

(80)

Zastosowanie ranibizumabu w leczeniu wysiękowego AMD – doświadczenia własne

Ranibizumab for treatment of exudative age-related macular degeneration – own experience

Halina Wykrota, Ariadna Gierek-Łapińska, Krzysztof Trzciakowski, Urszula Gajdzik-Gajdecka

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 5 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Dyrektor: prof. dr hab. n. med. Ariadna Gierek-Łapińska

Summary:

It is commonly agreed nowadays that one of the key elements of neovascular age-related macular degeneration (AMD) pathogenesis is deregulation of the angiogenesis factors. Treatment of subfoveal choroidal neovascularizations (CNV) in course of AMD was limited to photodynamic therapy with verteporfin (PDT). The new approach to CNV treatment is to discover and eliminate factors, which directly induce CNV development. Extended studies have allowed to employ inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) for a treatment of neovascular AMD. Numerous of anti-VEGF compounds are still under developing in pre-clinical or phase-1/2 clinical studies whereas 2 of them have completed phase 3 of clinical trials. The newest compound that was launched on drug market is ranibizumab (Lucentis®). Ranibizumab is a recombinant humanized IgG1 isotype, monoclonal antibody fragment designed for intravitreal use. Ranibizumab binds to and inhibits the biologic activity of human vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). It has been proved on the base of MARINA and ANCHOR clinical trials that treatment ranibizumab is effective and save for patients treated for CNV secondary to AMD.

Purpose: Interventional case series.

Material and methods: 67 eyes of 67 patients with all angiographic subtypes of wet AMD were treated with 0.5 mg of intravitreal ranibizumab, injected monthly for first 3 doses. Next doses were injected according to specified re-treatment criteria as assessed in monthly follow-up.

Results: Mean change in visual acuity (VA) was +12.4 ETDRS letters. Percent of patient losing less than 15 ETDRS letters was 93.2%. Percent of patient gaining VA more than 3 ETDRS letters was 43.4%.

Conclusions: Intravitreal ranibizumab is effective in treatment of CNV due to AMD. A significant number of patients have improved their VA. Implementation of anti-VEGF therapy for treatment of ocular diseases gave a new hope for patient that previously couldn't be treated with any of method.

Słowa kluczowe:

zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, neowaskularyzacje podsiatkówkowe, czynnik wzrostu śródbłonka naczyń, ranibizumab.

Key words:

age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, vascular endothelial growth factor, ranibizumab.

Obecnie uważa się powszechnie, że jednym z najważniejszych elementów patogenezы wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. age-related macular degeneration – AMD) są zaburzenia równowagi czynników modulujących procesy angiogenezy. W przeprowadzonych badaniach wykazano zwiększenie ekspresji czynników stymulujących rozwój naczyń krwionośnych u chorych z neowaskularnym AMD w tkankach tworzących kompleks anatomiczno-funkcjonalny, w skład którego wchodzi: choriokapilary, błona Brucha i nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE). Farmakologiczne hamowanie patologicznej angiogenezy to koncepcja rozwijana już od kilku lat i od niedawna stosowana w praktyce klinicznej. W świetle kluczowej roli, jaką w procesach angiogenezy odgrywa VEGF-A (ang. vascular endothelial growth factor – czynnik wzrostu śródbłonka naczyń), wydaje się, że hamowanie jego aktywności powinno skutkować ograniczeniem zaburzeń, których genezą jest powstawanie nowych nieprawidłowych naczyń krwionośnych i ich ekspansja. Bardzo istotnym elementem działania inhibitorów VEGF-A jest również spodziewane zmniejszenie regulowanej przez VEGF-A przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych.

Nadmierna przepuszczalność prowadzi do przesiąków i krwotoków – ze wszystkimi dalszymi i fatalnymi dla prawidłowej funkcji siatkówki konsekwencjami.

Leczenie wysiękowego AMD przez lata ograniczało się do fizycznego oddziaływania na włóknisto-naczyniową tkankę, powstającą w wyniku neowaskularyzacji podsiatkówkowej, metodami chirurgicznymi, laserowymi lub też za pomocą najbardziej selektywnej i bezpiecznej metody, jaką jest terapia fotodynamiczna. Zastosowanie jednak tych metod jest ograniczone z powodu oczywistych licznych działań niepożądanych i niskiej skuteczności w odniesieniu do funkcji widzenia (1,2).

Wprowadzenie terapii fotodynamicznej (ang. photodynamic therapy – PDT) z zastosowaniem werteporfiny jako światłoczułacza doskonale poprawiło bezpieczeństwo leczenia, ale okazało się skuteczne tylko w przypadkach niektórych, definiowanych angiograficznie, podtypów zmian. Ponadto reakcja fotochemiczna, tkwiąca u podstaw działania terapeutycznego PDT, powoduje uwolnienie mediatorów reakcji zapalnej oraz ekspresję czynników angiogenezy i jest przyczyną nawrotów neowaskularyzacji oraz powodem zmniejszenia skuteczności leczenia. Skuteczność

terapii fotodynamicznej sprowadza się do zahamowania postępującej utraty ostrości wzroku u około 70% pacjentów z grupy prezentującej typ zmian neowaskularnych, które teoretycznie odpowiadają pozytywnie na leczenie (2,3,4).

Rozwój biologii molekularnej, lepsze zrozumienie mechanizmów patologicznej angiogenezy i zsyntezowanie *in vitro* za pomocą metod genetycznych szeregu inhibitorów angiogenezy stworzyły możliwość nowego podejścia do leczenia także tych chorób oczu, które przebiegają z patologiczną neowaskularyzacją (5,6).

Kolejnym problemem stało się opracowanie bezpiecznej drogi podawania inhibitorów, zapewniającej odpowiednie stężenie leku w tkankach docelowych, a jednocześnie gwarantującej, że stosowane środki nie wpłyną na inne układy i narządy organizmu.

Opracowano kilka metod ograniczenia aktywności biologicznej VEGF-A. Zsyntetyzowano cząsteczki sekwestrujące i inaktywujące VEGF-A jeszcze przed indukcją kaskady sygnalizacyjnej tyrozynowych receptorów VEGF-A. Są to przeciwciała przeciwko cząsteczce VEGF-A, jej aptamery lub analogi receptorów – „pułapki” dla VEGF (VEGF – trap). Opracowano także inhibitory blokujące receptory tyrozynowe VEGF-A lub działające na elementy wewnątrzkomórkowego szlaku sygnalizacyjnego. Inną możliwą metodą hamowania angiogenezy jest degradacja cząsteczek mRNA, biorących udział w syntezie VEGF-A za pomocą interferujących z nimi sztucznie zsyntetyzowanych cząsteczek RNA, tak zwanych siRNA (ang. small interfering RNA). Metody inżynierii genetycznej pozwalają także na transformację cząsteczek RPE za pomocą wektorów wirusowych na komórki produkujące wybrane inhibitory angiogenezy, np. PEDF (ang. pigment epithelium derived factor), angiostatynę, endostatynę czy receptor flt-1 (VEGFR-1), który działa jako wymiatacz cząsteczek VEGF. Większość tych metod znajduje się obecnie w fazie badań przedklinicznych lub wczesnych klinicznych (7,8,9).

Najbardziej zaawansowane prace dotyczą dwóch cząsteczek zewnątrzkomórkowo inaktywujących cząsteczkę VEGF-A, chociaż na drodze różnych mechanizmów. Pierwszym środkiem, który zakończył 3. fazę badań klinicznych i ścieżkę rejestracyjną, był pegaptanib – aptamer oligonukleotydowy selektywnie wiążący izoformę VEGF₁₆₅. Lek ten pod nazwą Macugen® został dopuszczony do stosowania w leczeniu wszystkich podtypów wysiękowego AMD w grudniu 2004 przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration – FDA), a następnie w roku 2006 przez Europejską Agencję ds. Leków (ang. European Medicines Agency – EMEA) w krajach Unii Europejskiej (10). Kolejnym lekiem wprowadzonym na rynek farmaceutyczny po pomyślnie zakończonych badaniach klinicznych był ranibizumab.

Ranibizumab

W 1996 roku ukończono humanizację przeciwciała IgG, skierowanego przeciwko cząsteczce VEGF, nazwanego bevacizumab, który został wprowadzony do praktyki klinicznej i zarejestrowany do leczenia pewnych nowotworów przewodu pokarmowego pod nazwą Avastin. Rozważano możliwość stosowania tego leku jako hamującego VEGF-A także w leczeniu CNV wtórnych do AMD. Podawanie ogólne bevacizumabu może zapewnić jego odpowiednią aktywność w docelowych miejscach działania w obrębie siatkówki z powodu budowy choriokapilarów,

które zawierają liczne fenestracje swoich ścian. Jednakże ze względu na to, że ewentualne stosowanie anty-VEGF wymaga licznych cykli terapii, obawiano się negatywnego wpływu takiej metody administracji leku na procesy angiogenezy fizjologicznej i inne procesy fizjologiczne w wielu odległych układach. Toksyczność stosowanego ogólnie leku manifestuje się m. in. nadciśnieniem tętniczym, krwawieniami lub incydentami zakrzepowymi, które są szczególnie niebezpieczne, gdy dotyczą układu nerwowego i układu sercowo-naczyniowego. Wydaje się, że jedyną metodą ograniczającą taki niepożądany wpływ jest podawanie leku w postaci iniekcji doszkliskowych. Obawiano się jednak, że podawanie leków będących dużymi globulinami nie zapewni odpowiedniego ich stężenia w miejscu docelowego działania w siatkówce i naczyniówce. Dokładne dane wyjaśniające ten problem nie są dostępne, jednakże istniały dowody (badanie z Herceptyną), że znaczenie ma tutaj wprost wielkość cząsteczki podawanego środka.

Powstała zatem koncepcja stworzenia cząsteczki zachowującej specyficzność i cechy przeciwciała anty-VEGF, lecz o mniejszych rozmiarach. W przebiegu procesów inżynierii genetycznej, prowadzących do zsyntetyzowania pełnego przeciwciała IgG anty-VEGF, otrzymuje się fragment Fab tego przeciwciała (humanizowany fragment Fab-12). Jednakże w celu zapewnienia cząsteczce opracowywanej dla leczenia CNV odpowiednio dużej aktywności biologicznej poddano przekształceniom inny humanizowany fragment Fab – MB 1. Po pewnych modyfikacjach przeprowadzonych metodami enzymatycznymi otrzymano gotową cząsteczkę, nazwaną ranibizumab, której cechy i działanie można było ocenić w badaniach eksperymentalnych przedklinicznych i w badaniach klinicznych.

Ranibizumab posiada 100 razy większe powinowactwo do antygeny niż fragment Fab-12 bevacizumabu, co oznacza 30-100 razy większą aktywność w hamowaniu mitogenezy indukowanej przez VEGF w ludzkich tkankach w badaniach eksperymentalnych. W stosunku do działania pełnego przeciwciała posiada aktywność 5-20 razy wyższą, ponieważ posiada tylko jedno miejsce wiązania antygeny. Ranibizumab neutralizuje wszystkie znane ludzkie izoformy VEGF. Badania farmakokinetyczne wykazały utrzymywanie się po iniekcji pożądanego stężenia ranibizumabu w cieple szklistym przez okres 4 tygodni; w krążeniu systemowym jego stężenie jest 1000-2000 razy niższe niż w szklistce. Wykazano, że penetracja warstw siatkówki przez ranibizumab jest szybka i całkowita, podczas gdy pełne przeciwciała zatrzymywane jest w większości na błonie granicznej wewnętrznej lub na warstwie zwojowej zewnętrznej (11,12,13).

Swobodna penetracja siatkówki przez fragment Fab nie jest jego jedyną zaletą. Duże znaczenie ma także sam fakt nieobecności w cząsteczce fragmentu Fc, który jest wysoce immunogeny i może być przyczyną cytotoksyczności przeciwciała, mediowanej przez dopełniacz lub odpowiedź komórkową w przypadku aktywacji receptorów Fc znajdujących się na komórkach reakcji zapalnej. Istotną korzystną cechą jest także zniwienienie krótszy okres półtrwania fragmentu Fab, który wynosi kilka godzin w porównaniu z 3 tygodniami dla pełnego przeciwciała.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena wpływu na ostrość wzroku i morfologię siatkówki leczenia metodą iniekcji doszkliskowych pre-

paratu ranibizumab (Lucentis®) u pacjentów z neowaskularyzacjami podsiatkówkowymi (choroidal neovascularization – CNV) w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (age-related macular degeneration – AMD).

Materiał i metody

67 oczu 67 pacjentów z neowaskularyzacją podsiatkówkową wtórną do zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem leczono metodą iniekcji do ciała szklistego preparatu ranibizumab (Lucentis®, Novartis Ophthalmics). Do badania włączono pacjentów ze wszystkimi postaciami zmian neowaskularnych, przy czym przyjęto następujące kryteria włączenia:

1. pacjenci obojga płci powyżej 45. roku życia;
2. obecność poddołkowej CNV dominująco klasycznej lub minimalnie klasycznej albo ukrytej bez komponenty klasycznej. Zmianom może towarzyszyć lub wchodzić w ich skład: PED (ang. pigment epithelial detachment – surowicze odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki), wysięki lipidowe, druzy, zaburzenia pigmentacji RPE, tkanka włóknista;
3. dowolny liniowy wymiar zmiany;
4. ostrość wzroku w granicach 73-24 litery na tablicy ETDRS oceniane w badaniu z 4 metrów (ok. 5/8 – ok. 3/50 wg Snellena);

Z kolei do kryteriów wyłączenia zaliczono:

1. przedarcie warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki;
2. zmiany wtórne do krótkowzroczności degeneracyjnej lub krótkowzroczność z błędem refrakcji większym niż -8 D;
3. pasma naczyniaste;
4. nieskutecznie leczoną jaskrę (ciśnienie wyższe niż 25 mmHg mimo leczenia miejscowego);
5. inne choroby oczu zaburzające ostrość wzroku badanego oka;
6. stan zapalny oka kwalifikowanego do leczenia – aktualny lub mający miejsce mniej niż 30 dni przed rozpoczęciem badania;
7. stan po urazach gałki ocznej lub śródgałkowych zabiegach chirurgicznych. Powikłana operacja zaćmy lub operacja zaćmy, która miała miejsce mniej niż 60 dni przed rozpoczęciem badania. YAG – kapsulotomia mniej niż 30 dni przed rozpoczęciem badania;
8. wcześniejsze stosowanie jakichkolwiek leków antyangiogennych;
9. stan po terapii fotodynamicznej oka kwalifikowanego do leczenia;
10. aktualne lub uprzednie, przewlekłe (dłużej niż 3 miesiące lub mniej niż 30 dni przed rozpoczęciem badania) stosowanie leków steroidowych (miejscowe lub ogólne);
11. ciąża i/ lub okres karmienia piersią;
12. nadwrażliwość na fluoresceinę.

Lek stosowano w dawce 0,5 mg. Badania kontrolne i ewentualne kolejne iniekcje wykonywano w odstępach 4-tygodniowych. W badaniach kontrolnych oceniano ostrość wzroku, angiografię fluoresceinową (AF) i optyczną koherentną tomografię (ang. optical coherent tomography – OCT) oraz badanie dna oka w pośredniej oftalmoskopii. Badanie ostrości wzroku w najlepszej korekcji wykonywano z zastosowaniem zmodyfikowanego protokołu ETDRS, oceniając liczbę przeczytanych liter. Badanie AF wykonywano wg standardowej procedury, używając fundus

kamerę Topcon TRC IX z kamerą cyfrową Kodak Megaplus na początku i co 6 miesięcy z wyjątkiem przypadków określonych niżej. Badanie OCT wykonywano za pomocą aparatu Zeiss Stratus OCT 3. W badaniu OCT, w celu oceny morfologii zmiany CNV, wykorzystano protokół skanowania Macular Thickness, a dla pomiarów morfometrycznych – protokół skanowania Fast Macular Thickness. Badanie OCT i ostrość wzroku wykonywano podczas każdej wizyty kontrolnej, którą planowano co 1 miesiąc \pm 5 dni.

Zgodnie z przyjętymi aktualnie zaleceniami założono wykonywanie trzech pierwszych iniekcji niezależnie od wyników badań kontrolnych. Następnie pacjentów kwalifikowano do iniekcji na podstawie oceny aktywności zmiany CNV i ostrości wzroku. Za aktywną uznawano zmianę w przypadku stwierdzenia krwotoku siatkówkowego i/ lub obrzęku siatkówki i/ lub przestrzeni płynowych pod i/ lub nad RPE, a także gdy grubość siatkówki w centrum była większa o 100 mikrometrów w stosunku do jakiegokolwiek badania poprzedniego. Do iniekcji kwalifikowano także wówczas, gdy ostrość wzroku obniżyła się więcej niż 5 liter w stosunku do poprzedniego badania kontrolnego, a wykonywana wtedy obligatoryjnie AF pokazywała przeciek ze zmiany CNV.

W celu oceny bezpieczeństwa leczenia badano także ciśnienie wewnątrzgałkowe przed zabiegiem iniekcji doszkliskowej i po zabiegu oraz odnotowano wszystkie ewentualne zdarzenia niepożądane.

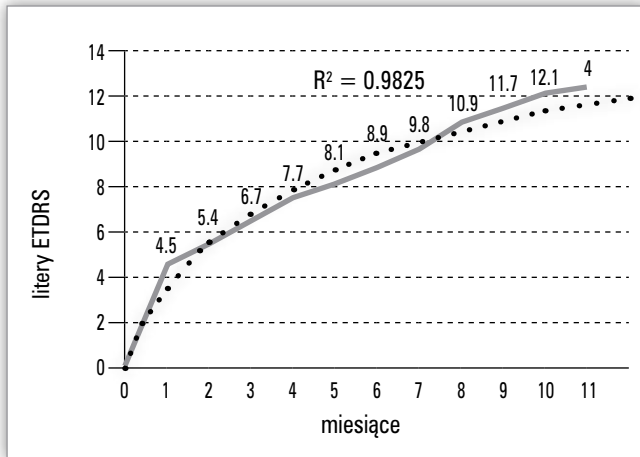
Określono następujące parametry oceny końcowej: średnią zmianę ostrości wzroku, odsetek pacjentów z utratą ostrości wzroku mniejszą niż 3 linie na tablicy ETRDS, odsetek oczu z poprawą ostrości wzroku, odsetek oczu z poprawą ostrości wzroku o 3 i więcej linii, odsetek oczu ze zmianą nieaktywną w AF i OCT w badaniu kontrolnym, zmianę rozmiarów zmiany CNV ocenianej w AF, zmianę wielkości przecieku z CNV, zmianę średniej grubości siatkówki w centrum.

Badanie zaplanowano na 24 miesiące. Wszystkie dotychczas planowane wizyty odbyło 92,6% pacjentów. Pacjenci, którzy opuścili wizyty, są leczeni w dalszym ciągu, a dotyczące ich dane zostaną wykorzystane w analizie statystycznej. Badanie jest kontynuowane. Najdłuższy okres obserwacji wyniósł dotychczas 10 miesięcy, najkrótszy – 3 miesiące. W celu oceny średnich wyników całej leczonej grupy zastosowano metodę LOCF (Last Observation Carry-Forward) analizy wariancji ANOVA.

Wyniki

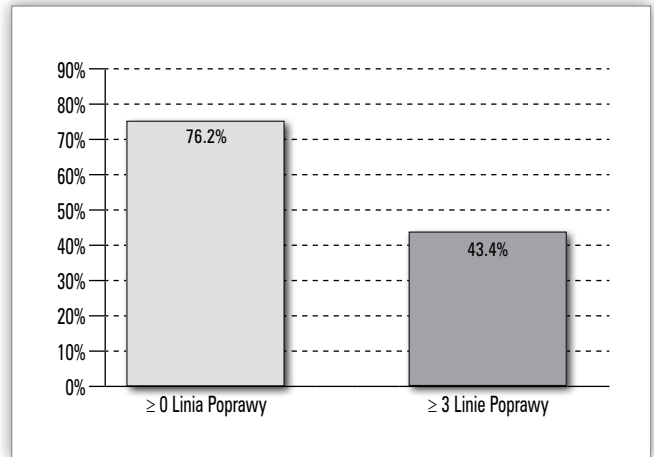
Średnia zmiana ostrości wzroku w aktualnym momencie obserwacji wyniosła +12,4 litery. Rycina 1 przedstawia zmiany dotyczące średniej ostrości wzroku w całej grupie leczonych pacjentów. Procent pacjentów tracących mniej niż 3 linie, czyli 15 liter na tablicy ETDRS, wyniósł 93,2%. Wyniki w tym zakresie przedstawia rycina 2.

Analiza uwzględnia postać angiograficzną zmiany neowaskularnej, obserwowaną na początku badania. W podgrupie ze zmianami dominująco-klasycznymi odsetek pacjentów, którzy w ten sposób odpowiedzieli na leczenie, wyniósł 92,1%, w podgrupie ze zmianami minimalnie klasycznymi – 93,0%, a w podgrupie ze zmianami ukrytymi bez komponenty klasycznej – 94,5%. U 76,2% pacjentów stwierdzono poprawę ostrości wzroku, w tym poprawę o 3 i więcej linii u 43,4% (ryc. 3).



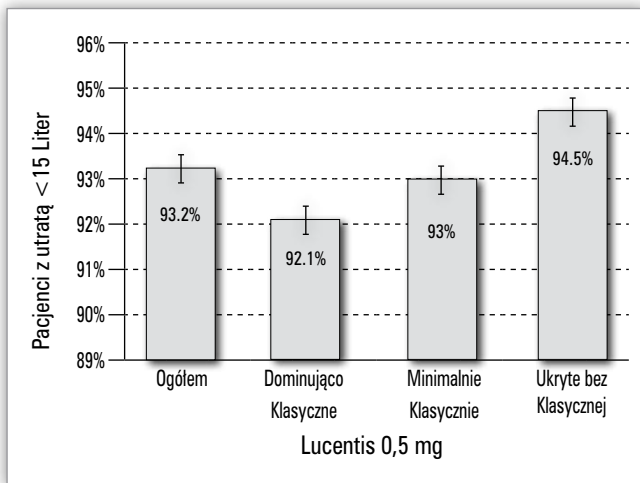
Ryc. 1. Zmiana średniej ostrości wzroku w czasie badania. Linią przerywaną zaznaczono linię trendu $y = 4.7985\ln(x) + 0.2059$.

Fig. 1. Mean change in visual acuity over time of the study. A broken line shows logarithmic trend of changes.



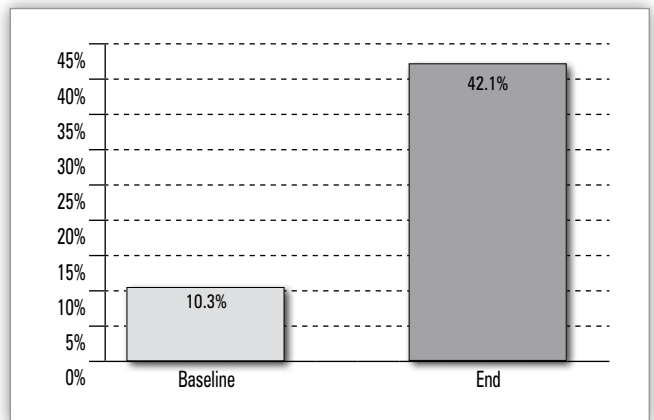
Ryc. 3. Odsetek pacjentów z poprawą ostrości wzroku o 0 i więcej linii poprawy oraz o 3 i więcej linii na tablicy ETDRS w 48. tygodniu badania.

Fig. 3. Percent of patients gaining visual acuity of 0 and more and 3 and more letters at 48-th week of the study.



Ryc. 2. Odsetek pacjentów z utratą ostrości wzroku mniejszą niż 15 liter na tablicy ETDRS w całej grupie oraz w podgrupach ze zmianami dominująco klasycznymi, minimalnie klasycznymi i ukrytymi bez komponenty klasycznej.

Fig. 2. Percent of patients losing less than 15 ETDRS letters totally and in subgroups predominantly classic, minimally classic and pure occult at the point of the analysis.



Ryc. 4. Zwiększenie odsetka pacjentów z ostrością wzroku 5/8 i lepszą w stosunku do wartości z początku badania.

Fig. 4. Increase from baseline in proportion of patients with visual acuity of 20/40 or better.

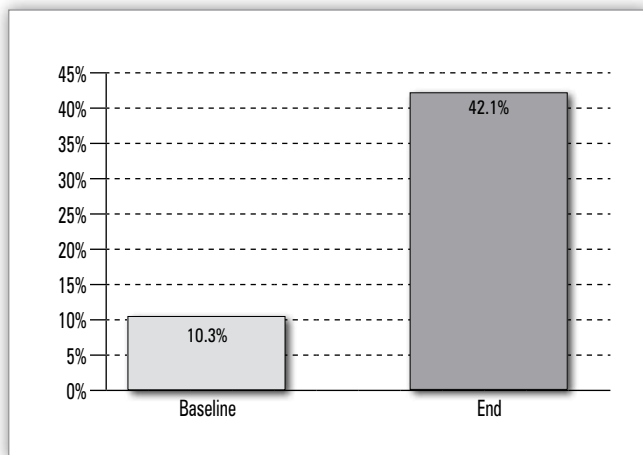
Odsetek pacjentów, u których ostrość wzroku poprawiła się do 5/8 i więcej wg Snellena przedstawia rycina 4, natomiast rycina 5 – odsetek pacjentów, u których ostrość wzroku wynosiła 5/50 i mniej. Średnią zmianę grubości siatkówki w centrum przedstawia rycina 6.

Dyskusja

Dotychczas w badaniach oceniających wartość proponowanych terapii wysiękowej postaci AMD za parametr określający skuteczność w odniesieniu do ostrości wzroku przyjmowano procent pacjentów badanej grupy, których ostrość wzroku obniżyła się o mniej niż 15 liter (3 linie na tablicy ETDRS). Postępującą utratę widzenia wpisywano do historii choroby pacjentów cierpiących na to schorzenie niezależnie od ewentualnie stosowanego leczenia. Odsetek pacjentów, którzy

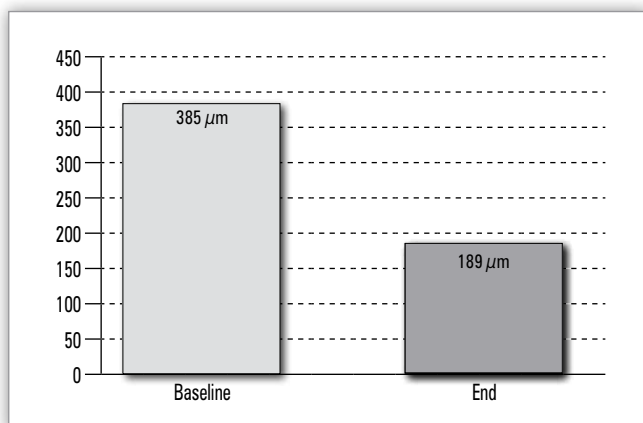
w rezultacie dotychczas stosowanych metod doznawali poprawy ostrości wzroku, był zbyt mały, by mógł stanowić oczekiwany efekt lub służyć za istotny element porównania różnych terapii. Po raz pierwszy w historii prac nad znalezieniem skutecznej metody leczenia wysiękowej postaci AMD w zakończonych badaniach klinicznych 3. fazy nad ranimizumabem (Lucentis®, Novartis Ophthalmics) uzyskano niezwykle korzystne i obiecujące wyniki, bowiem równie istotnym parametrem co zachowanie widzenia jest w nich odsetek pacjentów z poprawą ostrości wzroku.

Skuteczność ranimizumabu oceniono w dwóch prowadzonych przez 24 miesiące badaniach – MARINA oraz ANCHOR. Do badania MARINA zakwalifikowano metodą randomizacji 716 pacjentów z postacią ukrytą i/ lub minimalnie klasyczną CNV, którzy otrzymywali ranimizumab w dawce 0,3 mg lub – w drugim ramieniu badania – 0,5 mg w postaci iniekcji dożłokowych wykonywanych co 4 tygodnie. Grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których stosowano iniekcje pozorowane. Do badania ANCHOR



Ryc. 5. Zmniejszenie odsetka pacjentów z ostrością wzroku 5/50 i gorszą w stosunku do wartości z początku badania.

Fig. 5. Decrease from baseline in proportion of patients with visual acuity of 20/200 or worse.



Ryc. 6. Zmiana średniej grubości siatkówki w centrum (mikrometry) w stosunku do wartości przed rozpoczęciem leczenia.

Fig. 6. Change from baseline in mean retinal thickness of foveal center (micrometers).

dobrano losowo 423 pacjentów z postacią dominująco-klasyczną CNV. Także w tym przypadku oceniano dawki leku i częstotliwość jego podawania, ale grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których stosowano terapię fotodynamiczną i pozorowane iniekcje dozsklistkowe. W grupach pacjentów otrzymujących ranibizumab stosowano pozorowane zabiegi terapii fotodynamicznej.

W badaniu MARINA, podobnie jak w przypadku badań nad innymi metodami leczenia AMD, za podstawowy parametr skuteczności uznawano jeszcze procent pacjentów tracących ostrość wzroku w wymiarze mniej niż 3 linie na tablicy ETRDS. Po pierwszym roku badania odsetek ten wyniósł 94,5% dla iniekcji 0,3 mg, a dla iniekcji 0,5 mg – 94,6% w stosunku do 62,2% w grupie kontrolnej. Po dwóch latach badań wartości te wyniosły odpowiednio 92,0%, 90,0% i 52,9%. Stosunkowo duży był odsetek pacjentów z poprawą ostrości wzroku o 3 linie i więcej niż 3 linie – po roku 25% i 34% odpowiednio dla iniekcji 0,3 mg w stosunku do 5% w grupie kontrolnej. Po dwóch latach odsetek ten dla dawki 0,5 mg wyniósł 33%, a w grupie kontrolnej – 4%. Wyniki badania

ANCHOR, mimo włączenia pacjentów z bardziej agresywną postacią zmian neowaskularnych, są podobne lub lepsze od tych, które uzyskano w badaniu MARINA, tak w odniesieniu do skuteczności, jak i bezpieczeństwa leczenia (12,13).

Uzyskane przez nas wyniki są podobne do rezultatów pochodzących z randomizowanych badań klinicznych. Pojawiające się różnice wynikają z pewnością z innego – dotychczas krótszego – okresu obserwacji, mniejszej liczebności grupy oraz nieco innej populacji pacjentów.

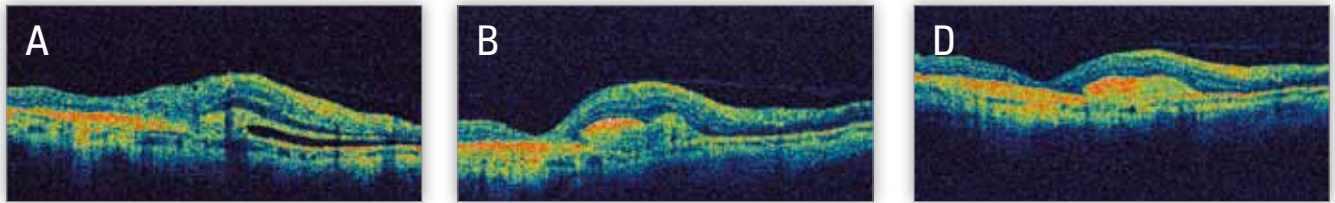
Chcąc objąć leczeniem jak największą liczbę pacjentów potrzebujących szybkiego wdrożenia, zastosowaliśmy nieco mniej rygorystyczne kryteria. Włączyliśmy do badania także dużą grupę pacjentów z PED, którzy w naszych doświadczeniach reagowali najslabiej lub w ogóle nie odpowiadali na dotychczas dostępne metody. Badania OCT wykazały niezwykle wręcz skuteczność iniekcji ranibizumabu u tych pacjentów. We wszystkich przypadkach obserwowaliśmy drastyczne zmniejszenie PED z natychmiastową i utrzymującą się w czasie resorpcją płynu. Także we wszystkich przypadkach z obserwowanym zmniejszeniem się grubości centralnej siatkówki i poprawą jej stanu anatomicznego (ryc. 7-14) korelowała poprawa ostrości wzroku.

Wysoka skuteczność ranibizumabu, utrzymująca się przez cały dwuletni okres badań klinicznych, skłoniła do rozważania możliwości ograniczenia częstotliwości jego stosowania. Przeprowadzono kolejne randomizowane, wieloosrodkowe badanie kliniczne 3. fazy – PIER, aby sprawdzić, czy skuteczne jest stosowanie ranibizumabu podawanego początkowo jako 3 iniekcje dozsklistkowe, wykonywane w odstępach co 4 tygodnie, a następnie przez okres 24 miesięcy w odstępach co 3 miesiące. Okazało się jednak, że uzyskana początkowo lepsza średnia ostrość wzroku pacjentów leczonych w tym reżimie powróciła po 12 miesiącach do wartości początkowych.

Spośród całej grupy leczonych pacjentów można wyodrębnić podgrupy, w których poprawa ostrości wzroku utrzymywała się lub też ulegała niwelacji, a także taką, w której pacjenci w ogóle nie odpowiedzieli na leczenie poprawą ostrości wzroku. Może to świadczyć o tym, że częstotliwość powtarzania iniekcji powinna być ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta. Obecnie przyjęty przedstawiony wyżej schemat zakłada stosowanie 3 kolejnych iniekcji niezależnie od wyników badań kontrolnych. Nazwano go „okresem wysycania”. Interesujące jest, że nie wszyscy nasi pacjenci dotrzyмали terminów planowanych wizyt, jednakże osiągnęli oczekiwaną korzyść z leczenia w postaci poprawy ostrości wzroku na średnio oczekiwanym poziomie. Wyniki te przedstawimy po dłuższym okresie obserwacji. Ograniczenie liczby stosowanych iniekcji jest istotne zarówno ze względów bezpieczeństwa pacjentów, jak i ekonomicznych.

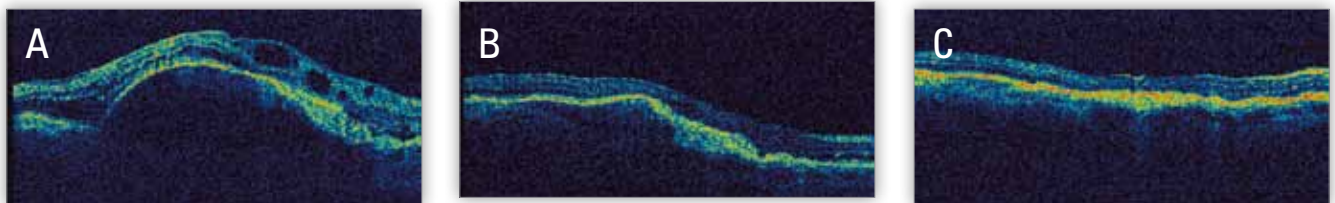
Podsumowanie

Wprowadzenie do praktyki klinicznej ranibizumabu – niezwykle skutecznego środka hamującego angiogenezę – stanowi bez wątpienia przełom w leczeniu wysiękowej postaci AMD i to zarówno w aspekcie efektów leczenia, jak i filozofii podejścia terapeutycznego. Mamy do dyspozycji metodę, która po raz pierwszy skutecznie oddziałuje na wczesne elementy procesu patofizjologicznego, a nie jest wyłącznie postępowaniem objawowym.



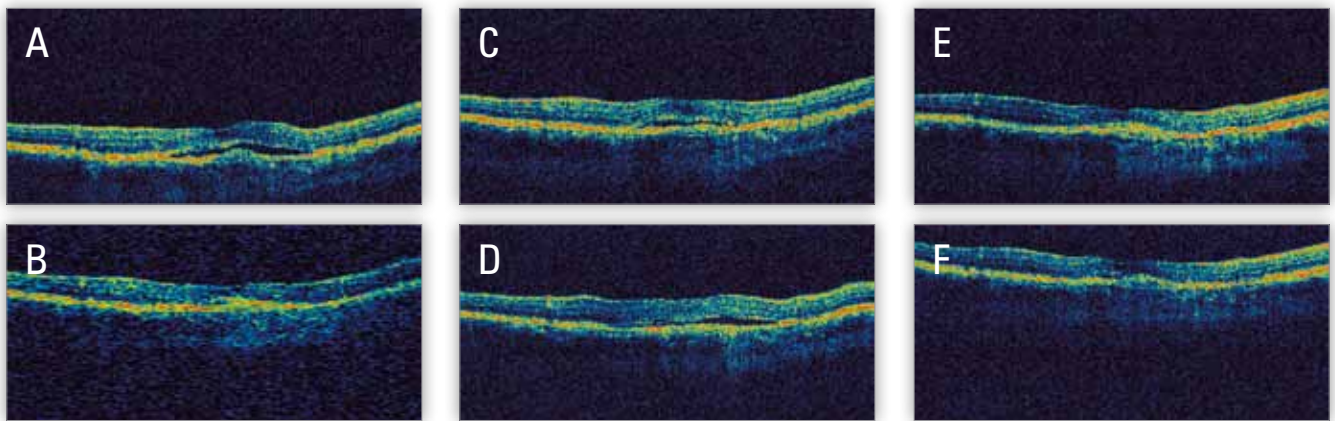
Ryc. 7. A – stan przed leczeniem: obrzęk siatkówki, hyporeflektywna śródsiatkówkowa przestrzeń płynowa, obszar wzmożonej refleksyjności odpowiadający błonie neowaskularnej, tylne odłączenie ciała szklanego; B – 4 tygodnie po pierwszej iniekcji ranibizumabu: resorpcja płynu, nieznaczna poprawa morfologii dołka; C – 4 tygodnie po drugiej iniekcji: obrzęk siatkówki mniejszy, wyraźna poprawa konturowania dołeczka; D – 12. tydzień badania, stan po 3 iniekcjach: dalsze zmniejszenie aktywności zmiany, rozrost tkanki włóknistej, ścieńczenie i zaburzenia morfologii siatkówki neurosensorycznej; E – 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, stan po 4 iniekcjach: poprawa morfologii utrzymuje się, przydołkowo nieznaczny obrzęk.

Fig. 7. A – before treatment, edema of the retina, intraretinal fluid space, reflective area corresponding to neovascular membrane, posterior vitreous detachment; B – 4 weeks following injection of ranibizumab, absorption of the fluid, the slight improvement of foveal morphology; C – 4 weeks following the second injection, retinal edema decreased, distinct improvement of foveola contour; D – 12 weeks of follow-up, state after 3 injections, subsequent decrease of lesion activity, growth of fibrous tissue, thinning and morphology disorders of neurosensory retina; E – 6 months following start of the treatment, state after 4 injections, improvement of retina morphology sustained, juxtafoveally visible a mild edema.



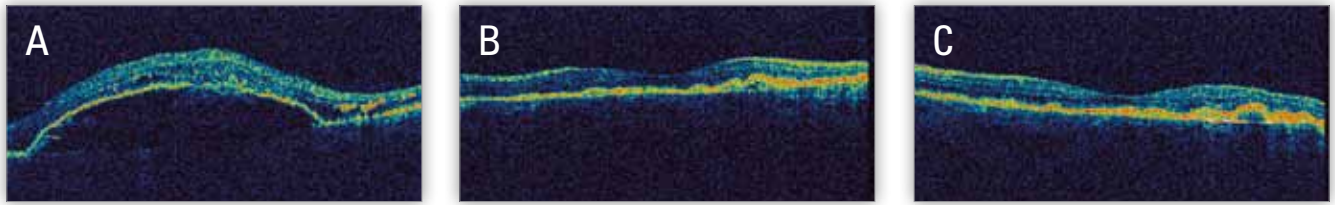
Ryc. 8. A – stan przed leczeniem: duże przestrzenie płynowe i cysty śródsiatkówkowe, poddołkowo PED; B – 4 miesiące po pierwszej iniekcji: prawie całkowite wycofanie się śródsiatkówkowych przestrzeni płynowych, znaczne zmniejszenie PED z elementami prawdopodobnie włóknistymi i/ lub CNV widocznymi u podstawy na obwodzie zmiany; C – 4 tygodnie po kolejnej iniekcji: poprawa morfologii siatkówki, grubość siatkówki prawidłowa, ale zaburzone jest konturowanie dołeczka przez zlokalizowaną pod nim tkankę o wzmożonej refleksyjności.

Fig. 8. A – state before treatment, large cystic cavities with subretinal fluid, subfoveal PED; B – 4 months following injection, almost complete resolution of intraretinal hyporeflective areas of fluid, PED of less dimension with concomitant, probably fibrovascular components on the age of the base of PED; C – 4 weeks following next injection, improvement in retina structure, retina has normal thickness but shape of fovea is irregular due to underlying hyperreflective tissue.



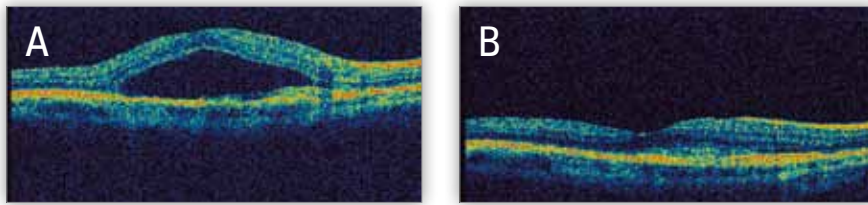
Ryc. 9. A – stan przed leczeniem: obrzęk siatkówki, poddołkowo płaska przestrzeń płynowa i zaburzenia morfologii RPE; B – 4 tygodnie po iniekcji: widoczna resorpcja płynu; C – 8 tygodni po 3. iniekcji: ponownie obecność niewielkiej ilości płynu pod warstwą neurosensoryczną, zdecydowano o kolejnej iniekcji; D – 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, stan po 4 iniekcjach: utrzymujące się płaskie przestrzenie płynowe; E – 9 miesięcy po pierwszej iniekcji, stan po czterech iniekcjach – zmiana nieaktywna. F – 10 miesięcy po rozpoczęciu leczenia: zmiana nieaktywna w OCT, poprawa VA mimo utrzymujących się nieprawidłowych konturów dołka.

Fig. 9. A – before treatment, retina shows edema, subfoveal flat space with intraretinal fluid and disturbances on the level of RPE; B – 4 weeks following injection, visible absorption of fluid; C – 8 weeks following third injection, picture shows again small amount of subretinal fluid beneath neurosensory retina, next injection was performed; D – 5 months following start of the treatment, state after 4 injections, flat pockets of fluid are remaining; E – 9 months following first injection, state after 4 injections, inactive lesion; F – 10 months following start of the treatment, lesion inactive in OCT picture, improvement in VA despite unshapely fovea.



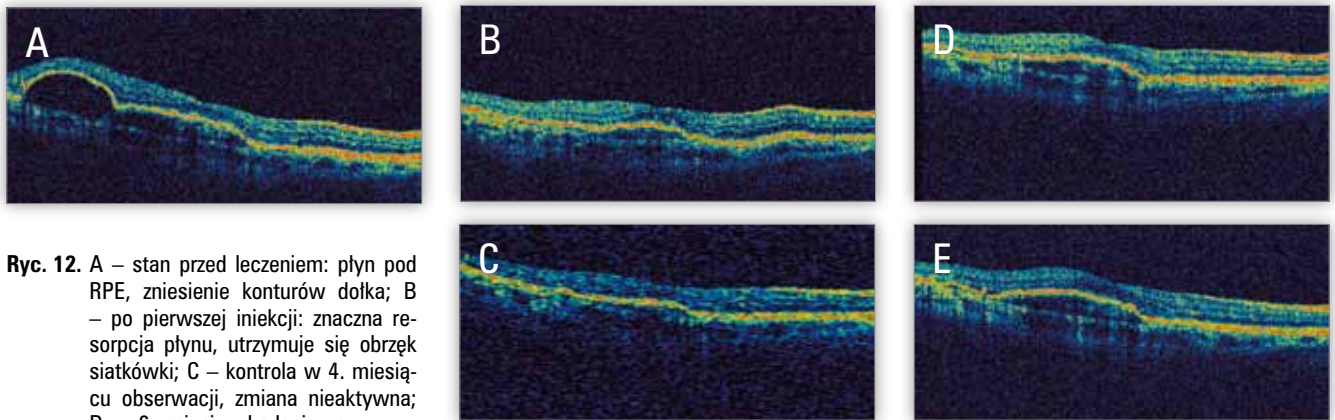
Ryc. 10. A – pacjent z RAP (Retinal Angiomatous Proliferation) (AF – ryc. 14), stan przed leczeniem: obrzęk siatkówki, przestrzenie płynowe śródsiatkówkowe i PED; B – 4 tygodnie po pierwszej iniekcji: resorpcja płynu, prawidłowe kontury dołka, okołodołkowo zaburzenia RPE; C – 4. miesiąc po pierwszej iniekcji poprawa stanu anatomicznego utrzymuje się, jednakże zaburzenia refleksywności związane z warstwą RPE nasilają się i zbliżają się do dołka.

Fig. 10. A – patient with RAP (Retinal Angiomatous Proliferation) (AF – ryc. 14), before treatment, edema of the retina, intraretinal fluid and PED; B – 4 weeks following first injection, absorption of the fluid, regular shape of fovea, extrafoveal disturbances of RPE morphology; C – 4 months following first injection, improvement of anatomical appearance is sustained although changes of reflectivity on the level of RPE are more intensive and localized close to the fovea.



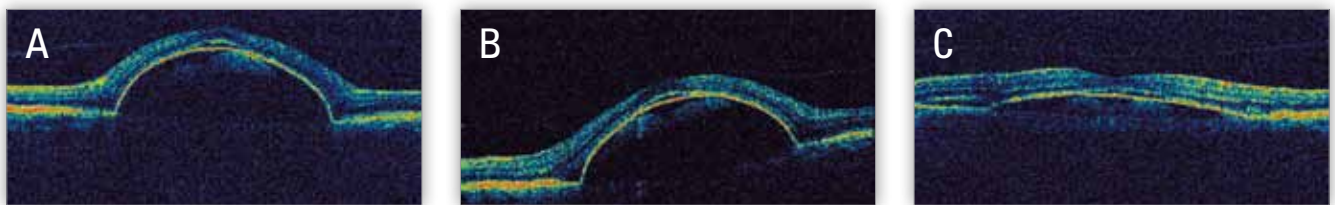
Ryc. 11. A – pacjent z dominująco-klasyczną zmianą CNV, stan przed leczeniem: poddołkowo akumulacja płynu podsiatkówkowego; B – 8 miesięcy po rozpoczęciu leczenia stan po 3 iniekcjach: całkowita resorpcja płynu, powrót konturów dołka do stanu prawie prawidłowego.

Fig. 11. A – patient with predominantly classic CNV, state before treatment, subfoveal accumulation of subretinal fluid; B – 8 months following start of the treatment, 3 injection performed, total resolution of fluid, fovea shape near ideal.



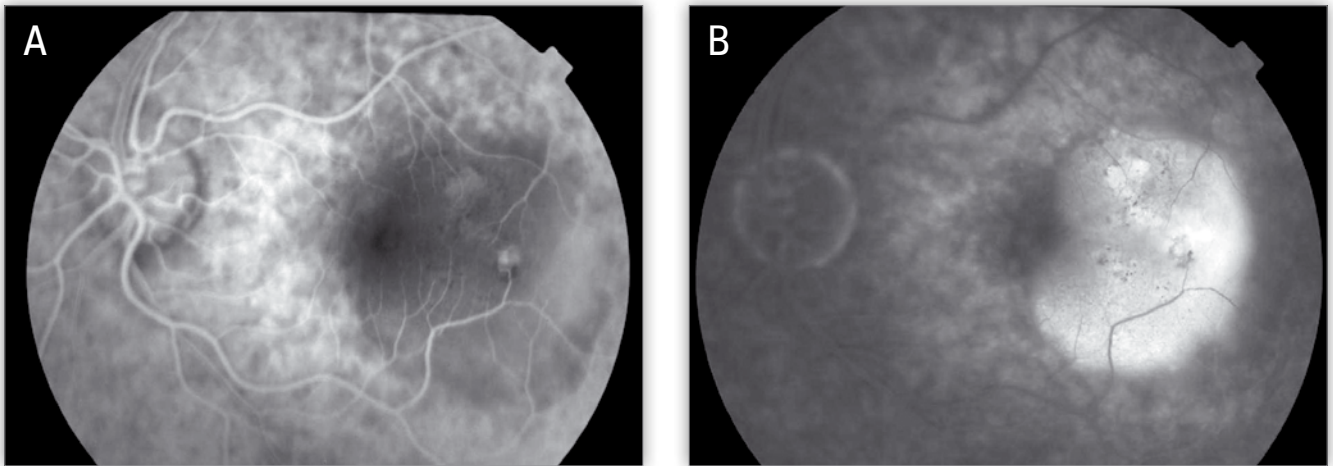
Ryc. 12. A – stan przed leczeniem: płyn pod RPE, zniesienie konturów dołka; B – po pierwszej iniekcji: znaczna resorpcja płynu, utrzymuje się obrzęk siatkówki; C – kontrola w 4. miesiącu obserwacji, zmiana nieaktywna; D – 6. miesiąc badania: ponowny wzrost grubości siatkówki; E – 7. miesiąc badania: stan po kolejnej iniekcji, utrzymujące się odwarstwienie RPE, ale VA na poziomie 5/7, duża poprawa stanu anatomicznego i funkcjonalnego w stosunku do stanu początkowego.

Fig. 12. A – before treatment, fluid beneath RPE, shapeless fovea; B – state after first injection, substantial absorption of fluid, remaining retinal edema; C – 4 months follow-up, inactive lesion; D – 6 months of the study, repeated increase of retina thickness; E – 7 month of the study, after successive injection, despite still visible RPE detachment VA on the level of 20/32, large functional and anatomical improvement from baseline.



Ryc. 13. A, C – skany w płaszczyźnie horyzontalnej, stan przed leczeniem: duże kopulaste PED, akumulacja płynu pod siatkówką neurosensoryczną, tylne odłączenie ciała szklistego; B, D – skany w płaszczyźnie wertykalnej, po pierwszej iniekcji: przestrzenie płynowe drastycznie zmniejszone, widoczny proces odtwarzania prawidłowego konturowania dołeczka.

Fig. 13. A, C – horizontal scans, before treatment, large dome-shaped PED, accumulation of fluid beneath neurosensory retina, posterior vitreal detachment; B, D – vertical scans, state following first injection, intraretinal fluid and PED enormously diminished, visible process of reconstruction of regular shaping of the fovea.



Ryc. 14. Zmiana neowaskularna o typie RAP (Retinal Angiomatous Proliferation). Badanie wykonane przed leczeniem. Angiografia fluoresceinowa A – faza wczesna; B – faza późna.

Fig. 14. Neovascular lesion type RAP (Retinal Angiomatous Proliferation). Examination performed before treatment. Fluorescein Angiography; A – early phase; B – late phase.

Należy jednak podkreślić, że mimo istotnego postępu w rozwoju skutecznych metod leczenia wysiękowej postaci AMD, który dokonał w czasie ostatnich kilku lat, najnowsze metody wchodzące już do praktyki klinicznej nie są w pełni doskonałe. Kolejne środki farmaceutyczne, przechodzące aktualnie różne fazy badań klinicznych, być może przyniosą dalszy postęp. Można się spodziewać szybkiego wprowadzenia przynajmniej niektórych wspomnianych wyżej, na razie jeszcze eksperymentalnych, metod blokowania niepożądanego działania VEGF. Blokowanie VEGF jest ponadto metodą oddziałującą tylko na jeden z wielu, choć bardzo istotny, element patofizjologii AMD. Ciągły dynamiczny rozwój biologii molekularnej i genetyki z pewnością pozwoli stworzyć metody leczenia kompleksowo obejmujące przyczyny choroby, a przez to bardziej skuteczne.

Obecnie najważniejszy i zarazem najtrudniejszy dla klinicysty jest odpowiedzialny wybór opcji i schematu leczenia najbardziej odpowiedniego dla konkretnego pacjenta (oczywiście przy założeniu, że metody te są dostępne ze względów finansowych). Określenie indywidualnego dla danego pacjenta reżimu badań kontrolnych i powtórzeń terapii jest także trudnym problemem logistycznym i ekonomicznym. Wzrastająca lawinowo liczba koniecznych iniekcji jest wyzwaniem także dla osób i środowisk odpowiedzialnych za organizację i finansowanie systemów ochrony zdrowia.

Piśmiennictwo:

1. Macular Photocoagulation Study Group (MPSG): *Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials.* Arch Ophthalmol 1994, 112, 500-509.
2. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. *Verteporfin (Visudyne) therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two year results of two randomized clinical trials-TAP Report 2.* Arch Ophthalmol 2001, 119, 198-207

3. American Academy of Ophthalmology: *Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration.* Ophthalmology 2000, 107(12), 2314-2317.
4. Algvere PV, Seregard S: *Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities.* Acta Ophthalmol Scand 2002, 80, 136-143.
5. Carmeliet P: *Angiogenesis in health and disease.* Nat Med 2003, 9, 653-660.
6. Adamis AP, Shima DT: *The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease.* Retina 2005, 25(2), 111-118.
7. Ferrara N.: *Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress.* Endocr Rev 2004, 25, 581-611.
8. Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J: *The biology of VEGF and its receptors.* Nat Med 2003, 9, 669-676.
9. Emerson MV, Lauer AK: *Emerging therapies for the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema.* BioDrugs 2007, 21(4), 245-257.
10. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B: *VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) clinical trial group: Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials.* Ophthalmology 2006, 113, 992-1001.
11. Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G, Shams N: *Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration.* Ophthalmology 2006, 113, 631-632.
12. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. for the MARINA Study group: *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of the MARINA study.* N Engl J Med 2006, 355, 1419-1431.
13. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S: *ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration.* N Engl J Med 2006, 355(14), 1432-1444.

Praca wpłynęła do Redakcji 18.09.2007 r. (994)
Zakwalifikowano do druku 10.12.2007 r.

Adres do korespondencji (Reprint request to):

dr n. med. Halina Wykrota
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 5
Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Ceglana 35
40-952 Katowice