserem diodowym o długości fali 689 nm niszczone jest wybiórczo błona CNV. Należy zaznaczyć, że u zdecydowanej większości pacjentów metoda ta zwalnia postęp choroby, ale nie prowadzi do poprawy ostrości wzroku (2).

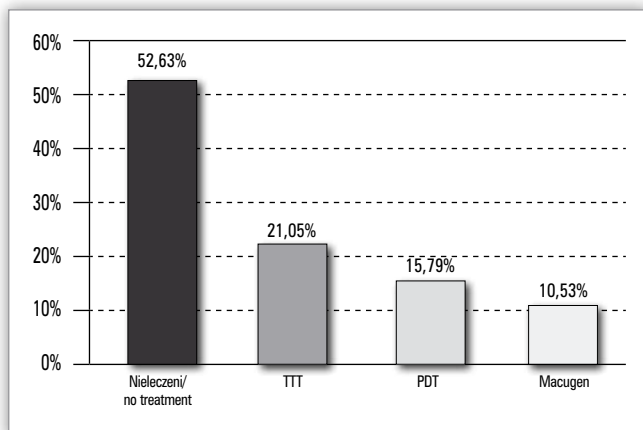
Przełomem w leczeniu wysiękowej postaci AMD było wprowadzenie leków hamujących angiogenezę w postaci iniekcji doszkliskowych. Jednym z tych leków jest ranibizumab. Jest to fragment humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, który blokuje wszystkie aktywne izoformy czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF-A – vessel endothelial growth factor A), przez co hamuje proces angiogenezy. To z kolei

prowadzi do zablokowania CNV i zapobiega rozwojowi wysiękowej postaci AMD (4).

Cel, materiał i metody

Celem pracy jest analiza wyników leczenia wysiękowej postaci AMD przy stosowaniu doszkliskowych iniekcji ranibizumabu.

W lutym 2007 r. w Katedrze i Klinice II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie i w Centrum Okulistycznym „LASER” rozpoczęto leczenie wysiękowej postaci AMD za pomocą iniekcji doszkliskowych ranibizumabu. Do chwili obecnej leczenie zastosowano u 69 pacjentów, przy czym 12 z nich nie było jeszcze kontrolowanych po pierwszej iniekcji i z tego powodu wyniki ich leczenia nie są omawiane w niniejszej pracy. Pełnej analizie poddano wyniki leczenia 57 pacjentów, w tym 37 kobiet (64,9%) i 20 mężczyzn (35,1%). Wiek pacjentów wahał się od 55 lat do 93 lat (średnio 74,8 roku), przy czym tylko 3 osoby miały poniżej 60 lat. U 27 z 57 analizowanych pacjentów stosowano uprzednio inne metody leczenia z powodu wysiękowego AMD. Terapię TTT stosowano u 12 chorych (1-6 zabiegów, średnio 3), terapię fotodynamiczną PDT – u 9 chorych (1-5 zabiegów, średnio 2,5) oraz doszkliskowe iniekcje pegaptanibu sodu u 6 chorych (1-3 zabiegi, średnio 2). Porównanie odsetka pacjentów dotychczas nieleczonych oraz leczonych wyżej wymienionymi metodami przedstawiono na rycinie 1.



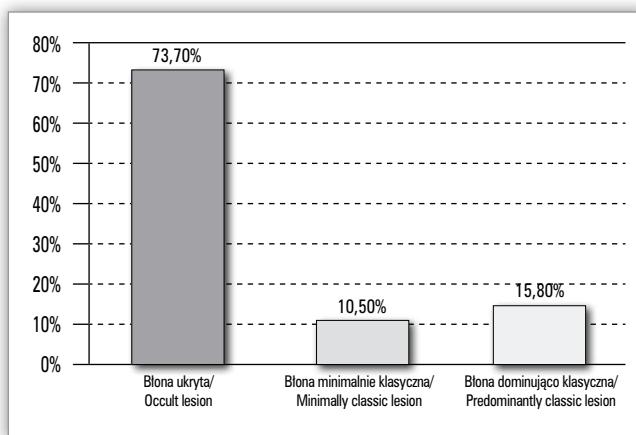
Ryc. 1. Porównanie odsetka pacjentów nieleczonych oraz leczonych poprzednio innymi metodami.

Fig. 1. Comparison of percentage patients previously not treated and treated with other methods.

Do terapii ranibizumabem kwalifikowano pacjentów, u których występowała poddołkowa, okołodołkowa lub zewnątrzdołkowa błona CNV w przebiegu wysiękowego AMD. Zmiana diagnozowana była na podstawie badania klinicznego, angiografii fluoresceinowej (AF), ewentualnie indocjaninowej oraz optycznej koherentnej tomografii (OCT – optical coherence tomography).

W badaniu AF u 42 pacjentów (73,7%) stwierdzono błonę ukrytą, u 6 pacjentów (10,5%) – błonę minimalnie klasyczną, a u 9 pacjentów (15,8%) – błonę dominująco klasyczną. Podział w zależności od typu neowaskularyzacji przedstawia rycina 2.

Ostrość wzroku była oceniana na tablicach Snellena i wynosiła u 48 pacjentów od 0,1 – 0,8 (średnio 0,36), u 6 pacjentów – 0,05, u 2 pacjentów – 0,01, a u jednego – 1,0. Grubość cen-



Ryc. 2. Typy CNV w badaniu kwalifikacyjnym na podstawie wyniku AF i ewentualnie ICG.

Fig. 2. CNV types at baseline according to FAG and ICG.

tralnej części siatkówki wynosiła 185 – 631µm. Zmiany na dnie oka zakwalifikowano do czterech grup w zależności od stopnia zaawansowania. Kryteria kwalifikacji do poszczególnych grup przedstawiono w tabeli I.

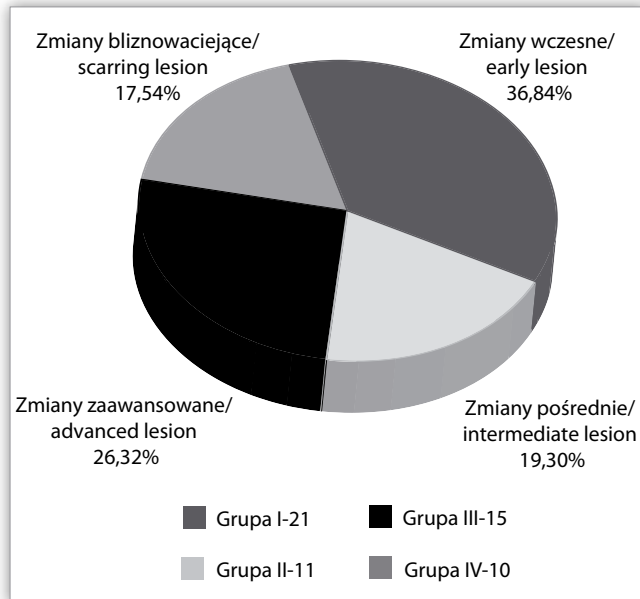
<p>Grupa I – zmiany wczesne (early lesions):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostrość wzroku 0,1–1,0 • CNV dowolnego typu • brak wylewów • brak twardych przesięków • brak PED • brak włóknienia • brak zaniku RPE
<p>Grupa II – zmiany pośrednie (intermediate lesions):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostrość wzroku 0,1–1,0 • CNV dowolnego typu • dopuszczalne pojedyncze wybroczyny, bez zajęcia dołeczka • dopuszczalne pojedyncze, drobne twarde przesięki • dopuszczalne niewielkie PED (maksymalnie ¼ zmiany) • dopuszczalny niewielki zanik RPE (maksymalnie ¼ zmiany) • bez cech włóknienia
<p>Grupa III – zmiany zaawansowane (advanced lesions):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostrość wzroku 0,05–0,5 • CNV dowolnego typu • dopuszczalny wylew zajmujący maksymalnie ½ zmiany • dopuszczalne twarde przesięki • dopuszczalne PED • dopuszczalny zanik RPE (maksymalnie ½ zmiany) • dopuszczalne włóknienie (maksymalnie ¼ zmiany)
<p>Grupa IV – zmiany bliznowaciejące (scarring lesion):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostrość wzroku 0,01–0,5 • CNV dowolnego typu o cechach aktywności w AF (przeciek) • dopuszczalny wylew zajmujący maksymalnie ½ zmiany • dopuszczalne twarde przesięki • dopuszczalne PED • dopuszczalny zanik RPE (maksymalnie ½ zmiany) • zaawansowane włóknienie

Tab. I. Kryteria podziału na grupy.

Tab. I. Group selection criteria.

Rycina 3 przedstawia odsetek pacjentów w poszczególnych grupach. Do grupy I – zmian wczesnych – zakwalifikowano 21

pacjentów, do grupy II – zmian pośrednich – 11 pacjentów, do grupy III – zmian zaawansowanych – 15 pacjentów, a do grupy IV – zmian bliznowaciejących – 10 pacjentów.



Ryc. 3. Podział zmian na dnie oka w zależności od stopnia zaawansowania.

Fig. 3. Differentiation of lesions according to severity and duration.

Iniekcje podawano co 30 dni. Przed każdą iniekcją przeprowadzono badanie ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, pomiar ciśnienia śródgałkowego przed zabiegiem i 30 minut po podaniu leku oraz badanie OCT z dokładną oceną grubości centralnej części siatkówki. Procedurę wykonania iniekcji przeprowadzano w warunkach sali operacyjnej. Podawano krople znieczulające (Alcaine) do worka spojówkowego, następnie skórę powiek i rzęsy przemywano 5% roztworem powidonu jodyny. Po założeniu folii i rozwórki przepłukiwano worek spojówkowy 5% roztworem powidonu jodyny przez 1 minutę. Następnie znieczulano ponownie worek spojówkowy kroplami, a miejsce podania leku – nasiękowo. Ranibizumab (0,05 ml, 0,5 mg) podawano 3,5 mm od rąbka rogówki strzykawką tuberkulinową o pojemności 1cm³ z igłą 30G do iniekcji doszklistkowych. Po iniekcji pacjenci stosowali krople z antybiotykiem 4 x dziennie przez 2 dni.

Liczbę iniekcji ustalano indywidualnie dla każdego pacjenta zgodnie z poniżej wymienionymi zasadami. Rutynowo pacjenci otrzymują trzy iniekcje (5) w odstępach miesięcznych (faza nasycenia lekiem). W naszym materiale u pacjentów z bardzo zaawansowaną formą postaci wysiękowej AMD (pacjenci z grupy III i IV) niekiedy odstępowano od podania pełnej dawki nasycającej leku. Kolejne podania leku po fazie nasycenia u pacjentów ze wszystkich grup zależały od wyniku badania ostrości wzroku oraz OCT. W razie potrzeby wykonywana była angiografia fluoresceinowa. Do ponownych iniekcji pacjenci byli kwalifikowani, jeśli spełnione było przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

- zwiększenie grubości siatkówki > 100 μm w badaniu OCT,
- spadek ostrości wzroku o co najmniej jeden rząd na tablicy Snellena i zwiększenie się lub utrzymywanie obrzęku siatkówki w badaniu OCT,
- nowy wylew podsiatkówkowy,

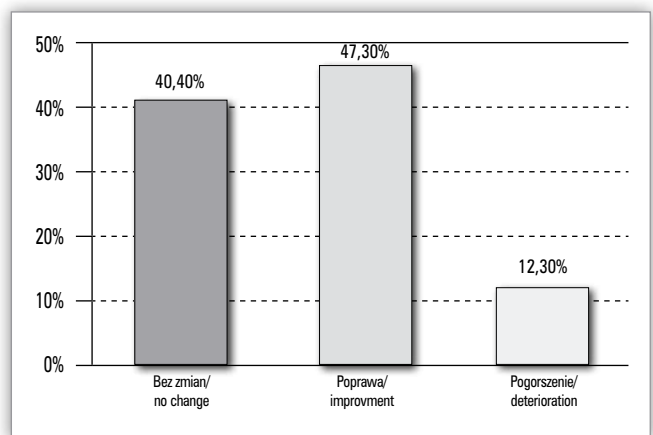
- nowa błona CNV stwierdzona w angiografii fluoresceinowej.

Wyniki

Ostrość wzroku była oceniana przy kwalifikacji do leczenia oraz przed kolejną iniekcją. Do chwili obecnej pacjenci otrzymali od 1 do 8 iniekcji. Poprawę ostrości wzroku o minimum 1 rząd na tablicy Snellena uzyskano u 27 pacjentów (47,3%), pogorszenie wystąpiło u 7 pacjentów (12,3%), a u 23 (40,4%) pacjentów nie zaobserwowano zmiany ostrości wzroku.

Rycina 4 przedstawia wyniki leczenia określone na podstawie badania ostrości wzroku. W grupie 8 pacjentów z bardzo niską ostrością wzroku (<0,1) oraz zaawansowanymi bliznowaciejącymi zmianami poprawę uzyskano tylko u 1 pacjenta.

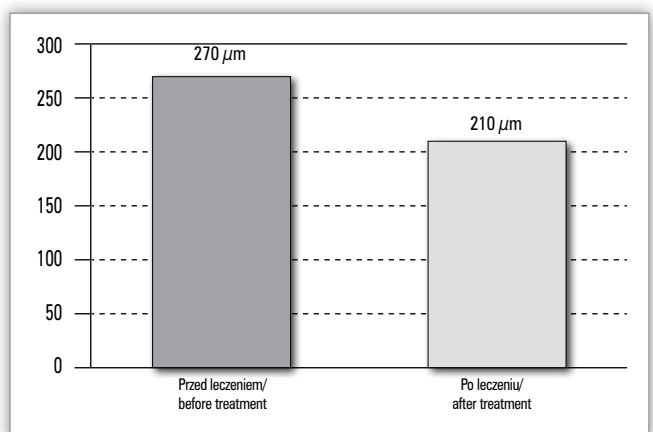
Poprawa ostrości wzroku była związana ze zmniejszeniem grubości siatkówki mierzonej w badaniu OCT. Zmniejszenie grubości centralnej części siatkówki uzyskano u 49 pacjentów, w tym u 16 wynosiło ono powyżej 100 μm.



Ryc. 4. Wyniki leczenia – dane pochodzące z badania ostrości wzroku.

Fig. 4. Treatment results according to visual acuity.

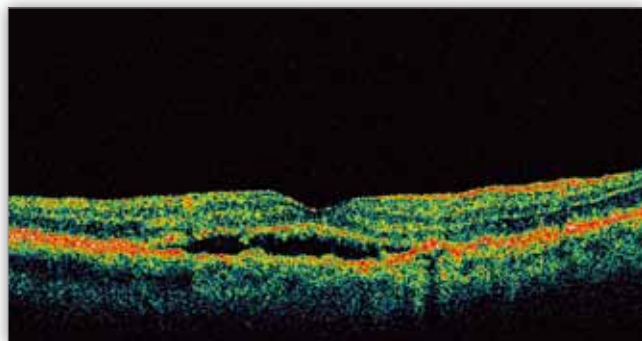
Rycina 5 przedstawia wyniki leczenia, o których możemy wnioskować na podstawie badania OCT. U 30 pacjentów (52,6%) po zastosowanym leczeniu zaobserwowano zanik aktywności CNV w badaniu klinicznym i w OCT. U niektórych z nich wykonano AF, w której odnotowano zanik przecieku.



Ryc. 5. Porównanie centralnej grubości siatkówki przed leczeniem i po nim.

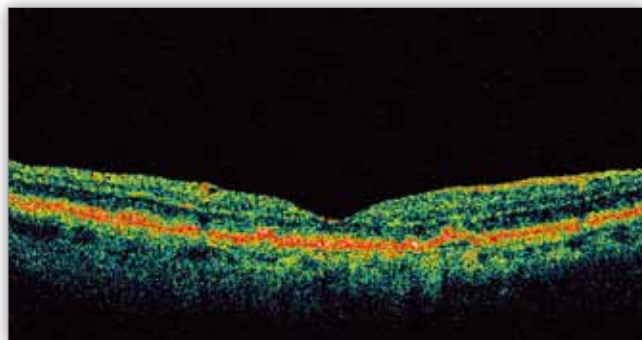
Fig. 5. Comparison of central retinal thickness before and after treatment.

Ryciny 6 i 7 przedstawiają przykłady wyników badania OCT dwóch pacjentów przed leczeniem i po nim.



Ryc. 6a. Pacjent I. OCT przed iniekcją ranibizumabu, grubość siatkówki w centrum – 322 μm .

Fig. 6a. Patient I. OCT before ranibizumab injection, central retinal thickness – 322 μm .



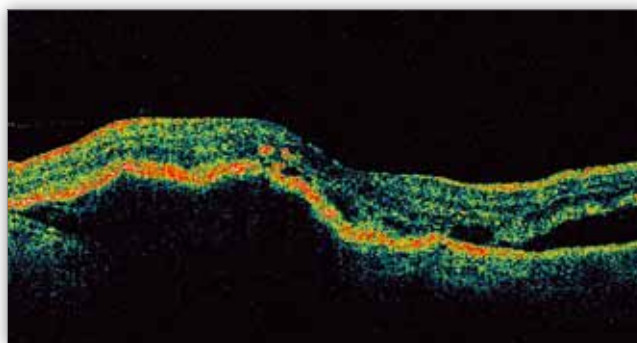
Ryc. 6b. Pacjent I. OCT miesiąc po iniekcji ranibizumabu, grubość siatkówki w centrum – 174 μm .

Fig. 6b. Patient I. OCT one month after ranibizumab injection, central retinal thickness – 174 μm .

W analizowanym materiale nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych (odwarstwienie siatkówki, wylew krwi do ciała szklistego, uszkodzenie soczewki, zapalenie wnętrza gałki ocznej). U 2 pacjentów wystąpił wzrost ciśnienia śródgałkowego po iniekcji do wartości 25 i 26 mm Hg, który ustąpił po jednorazowym podaniu miejscowym Trusoptu. Inne zaobserwowane działania niepożądane miały łagodny charakter oraz niewielkie nasilenie i polegały głównie na uczuciu dyskomfortu, obecności powierzchniowych, punktowych ubytków nabłonka rogówki, zadrażnieniu spojówek lub obecności drobnych wylewów podspojówkowych. Żaden pacjent nie wyraził chęci przerwania leczenia z powodu tych objawów.

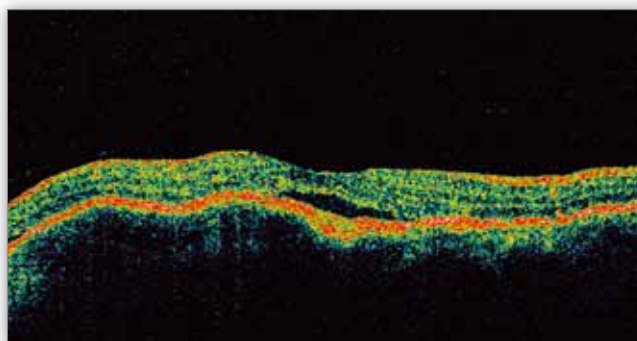
Omówienie

W wyniku zastosowania leczenia polegającego na doszkliskowych iniekcjach ranibizumabu w dawce 0,5 mg u 87,7% pacjentów nie doszło do pogorszenia widzenia, a poprawę stwierdzono u 47%. Wyniki te są porównywalne z rezultatami badań klinicznych III fazy ANCHOR (porównanie wyników leczenia ranibizumabem i terapią fotodynamiczną z werteporfiną u pacjentów z dominująco klasyczną postacią CNV) i MARINA (porównanie wyników leczenia ranibizumabem z terapią placebo u pacjentów z minimalnie klasyczną lub ukrytą postacią CNV), w których



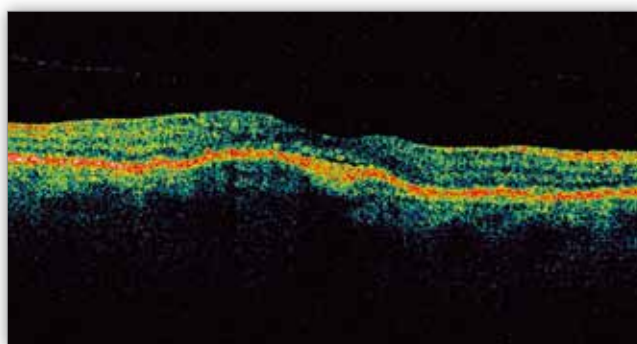
Ryc. 7a. Pacjent II. OCT przed iniekcją ranibizumabu, grubość siatkówki w centrum – 267 μm .

Fig. 7a. Patient II. OCT before ranibizumab injection central retinal thickness – 267 μm .



Ryc. 7b. Pacjent II. OCT miesiąc po iniekcji ranibizumabu, grubość siatkówki w centrum – 246 μm .

Fig. 7b. Patient II. OCT one month after ranibizumab injection, central retinal thickness – 246 μm .



Ryc. 7c. Pacjent II. OCT dwa miesiące po iniekcji ranibizumabu, grubość siatkówki w centrum – 184 μm .

Fig. 7c. Patient II. OCT two months after ranibizumab injection, central retinal thickness – 184 μm .

przeszło 90% pacjentów leczonych iniekcjami doszkliskowymi ranibizumabu zachowało widzenie (utrata mniej niż 15 liter na tablicach EDTRS), a 33-40% zyskało co najmniej 15 liter w badaniu ostrości wzroku (na tablicach EDTRS) (4,6).

Ranibizumab w iniekcjach doszkliskowych zmniejsza średnią grubość siatkówki, co ma związek ze zmniejszeniem przecieku z naczyń CNV. Badania MARINA i ANCHOR wykazały, że średnia powierzchnia przecieku u pacjentów leczonych ranibizumabem była mniejsza o 2,5 – 3,1 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego w porównaniu do grupy nieleczonej lub leczonej metodą PDT. Średnia grubość centralnej części siatkówki obniżyła się o 123 μm

w badaniu MARINA i 189 μm w badaniu ANCHOR. W naszej analizie średnia grubość siatkówki przed leczeniem wynosiła 277 μm , a po leczeniu (1-8 zabiegów) – 209 μm .

Podsumowując, leczenie ranibizumabem pozwoliło osiągnąć poprawę ostrości wzroku i regresję zmian patologicznych. Korzystne efekty leczenia uzyskano przy niskim wskaźniku powikłań, co pozwala uznać tę metodę leczenia za skuteczną i dość bezpieczną. Dalsze obserwacje naszych pacjentów leczonych powtarzanymi iniekcjami doszkliskowymi ranibizumabu pozwolą ocenić skuteczność i bezpieczeństwo terapii w dłuższym przedziale czasowym.

Piśmiennictwo:

1. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP: *Age related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies*. *Surv Ophthalmol* 2003, 48, 257-293.
2. Ulińska M, Kwiecień S, Szaflik J: *Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization*

in age-related macular degeneration. *Acta Photodynamica* 2003, 1, 25-33.

3. Algvere PV, Libert C, Lindgarde G, Seregard S: *Transpupillary thermotherapy of predominantly occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with 12 month follow-up*. *Acta Ophthalmol Scand* 2003, 81, 110-117.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al: *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. *N Engl J Med* 2006, 355, 1419-31.
5. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al: *An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration*. *Am J Ophthalmol* 2007, 143:566-583.
6. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al: *Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration*. *N Engl J Med* 2006, 355:1432-44.

Praca wpłynęła do Redakcji 15.09.2007 r. (992)
Zakwalifikowano do druku 10.12.2007 r.

Adres do korespondencji (Reprint request to):

lek. med. Anna Okruszko
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13
03-709 Warszawa

We are pleased to invite you to the

9th

INTERNATIONAL CONGRESS OF THE POLISH SOCIETY OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGEONS

which will be held in Warsaw, Poland
25–27 September 2008

Venue:

Congress-Exhibition Center Gromada Hotel, 02-148 Warsaw, 32 17th Stycznia str.

Main topics:

- ❖ current phacoemulsification techniques
- ❖ new surgical techniques in refractive surgery
- ❖ cataract surgery complications
- ❖ free papers

9th International Congress of the Polish Society of Cataract and Refractive Surgeons is organized by:
Department of Ophthalmology Medical University of Warsaw, 03-709 Warsaw, 13 Sierakowskiego str.

Prof. Jerzy Szaflik MD, PhD
President of the Organizing Committee

For further details please visit
www.pfo.com.pl
from November 1st 2007