

(29)

# Terapia anti-VEGF w leczeniu idiopatycznej aktywnej postaci nowotwórstwa naczyniowego naczyniówki u pacjentów poniżej 45. roku życia

## *Anti-VEGF treatment of idiopathic, active choroidal neovascularization in patients below 45 years of age*

Adam Cywiński<sup>1</sup>, Anna Piwońska-Lobermajer<sup>1</sup>, Małgorzata Świigoń<sup>1</sup>, Marcin Gacek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Śląski Ośrodek Leczenia Chorób Oczu w Żorach

Kierownik: dr n. med. Adam Cywiński

<sup>2</sup> Wydział Inżynierii Produkcji i Technologii Materiałów Instytutu Fizyki Politechniki Częstochowskiej

Kierownik: dr n. fiz. Marcin Dośpiał

### Streszczenie:

Przedstawiamy problem, jakim jest wdrożenie poza wskazaniami („off label”) terapii preparatami blokującymi czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (lekami anti-VEGF) u pacjentów poniżej 45. roku życia ze stwierdzonym aktywnym idiopatycznym nowotwórstwem naczyniówkowym w obszarze podplamkowym, w aspekcie retrospektywnej analizy wyników własnych leczenia czterech pacjentów, które wprowadzono na różnym poziomie zaawansowania zmian chorobowych. Poprawę ostrości wzroku uzyskano u 3 pacjentów (w 5 oczach) poddanych leczeniu. U czwartego pacjenta terapię przerwano po jednej iniekcji z uwagi na brak poprawy. Zakres poprawy był uzależniony od czasu wdrożenia terapii oraz umiejscowienia zmian patologicznych w obrębie plamki i stopnia ich zaawansowania. Idiopatyczna postać nowotwórstwa naczyniówkowego jest patologią, której leczenie metodą anti-VEGF dało dobre rezultaty pomimo zastosowania leków z tej grupy poza wskazaniami, czyli „off label”. Wdrożenie leczenia w początkowym stadium rozwoju choroby zwiększa szanse na poprawę oraz zachowanie dobrej funkcji widzenia.

### Słowa kluczowe:

terapia anti-VEGF, idiopatyczna naczyniówkowa błona neowaskularna.

### Summary:

The aim of the current work is to discuss the “off label” anti-VEGF therapy in patients under 45 years of age with idiopathic choroidal neovascularization within the macular area in the context of retrospective analysis of four patients (6 eyes), whose treatment started at different stages of the disease. Visual acuity improvement was achieved in 3 patients (5 eyes). In the fourth patient, the treatment was discontinued after one injection due to the lack of improvement. The degree of the improvement depended on the time of treatment initiation, location and severity of macular abnormalities. Anti-VEGF drugs provide good outcomes in idiopathic choroidal neovascularization, although this is an “off label” treatment. Treatment commencement at early stages of the disease increases chances for achieving and maintaining good visual function.

### Key words:

anti-VEGF therapy, idiopathic choroidal neovascular membrane.

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

### Wstęp

Terminem idiopatyczne nowotwórstwo naczyniówkowe (ang. Idiopathic Choroidal Neovascularization – ICNV) określa się zmiany patologiczne umiejscowione w obrębie plamki, pojawiające się u osób poniżej 50. roku życia. Istotą tych zmian jest tworzenie się nieprawidłowych naczyń krwionośnych pod siatkówką neurosensoryczną, zwykle powyżej nabłonka barwnikowego (typ 2. CNV – ang. Choroidal Neovascularization). To rozpoznanie wymaga różnicowania z wieloma schorzeniami, w przebiegu których pojawiają się podobne zmiany. W diagnostyce różnicowej bierzemy pod uwagę zmiany zwyrodnieniowe, w tym wysoką krótkowzroczność oraz pasma naczyniaste, stany pozapalne z uwzględnieniem chorób takich jak zespół domniemanej histoplazmozy ocznej, punkcikowata wewnętrzna choroidopatia, retinokoroidopatia typu „birdshot”, wieloogni-

skowe zapalenie całej naczyniówki i retinopatia wywołana wirusem różyczki. Nowotwórstwo naczyniówkowe jest obserwowane w przebiegu chorób dziedzicznych, w tym choroby Besta i dystrofii Sorsby’ego, oraz w stanach z tworzeniem się druzów tarczy nerwu wzrokowego. Przyczyną powstania CNV mogą być stany pourazowe oka, w których dochodzi do pęknięcia naczyniówki, w tym także przypadki związane z niewłaściwie przeprowadzoną fotokoagulacją siatkówki.

Rokowanie w przypadku ICNV jest zwykle lepsze niż w przypadku pozostałych rodzajów CNV, może ono ustępować samoistnie (1), ale w większości przypadków wymaga leczenia z powodu następowych powikłań w postaci zanikowych zmian bliznowatych w rejonie centralnej części siatkówki. W przeszłości w terapii niektórych przypadków (zmiany pozadołkowe) stosowano laserokoagulację (2), a następnie terapię foto-

dynamiczną (ang. Photodynamic Therapy – PDT) oraz iniekcje doszklisktowe preparatów blokujących czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (leków anti-VEGF, ang. anti Vascular Endothelial Growth Factor drugs) (3–5).

Najbardziej skuteczną metodą leczniczą stosowaną na całym świecie jest terapia anti-VEGF (3–9). Po zastosowaniu tej metody rokowanie w odniesieniu do poprawy ostrości wzroku w przypadku obecności ICNV jest znacznie lepsze niż w przypadku wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. Age-related Macular Degeneration – AMD). Należy jednak podkreślić, że w Polsce oraz w większości krajów na świecie żaden z leków z grupy anti-VEGF nie został zarejestrowany do leczenia ICNV. Jednym słowem, zastosowanie terapii anti-VEGF w leczeniu ICNV ma charakter „off label”, czyli poza wskazaniami. Spośród innych, starszych metod leczenia ICNV należy wymienić PDT. Jej skuteczność w porównaniu ze skutecznością leczenia preparatami anti-VEGF jest niższa (3–4), ryzyko wystąpienia niekorzystnych następstw, w tym głównie pojawienia się blizn i zaników siatkówkowo-naczyniówkowych, natomiast o wiele wyższe (10–11).

Ponieważ procedura leczenia idiopatycznego nowotworstwa naczyniówkowego nie jest w Polsce właściwie uregulowana prawnie, w wielu ośrodkach pacjentów dotkniętych tym schorzeniem jedynie się diagnozuje i obserwuje dalszy naturalny rozwój choroby. Pacjenci tracą widzenie, będąc pod stałą kontrolą okulistyczną.

### Materiał i metody

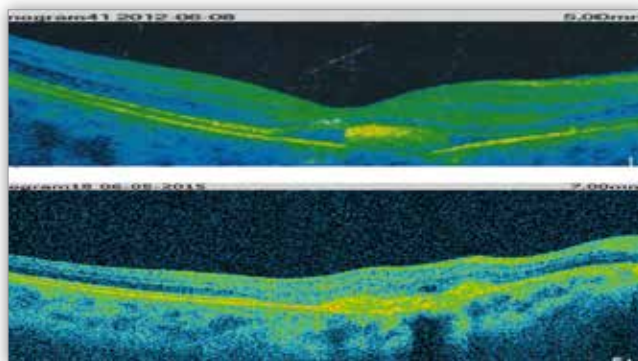
Badaną grupę stanowiło 4 pacjentów (6 oczu), u których w okresie od maja 2014 roku do grudnia 2016 roku w Śląskim Ośrodku Leczenia Chorób Oczu w Żorach wdrożyliśmy leczenie preparatami anti-VEGF z powodu powikłań ICNV. Badanie zostało zaplanowane i przeprowadzone zgodnie z wytycznymi zawartymi w Deklaracji Helsińskiej. Wiek pacjentów wahał się od 18 do 37 lat. Powikłania plamkowe będące przyczyną kwalifikacji do tej terapii to obrzęk siatkówki neurosensorycznej oraz towarzyszące mu krwotok i/lub płyn podsiatkówkowy. U 3 pacjentów (4 oczu) rozpoznanie ICNV postawiono wiele miesięcy wcześniej i pomimo potwierdzenia zmian badaniem angiografii fluoresceinowej (ang. Fluorescein Angiography – FA) terapii anti-VEGF nie wdrożono z przyczyn formalnych (ryc. 1.).

Zaobserwowane zmiany potraktowano jako proces zapalny i pacjentów poddano ogólnej steroidoterapii. U tych pacjentów w momencie wdrożenia leczenia oprócz cech aktywności CNV stwierdzono zmiany bliznowate towarzyszące zmianom zanikowym, o różnym stopniu natężenia, częściowo obejmujące okolicę dołka (ryc. 2.).

U każdego pacjenta w trakcie kolejnych wizyt oprócz badania ostrości wzroku do dali i bliży (Snellen) wykonywano barwną fotografię (CR-2, Canon) dna oka oraz badanie optycznej koherentnej tomografii (ang. Optical Coherence Tomography – OCT) (Optopol-Copernicus HR). Z czasem wprowadzono także badanie angio OCT (DRI-OCT Triton, Topcon). Wyniki tych badań poddano analizie porównawczej.

Terapię kontynuowano, jeśli odnotowano poprawę anatomiczną i/lub poprawę ostrości wzroku. W przypadku braku jakiegokolwiek poprawy terapię przerywano.

Obserwacja trwała od 2 do 31 miesięcy. Pacjentów leczono wszystkimi lekami z grupy anti-VEGF, głównie bewacyzumabem



**Ryc. 1.** Oko prawe, pacjentka 27-letnia, OCT plamki wykonane w czerwcu 2012 roku (górze) w momencie rozpoznania aktywnego ICNV. OCT plamki wykonane w maju 2015 roku (dół) w dniu wdrożenia terapii anti-VEGF z powodu obecności obrzęku plamki oraz przestrzeni płynowych w obrębie siatkówki neurosensorycznej. Obniżenie BCVA do dali z 0,5 do 0,04 (Snellen).

**Fig. 1.** Top image: OCT of the right macula of a 27 y.o. female done in June 2012 (top) upon diagnosis of active ICNV. Bottom image: OCT of the macula of the same eye in May 2015 on the day of anti-VEGF treatment commencement due to macular edema and microcystic spaces within the neurosensory retina. A decrease of BCVA from .5 to .04 (Snellen).



**Ryc. 2.** Fotografia barwna dna oka z widocznymi zmianami bliznowato zanikowymi w obrębie plamki z częściowym zaangażowaniem dołka, wykonana w dniu 1. iniekcji preparatu Avastin.

**Fig. 2.** Colour fundus photo with visible cicatricial and atrophic lesions within the macular region with partial foveal involvement, taken on the day of the first Avastin injection.

(lek Avastin, Roche). Każdy z pacjentów został poinformowany o tym, że ww. leki zostaną zastosowane poza wskazaniami, i wyraził pisemną zgodę na ich podanie bezpośrednio do wnętrza gałki ocznej. Biorąc pod uwagę prawdopodobne przyczyny wystąpienia ICNV, u każdego pacjenta wykonano diagnostykę ogólną w celu znalezienia przyczyny takiego stanu rzeczy.

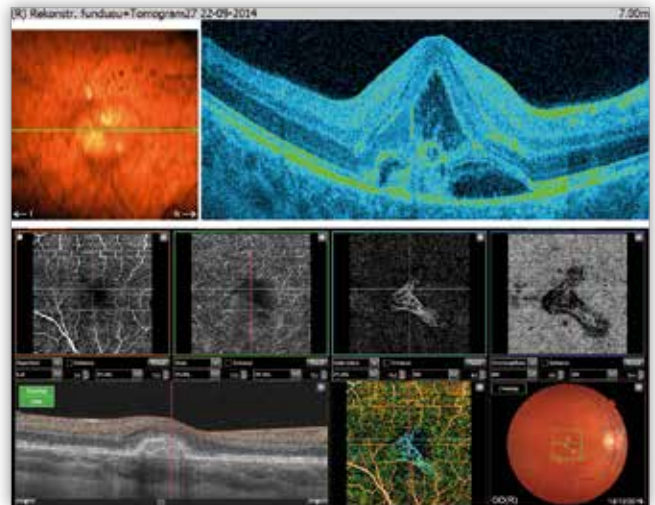
### Wyniki

Całkowita liczba iniekcji podanych w trakcie obserwacji to 25, w tym 19 iniekcji bewacyzumabu (Avastin, Roche, 1,25 mg), 4 iniekcje afliberceptu (Eylea, Bayer Pharma, 2,0 mg) oraz 2 iniekcje ranibizumabu (Lucentis, Novartis, 0,5 mg).

Średni czas od postawienia rozpoznania do wdrożenia terapii to 23 miesiące, w przypadku 3 pacjentów (4 oczu) w zakresie od 10 miesięcy do 34 miesięcy. U najmłodszej pacjentki (18-letniej) leczenie zostało wdrożone w dniu postawienia rozpoznania, praktycznie w ciągu kilku dni od wystąpienia upośledzenia widzenia spowodowanego krwotokiem poddołkowym towarzyszącym błonie CNV. Pacjentce nie zalecono dodatkowego leczenia.

Poprawę ostrości wzroku do dali i do blizy zaobserwowano u 3 spośród 4 pacjentów (w 5 oczach). U jednego pacjenta, 20-letniego mężczyzny, u którego leczenie nie przyniosło poprawy, odstąpiono od jego kontynuowania, kiedy po pierwszej iniekcji bewacyzumabu nie zaobserwowano żadnej poprawy – ani anatomicznej, ani ostrości wzroku. U tego pacjenta rozpoznanie ICNV zostało postawione 25 miesięcy wcześniej. Pacjent otrzymał wówczas jednorazowo iniekcję bewacyzumabu (zgłosił poprawę ostrości wzroku), ale terapii nie kontynuowano (tab. I).

Ostrość wzroku do dali poprawiła się średnio o 3 rzędy w zakresie od 0,4 do 1,0 (Snellen). Największy zakres poprawy widzenia zaobserwowano u pacjentki, u której wdrożono leczenie w dniu postawienia diagnozy. W tym przypadku uzyskano także najlepszą ostrość wzroku. Znacznie gorsze efekty poprawy widzenia, nieprzekraczające 40% prawidłowych wartości, zaobserwowano u pozostałych 3 pacjentów (5 oczu). Ich wspólną cechą była słaba wyjściowa ostrość wzroku, zanikowe zmiany bliznowate w obrębie plamki oraz długi okres od momentu postawienia diagnozy do wdrożenia terapii anti-VEGF. Ostrość wzroku do blizy osiągnęła wartości w zakresie od 0,5 D do 0,75 D fere na tablicach Snellena, wyjściowo w zakresie od 0,5 D do 3,0 D. Poprawa ostrości wzroku do blizy z wartości 1,25 D oraz 1,5 D do wartości odpowiednio 0,5 D fere umożliwiła 37-letniej pacjentce powrót z przymusowej renty do pracy



**Ryc. 3.** Oko prawe, pacjentka 18-letnia, OCT plamki (górną) w dniu 1. iniekcji Avastinu, obrzęk siatkówki neurosensorycznej oraz płyn poddołkowy, BCVA = 0,6. OCT-A (dół) po 7 iniekcjach (27 miesięcy), pomimo widocznej blizny przydołkowo poprawa ostrości wzroku – do dali z 0,6 do 1,0 oraz do blizy z 0,75 D do 0,5 D (Snellen).

**Fig. 3.** 18 y.o. female, right eye. Top image: OCT of the macula on the day of first Avastin injection, oedema of neurosensory retina and subretinal fluid, BCVA = .6. Bottom image: OCT-A after 7 injections (27 months), BCVA for distance improved from .6 to 1.0, Rx for near improved from 0.75 D to 0.5 D despite the presence of parafoveal scar.

na wcześniej zajmowanym stanowisku. Subiektywną poprawę ostrości wzroku zaobserwowano u 3 pacjentów (5 oczu). Pozadołkowe umiejscowienie zmian było oczywistym czynnikiem rokowniczo korzystnym w odniesieniu do poprawy ostrości

Pacjent/ Patient	Okło/ Eye	Wiek/ Age	Całkowity okres obserwacji (miesiące) od wdrożenia terapii anti-VEGF/ Total follow-up from anti-VEGF treatment commencement (months)	Wdrożenie anti-VEGF od postawienia rozpoznania (miesiące)/ Time from diagnosis to anti-VEGF treatment commencement (months)	Całkowita liczba iniekcji/ Total number of injection	BCVA do dali w momencie postawienia rozpoznania (Snellen)/ BCVA for distance upon diagnosis (Snellen)	BCVA do dali/blizy w momencie rozpoczęcia leczenia (Snellen)/ BCVA for distance/near upon treatment commencement (Snellen)	BCVA do dali/blizy w dniu ostatniej wizyty (Snellen)/ BCVA for distance/ near at the last appointment (Snellen)	Subiektywna poprawa widzenia/ Subjective vision improvement
1	prawe/ right	37	31	10	3	0,1	0,2 f/ D -1,25	0,4/ D -0,5 f	tak/ yes
	lewe/ left		31	10	2	0,1	0,15/ D -1,5	0,4/ D -0,5 f	tak/ yes
2	prawe/ right	18	27	0	7	0,6	0,6/ D -0,75	1,0/ D -0,5	tak/ yes
	lewe/ left		13	0	5	0,9/ D-0,5	0,9/ D -0,5	1,0/ D -0,5	tak/ yes
3	prawe/ right	31	22	34	7	0,5	0,04/ D -3,0	0,4/ D -0,75 f	tak/ yes
4	prawe/ right	20	2	25	1	0,3	0,02/ D -3,0	brak zmian/ no changes	nie/ no

BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku / best corrected visual acuity

**Tab. I.** Ostrość wzroku do dali i blizy, wiek, czas postawienia rozpoznania oraz rozpoczęcia leczenia.  
**Tab. I.** Visual acuity for distance and near, age, time from diagnosis to treatment and total follow-up.

wzroku. Zwraca uwagę, że u 2 pacjentów ostrość wzroku była lepsza w momencie stawiania rozpoznania niż w dniu rozpoczęcia terapii.

Anatomicznie poza zmniejszeniem się obrzęku siatkówki, ustąpieniem płynu podsiatkówkowego oraz cofnięciem się zmian krwotocznych nie zaobserwowano innych zmian u 3 pacjentów (5 oczu), u których okres przerwy między postawieniem rozpoznania a wdrożeniem terapii anti-VEGF był „długi”. U pacjentki, u której leczenie oka prawego wdrożono w dniu postawienia rozpoznania, stwierdzono pojawienie się zmian bliznowatych w okolicy dołka bez towarzyszących im wyraźnych cech zaniku (ryc. 3.). Pomimo ścisłej obserwacji nie udało się zapobiec czasowemu pogorszeniu widzenia oraz pojawieniu się zmian typu ICNV, a następnie blizny w obrębie plamki oka lewego.

### Omówienie

Czy obecność idiopatycznej aktywnej neowaskularyzacji naczyniówkowej jest wskazaniem do wdrożenia terapii anti-VEGF? Czy brak rejestracji leków z grupy anti-VEGF z przeznaczeniem do leczenia ICNV jest dostatecznym powodem do tego, aby odstąpić od leczenia pacjentów z tymi patologicznymi zmianami, najczęściej młodych, i skazać ich tym samym na ryzyko nieodwracalnej utraty widzenia? Te dwa pytania zadaje sobie prawdopodobnie większość lekarzy w Polsce, którzy zetknęli się z tą chorobą. Według opublikowanych danych terapia anti-VEGF daje korzystne efekty w leczeniu ICNV – poprawia widzenie lub pozwala je zachować (5–9). Analizując sposób postępowania lekarzy na podstawie opisu tych trzech pacjentów, można twierdzić, że dla wielu większym problemem wydaje się użycie leków „off label”, pomimo ich korzystnego działania, niż ryzyko, że pacjent utraci widzenie. Należy jednak odpowiedzieć sobie na pytanie, czy bardziej obawiamy się konsekwencji prawnych użycia leków poza wskazaniami, czy reakcji pacjenta, który mając prawo do pełnej informacji z zakresu wszystkich możliwości leczniczych, zarówno zarejestrowanych, jak i niezarejestrowanych, w obliczu nieodwracalnej utraty widzenia zdecyduje się wystąpić na drogę prawną w celu uzyskania zadośćuczynienia za zaniechanie wdrożenia leczenia lekami „off label”. Postępując zgodnie z zasadą *primum non nocere* my lekarze nie mamy prawa zatajać przed pacjentem informacji nt. dostępności do wszystkich metod leczniczych, mamy wręcz obowiązek informować o nich nawet wtedy, kiedy danej metody nie stosujemy lub z różnych powodów nie akceptujemy. Jak jest postrzegana terapia „off label” w polskim prawodawstwie? W czasopiśmie „Prawo i Prokuratura” z października 2012 roku Janusz Kanturski w artykule „Leczenie off-label: eksperyment medyczny czy stan wyższej konieczności” w jasny sposób stara się wyjaśnić zawiloci tego tematu. Dodatkowo przytacza przykłady, w jaki sposób prawo może potraktować lekarzy, którzy negują użycie terapii „off label” w sytuacji, kiedy leki z tej grupy stają się jedyną „deską ratunku” dla chorego (12). Luiza Jakubiak w artykule „Leki stosowane poza wskazaniami, ale nie poza prawem”, który ukazał się 25 lutego 2010 roku na portalu internetowym [rynekzdrowia.pl](http://rynekzdrowia.pl), podkreśla, jak ważną rolę odgrywa terapia „off label” w procesie rozwoju medycyny (13).

### Wnioski

Idiopatyczna postać nowotwórstwa naczyniówkowego jest patologią, której leczenie preparatami anti-VEGF daje dobre re-

zultaty pomimo ich zastosowania poza wskazaniami. Wdrożenie leczenia w początkowym stadium rozwoju choroby zwiększa szanse na lepszą poprawę oraz zachowanie dobrej funkcji widzenia. Zmiana umiejscowiona pozadołkowo lepiej rokuje w odniesieniu do zachowania widzenia.

### Piśmiennictwo:

1. Ho AC, Yannuzzi LA, Pisicano K, DeRosa J: *The Natural History of Idiopathic Subfoveal Choroidal Neovascularization*. Ophthalmology. 1995 May; 102, 5: 782–789.
2. Lindblom B, Andersson T: *The prognosis of idiopathic choroidal neovascularization in persons younger than 50 years of age*. Ophthalmology. 1998 Oct; 105(10): 1816–1820.
3. 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 Oct 5; 355: 1432–1444.
4. Kang HM, Koh HJ: *Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy versus photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization*. Am J Ophthalmol. 2013 Apr; 155(4): 713–719, 719.e1.
5. Mandal S, Garg S, Venkatesh P: *Intravitreal bevacizumab for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization*. Arch Ophthalmol. 2007 Nov; 125(11): 1487–1492.
6. Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG, Lee DW: *Long-Term Outcome and Recurrence of Idiopathic Choroidal Neovascularization Treated with Intravitreal Bevacizumab*. J Ocul Pharmacol Ther. 2016 Sep; 32(7): 431–436.
7. Zhou P, Yang L, Jin X: *Ranibizumab versus bevacizumab for the treatment of idiopathic choroidal neovascularization: 2-Year results*. Eur J Ophthalmol. 2016 May-Jun; 26(3): 262–267.
8. Jouve L, Akesbi J, Nordmann JP: *Safety and efficacy of ranibizumab for pregnant women in idiopathic choroidal neovascularization*. Acta Ophthalmol. 2015 Nov; 93(7): e597–598.
9. Ouhadj O, Degheb N, Idir S, Nebab A, Nouri MT: *Ranibizumab injection for the treatment of idiopathic choroidal neovascularisation in young patients*. J Fr Ophthalmol. 2012 Sep; 35(7): 514–522.
10. Tzekov R, Lin T, Zhang K\_M, Jackson B, Oyejide A, Orilla W, et al.: *Ocular Changes after Photodynamic Therapy*. IOVS. 2006 Jan, Vol. 47, No. 1: 377–385.
11. Schnurrbuscha UEK, Weltb K, Hornc L-C, Wiedemanna P, Wolf S: *Histological findings of surgically excised choroidal neovascular membranes after photodynamic therapy*. Br J Ophthalmol. 2001; 85: 1086–1091.
12. Kanturski J: *Leczenie off-label: eksperyment medyczny czy stan wyższej konieczności*. Prawo i Prokuratura. 2012 październik.
13. Jakubiak L: *Leki stosowane poza wskazaniami, ale nie poza prawem*. Portal internetowy [rynekzdrowia.pl](http://rynekzdrowia.pl), 25 luty 2010.

Praca wpłynęła do Redakcji 08.02.2017 r. (KO-00110-2017)  
Zakwalifikowano do druku 07.09.2017 r.

#### Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Adam Cywiński  
Śląski Ośrodek Leczenia Chorób Ocu Żorach  
44-240 Żory ul. Dworcowa 8  
44-240 Żory  
e-mail: [adamcyw@gmail.com](mailto:adamcyw@gmail.com)