

(02)

Anatomiczne i czynnościowe wyniki podania trzech doszkliskowych iniekcji afliberceptu w oczach z neowaskularną postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Visual and anatomical outcomes of three intravitreal aflibercept injections in eyes with neovascular form of age-related macular degeneration

Jakub J. Kałużny^{1,2}, Anna Majer¹, Iwona Jaworowska-Cieślińska¹

¹ Prywatna Klinika Okulistyczna Oftalmika w Bydgoszczy
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Józef Kałużny

² Katedra Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Leksowski

Abstrakt:	<p>Cel: analiza wyników leczenia oczu z neowaskularyzacją naczyńiówkową na tle zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem za pomocą doszkliskowych iniekcji afliberceptu w reprezentatywnej dla polskiej populacji grupie pacjentów.</p> <p>Materiał i metoda: do badań włączono 48 oczu z aktywną neowaskularyzacją naczyńiówkową, do których podano trzy iniekcje 2,0 mg afliberceptu w odstępach 4-tygodniowych. W badanej grupie znalazło się 19 oczu, które wcześniej były leczone innymi lekami anti-VEGF, oraz 29 oczu, w terapii których aflibercept był pierwszym zastosowanym lekiem.</p> <p>Wyniki: u wszystkich badanych średnia najlepiej skorygowana ostrość wzroku przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 0,47. Podczas badania kontrolnego po pierwszej iniekcji leku najlepiej skorygowana ostrość wzroku wzrosła do 0,58. Po drugiej i trzeciej iniekcji leku wynosiła odpowiednio 0,62 oraz 0,63. Poprawie ostrości wzroku towarzyszyło zmniejszenie grubości siatkówki w dołku. Przez cały okres leczenia oczu, w których w wyjściowym badaniu spektralnej optycznej koherentnej tomografii widoczny był płyn śródsiatkówkowy, miały istotnie niższą najlepiej skorygowaną ostrość wzroku w porównaniu z pozostałymi oczami.</p> <p>Wnioski: trzy iniekcje afliberceptu powodują istotną poprawę ostrości wzroku oraz zmniejszenie obrzęku siatkówki zarówno u pacjentów rozpoczynających leczenie anti-VEGF, jak i tych, którzy wcześniej byli leczeni innymi preparatami.</p>
Słowa kluczowe:	aflibercept, neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, neowaskularyzacja naczyńiówkowa, leczenie anti-VEGF, optyczna koherentna tomografia.
Abstract:	<p>Purpose: To evaluate results of treatment of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration with aflibercept in a group of patients representative for Polish population.</p> <p>Material and methods: Three intravitreal injections of 2.0 mg of aflibercept were administrated to 48 eyes with active choroidal neovascularization at the four week intervals. In the evaluated population there were 19 eyes previously treated with other anti-VEGF drugs and 29 treatment naive eyes.</p> <p>Results: The mean best corrected visual acuity at baseline in the entire group was 0.47. During the follow-up exam after the first injection, the best corrected visual acuity increased to 0.58. After the second and third injection, it reached the level of 0.62 and 0.63, respectively. Such improvement in visual acuity was accompanied by the reduction of central retinal thickness. Eyes with intraretinal fluid presence confirmed in baseline spectral domain optical coherence tomography had significantly lower best corrected visual acuity throughout the entire follow up.</p> <p>Conclusion: Three intravitreal aflibercept injections in eyes with neovascular age-related macular degeneration resulted in significant improvement of best corrected visual acuity and reduction of central retinal thickness both in eyes previously treated using other anti-VEGF drugs and newly diagnosed ones.</p>
Key words:	aflibercept, neovascular age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, anti-VEGF treatment, optical coherence tomography.

Wstęp

Najnowszym zarejestrowanym preparatem należącym do grupy leków wiążących czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), a tym samym

hamujących jego proangiogenne działanie jest aflibercept znany pod nazwą handlową Eylea (1, 2). To rekombinowane białko zbudowane z fragmentów receptorów 1 i 2 dla VEGF oraz części Fc przeciwciała IgG wiąże wszystkie izoformy VEGF

oraz łożyskowy czynnik wzrostu (Placental Growth Factor – PIGF) (3, 4). Skuteczność doszkliskowych iniekcji afliberceptu w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (Age-related Macular Degeneration – AMD) udowodniono w badaniach View 1 i View 2 (5, 6). W badaniach tych wykazano podobne efekty leczenia jak w przypadku stosowania ranibizumabu, nawet jeśli iniekcje podawano co 8 tygodni. Według badań View 1 i 2 zastosowanie afliberceptu pozwoliło utrzymać wyjściową ostrość wzroku u ponad 90% pacjentów po roku leczenia. Należy jednak pamiętać, że osiągnięcie tak dobrych wyników wiązało się m.in. z odpowiednio dobranymi kryteriami włączenia do badań. Z badań wyłączono np. chorych, u których obszary surowiczego odwarstwienia nabłonka barwnikowego (Serous Pigment Epithelial Detachment – SPED) były rozległe, a także chorych, którzy wcześniej byli leczeni innymi preparatami anty-VEGF. Ze względu na duże zróżnicowanie obrazu klinicznego typowej populacji chorych na neowaskularną postać AMD wyniki leczenia mogą znacznie odbiegać od tych, które osiągnięto w badaniach View 1 i 2.

Cel

Celem naszej pracy jest analiza wyników leczenia oczu z neowaskularyzacją naczyńkową (Choroidal Neovascularization – CNV) na tle AMD za pomocą doszkliskowych iniekcji afliberceptu u pacjentów z grupy reprezentatywnej dla polskiej populacji.

Materiał i metody

Badania miały charakter retrospektywny i opierały się na analizie dokumentacji medycznej pacjentów leczonych doszkliskowymi iniekcjami afliberceptu w Prywatnej Klinice Okulistycznej Oftalmika w okresie od maja 2013 roku do końca grudnia 2013 roku. Kryterium włączenia do analizy była obecność aktywnej CNV o podłożu AMD położonej podłukowo. Aktywność zmiany oceniano za pomocą spektralnej optycznej koherentnej tomografii (Spectral Domain Optical Coherence Tomography – SD-OCT). Za aktywną zmianę uważano taką, w której uniesieniu nabłonka barwnikowego siatkówki (Retinal Pigment Epithelium – RPE) przez błonę neowaskularną towarzyszyła obecność płynu pod siatkówką zmysłową, w obrębie siatkówki zmysłowej lub pod RPE (SPED). Z badań wyłączono pacjentów ze zmianami o charakterze bliznowacenia oraz tych, u których wyjściowa najlepiej skorygowana ostrość wzroku (Best Corrected Visual Acuity – BCVA) wynosiła mniej niż 2/50. Pozostałe kryteria wykluczenia to: zmętnienie ośrodków optycznych uniemożliwiające ocenę stanu siatkówki, CNV o innym podłożu niż AMD oraz niekompletna dokumentacja medyczna.

Do badań zakwalifikowano 45 pacjentów, 27 kobiet i 18 mężczyzn, u których rozpoznano neowaskularną postać AMD. Średni wiek badanych to 72,95 roku. U 3 pacjentów choroba rozwijała się w równym stopniu w obojgu oczach, które zakwalifikowano do leczenia. Analizie poddano zatem 48 oczu leczonych trzema doszkliskowymi iniekcjami 2,0 mg afliberceptu w odstępach 4-tygodniowych.

Iniekcje były wykonywane w warunkach sali operacyjnej z zachowaniem zasad aseptyki. Pierwsze badanie okulistyczne odbywało się w ciągu dwóch tygodni przed iniekcją, a następne po 3–4 tygodniach od każdej iniekcji. Badania obejmo-

wały ocenę BCVA za pomocą tablic Snellena, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego (Intraocular Pressure – IOP) oraz ocenę przedniego odcinka i dna oka. Badanie SD-OCT (Spectralis, Heidelberg, Niemcy) wykonywano podczas wizyty kwalifikacyjnej oraz każdej wizyty kontrolnej. Analiza wyniku polegała na ocenie położenia płynu w badaniu wstępnym. Badane oczy podzielono w zależności od tego, w którym miejscu utrzymywał się płyn – pod siatkówką zmysłową, śródsiatkówkowo lub pod RPE (SPED). Podczas każdego badania kontrolnego, po obejrzeniu wszystkich skanów, ustalano, czy doszło do całkowitego wchłonięcia płynu, czy tylko do częściowego, i czy obraz badania pozostał bez zmian w odniesieniu do obrazu badania wyjściowego. Dokonano również automatycznego pomiaru całkowitej grubości siatkówki w dołku za pomocą komercyjnie dostępnego oprogramowania.

Analizę statystyczną wykonano, stosując test kolejności znaków Wilcoxona w celu zbadania istotności wpływu leczenia na ostrość wzroku i grubość siatkówki. Do analizy różnic między grupami wykorzystano test U Manna-Whitneya.

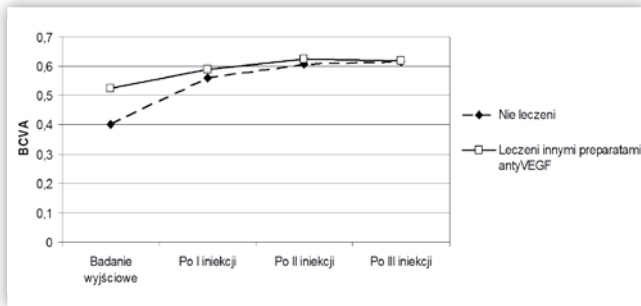
Wyniki

Średnia BCVA podczas wizyty kwalifikacyjnej wynosiła 0,47. Badania kontrolne potwierdziły, że średnia BCVA poprawiła się: po podaniu pierwszej iniekcji leku – do 0,58, drugiej – do 0,62, i trzeciej – do 0,63. Analiza statystyczna wykazała, że zastosowane leczenie istotnie przyczyniło się do poprawy ostrości wzroku u badanych ($p < 0,001$).

Badanie SD-OCT wykonane przed rozpoczęciem leczenia zobrazowało obecność płynu pod siatkówką zmysłową w 43 oczach (89,6%) i pod RPE w 19 oczach (39,6%). Ponadto w 23 oczach (47,9%) uwidoczniło obecność torbieli płynowych położonych w obrębie siatkówki zmysłowej. Płyn utrzymujący się we wszystkich trzech przestrzeniach jednocześnie zaobserwowano za pomocą SD-OCT jedynie w 7 oczach (14,6%). Obraz badania SD-OCT wskazywał, że w wyniku podania pierwszej iniekcji doszkliskowej afliberceptu do całkowitej absorpcji płynu doszło w 13 oczach (27%), do zmniejszenia jego ilości natomiast w 31 oczach (64,6%). W wyniku podania iniekcji drugiej i trzeciej całkowitą resorpcję płynu zaobserwowano odpowiednio w 29 i 28 oczach (odpowiednio 60,4% i 58,3%), zmniejszenie rozmiarów zmian wysiękowych natomiast w obu przypadkach – w 16 oczach (33,3%). W niektórych oczach iniekcje leku nie wpłynęły na poprawę struktury siatkówki – po pierwszej iniekcji nie zmieniła się ona w 4 oczach (8,3%), po drugiej w 3 oczach (6,25%), a po trzeciej 4 oczach (8,3%).

Średnia grubość siatkówki w dołku podczas wizyty kwalifikacyjnej wynosiła 490,64 μm , po pierwszej dawce leku zmniejszyła się do 346 μm . Po drugiej i trzeciej iniekcji leku efekt zmniejszenia grubości siatkówki utrzymywał się nadal, a grubość w dołku wynosiła 316,35 μm i 310,04 μm . Analiza statystyczna wykazała, że zastosowane leczenie miało istotny wpływ na zmniejszenie grubości siatkówki w badanej populacji ($p < 0,001$) (ryc. 1.).

W badanej grupie znalazło się 19 oczu, które wcześniej były leczone innymi lekami anty-VEGF bez uzyskania całkowitego wchłonięcia zmian wysiękowych. Średnio podawano 9,4 iniekcji bewacyzumabu. Do 7 oczu podano dodatkowo średnio 4,4 iniekcji ranibizumabu. Zmiany BCVA w tych oczach w po-

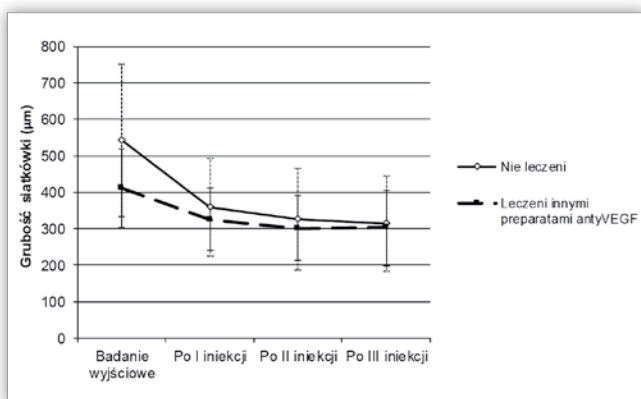


Ryc. 1. Zmiany BCVA po kolejnych iniekcjach afliberceptu w oczach wcześniej nieleczonych i oczach wcześniej leczonych innymi preparatami anti-VEGF.

Fig. 1. Changes in BCVA after subsequent aflibercept injections in treatment naive eyes and eyes previously treated with other anti VEGF agents.

równaniu z 29 oczami, w terapii których aflibercept był pierwszym zastosowanym lekiem anti-VEGF, przedstawiono na rycinie. 1. W oczach z obu grup doszło do poprawy ostrości wzroku. Choć różnice między oczami z obu grup nie są statystycznie znamienne, istotnie lepsze wyniki badania BCVA w porównaniu do wyników wyjściowego badania BCVA obserwowano u pacjentów wcześniej nieleczonych. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej średnia BCVA była podobna niezależnie od tego, czy pacjenci byli wcześniej leczeni, czy też nie.

Powyżej wymienionym zmianom towarzyszyło zmniejszenie grubości siatkówki w dołku, podobnie w obu grupach (ryc. 2.), przy czym w stosunku do badania wyjściowego istotnie statystycznie większe zmiany grubości siatkówki w dołku obserwowano u pacjentów z grupy wcześniej nieleczonych. Całkowitą absorpcję płynu uzyskano u pacjentów wcześniej nieleczonych – w 20,7% oczu po pierwszej iniekcji, w 58,6% oczu po drugiej iniekcji i w 62,1% oczu po trzeciej iniekcji. W odniesieniu do oczu wcześniej leczonych innymi preparatami anti-VEGF odsetki te wynosiły odpowiednio: 36,8%, 63,1% i 52,6%.

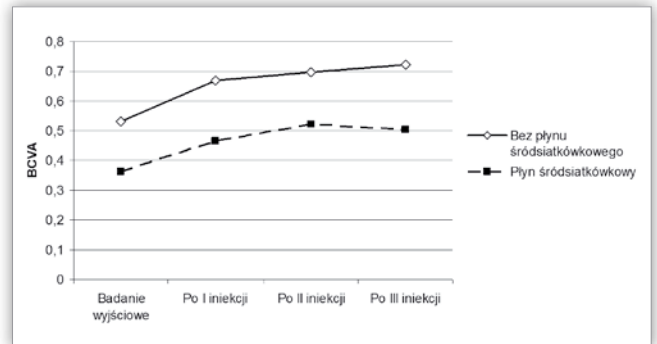


Ryc. 2. Zmiany centralnej grubości siatkówki podczas leczenia afliberceptem w oczach wcześniej nieleczonych i w oczach wcześniej leczonych innymi preparatami anti-VEGF.

Fig. 2. Changes in central retinal thickness after subsequent aflibercept injections in treatment naive eyes and eyes previously treated with other anti VEGF agents.

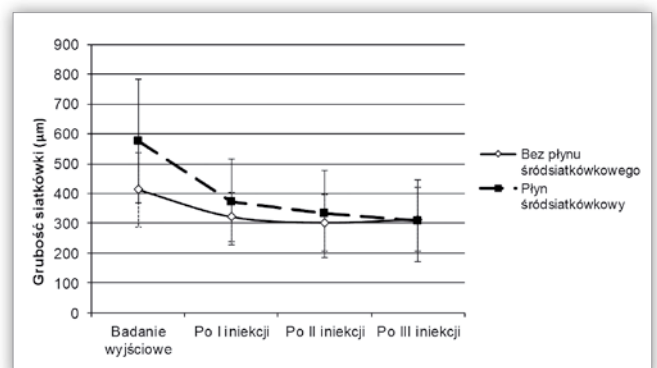
Spośród wszystkich oczu poddanych terapii afliberceptem w 23 w trakcie badania wstępnego stwierdzono obecność płynu śródsiatkawkowego w postaci przestrzeni torbielowatych

widocznych w badaniu SD-OCT. W tych oczach BCVA była istotnie niższa ($p < 0,05$) zarówno przed leczeniem, jak i trakcie leczenia, w porównaniu do BCVA w 25 oczach bez zmian wysiękowych w obrębie siatkówki zmysłowej (ryc. 3). W oczach z obu badanych grup nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic w wynikach badania grubości siatkówki, z wyjątkiem badania wyjściowego (ryc. 4.).



Ryc. 3. Zmiany BCVA w trakcie leczenia afliberceptem w oczach ze śródsiatkawkowymi torbielami płynowymi oraz bez płynu w obrębie siatkówki zmysłowej zobrazonego badaniem SD-OCT.

Fig. 3. Changes in BCVA after subsequent aflibercept injections in eyes with intraretinal cysts and eyes without fluid within the sensory retina, confirmed in SD-OCT.

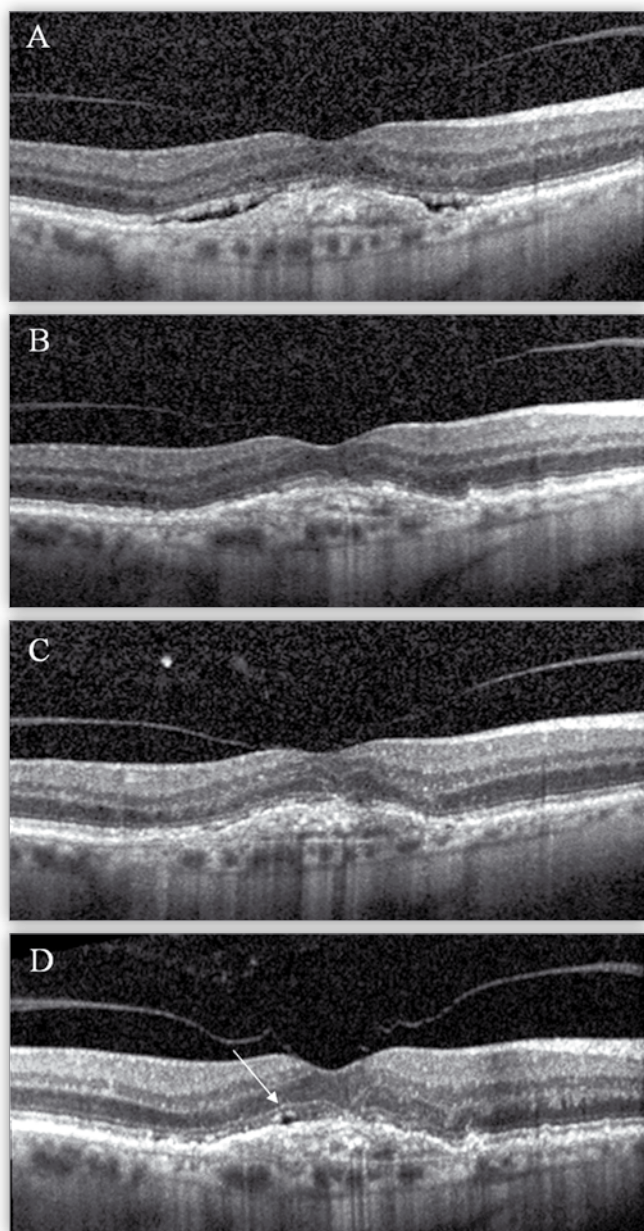


Ryc. 4. Zmiany centralnej grubości siatkówki w trakcie leczenia afliberceptem w oczach ze śródsiatkawkowymi torbielami płynowymi oraz bez płynu w obrębie siatkówki zmysłowej zobrazonego badaniem SD-OCT.

Fig. 4. Changes of central retinal thickness after subsequent aflibercept injections in eyes with intraretinal cysts and eyes without fluid within the sensory retina, confirmed in SD-OCT.

Niższą BCVA można było też zauważyć, porównując oczy, w których płyn gromadził się pod RPE, z oczami, w których płyn gromadził się wyłącznie pod siatkówką zmysłową lub w jej obrębie – różnice te jednak nie były istotne statystycznie. Nie zaobserwowano również istotnych różnic w grubości siatkówki między tymi grupami podczas badań kontrolnych po poszczególnych iniekcjach. Zmiany siatkówkowe u pacjenta wcześniej leczonego nieskutecznie bewacyzumabem, które ustąpiły pod wpływem leczenia afliberceptem, przedstawiono na rycinie 5.

Podczas leczenia nie zaobserwowano powikłań miejscowych poza krwiakiem podspojówkowym w miejscu iniekcji. W okresie leczenia u żadnego z pacjentów nie doszło do znaczącego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia wymagającego leczenia szpitalnego.



Ryc. 5. Zmiany morfologii siatkówki w trakcie leczenia afliberceptem u 81-letniego mężczyzny z aktywną neowaskularyzacją naczyniówkową zobrażowaną badaniem SD-OCT: A – stan po 20 doszkliskowych iniekcjach bevacizumabu, widoczny płyn pod siatkówką zmysłową, B – badanie po 4 tygodniach od pierwszej iniekcji afliberceptu, całkowita resorpcja płynu, C – badanie kontrolne po 4 tygodniach od drugiej iniekcji afliberceptu, D – 4 tygodnie po trzeciej iniekcji widoczna niewielka ilość płynu pod siatkówką (strzałka).

Fig. 5. Macular structural changes during aflibercept treatment in a 81 year old patient with active choroidal neovascularization in SD-OCT: A – eye after 20 intravitreal bevacizumab injections, fluid under sensory retina, B – four weeks after the first aflibercept injection, complete fluid absorption, C – follow up exam four weeks after the second aflibercept injection, D – four weeks after the third aflibercept trace amount of subretinal fluid (arrow) was found.

Omówienie

Podanie trzech iniekcji doszkliskowych afliberceptu w odstępach czterotygodniowych spowodowało istotny wzrost BCVA oraz zmniejszenie grubości siatkówki w badanych oczach.

Badana populacja była dość różnorodna – byli to typowi chorzy na neowaskularną postać AMD, tacy sami pacjenci jak ci, którzy trafiają do lekarzy okulistów w naszym kraju. Do grupy badanych włączono pacjentów, u których chorobę dopiero rozpoznano, oraz tych chorych, których wcześniej leczono nieskutecznie innymi preparatami anti-VEGF. Okazało się, że badani z obu grup dobrze zareagowali na podany lek, a końcowa BCVA była bardzo podobna. Różnice w BCVA i grubości siatkówki po leczeniu nie różnią się istotnie. Wyniki naszego badania są podobne do wyników, które uzyskali inni badacze. Zastosowanie afliberceptu u chorych na neowaskularną postać AMD oporną na leczenie ranibizumabem i bevacizumabem daje zwykle dobre efekty anatomiczne w postaci istotnego zmniejszenia grubości siatkówki (7, 8). Nie zawsze jednak skutkuje poprawą ostrości wzroku (9–11). Z analizy prezentowanego materiału wynika, że stosując aflibercept w tej grupie pacjentów, można jednak uzyskać po trzech iniekcjach podobny efekt czynnościowy jak w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych. Godne uwagi są również różnice w odsetku oczu, w których doszło do całkowitej absorpcji płynu po pierwszej iniekcji afliberceptu. W przypadku oczu wcześniej leczonych innymi preparatami anti-VEGF wyniósł on 36,8%, a oczu nieleczonych – 20,7%. Ta obserwacja może wskazywać, że możliwe jest rozszerzenie zakresu oddziaływania terapii, kiedy łączy się różne preparaty anti-VEGF.

Podobnie jak w przypadku ranibizumabu obecność płynu śródsiatkówkowego na tomogramach OCT przed rozpoczęciem leczenia wiąże się z pogorszeniem rokowania odnośnie do poprawy ostrości wzroku (12). Pomimo dobrej reakcji anatomicznej na trzy iniekcje afliberceptu i znacznej redukcji obrzęku siatkówki BCVA pozostaje w tej grupie istotnie niższa w porównaniu do jej wartości oczach, w których nie stwierdzono obecności płynu śródsiatkówkowego. Chociaż podobna tendencja jest widoczna w oczach, w których płyn utrzymuje się pod RPE, nie osiągnęła ona w naszym materiale znamion istotności statystycznej.

Podsumowując, można stwierdzić, że trzy iniekcje afliberceptu powodują istotną poprawę ostrości wzroku oraz zmniejszenie obrzęku siatkówki zarówno u pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie anti-VEGF tym lekiem, jak i u tych, którzy wcześniej byli leczeni innymi preparatami. Czynnikiem, który wpływa na gorszy efekt czynnościowy, jest obecność płynu śródsiatkówkowego zobrażowana wyjściowym badaniem SD-OCT.

Piśmiennictwo:

1. Stewart MW: *The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology*. Mayo Clinic Proc. 2012; 87: 77–88.
2. Stewart MW: *Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept*. Clinical Ophthalmology. 2012; 6: 1175–1186.
3. Thomas M, Mousa SS, Mousa SA: *Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration*. Clinical Ophthalmology. 2013; 7: 495–501.
4. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmegiani F, Gambicorti E, Costagiola C: *Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use*. Drug Design, Development and Therapy. 2013; 7: 711–722.

5. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al.: *VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*. 2012; 119(12): 2537–2548.
6. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD et al.: *Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies*. *Ophthalmology*. 2014; 121(1): 193–201.
7. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, Fung AT, Slakter J, Sorenson J, et al.: *Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration*. *Retina*. 2013; 33: 1605–1612.
8. Chang AA, Li H, Broadhead GK, Hong T, Schlub TE, Wijeyakumar W, et al.: *Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*. 2014; 121: 188–192.
9. Ferrone P, Anwar F, Naysan J, Chaudhary K, Fastenberg D, Graham K, et al.: *Early initial clinical experience with intravitreal aflibercept for wet age-related macular degeneration*. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98: i17–i21.
10. Wykoff CC, Brown DM, Maldonado ME, Croft DE: *Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial)*. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98: 951–955.
11. Skoczylas-Piechowiak K, Kucharczuk J, Małolepszy Z, Kubas M: *Ocena skuteczności terapii iniekcjami doszkliskowymi afliberceptu u pacjentów leczonych wcześniej ranibizumabem z powodu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*. *Okulistyka* 2014, wydanie specjalne czerwiec: 27–34.
12. Ritter M, Simader C, Bolz M, Deák GG, Mayr-Sponer U, Sayegh R, et al.: *Intraretinal cysts are the most relevant prognostic biomarker in neovascular age-related macular degeneration independent of the therapeutic strategy*. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jul 30. pii: bjophthalmol-2014-305186. [Epub ahead of print].

Praca wpłynęła do Redakcji 01.10.2014 r. (1484)
Zakwalifikowano do druku 02.02.2015 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. med. Jakub Kałużny
Katedra Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum,
UMK w Bydgoszczy
ul. Powstańców Śląskich 5, 85-665 Bydgoszcz
e-mail: jkkaluzny@oftalmika.pl

Polskie Towarzystwo Okulistyczne

e-mail: pto@pto.com.pl