

Odpowiednia kwalifikacja pacjenta – cechy kliniczne zwiększające prawdopodobieństwo sukcesu terapii okryplazminą w aspekcie nowej klasyfikacji przestrzeni witreoretinalnej

Appropriate patient estimation – clinical features improving success ratio for ocriplasmin treatment regarding Vitreomacular Interface Classification



**Jerzy Mackiewicz, Joanna Tomaszewska, Monika Jasielska,
Paweł Bieliński**

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

NAJWAŻNIEJSZE

Okryplazmina daje nowe możliwości leczenia patologii szklistkowo-płankowych, należy jednak pamiętać o właściwej kwalifikacji do zabiegu.

HIGHLIGHTS

Ocriplasmin gives new opportunities in vitreomacular pathology treatment. However an adequate patient qualification is essential.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie witreolizy enzymatycznej jako metody leczenia patologii szklistkowo-płankowych znacznie poszerzyło możliwości terapeutyczne. Nowa klasyfikacja przestrzeni witreoretinalnej (VMI) w oparciu o badanie OCT (tomografii optycznej) umożliwia precyzyjne zakwalifikowanie chorego do leczenia okryplazminą. Wskazania do tego typu leczenia obejmują: symptomatyczne przyleganie szklistkowo-płankowe (VMA), często związane z trakcją szklistkowo-płankową (VMT) i otworem w płamce (MH). Na podstawie dotychczasowych danych można stwierdzić, że najlepszych wyników w leczeniu VMT za pomocą okryplazminy możemy się spodziewać w przypadkach, gdy VMA nie przekracza 1500 μm , a otwór w płamce (MH) jest mniejszy niż 250 μm .

Słowa kluczowe: okryplazmina, trakcje szklistkowo-płankowe, otwór płamki

ABSTRACT

Approval of ocriplasmin for the treatment of symptomatic vitreomacular adhesion widened therapeutic options. New classification of VMI based on OCT allows to precisely enroll patient for ocriplasmin treatment. Indications for treatment include: symptomatic VMA, often connected with VMT and MH. Based on multicentered clinical trial best outcome is expected in cases with VMA < 1500 μm and MH < 250 μm .

Key words: ocriplasmin, vitreomacular traction, macular hole

Wprowadzenie i udoskonalenie tomografii optycznej (OCT, *optical coherence tomography*) znacząco poszerzyło naszą wiedzę na temat interfejsu szkliskowo-plamkowego. Objawowa trakcja szkliskowo-plamkowa (VMT, *vitreomacular traction*) powodująca pogorszenie ostrości widzenia, falowanie obrazu, jego zniekształcenie i różnego stopnia dyskomfort odczuwany przez pacjenta może w konsekwencji prowadzić do powstania otworu w plamce i trwałego uszkodzenia widzenia. W przypadkach nasilenia trakcji i pojawienia się objawów standardem postępowania było dotychczas wykonanie witrektomii. Alternatywą może być leczenie z zastosowaniem enzymu prowadzącego do witreolizy.

Wraz ze starzeniem się organizmu żel ciała szklistego upływnia się i kurczy, a przez to oddala się od połączeń tylnych z siatkówką, nerwem wzrokowym oraz naczyniami krwionośnymi. Proces ten to tylne odłączenie ciała szklistego (PVD, *posterior vitreous detachment*). Dochodzi do niego u połowy osób po 50. r.ż. oraz u większości osób po 80. r.ż. [1].

Kolagenowe włókienka tworzą rdzeń tylnej części ciała szklistego i są najściślej połączone z błoną graniczną wewnętrzną (ILM, *internal limiting membrane*) obszaru plamki za pomocą proteoglikanów (fibrynektyny i lamininy). Przyleganie szkliskowo-siatkówkowe (VMA, *vitreo-macular adhesion*) można zaobserwować podczas częściowego tylnego odłączenia ciała szklistego, kiedy część przylegająca do plamki jest nieodłączona. Stan ten przekształca się w objawowy, kiedy trakcje narastają w odpowiedzi na działające siły przednio-tyłe i/lub styczne, co powoduje tworzenie się trakcji szkliskowo-siatkówkowych.

Do niedawna istniały tylko dwie metody radzenia sobie z tym problemem: obserwacja i oczekiwanie na samoistne uwolnienie trakcji lub witrektomia przez *pars plana* (TPPV, *trans pars plana vitrectomy*) polegająca na mechanicznym oddzieleniu ciała szklistego. Obserwacja, a więc brak przerywania przewlekłego procesu zniekształcania komórek siatkówki, może skutkować nieodwracalną utratą ich funkcji. Chirurgiczne leczenie zaś niesie ryzyko infekcji, krwotoku, odwarstwienia siatkówki, wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i rozwoju zaćmy.

Witreoliza z użyciem enzymu wykazującego aktywność wobec cząsteczkowych składników odpowiedzialnych za przyleganie szkliskowo-siatkówkowe jest możliwym niechirurgicznym sposobem leczenia tego zaburzenia. Dotychczas badano wiele substancji mogących działać przeciwko biochemicznym składnikom interfejsu szkliskowo-siatkówkowego, takich jak chondroitynaza, dyspaza, hialuronidaza, jednak nie znalazły one zastosowania z powodu niewystarczającej skuteczności klinicznej i/lub powikłań.

Wykazano, że plazmina oraz jej skrócona forma – okryplazmina (poprzednio mikroplazmina) – są skuteczne w badaniach dotyczących witreolizy *ex vivo* u zwierząt i ludzi.

Wymieniony sposób postępowania w objawowym zespole trakcji szkliskowo-siatkówkowej może się okazać skutecznym w połączeniu z leczeniem chirurgicznym [2].

Wyniki badań fazy przedklinicznej wykazały skuteczność okryplazminy w upływnianiu i oddzielaniu ciała szklistego od siatkówki. Badania II fazy dowiodły, że doszklistkowe podanie pojedynczej dawki 125 µg okryplazminy lub maksymalnie 3 iniekcje pojedynczej dawki 125 µg okryplazminy podawane w odstępach comiesięcznych mogą spowodować uwolnienie trakcji szkliskowo-plamkowej i zamknięcie otworu plamki bez powodowania istotnych działań niepożądanych.

Najwięcej wiedzy na temat skutecznego leczenia okryplazminą wniosły wieloosrodkowe badania pod kierunkiem Petera Stalmansa. Do badania zrekrutowano 652 pacjentów: 464 pacjentów zrandomizowano do otrzymania doszklistkowej iniekcji okryplazminy, a 188 osób otrzymało placebo. Pierwotny punkt końcowy (uwolnienie VMA w 28. dniu po iniekcji) osiągnęło 26,5% pacjentów, którzy otrzymali iniekcję okryplazminy, i 10,1% osób, które otrzymały placebo. Odsetek pacjentów z uwolnieniem trakcji w pierwotnym punkcie końcowym różnił się w zależności od stanu soczewki. W oczach z soczewką własną 34,2% w grupie z okryplazminą i 12,6% w grupie placebo uzyskało uwolnienie przylegania szkliskowo-siatkówkowego, natomiast wśród oczu z pseudosoczewkowością 13,4% w grupie z okryplazminą i 3,8% w grupie placebo uzyskało uwolnienie trakcji. Ponadto uwolnienie VMA obserwowano częściej u młodszych pacjentów (< 65. r.ż.), z obszarem styku szkliskowo-siatkówkowego ≤ 1500 µm, bez obecności błony przedsiatkówkowej oraz z pełnościennym otworem plamki o szerokości ≤ 250 µm [3].

Podczas badania część osób została zakwalifikowana do witrektomii z powodu przetrwałych trakcji szkliskowo-siatkówkowych. Po 6 miesiącach do leczenia chirurgicznego włączono niższy odsetek osób z grupy okryplazminy niż z grupy placebo (17,7% w porównaniu z 26,6%).

Poprawa ostrości widzenia o 3 linie lub więcej została wykazana u 12,3% pacjentów, którzy otrzymali iniekcję okryplazminy, i u 6,4% osób, które otrzymały iniekcję placebo ($p < 0,001$). Wśród osób nieleczonych za pomocą witrektomii odpowiadające wartości wynosiły 9,7% w porównaniu z 3,7%.

Nie odnotowano istotnych działań niepożądanych związanych z lekiem. Większość tych, które wystąpiły, można określić jako łagodne i przejściowe. Najczęstszym działaniem niepożądanym było występowanie mętów w ciele szklistym (16,8% okryplazmina vs 7,5% placebo).

Badanie Stalmansa wykazało skuteczność enzymatycznej witreolizy w leczeniu trakcji szkliskowo-siatkówkowej i zamykaniu otworów plamki.

Większość chirurgów witreoretinalnych stoi na stanowisku, że przypadki bezobjawowe VMA i VMT wymagają obser-

wacji. Obserwowane i kontrolowane mogą być przypadki tzw. objawowe, jako że w części z nich dochodzi do samostnego odłączenia ciała szklanego, ustąpienia objawów i poprawy morfologii siatkówki. W badaniach John i wsp. z 2012 r. w ciągu 23-miesięcznej obserwacji do samoistnego uwolnienia przylegania doszło w 32% ze 106 oczu z objawami związanymi z VMA [4]. Inni autorzy zwracają uwagę na fakt, iż pomimo spontanicznego uwolnienia VMT czas, jaki minie, zanim do tego dojdzie, działa bardzo niekorzystnie i prowadzi do uszczerbku widzenia [5]. Decyzja o leczeniu wydaje się o wiele bardziej oczywista w przypadku otworów w plamce. Z dostępnych w literaturze danych wiadomo, że ok. 75% otworów w plamce w stadium 2. rozwine się do stadium 3. lub 4. Ezra i wsp. zwrócili uwagę, że chociaż 30–50% otworów w plamce w stadium 1. ulega samoistnemu zamknięciu, to czas, w jakim do tego dochodzi, odgrywa znaczącą rolę. W przypadku otworów utrzymujących się poniżej roku jest to 94%, a w przypadku otworów obecnych ponad rok odsetek spontanicznego zamknięcia spada do 47% [6]. W świetle powyższych danych można by postawić hipotezę, iż wcześniejsze wkroczenie z witreolizą farmakologiczną, przerywające okres obserwacji, mogłoby poprawić rezultaty funkcjonalne.

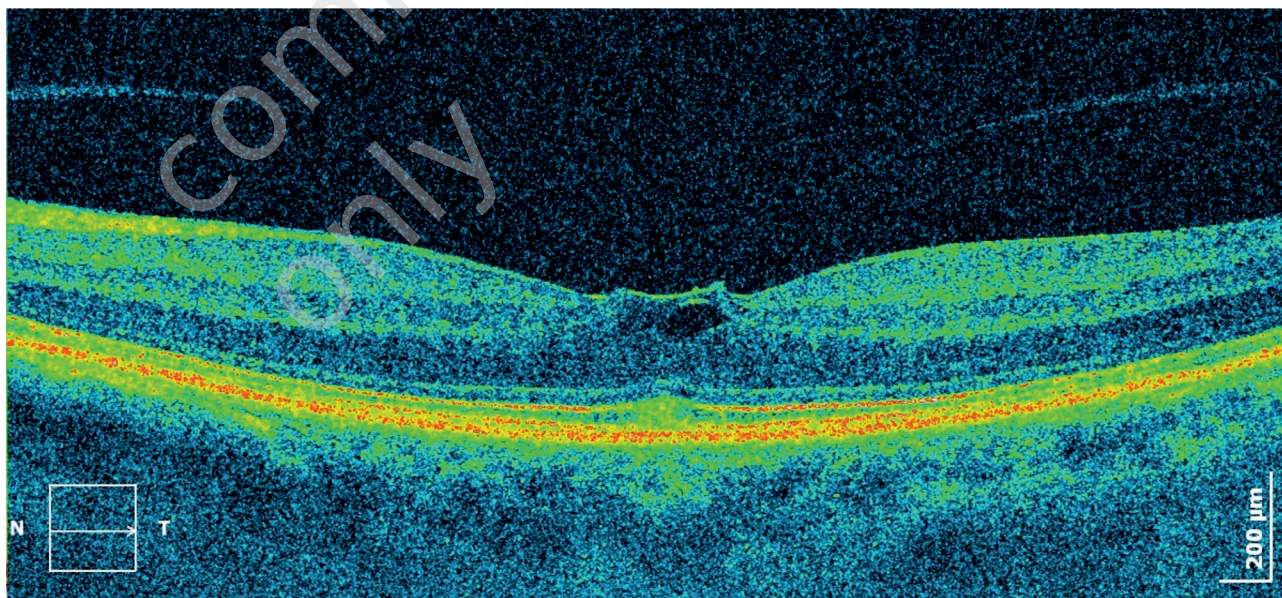
bień przylegania ciała szklanego do siatkówki, przez co może znacznie skrócić czas witrektomii, pozwolić na zastosowanie instrumentów o coraz mniejszych średnicach, zmniejszyć poziom aspiracji, co z kolei może się przełożyć na ograniczenie powikłań w postaci otworów jatrogennych w siatkówce.

Dotychczasowe badania nad wskazaniami do zastosowania okryplazminy koncentrowały się na próbie ich optymalizacji, a dotyczyły głównie VMT i początkowych stadiów otworu plamki (MH, *macular hole*). Większość autorów jest zgodna, że optymalne wskazanie do enzymatycznej witreolizy przy użyciu okryplazminy to VMT o średnicy mniejszej niż 1500 μm (ryc. 1) i MH o średnicy mniejszej niż 250 μm . Obecność błony nasiatkówkowej (ERM, *epiretinal membrane*) znacznie obniża skuteczność leczenia [7].

W przyszłości wskazania do witreolizy enzymatycznej mogą zostać rozszerzone o te schorzenia, w których tylne odłączenie ciała szklanego (PVD, *posterior vitreous detachment*) odgrywa istotną rolę w patogenezie, a więc o cukrzycowy obrzęk plamki (DME, *diabetic macular edema*), proliferacyjną retinopatię cukrzycową (PDR, *proliferative diabetic retinopathy*), zakrzep żyły środkowej siatkówki oraz AMD.

RYCINA 1

VMT < 1500 μm



Ze względu na istotę enzymatycznej witreolizy, prowadzącej do tylnego odłączenia ciała szklanego poprzez uwolnienie adhezji między ciałem szklanym a błoną graniczną wewnętrzną siatkówki, wydaje się, że koncepcja leczenia może dotyczyć zarówno terapii izolowanej, jak i łączonej z witrektomią. Zastosowanie enzymu przed witrektomią powoduje zmianę struktury ciała szklanego, a także osł-

Chociaż wstępne obserwacje są zachęcające, to potwierdzenie tej hipotezy wymaga z pewnością dalszych badań [8]. Kolejnym wskazaniem dla witreolizy enzymatycznej wydają się patologie szkliskowo-siatkówkowe okulistyki dziecięcej. Część autorów donosi o jej pozytywnym efekcie jako adiuwanta w leczeniu retinopatii wcześniaków, pourazowych otworów w plamce czy młodzieńczym *retinoschisis* [9].

Po opublikowaniu wyników wielośrodkowych badań nad skutecznością witreolizy enzymatycznej za pomocą okryplazminy w leczeniu zespołu trakcji szkliskowo-płamkowej i otworu w płamce prowadzonych pod kierunkiem Petera Stalmansa kolejne prace wniosły nowe doświadczenia i po-

zwoliły dokonać oceny w codziennej praktyce klinicznej, a także zoptymalizować wskazania do leczenia.

Na podstawie opublikowanych w literaturze wyników, a także wstępnych doświadczeń własnych w oparciu o nową klasyfikację przestrzeni witreoretinalnej (tab. 1)

TABELA 1

Klasyfikacja IVTS dla VMA, VMT i MH na podstawie OCT [10].

Klasyfikacja IVTS dla VMA, VMT i MH

VMA	<p>Definicja:</p> <ul style="list-style-type: none"> okołodołkowe odłączenie ciała szklistego przyleganie ciała szklistego w płamce w promieniu 3 mm od dołeczka brak zmian w profilu dołka i warstw siatkówki <p>Klasyfikacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> w zależności od obszaru przylegania: <ul style="list-style-type: none"> ogniskowe ($\leq 1500 \mu\text{m}$) szerokie ($> 1500 \mu\text{m}$) w zależności od współwystępowania innych patologii siatkówki: <ul style="list-style-type: none"> izolowane towarzyszące
VMT	<p>Definicja:</p> <ul style="list-style-type: none"> okołodołkowe odłączenie ciała szklistego przyleganie ciała szklistego w płamce w promieniu 3 mm od dołeczka związek przylegania z zaburzeniem powierzchni dołka, wewnętrznej struktury siatkówki i/lub uniesienie siatkówki w dołku powyżej nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE, <i>retinal pigment epithelium</i>), lecz bez przerwania ciągłości wszystkich warstw siatkówki <p>Klasyfikacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> w zależności od obszaru przylegania <ul style="list-style-type: none"> ogniskowe ($\leq 1500 \mu\text{m}$) szerokie ($> 1500 \mu\text{m}$) w zależności od współwystępowania innych patologii siatkówki: <ul style="list-style-type: none"> izolowane towarzyszące
FTMH	<p>Definicja:</p> <ul style="list-style-type: none"> pełnej grubości zmiana w obszarze dołka zaburzająca warstwy od ILM do RPE <p>Klasyfikacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> w zależności od rozmiaru: <ul style="list-style-type: none"> mały ($\leq 250 \mu\text{m}$) średni ($> 250 \mu\text{m}$ i $\leq 400 \mu\text{m}$) duży ($> 400 \mu\text{m}$) w zależności od obecności lub braku VMT w zależności od przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> pierwotny (zapoczątkowany przez VMT) wtórny (bezpośrednio spowodowany schorzeniem towarzyszącym lub urazem)
LMH	<p>Definicja:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieregularny profil dołka nieprawidłowości wewnętrznych warstw siatkówki rozwarstwienie siatkówki, typowo pomiędzy warstwą splotową zewnętrzną i jądristą zewnętrzną warstwa fotoreceptorów bez zmian
Otwór rzekomy	<p>Definicja:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowy profil dołka, ostry z prawie normalną grubością siatkówki współwystępowanie ERM z centralnym jej ubytkiem brak ubytków tkanki siatkówki

IVTS – *International Vitreomacular Traction Study*; VMA – przyleganie szkliskowo-płamkowe; VMT – trakcje szkliskowo-płamkowe; FTMH – otwór pełnościenne; LFM – otwór warstwowy.

wydaje się, iż można wyodrębnić dwa profile chorych kwalifikujących się do leczenia okryplazminą. Pierwszy profil to chory z trakcją szklistkowo-pławkową, bez błony nasiatkówkowej, u którego obszar adhezji nie przekracza 1500 μm (VMA ogniskowa). Należy zwrócić szczególną uwagę na VMA w grupie ogniskowych, gdzie obszar przylegania nie przekracza 500 μm , w tych przypadkach bowiem siły trakcyjne działające na jednostkę powierzchni są większe i mogą prowadzić do powstania ogniskowych patologii płamki, takich jak: otwór w płamce (pełnościenny lub warstwowy) i VMT. Obszary przylegania powyżej 1500 μm (VMA rozlane) powodują zmiany bardziej rozlane, charakteryzujące się pogrubieniem płamki lub rozciągnięciem, jak błona nasiatkówkowa. Drugi

profil kwalifikujących się do leczenia okryplazminą to chory z otworem w płamce, o średnicy nieprzekraczającej 400 μm , i z trakcją szklistkowo-pławkową, bez błony nasiatkówkowej, u którego obszar adhezji nie przekracza 1500 μm (tzw. otwór średni). Zdecydowanie najwyższa skuteczność w leczeniu okryplazminą obserwowana jest w przypadku tzw. otworów małych, których średnica nie przekracza 250 μm . Niezwykle istotna w kwalifikacji chorych do leczenia okryplazminą jest obecność subiektywnych objawów towarzyszących obecności zmian w płamce (tzw. chorzy objawowi), która może świadczyć o aktywności procesu trakcyjnego. Wstępna obserwacja wskazuje, że u tych chorych sukces terapeutyczny jest większy.

Piśmiennictwo

1. Sebag J. Age-related changes in human vitrous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 81: 521.
2. Stalmans P, Benz M. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012; 367(7): 606-15.
3. Haller JA, Stalmans P. Efficacy of Intravitreal Ocriplasmin for Treatment of Vitreomacular Adhesion: Subgroup Analyses from Two Randomized Trials. *Ophthalmology* 2014 Sep 17; pii: S0161-6420(14)00689-7 [online: doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.045].
4. John VJ, Flynn HW Jr. Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation. *Retina* 2014; 34(3): 442-6.
5. Bottós JM, Elizalde J, Rodrigues EB, Maia M. Current concepts in vitreomacular traction syndrome *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23(3): 195-201.
6. Ezra E. Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(1): 102-8.
7. Stefanini FR, Maia M, Falabella P, et al. Profile of ocriplasmin and its potential in the treatment of vitreomacular adhesion. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 847-56.
8. Schneider EW, Johnson MW. Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: a review. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 1151-65.
9. Wong SC, Capone A Jr. Microplasmin (ocriplasmin) in pediatric vitreoretinal surgery: update and review. *Retina* 2013; 33(2): 339-48.
10. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 2013; 120(12): 2611-9.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Jerzy Mackiewicz

Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego Katedry Okulistyki,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-079 Lublin, ul. Chmielna 1