

Schematy leczenia wysiękowej postaci AMD – wady i zalety

Treating wet form of AMD – pros and cons

**Anna Święch-Zubilewicz,
Joanna Dolar-Szczasny**

Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz



NAJWAŻNIEJSZE

Poznanie mechanizmów warunkujących odpowiedź chorego z AMD na terapię z użyciem inhibitorów VEGF niewątpliwie przyczyniłoby się do ustalenia indywidualnego schematu skutecznego leczenia.

HIGHLIGHTS

Understanding the mechanisms determining the response of a patient with AMD to the therapy with a VEGF inhibitors undoubtedly will establish individual regimen effective treatment.

STRESZCZENIE

Terapia anti-VEGF jest obecnie standardem w przypadku wysiękowej postaci AMD. Stosowane leki to: ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea) oraz bevacyzumab (Avastin). Ten ostatni w okulistyce podawany jest *off-label*. Schematy leczenia są różne. Leki można stosować według sztywnego schematu, w zależności od potrzeby (*pro re nata*) lub w schemacie *treat and extend*.

Słowa kluczowe: AMD, inhibitory VEGF

ABSTRACT

Anti-VEGF treatment is a gold standard in exudative AMD. Three drugs are currently used: ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea) and off-label bevacizumab (Avastin). Different treatment regimen are used: fixed scheduled treatment, *pro re nata* and *treat and extend*.

Key words: AMD, VEGF inhibitors

Wraz z wydłużaniem się średniej długości życia zmiany zwyrodnieniowe związane z wiekiem dotyczą coraz większej populacji. Do tych schorzeń zaliczamy zwyrodnienie siatkówki związane z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*).

W Polsce liczba pacjentów z AMD wynosi ok. 1,5 mln, w tym ok. 180 tys. jest dotkniętych formą wysiękową. Rocznie przybywa w naszym kraju ok. 100 tys. chorych na AMD, w tym blisko 10–15 tys. na postać wysiękową. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2010 r. podała, że liczba osób z upośledzonym widzeniem na świecie wyniosła 285 mln, w tym ok. 80% stanowiły osoby powyżej 50. r.ż. Na podstawie badań demograficznych szacuje się, że w 2020 r. liczba pacjentów z AMD na świecie wyniesie ponad 190 mln, w tym u ponad 9 mln wystąpi zaawansowana postać tej choroby. W 2040 r. liczba pacjentów z AMD na świecie może sięgnąć powyżej 290 mln [10, 14].

W związku z tym niezwykle istotne są wczesna diagnoza i skuteczna terapia. Problem stanowi jednak fakt, że dotychczas nie wykazano istnienia czynnika bezpośrednio powodującego pojawienie się i rozwój tego schorzenia. Na podstawie dostępnych badań epidemiologicznych stwierdzono, iż etiologia AMD jest wieloczynnikowa. Uważa się, że poza samymi procesami związanymi ze starzeniem się organizmu istotne są też predyspozycje genetyczne oraz pewne czynniki środowiskowe, takie jak: palenie papierosów, dieta czy współistniejące schorzenia układu krążenia [5].

Wysiękowa postać AMD charakteryzuje się obecnością podsiatkówkowej błony neowaskularnej, wywodzącej się z naczyń kapilarnych naczyńki. Do powstania tej struktury dochodzi na drodze patologicznej angiogenezy, a wśród czynników aktywujących ten proces główną rolę odgrywa śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Leki z grupy inhibitorów VEGF są zarówno w Polsce, jak i na całym świecie najskuteczniejszą formą terapii wysiękowej postaci AMD. Zaliczamy do nich: ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea) oraz bewacyzumab (Avastin). Ostatni z wymienionych preparatów, stosowany w okulistyce *off-label*, jest przeznaczony do leczenia onkologicznego. Wspomniane leki są podawane w formie doszkliskowych iniekcji w odpowiednich, powtarzalnych odstępach. Od momentu wprowadzenia inhibitorów VEGF do terapii AMD w znaczący sposób spadła liczba pacjentów, u których doszło do utraty widzenia z powodu tej choroby [1, 2, 13].

ZALECENIA REJESTRACYJNE DOTYCZĄCE CZĘSTOTLIWOŚCI STOSOWANIA INIEKCJI W WYSIĘKOWEJ POSTACI AMD

Ranibizumab (Lucentis) zaczęto stosować na świecie w 2005 r., a od 2007 r. jest on także dostępny w Polsce. Jednorazowa dawka tego leku wynosi 0,5 mg. Na podstawie badań ANCHOR i MARINA, przeprowadzonych jeszcze przed rejestracją leku, zalecono podawanie Lucentisu w odstępach comiesięcznych. Skutkowało to poprawą ostrości wzroku u 30% chorych, a u 90% uzyskiwano stabilizację w okresie 2 lat regularnego leczenia [12].

Aflibercept (Eylea) jest stosowany w leczeniu wysiękowej postaci AMD na świecie od 2011 r., a w Polsce od 2013 r. Jednorazowa dawka tego leku wynosi 2 mg. Zalecany schemat leczenia preparatem Eylea, oparty na wynikach badań VIEW 1 i VIEW 2, obejmuje początkowe 3 dawki podawane w odstępach comiesięcznych, po czym leczenie jest kontynuowane co 2 miesiące [13]. Bewacyzumab (Avastin) od co najmniej 2005 r. jest stosowany w okulistyce *off-label* i w związku z tym brakuje wytycznych co do schematu leczenia z jego użyciem. Jednorazowa dawka leku podawanego doszkliskowo wynosi 1,25 mg. W 2011 r. opublikowano wyniki badania CATT, na podstawie których stwierdzono, że roczne (comiesięczne) leczenie Avastinem nie było mniej skuteczne od rocznego (comiesięcznego) leczenia ranibizumabem [8].

SCHEMATY LECZENIA

Leczenie inhibitorami VEGF może się odbywać według różnych schematów.

1. **Sztywny** – polega na regularnych, zaplanowanych iniekcjach w odstępach miesięcznych lub dwumiesięcznych. Schemat ten opiera się na wynikach wieloosrodkowych randomizowanych badań klinicznych. Zalecane w nim iniekcje są podawane niezależnie od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku ranibizumabu, który od ponad 15 lat jest stosowany w leczeniu AMD, codzienna praktyka pokazała, że zalecany w przedrejestracyjnych badaniach leku schemat comiesięcznych iniekcji generuje bardzo duże koszty, przez co w rzeczywistości średnia liczba podań leku w pierwszym roku leczenia wynosiła średnio ok. 5: badanie Mont BLANC – 5,1; badanie SUSTAIN – 5,6; badanie PrONTO – 6,6 [4, 6, 7]. Sztywny schemat leczenia może powodować nadmierne, nie zawsze konieczne podawanie iniekcji. Podwyższa to znacznie koszty, jest uciążliwe dla chorych i ich rodzin, a częste iniekcje doszkliskowe zwiększają ryzyko powikłań. W związku z tym

codzienna praktyka okulistów zajmujących się pacjentami z AMD przyczyniła się do wypracowania innych schematów.

2. **PRN (*pro re nata*)** – to schemat, w którym iniekcje są podawane w zależności od potrzeby. Uważa się, że korzystne efekty leczenia uzyskuje się wtedy, gdy po początkowych 3 comiesięcznych podaniach inhibitorów VEGF pacjent jest kontrolowany co miesiąc, a iniekcję podaje się w przypadku, gdy na podstawie badania kontrolnego stwierdza się zmiany morfologiczne siatkówki i/lub pogorszenie ostrości widzenia, świadczące o aktywności procesu chorobowego. Terapia taka jest lepiej dostosowana do konkretnego pacjenta i nie ma konieczności wdrażania dodatkowego leczenia. Ma jednak pewne wady, wśród których na pierwszym miejscu wymieniane są uciążliwość związana z koniecznością comiesięcznych wizyt kontrolnych oraz ryzyko niedostatecznego leczenia. W badaniach VIEW dotyczących terapii za pomocą afliberceptu w pierwszym roku leczenia stosowano sztywny schemat, natomiast w drugim iniekcje podawano według PRN [11].
3. **Treat and extend (TRES)** – polega na tym, że stopniowo wydłużany jest okres pomiędzy kolejnymi zaplanowanymi iniekcjami. To schemat indywidualnie dostosowany do danego pacjenta i zwykle zalecany w późniejszym okresie leczenia, po wcześniejszej, odpowiednio intensywnej terapii. Schemat ten umożliwia utrzymanie długoterminowej kontroli nad stanem chorego przy jednoczesnym znacznym ograniczeniu liczby wizyt oraz podawanych iniekcji. Ponadto wyklucza ryzyko nadmiernego leczenia, jednak niektórzy mogą podawać w wątpliwość to, czy liczba iniekcji jest dostateczna. Terminy kolejnych iniekcji są z góry zaplanowane, więc częstotliwość wizyt chorego u specjalisty jest mniejsza. Wydaje się, że schemat *treat and extend* stanowi pewnego rodzaju kompromis między dwoma poprzednimi, gdyż pozwala on na utrzymanie dobrych efektów przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby wizyt, badań diagnostycznych i iniekcji. Jest to obecnie najczęściej stosowany schemat leczenia wysiękowej postaci AMD na świecie [3, 15].

Przeprowadzono wiele badań klinicznych porównujących skuteczność terapii AMD w zależności od zastosowanego schematu podawania iniekcji. Większość z nich dotyczy leczenia ranibizumabem w różnych schematach. Leczenie chorego według zaplanowanego schematu *treat and extend* wydaje się skuteczniejsze w stosunku do PRN i znacznie mniej kosztowne w porównaniu ze schematem sztywnym. Z kolei najlepsze rezultaty leczenia pacjentów z AMD za pomocą afliberceptu otrzymuje się, stosu-

jąc początkowo 3 comiesięczne iniekcje, po których podania następują w odstępach dwumiesięcznych. Badania VIEW wykazały, że stosowanie afliberceptu w dawce 2 mg według sztywnego schematu daje nie gorsze efekty niż comiesięczne podawanie ranibizumabu w okresie 52 tygodni obserwacji. W 2015 r. opublikowano wyniki kolejnego badania VIEW, w którym po pierwszym roku leczenia według sztywnego schematu ranibizumabem lub afliberceptem kontynuowano terapię z zastosowaniem tych leków w schemacie PRN. Niemal połowa leczonych w ten sposób pacjentów utrzymywała dobry efekt uzyskany w pierwszym roku leczenia; w drugim roku według schematu PRN otrzymali oni tylko 4 iniekcje. Jednak u pozostałych obserwowano spadek ostrości widzenia w porównaniu z efektem uzyskanym w pierwszym roku leczenia. U 20% chorych doszło do utraty ponad 5 liter ETDRS po roku leczenia schematem PRN [11]. Można przypuszczać, że wewnątrzgałkowe stężenie VEGF różni się u pacjentów z fenotypowo podobnym stanem choroby [9]. Badania VIEW wykazują ponadto, że leczenie schematem *treat and extend* w przypadku afliberceptu można stosować z dobrym skutkiem w drugim roku leczenia po tym, jak w pierwszym roku leczono według znanego sztywnego schematu. Odstępy między iniekcjami w drugim roku można wydłużać o ponad 2 miesiące – zależnie od stanu klinicznego pacjenta [11]. Głównym celem w leczeniu schematem *treat and extend* jest utrzymanie dobrego morfologicznego stanu okolicy płamki i niedopuszczanie do pojawienia się objawów nawrotu schorzenia – co obserwuje się przy stosowaniu schematu PRN. Prospektywne badanie TRES-AMD u osób z wysiękową postacią AMD leczonych ranibizumabem w schemacie *treat and extend* wykazało, że uzyskane tym sposobem wyniki leczenia są porównywalne z tymi, jakie otrzymano przy stosowaniu comiesięcznych iniekcji [15]. **Poznanie mechanizmów warunkujących odpowiedź chorego na terapię niewątpliwie przyczyniłoby się do ustalenia indywidualnego schematu skutecznego leczenia.**

PROGRAM LEKOWY W POLSCE

W listopadzie 2015 r. został wprowadzony w Polsce program lekowy dla chorych z wysiękową postacią AMD. Pacjent, który spełnia określone kryteria, zostaje zakwalifikowany przez Zespół Koordynacyjny do leczenia za pomocą inhibitorów VEGF, ranibizumabu lub afliberceptu. Zalecony schemat ich dawkowania w programie lekowym jest różny. W przypadku afliberceptu dawkę leku 2 mg podaje się początkowo przez pierwsze 3 mie-

siące w odstępach miesięcznych, a następnie iniekcje są wykonywane co 2 miesiące w pierwszym roku leczenia. Ten sztywny schemat dawkowania leku nakazuje podanie 7 iniekcji w czasie pierwszego roku leczenia. W kolejnym roku chory powinien być kontrolowany w odstępach nie dłuższych niż 2 miesiące, a kolejna dawka leku jest mu podawana w zależności od jego stanu klinicznego na podstawie decyzji lekarza prowadzącego. Terapia ranibizumabem w ramach programu lekowego obejmuje dawkę jednorazową leku 0,5 mg podawaną w odstępach comiesięcznych do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby. Decyzja o kolejnej iniekcji jest podejmowana przez lekarza prowadzącego w zależności od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych. Badania kontrolne powinny być w tym wypadku wykonywane przynajmniej co 2 miesiące. Schemat ten odpowiada opisanemu wyżej PRN i jest określany indywidualnie przez lekarza prowadzącego. Podsumowując, należy stwierdzić, że wprowadzenie inhibitorów anty-VEGF do terapii wysiękowej formy

AMD niewątpliwie ją zrewolucjonizowało. Odpowiedź chorego na terapię jest uwarunkowana jego indywidualnymi predyspozycjami i w związku z tym dostosowanie odpowiedniego schematu leczenia powinno być zindywidualizowane. Celem idealnej terapii jest uzyskanie możliwie najlepszej ostrości widzenia przy jak najmniejszej koniecznej liczbie iniekcji. Poznanie patomechanizmów odpowiadających za wystąpienie i progresję neowaskularnej postaci AMD z pewnością przyczyni się do właściwego, odpowiednio dostosowanego do danego pacjenta schematu leczenia.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Anna Święch-Zubilewicz

Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciąła Szklстого,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-079 Lublin, ul. Chmielna 1
e-mail: anna.zub@umlub.pl

Piśmiennictwo

1. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0,5 mg or 2,0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120: 1046-1056.
2. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364(20): 189.
3. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010; 117: 2134-2140.
4. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and Efficacy of a Flexible Dosing Regimen of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The SUSTAIN Study. *Ophthalmology* 2011; 118: 663-671.
5. Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 589-598.
6. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(1): 43-58.
7. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al. Verteporfin plus Ranibizumab for Choroidal Neovascularisation in Age-Related Macular Degeneration. Twelve-month MONT BLANC Study Results. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 992-1000.
8. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388-1398.
9. Muether PS, Hermann MM, Viebahn U, et al. Vascular endothelial growth factor in patients with exudative age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Ophthalmology* 2012; 119: 2082-2086.
10. Pascolini JD, Mariott SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(5): 614-618.
11. Richard G, Monés J, Wolf S, et al. Scheduled versus Pro Re Nata Dosing in the VIEW Trials. *Ophthalmology* 2015; 122: 2497-2503.
12. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431.

13. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014; 121: 192-201.
14. Wong TI, Li X, Su X, et al. The Number and Distribution of People with Age-Related Macular Degeneration Worldwide. *ARVO* 2013: 220-00065.
15. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective Trial of Treat-and Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122: 2514-2522.

For non-commercial use only