

(49)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bevacizumabu w leczeniu wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Safety and efficacy of using bevacizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration

Maria Muzyka-Woźniak^{1,2}, Jolanta Oficjalska-Młyńczak^{1,2}, Bożena Gołębiowska¹

¹ Z Ośrodka Okulistyki Klinicznej NZOZ „Spektrum”

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Hanna Niżankowska

² Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

Summary:

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab administered on “as required” basis in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD).

Material and methods: A prospective uncontrolled cohort study of patients with exudative AMD treated with intravitreal bevacizumab administered “as required” based on PRONTO reinjection criteria. Main outcome measures include standardized best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) measured with optical coherence tomography (Stratus OCT).

Results: 153 eyes of 153 consecutive patients with AMD were treated with intravitreal bevacizumab injection, followed monthly and reinjected “as required”. Mean follow-up time was 14.2 weeks (4-52 weeks). Distance BCVA improved from 0.79 log MAR at baseline to 0.69 at 4 weeks, 0.7 at 8 weeks, 0.64 at 12 weeks, 0.71 at 16 weeks and 0.63 at 20 weeks ($p < .05$). Near BCVA improved from 0.13 at baseline to 0.22 at 4 and 8 weeks, 0.25 at 12 weeks, 0.22 at 16 weeks and 0.28 at 20 weeks ($p < .05$). Mean CMT decreased from 395 microm at baseline to 265 at 4 weeks, 260 at 8 weeks, 268 at 12 weeks, 255 at 16 weeks and 257 at 20 weeks ($p < .05$). Mean time between first and second injection was 91.9 days, and between second and third injection 99.7 days. No adverse events were observed.

Conclusions: Short-term results suggest that intravitreal bevacizumab administered “as required” is safe and effective in patients with exudative AMD. “As required” schedule may decrease the risk of adverse events and lower the cost of treatment.

Słowa kluczowe:

bevacizumab (Avastin), zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD), optyczna koherentna tomografia (OCT), naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF).

Key words:

bevacizumab (Avastin), age-related macular degeneration (AMD), optical coherence tomography (OCT), vascular endothelial growth factor (VEGF).

Wstęp

Od 2005 roku jesteśmy świadkami rewolucji w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). Zastosowanie inhibitorów naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) w leczeniu wszystkich typów wysiękowej postaci AMD pozwala nie tylko na stabilizację ostrości wzroku, ale również na jej istotną poprawę (1).

Pierwszym preparatem zatwierdzonym przez FDA (Food and Drug Administration) w grudniu 2004 roku do leczenia wysiękowej postaci AMD był pegaptanib (Macugen®, Eyetech Pharmaceuticals/ Pfizer). Pegaptanib jest aptamerem, czyli syntetycznym oligoneklotydem, wiążącym selektywnie tylko izofর্মę VEGF 165 (2). W 2006 roku FDA zatwierdziła stosowanie w iniekcjach doszkliskowych w AMD ranibizumabu (Lucentis®, Genentech), który stanowi fragment Fab przeciwciała monoklonalnego blokującego nieselektywnie wszystkie izoformy VEGF A, których u człowieka jest co najmniej dzie-

więć (3). Bevacizumab (Avastin®, Genentech) jest pełnym przeciwciałem monoklonalnym przeciw VEGF A, zarejestrowanym przez FDA do stosowania dożylnego w leczeniu raka jelita grubego (4).

Pegaptanib, ranibizumab i bevacizumab blokują działanie VEGF. Niezablokowany VEGF wchodzi w interakcję z błonowym receptorem kinazy tyrozynowej (VEGFR-1 i VEGFR-2), co prowadzi do jej aktywacji w komórce. Dochodzi do uruchomienia szeregu procesów wewnątrzkomórkowych biorących udział w proliferacji komórek i ich migracji oraz w zwiększeniu przepuszczalności naczyń. Procesy te leżą u podstaw powstawania nowotworstwa naczyniowego (5). Inhibicja VEGF poprzez zastosowanie pegaptanibu, ranibizumabu lub bevacizumabu w iniekcji doszkliskowej powoduje zahamowanie procesów nowotworzenia naczyń w przebiegu AMD, zakrzepu żyły środkowej siatkówki, retinopatii cukrzycowej, wysokiej krótkowzroczności i innych schorzeń okulistycznych. Uszczelnienie naczyń – poprzez

zwiększenie szczelności ścisłych połączeń międzykomórkowych – prowadzi również do zmniejszenia obrzęku siatkówki (6).

Bevacizumab pierwotnie był przeznaczony do stosowania dożylnego w leczeniu raka jelita grubego. W iniekcjach dożylkowych w leczeniu chorób oczu przebiegających z nowotworzeniem naczyń został po raz pierwszy zastosowany w maju 2005 roku. Bardzo liczne publikacje opisują jego skuteczność w leczeniu AMD (7-10), we wtórnym obrzęku plamki w zakrzepach żył siatkówki (11-12) oraz w obrzękowej makulopatii cukrzycowej (13-14). Bevacizumab powoduje również regresję siatkówkowego i tęczówkowego nowotwórstwa naczyniowego w proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (15-16).

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono toksycznego wpływu bevacizumabu podawanego w stężeniu 0,25 mg/ml (17), co odpowiada dawce 1,0 mg w 4 ml objętości ciała szklatego. Wyższe dawki, przekraczające dawkę leczniczą, czyli 0,5 mg/ml i 1 mg/ml, także nie okazały się toksyczne *in vitro* dla ludzkich komórek nabłonka barwnikowego siatkówki i komórek śródbłonka (18). Dopiero stężenie 2,5 mg/ml może mieć niewielki wpływ na żywotność ludzkich komórek nabłonka barwnikowego siatkówki, choć nie ma żadnego toksycznego działania na inne komórki ludzkiego oka, takie jak komórki śródbłonka rogówki, astrocyty nerwu wrodzonego i komórki trabekulum (19). W badaniu *in vivo* na modelu zwierzęcym nie wykazano toksyczności dla siatkówki i nerwu wzrokowego bevacizumabu podawanego dożylkowo w dawkach 1,25 mg i 2,5 mg (20). Brak efektu toksycznego i dobrą penetrację leku do siatkówki potwierdzono również w badaniu na królikach (21).

Doskonałe rezultaty terapeutyczne spowodowały, że bevacizumab (Avastin) stosuje się powszechnie dożylkowo w leczeniu chorób oczu przebiegających z nowotworzeniem naczyń, przede wszystkim w wysiękowej postaci starczego zwyrodnienia plamki. Jest to zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi – off-label. O skali stosowania bevacizumabu w okulistyce świadczy liczba prac naukowych opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat. Do dnia 25 stycznia 2008 roku w bazie MEDLINE zindeksowano 232 publikacje ze słowami kluczowymi „bevacizumab” i „eye”. Liczne badania kliniczne wykazują duże bezpieczeństwo stosowania bevacizumabu, przy jego jednoczesnej wysokiej skuteczności terapeutycznej (22). W badaniu Funga, na podstawie danych z 7113 iniekcji bevacizumabu wykonanych u 5228 pacjentów, częstość występowania niepożądanych działań ubocznych nie przekracza 0,2% (23). Jest to odsetek porównywalny z częstością występowania powikłań po samej iniekcji dożylkowej. Badania elektrofizjologiczne przeprowadzone u pacjentów z AMD, którzy otrzymali bevacizumab, wskazują na poprawę funkcji plamki i brak toksyczności leku dla fotoreceptorów (24).

VEGF odgrywa ważną rolę w procesach angiogenezy i zwiększaniu przepuszczalności naczyń. Znana jest również jego funkcja neuroprotektoryjna. Zablockowanie VEGF na poziomie całego organizmu może mieć niekorzystne następstwa. Podczas podawania dożylnego, stosowanego w onkologii, w dawce 5 mg/kg mc, stwierdzano działania niepożądane, takie jak: podwyższenie ciśnienia krwi, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nieprawidłowe gojenie ran, krwawienia, perforacja jelit, obecność białka w moczu, zakrzepy, a także niewydolność krążenia. W leczeniu okulistycznym stosuje się jednak dawkę około 400 razy mniejszą niż

w podawaniu dożylnym. Ponadto cały lek jest wprowadzany do wnętrza gałki ocznej, stanowiącej odrębny kompartment w organizmie (25).

Przed wprowadzeniem do leczenia wysiękowych schorzeń plamki inhibitorów VEGF stosowano w iniekcjach dożylkowych sterydy (triamcinolon). Niestety, miejscowe stosowanie sterydów jest związane z częstym występowaniem działań ubocznych, takich jak wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (niekiedy wymagający nawet zabiegu przeciwwąskrowego), zaćma, jądrowe zapalenie wnętrza gałki ocznej (26). Bevacizumab nie powoduje trwałego podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego ani zaćmy, a powikłania, jakie mogą wystąpić, są związane z samym wykonaniem iniekcji dożylkowej, a nie z podawaną substancją (27).

Materiał i metoda

Po uzyskaniu zgody właściwej Komisji Bioetycznej do leczenia Avastinem zakwalifikowano pacjentów z wysiękową postacią AMD niezależnie od typu angiograficznego. Oczne kryteria wykluczenia z leczenia to terminalne stadium AMD, czyli blizna włókniasto-naczyniowa, oraz krwotok podsiatkówkowy lub krwotok wewnątrzgałkowy w przebiegu AMD, a także ostry stan zapalny oka. Przeciwwskazania ogólne bezwzględne to: ciąża, udar mózgu lub zawał (w okresie ostatnich 6 miesięcy), niestabilna dusznica bolesna, kryza nadciśnieniowa, zdekompensowana niewydolność nerek, czynne zapalenie kłębuszków nerkowych, nadwrażliwość na lek. Przeciwwskazania ogólne względne to: nieregulowane nadciśnienie tętnicze, choroby neurodegeneracyjne, niewydolność oddechowa, rozległe rany, wiek rozrodzony u kobiety, zakrzepy w wywiadzie, planowany zabieg operacyjny.

Podczas wizyty kwalifikacyjnej przeprowadzano wywiad ogólny, pomiar ciśnienia tętniczego krwi oraz badanie okulistyczne obejmujące badanie ostrości wzroku do dali na tablicach ETDRS, badanie ostrości wzroku do bliży (standaryzowane tablice logarytmiczne z pierścieniami Landolta – Precision Vision®, USA), pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, badanie przedniego odcinka dna oka, angiografię fluoresceinową dna oka oraz optyczną koherentną tomografię plamki (Status OCT – Carl Zeiss Meditec). Badania kontrolne odbywały się w 1. dobie po iniekcji bevacizumabu, po 7 dniach, po 4 tygodniach i następnie co 4 tygodnie. Podczas każdej wizyty kontrolnej wykonywano wszystkie badania, tak jak podczas wizyty kwalifikacyjnej, z wyjątkiem angiografii fluoresceinowej.

Po zapoznaniu się z informacją o ewentualnych konsekwencjach negatywnych i potencjalnych korzyściach zdrowotnych wszyscy pacjenci podpisali świadomą zgodę na podanie produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Technika iniekcji

Przed iniekcją bevacizumabu stosowano profilaktykę antybiotykową w postaci lewofloksacyny (Oftaquix) cztery razy dziennie przez 3 dni. Iniekcję dożylkową wykonywano w znieczuleniu kroplowym w warunkach sali operacyjnej, po trzykrotnym przemyciu worka spojówkowego jodowanym powidonem (Betadine). Igłę 30 G wprowadzano do komory ciała szklatego przez *pars plana* w odległości 3,5 mm od rąbka rogówki, w kwadrancie dolnym skroniowym, podając 1,25 mg bevacizumabu, co odpowiada 0,05 ml objętości gotowej sub-

stancji. Po iniekcji pacjenci kontynuowali podawanie kropli Ofta-quix przez kolejne 3 dni.

Kryteria reiniekcji

W naszej grupie chorych przyjęliśmy schemat podawania bevacizumabu „według potrzeby”. W schemacie tym decyzja o kolejnym podaniu leku jest podejmowana wówczas, gdy zostaną spełnione ściśle kryteria reiniekcji, opierające się głównie o badanie ostrości wzroku oraz zmianę wyglądu siatkówki ocenianej w OCT i jej grubości. Kryteria te ustalono w badaniu PRONTO (28). Są to:

1. pogrubienie centralnej siatkówki o 100 μm lub
2. spadek ostrości wzroku o 5 liter (tablice ETDRS) z nawrotem płynu wOCT lub
3. nowy krwotok w plamce lub nowe klasyczne CNV.

W naszej grupie pacjentów wykonywaliśmy po kwalifikacji jedną iniekcję bevacizumabu, a decyzja o każdej następnej iniekcji podejmowana była, gdy podczas badania kontrolnego zostało spełnione przynajmniej jedno z ww. kryteriów.

Metody statystyczne

W analizie statystycznej zastosowano test kolejności par Wilcozona. Przyjęto, że różnica jest istotna statystycznie przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki

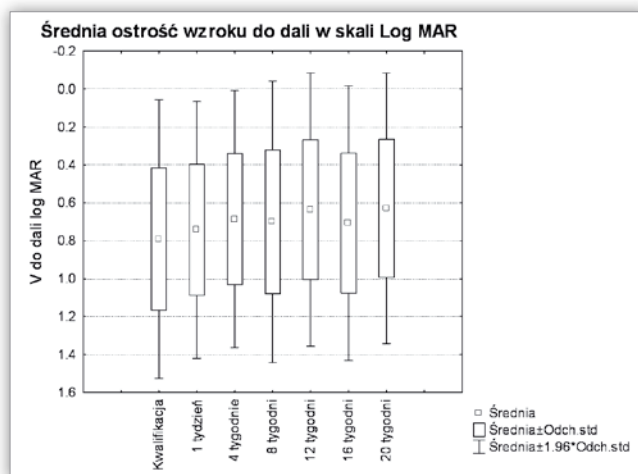
Avastin w iniekcji doszkliskowej podano do 153 oczu 153 chorych z wysiękową postacią AMD, w tym 107 kobietom i 46 mężczyznom. Średnia wieku chorych to 75,4 roku ($\pm 7,4$, minimum 49 lat, maksimum 92 lata). W tej grupie chorych 80 osób (52%) przyjmowało leki z powodu nadciśnienia tętniczego. Siedmioro oczu było wcześniej leczonych za pomocą terapii fotodynamicznej z werteporfiną. Średni czas obserwacji to 14,2 tygodnia (4-52 tygodni). Jedno podanie Avastinu otrzymało 114 oczu, dwa podania Avastinu – 29 oczu, trzy podania Avastinu – 10 oczu. Średnio na jedno oko jednego pacjenta przypadło 1,3 iniekcji. Wyniki powyżej 20 tygodni obserwacji nie zostały włączone do analizy statystycznej z powodu zbyt małej liczby pacjentów.

Średni odstęp pomiędzy pierwszą a drugą iniekcją wynosił 91,9 dni (± 49), odstęp pomiędzy drugą a trzecią iniekcją – 99,7 dni ($\pm 9,3$).

Wyjściowa ostrość wzroku do dali wynosiła średnio 0,79 log MAR ($\pm 0,38$). W kolejnych tygodniach obserwacji ostrość wzroku uległa istotnej statystycznie poprawie do $0,69 \pm 0,35$ w 4. tygodniu ($p < ,05$), $0,7 \pm 0,39$ w 8. tygodniu ($p < ,05$), $0,64 \pm 0,37$ w 12. tygodniu ($p < ,05$), $0,71 \pm 0,37$ w 16. tygodniu ($p < ,05$) oraz do $0,63 \pm 0,36$ w 20. tygodniu ($p < ,05$) – ryc. 1.

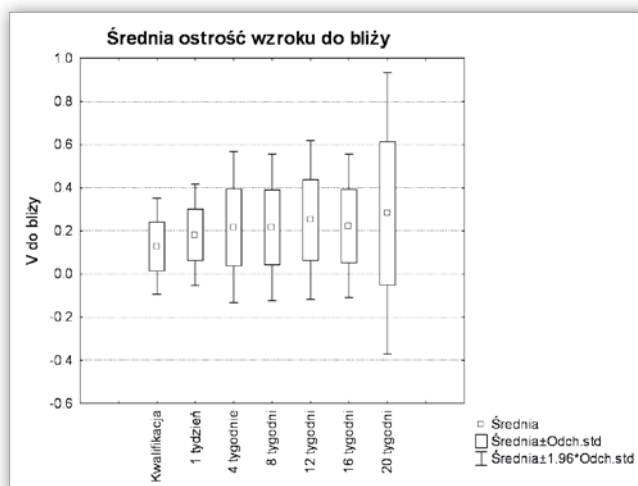
Wyjściowa ostrość wzroku do bliży wynosiła średnio 0,13 w skali dziesiątej ($\pm 0,11$). W kolejnych tygodniach obserwacji ostrość wzroku uległa istotnej statystycznie poprawie do $0,22 \pm 0,17$ w 4. tygodniu ($p < ,05$), $0,22 \pm 0,17$ w 8. tygodniu ($p < ,05$), $0,25 \pm 0,18$ w 12. tygodniu ($p < ,05$), $0,22 \pm 0,16$ w 16. tygodniu ($p < ,05$) oraz do $0,28 \pm 0,33$ w 20. tygodniu ($p < ,05$) – ryc. 2.

Poprawa ostrości wzroku o 1 linię na tablicach logarytmicznych do bliży, do nawet 8 linii, była obserwowana u 110 pacjen-



Ryc. 1. Wykres zmiany ostrości wzroku do dali w skali logarytmicznej od kwalifikacji do 20. tygodnia po podaniu bevacizumabu.

Fig. 1. Diagram of BCVA changes from baseline to 20-th week in patients treated with intravitreal bevacizumab.



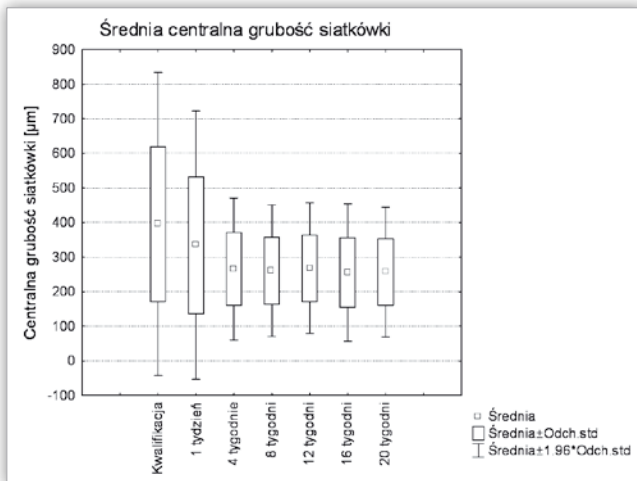
Ryc. 2. Wykres zmiany ostrości wzroku do bliży od kwalifikacji do 20. tygodnia po podaniu Avastinu.

Fig. 2. Diagram of near BCVA changes from baseline to 20-th week in patients treated with intravitreal bevacizumab.

tów (71,9% chorych), stabilizacja widzenia na tym samym poziomie nastąpiła u 26 chorych (17%), a pogorszenie, nie większe niż o 1-3 linie, tylko u 17 chorych (11,1%).

Średnia wyjściowa centralna grubość siatkówki (CGS) wynosiła 395 ± 223 mikrony. CGS zmniejszyła się istotnie statystycznie po 4 tygodniach do 265 ± 105 mikronów ($p < ,05$), po 8 tygodniach – do 260 ± 97 mikronów ($p < ,05$), po 12 tygodniach – do 268 ± 98 mikronów ($p < ,05$), po 16 tygodniach – do 255 ± 101 mikronów ($p < ,05$), po 20 tygodniach – do 257 ± 96 mikronów ($p < ,05$) (ryc. 3).

W ocenianej przez nas grupie chorych nie wystąpiły żadne powikłania związane z iniekcją bevacizumabu do komory ciała szklonego. Podczas wizyt kontrolnych u żadnego z pacjentów nie stwierdzono podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego. U jednej pacjentki pierwszego dnia po iniekcji wystąpił pólpaśec oczny, bez związku z podaniem bevacizumabu. W przebiegu choroby poza typowymi zmianami skórnymi nie stwierdzono zmian obejmujących gałkę oczną.



Ryc. 3. Wykres zmiany grubości siatkówki od kwalifikacji do 20. tygodnia po podaniu Avastinu.

Fig. 3. Diagram of changes in central macular thickness from baseline to 20-th week in patients treated with intravitreal bevacizumab.

Omówienie

Terapia skierowana przeciw VEGF otworzyła nowy rozdział w leczeniu starczego zwyrodnienia plamki. Oficjalne stanowisko Sekcji Siatkówkowej Niemieckiego Towarzystwa Okulistycznego (DOG) oraz Związku Zawodowego Niemieckich Lekarzy Okulistów co do aktualnych możliwości terapeutycznych w wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki zostało opublikowane w lipcu 2007 roku (29). Według zaleceń zawartych w tym stanowisku jako leczenie pierwszego rzutu w wysiękowej postaci AMD (ostrość wzroku $\geq 0,05$ przy dominująco klasycznej CNV, minimalnie klasycznej CNV, ukrytej CNV ze stwierdzoną progresją choroby) został uznany ranibizumab. Pozwala on na stabilizację funkcjonalną (w około 95% przypadków) oraz stwarza możliwość poprawy widzenia (w około 30% przypadków). Dalej w tymże stanowisku DOG czytamy, że ponieważ zasada działania bevacizumabu (Avastin) jest dokładnie taka sama jak zasada działania ranibuzmabu (Lucentis), to pomimo statusu off-label Avastinu byłoby nieetyczne niezaproponowanie go pacjentom, którzy z powodów finansowych nie mogą skorzystać z terapii Lucentisem.

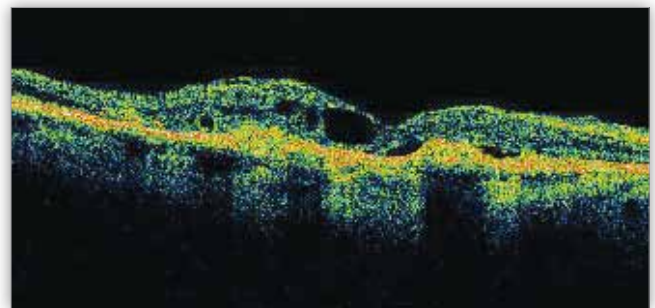
Badania MARINA i ANCHOR, najwcześniejsze badania z ranibizumabem, najbliższym krewnym bevacizumabu, przeprowadzono opierając się o comiesięczne reiniekcje wykonywane przez 2 lata, czyli aż 24 iniekcje u każdego kwalifikującego się chorego z AMD. Ponadto w trzecim roku leczenia u około 40% pacjentów konieczne były dalsze podania ranibizumabu (30,31). Podczas podawania iniekcji co miesiąc rośnie skumulowane ryzyko wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej (do ok. 2% na rok). W kolejnych badaniach z ranibizumabem stosuje się już schematy podawania ograniczające liczbę iniekcji. W badaniu PIER wykonywano 3 pierwsze iniekcje co miesiąc, a kolejne iniekcje raz na kwartał (32). W badaniu SAILOR również 3 pierwsze iniekcje podawano co miesiąc, ale kolejne – już według potrzeby (33).

Połączenie terapii anty-VEGF z terapią fotodynamiczną mogłoby ograniczyć konieczność powtarzania iniekcji, nie wiadomo jednak, czy efekty byłyby lepsze niż sama terapia anty-VEGF (34). Niektórzy autorzy proponują stosowanie tzw. terapii po-

trójnej, czyli terapii fotodynamicznej połączonej z iniekcją do-
szklistkową deksametazonu i bevacizumabu. Stosowanie takiego „koktajlu” terapeutycznego miałooby ograniczyć konieczność powtarzania iniekcji (35).

Bevacizumab jest pełnym przeciwciałem i ma dłuższy biologiczny okres półtrwania niż jego fragment – ranibizumab (36). Dłuższy czas półtrwania może wpływać na zmniejszenie częstotliwości podawania iniekcji. W naszym materiale średni odstęp między iniekcjami wynosił około 3 miesiące. Często dobry efekt terapeutyczny utrzymywał się po tylko jednej iniekcji przez 16 tygodni, a nawet dłużej (ryc. 4). Niewątpliwie uzyskanie stabilizacji lub poprawy funkcjonalnej u 89% naszych pacjentów przy tak niskiej częstotliwości reiniekcji świadczy o wysokiej skuteczności terapii bevacizumabem.

Uzyskana przez nas statystycznie istotna poprawa ostrości wzroku odpowiada rezultatom uzyskanym przez innych badaczy (37,38).

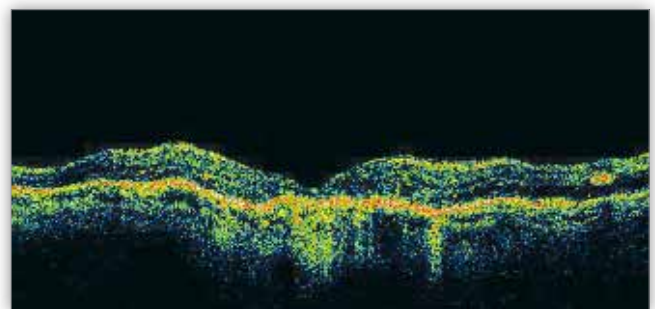


Ryc. 4 a,b,c,d,e. Dynamika zmian siatkówki w obrazie OCT po jednej iniekcji bevacizumabu.

Ryc. 4a. Obraz OCT siatkówki przed podaniem Avastinu. Widoczny płyn w obrębie siatkówki sensorycznej i pod nią oraz zniekształcenie warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki. Ostrość wzroku wynosi 20/320.

Fig. 4 a,b,c,d,e. Dynamic of changes in OCT follow-up after one injection of bevacizumab.

Fig. 4a. OCT at baseline. Intraretinal and subretinal fluid, distorsion of RPE. BCVA: 20/320.

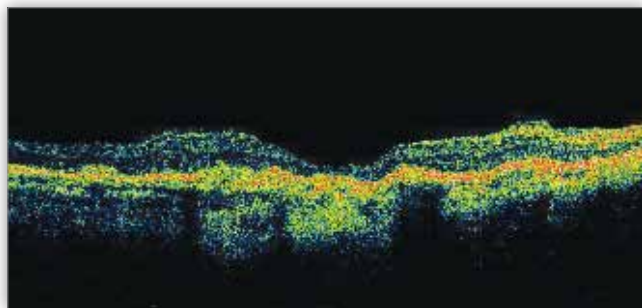


Ryc. 4 a,b,c,d,e. Dynamika zmian siatkówki w obrazie OCT po jednej iniekcji bevacizumabu.

Ryc. 4b. Obraz OCT siatkówki 1 tydzień po podaniu Avastinu. Widoczne niemal całkowite wycofanie się płynu z siatkówki i wygładzenie warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki. Ostrość wzroku uległa poprawie do 20/250.

Fig. 4 a,b,c,d,e. Dynamic of changes in OCT follow-up after one injection of bevacizumab.

Fig. 4b. OCT one week after intravitreal bevacizumab. Almost complete regression of retinal fluid, smooth RPE. BCVA improved to 20/250.

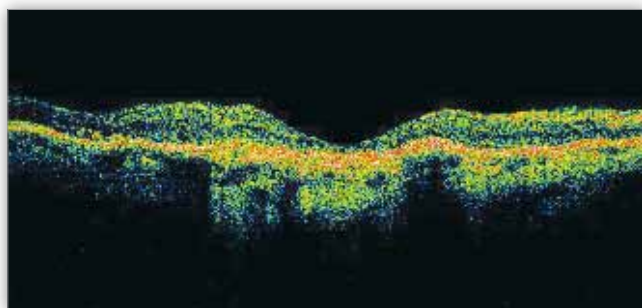


Ryc. 4 a,b,c,d,e. Dynamika zmian siatkówki w obrazie OCT po jednej iniekcji bevacizumabu.

Ryc. 4c. Obraz OCT siatkówki 4 tygodnie po podaniu Avastinu. Widoczne całkowite wycofanie się płynu z siatkówki. Ostrość wzroku wynosi 20/250.

Fig. 4 a,b,c,d,e. Dynamic of changes in OCT follow-up after one injection of bevacizumab.

Fig. 4c. OCT 4 weeks after Avastin injection. Complete regression of retinal fluid. BCVA: 20/250.

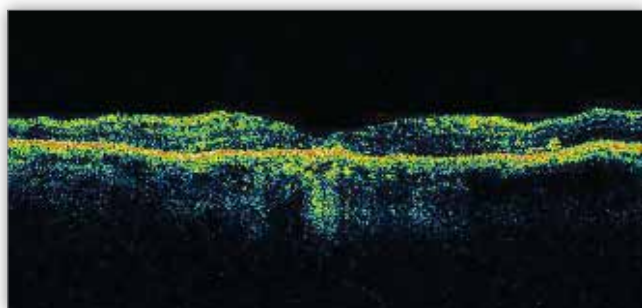


Ryc. 4 a,b,c,d,e. Dynamika zmian siatkówki w obrazie OCT po jednej iniekcji bevacizumabu.

Ryc. 4d. Obraz OCT siatkówki 8 tygodni po podaniu Avastinu. Widoczne całkowite wycofanie się płynu z siatkówki. Ostrość wzroku uległa dalszej poprawie do 20/160.

Fig. 4 a,b,c,d,e. Dynamic of changes in OCT follow-up after one injection of bevacizumab.

Fig. 4d. OCT 8 weeks after Avastin injection. Complete regression of retinal fluid. BCVA improved to 20/160.



Ryc. 4 a,b,c,d,e. Dynamika zmian siatkówki w obrazie OCT po jednej iniekcji bevacizumabu.

Ryc. 4e. Obraz OCT siatkówki 16 tygodni po podaniu Avastinu. Widoczny niemal prawidłowy kontur dołeczka. Wyglądzona, równa warstwa nabłonka barwnikowego siatkówki. Ostrość wzroku ustabilizowana na poziomie 20/160.

Fig. 4 a,b,c,d,e. Dynamic of changes in OCT follow-up after one injection of bevacizumab

Fig. 4e. OCT 16 weeks after Avastin injection. Foveolar contour almost normal. Smooth, even RPE layer. BVCA: 20/160..

Częstotliwość reiniekcji dla bevacizumabu jest, podobnie jak dla ranibizumabu, różna wg różnych autorów. W części publi-

kacji, zwłaszcza tych wcześniejszych, wymienia się stosowanie odstępów 6-tygodniowych (37,39). Coraz częściej jednak proponuje się podawanie wg potrzeby, czyli wg kryteriów OCT (40).

Należy zwrócić uwagę, że kryteria reiniekcji ustalone na podstawie zmiany grubości siatkówki oraz jej wyglądu w obrazie OCT odnoszą się do urządzenia Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec), które dysponuje automatycznym pomiarem centralnej grubości siatkówki oraz możliwością szybkiego wyszukania dokładnie tego samego skanu w celu porównania z poprzednim badaniem.

Rosenfeld zauważył, że ponowne pojawienie się płynu śródsiatkówkowego poprzedza pogorszenie ostrości wzroku (28). Ostatnio można spotkać się z czwartym kryterium reiniekcji, jakim jest obecność płynu (reszkowa lub powstała *de novo*) w siatkówce sensorycznej, pod nią lub pod nabłonkiem barwnikowym, co oznacza powtarzanie iniekcji w odstępach nie krótszych niż 6 tygodni aż do uzyskania „wysuszenia” zmiany (41).

Dla naszych pacjentów przyjęliśmy schemat podawania wg potrzeby. Jest to schemat bardziej kłopotliwy dla lekarza, bo wymaga regularnych kontroli pacjenta, ale jest korzystny z wielu oczywistych względów. Ograniczenie częstości reiniekcji zmniejsza ryzyko powikłań, obniża potencjalną toksyczność i redukuje koszty leczenia (42).

Bevacizumab jako przeciwciało ulega stopniowej degradacji po zamrożeniu lub dłuższym przechowywaniu w temperaturze 4°C (43,44). Dlatego przygotowanie pojedynczej dawki dla pacjenta musi odbywać się bezpośrednio przed podaniem, na sali operacyjnej, w sterylnych warunkach – podobnie jak przygotowanie każdej innej iniekcji dożłokowej, gdzie nie wykorzystujemy całej zawartości ampułki dla jednego pacjenta.

Częstość powikłań związanych z iniekcją bevacizumabu, według danych z pan-amerykańskiego badania PACORES opierającego się o 4303 iniekcje do 1310 oczu (45), jest niewielka i wynosi 1,5% niepożądanych działań ubocznych systemowych oraz 0,16% zapalenia wnętrza gałki ocznej, 0,16% trakcyjnych odwarstwień siatkówki, 0,09% zapalenia błony naczyniowej, 0,02% przedarciovych odwarstwień siatkówki w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Nasz okres obserwacji był nieporównywalnie krótszy, obserwowana grupa pacjentów – nieporównywalnie mniejsza, stąd zapewne zerowy odsetek niepożądanych działań ubocznych.

Podsumowując, należy stwierdzić, że na podstawie dotychczasowych obserwacji, pochodzących z bogatego piśmiennictwa i naszych własnych, leczenie wysiękowej postaci AMD za pomocą dożłokowych iniekcji bevacizumabem jest skuteczne i bezpieczne. Zasady stosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label) są ściśle zdefiniowane prawnie, a refundacja świadczeń z zastosowaniem leków poza wskazaniami jest regulowana odpowiednimi zarządzeniami Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (www.nfz.gov.pl). Odstępianie od sztywnego schematu podawania leku i stosowanie kryteriów OCT w podejmowaniu decyzji o reiniekcji może ograniczyć ich częstotliwość, a przez to – zredukować ryzyko działań niepożądanych i koszty leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Yanuzzi L: *Neovascular AMD: out of the forest and into the trees*. Retina 2007, 27, 655-661.
2. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET et al.: *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2004, 351, 2805-2816.

3. Takahashi H, Shibuya M: *The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions*. Clin Sci (Lond) 2005, 109, 227-241.
4. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E et al.: *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med 2004, 350, 2335-2342.
5. Campochiaro P and the First ARVO/Phizer Institute Working Group. *Ocular versus extraocular neovascularisation: mirror images or vague resemblances*. IOVS 2006, 47, 462-474.
6. Nowak J, Antoniuk K: *Postać wysiękowa zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD): uwarunkowania molekularno-komórkowe i terapia celowana z zastosowaniem preparatu bevacizumab (Avastin)*. Magazyn Lekarzy Okulisty 2007, 2, 34-47.
7. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA: *Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005, 36(4), 331-335.
8. Bashshur ZF, Bazarbacci A, Schakal A, Haddad Za, El Haibi CP, Noureddin BN: *Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol 2006, 142, 1-9.
9. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yanuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ: *Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration*. Retina 2006, 26, 383-390.
10. Yoganathan P, Deramo V, Lai J, Tibrewala R, Fastenberg D: *Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration*. Retina 2006, 26, 994-998.
11. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yanuzzi LA, Fisher YL, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Cooney M, Fine HF: *Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study*. Retina 2006, 26, 279-284.
12. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA: *Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005, 36, 336-339.
13. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Berrocal MH, Solis-Vivanco A, Farah ME. Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up*. Ophthalmology 2007, 114(4), 743-750.
14. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, Friedman SM, Greven CM, Maturi RK, Pieramici DJ, Shami M, Singer Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, Friedman SM, Greven CM, Maturi RK, Pieramici DJ, Shami M, Singerman LJ, Stockdale CR: *A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema*. Ophthalmology 2007, 114(10), 1860-1867.
15. Jorge R, Costa R, Calucci D, Cintra L, Scott I: *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE Study)*. Retina 2006, 26, 1006-1013.
16. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, Tano Y: *Regression of iris neovascularisation after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy*. Am J Ophthalmol 2006, 142, 155-158.
17. Spitzer S, Wallenfels-Thilo B, Sierra A, Yoeruek E, Peters S, Henke-Fahle S, Bartz-Schmidt KU, Szurman P: *Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab (Avastin) on different ocular cells*. Br J Ophthalmol 2006, 90, 1316-1321.
18. Lutra S, Narayanan R, Marques LE, Chwa M, Kim DW, Dong J, Seigel GM, Neekra A, Gramajo AL., Brown DJ, Kenney MC, Kupermann BD: *Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells*. Retina 2006, 26, 512-518.
19. Kernt M, Welge Luessen U, Yu A, Neubauer AS, Kampik A: *Bevacizumab wirkt nicht toxisch auf Zellen des menschlichen Auge*. Ophthalmologe 2007, 11, 965-971.
20. Bakri SJ, Cameron JD, Mc Cannel CA, Pulido JS, Marler RJ: *Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model*. Am J Ophthalmol 2006, 142, 162-164.
21. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, Johnson PT, Fisher SK, Perlman I, Loewentstein A: *Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin)*. Retina 2006, 26(3), 262-269.
22. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, A i E, Jumper JM, Fu A: *Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration*. Retina 2007, 27, 432-438.
23. Fung A, Rosenfeld P, Reichel E: *The international intravitreal bevacizumab safety survey: Using the internet to assess drug safety worldwide*. Br J Ophthalmol published online 19 Jul 2006, doi:10.1136/bjo.2006.099598.
24. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL: *Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment*. Retina 2006, 26(3), 270-274.
25. Ziemssen F, Lueke M, Messias A, Beutel J, Tatar O, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Tuebingen Bevacizumab Study Group. *Safety monitoring in bevacizumab (Avastin) treatment: retinal function assessed by psychological (visual fields, colour vision) and electrophysiological (ERG/EOG) tests in two subgroups of patients*. Int Ophthalmol Springer Science + Business Media 2007, DOI 10.1007/s10792-007-9122-1.
26. Konstantopoulos A, Williams CP, Newsom RS, Luff AJ: *Ocular morbidity associated with intravitreal triamcinolone acetonide*. Eye 2007, 21, 317-320.
27. Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR: *Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (avastin)*. Retina 2007, 27(8), 1044-1047.
28. Rosenfeld et al.: *Ranibizumab: Phase III clinical trial results*. Ophthalmol Clin North Am 2006 Sep, 19(3), 361-372.
29. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. *Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration*. Ophthalmologe 2007, 104, 628-634.
30. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR. MARINA Study Group. *Improved vision-related function after ra-*

- nibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial.* Arch Ophthalmol 2007, 125, 1460-1469.
31. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, Schneider S, Acharya NR: *Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results.* Am J Ophthalmol 2007, 144, 850-857.
32. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. The PIER Study Group. *Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1.* Am J Ophthalmol 2008, 145, 239-248.
33. Dafer RM, Schneck M, Friberg TR, Jay WM: *Intravitreal ranibizumab and bevacizumab: a review of risk.* Semin Ophthalmol 2007, 22, 201-204.
34. Dhalla M, Shah G, Blinder K, Ryan E, Mitra R, Tewari A: *Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration.* Retina 2007, 26, 988-993.
35. Augustin AJ, Puls S, Offerman I: *Triple therapy for choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration: Verteporfin PDT, Bevacizumab, and Dexamethasone.* Retina 2007, 27(2), 133-140.
36. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ravinder JS: *Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin).* Ophthalmology 2007, 114, 855-859.
37. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ: *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration.* Ophthalmology 2006, 113, 363-372.
38. Mackiewicz J, Mańkowska A, Dolar-Szczęsny J, Zubilewicz A, Oleszczak A, Nowomiejska K, Rejdak R, Zagórski Z: *Doszklistkowe iniekcje bevacizumabu (Avastin) w leczeniu wysiękowej formy zwyrodnienia płamki związaneego z wiekiem (AMD) – doniesienie wstępne.* Klinika Oczna 2007, 109, 4-6.
39. Lasic R, Gabric N: *Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007, 245, 68-73.
40. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ: *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study.* Am J Ophthalmol 2007, 143, 510-512.
41. Schaal KB, Hoeh AE, Scheurle A, Schuett A, Dithmar S: *Bavacizumab zur Therapie des Makulaödems infolge venöser retinaler Gefäßverschlüsse.* Ophthalmologie 2007, 104, 285-289.
42. Smiddy W: *Relative cost of a line of vision in age-related macular degeneration.* Ophthalmology 2007, 114, 847-854.
43. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, Mccanel C, Weiss W, Singh R: *Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing.* Retina 2006, 26(5), 519-522.
44. Peters S, Julien S, Heiduschka P, Grisanti S, Ziemssen F, Adler M, Schraermeyer U, Bartz-Schmidt KU. Tuebingen Bevacizumab Study Group. *Anti-permeability and anti-proliferative effects of standard and frozen bevacizumab on choroidal endothelial cells.* Br J Ophthalmol 2007, 91, 827-831.
45. Wu L, Martinez-Castellanos M, Quiroz-Mercado H, Arevalo F, Berrocal M, Farah M, Maia M, Roca J, Rodriguez F for the PACORES. *Twelve month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES).* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008, 246, 81-87.

Praca włynęła do redakcji 18.02.2008 r. (1017)
Zakwalifikowano do druku 26.03.2008 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Maria Muzyka-Woźniak
ul. Promień 12
51-659 Wrocław
e-mail: maria-muzyka@tlen.pl

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
www.pto.com.pl