

(30)

Doszklistkowe iniekcje bevacizumabu (Avastin) w leczeniu wysiękowej formy zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) – doniesienie wstępne

Intravitreal bevacizumab (Avastin) injections for neovascular age-related macular degeneration (AMD) – preliminary results

Jerzy Mackiewicz, Anna Mańkowska, Joanna Dolar-Szczasny, Anna Zubilewicz, Agnieszka Oleszczuk, Katarzyna Nowomiejska, Robert Rejdak, Zbigniew Zagórski

Z Katedry i I Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Tomasz Żarnowski

Summary:

Purpose: To evaluate effects of intravitreal bevacizumab on visual acuity and angiographic lesions characteristics in patients with neovascular AMD and to report safety of such treatment.

Material and methods: 32 patients with confirmed choroidal neovascularisation (CNV) and AMD were treated. Patients received 2 intravitreal bevacizumabu (1.25 mg) injections on 1-3 months basis. Control ophthalmic evaluations included visual acuity measurements with EDTRS charts, intraocular pressure measurements, complete ophthalmic examination in slit lamp, fluorescein angiography and blood pressure measurements.

Results: In 18 patients (56%) visual acuity improvement at a mean 3 lines on EDTRS charts was observed, in 9 patients (28%) visual acuity did not change and in 5 (16%) cases decreased visual acuity (about 1,5 lines in EDTRS charts) was noted. Mean follow-up period was 3 months after second injection. In most study eyes fluorescein angiography revealed a marked reduction in leakage from CNV. Apart from one case with endophthalmitis symptoms after second bevacizumab injection, we did not observe systemic or ocular adverse effects of the applied treatment.

Conclusions: Short-term results suggest that intravitreal bevacizumab is relatively safe form of AMD treatment and is associated with improvement in visual acuity and reduction in angiographic leakage in most patients with neovascular AMD. Further evaluation of the long-term effectiveness of this treatment is warranted.

Słowa kluczowe:

naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF), neowaskularyzacja podsiatkówkowa, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD), bevacizumab.

Key words:

vascular endothelial growth factor (VEGF), choroidal neovascularisation (CNV), age-related macular degeneration (AMD), bevacizumab.

Wstęp

Naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF – vascular endothelial growth factor) odgrywa główną rolę w powstawaniu nieprawidłowych naczyń i wzmożonej przepuszczalności naczyń w przebiegu różnych schorzeń (1-2). Zablokowanie działania tego czynnika może być skuteczną terapią wielu chorób związanych z nowotwórstwem naczyniowym, w tym wysiękowej formy zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (3-5). Opisany po raz pierwszy przez Rosenfelda i wsp. w 2005 roku (6) przypadek zastosowania bevacizumabu w iniekcji do ciała szklistego w leczeniu wysiękowej postaci AMD skłonił nas do rozpoczęcia własnych badań, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doszklistkowych iniekcji bevacizumabu u chorych z błoną neowaskularną w przebiegu AMD.

Material i metody

Do leczenia zakwalifikowano 32 chorych (15 kobiet i 17 mężczyzn) z błoną neowaskularną w przebiegu AMD. Średni wiek chorych wynosił 73 lata (od 59 lat do 87 lat). Okres obserwacji wynosił od 3 do 8 miesięcy od pierwszej iniekcji (średnio 6 miesięcy). W drugim oku stwierdzano: bliznę włóknisto-naczyniową u 13 chorych, zmiany typowe dla początkowego AMD u 17 chorych, błonę neowaskularną u 1 chorego i stan po zakrzepie gałązki żyły centralnej siatkówki u 1 chorego. Jeden chory był leczony z powodu jaskry. U żadnego z chorych nie stosowano wcześniej innej metody leczenia AMD. U wszystkich pacjentów wykonano 2 iniekcje w odstępie od 1 do 3 miesięcy (średnio 2,5 miesiąca).

Chorzy podpisali świadomą zgodę i zostali poinformowani o tym, że lek nie jest jeszcze zarejestrowany w Polsce jako lek

okulistyczny. Do leczenia nie zakwalifikowano osób z nieuregulowanym nadciśnieniem tętniczym, zawałem mięśnia sercowego lub epizodem naczyniowo-mózgowym w wywiadzie.

Bevacizumab (Avastin) stosowany był w dawce 1,25 mg (0,05 ml). Po miejscowym znieczuleniu tamponem z 2% roztworem lignokainy i podaniu kropli roztworu povidone-iodine wykonywano iniekcję w kwadrancie górnym nosowym przez *pars plana* (3,5-4 mm od rąbka).

Badania kontrolne wykonano drugiego lub trzeciego dnia, tydzień, miesiąc i trzy miesiące po iniekcji. Przed zastosowaniem leczeniem oraz podczas wizyty kontrolnej badanie obejmowało: sprawdzenie ostrości widzenia z użyciem tablic EDTRS, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, ocenę przedniego i tylnego odcinka w lampie szczelinowej oraz pomiar ciśnienia tętniczego. Angiografię fluoresceinową oraz dokumentację fotograficzną wykonywano przed iniekcją oraz miesiąc i trzy miesiące po iniekcji. Badanie angiografii fluoresceinowej przeprowadzono z użyciem aparatu HRA2 (Heidelberg Retina Angiograph 2).

Wyniki

Ostrość widzenia mierzona na tablicach EDTRS w badanej grupie przed iniekcją wynosiła średnio 0,8 (od 0,2 do 1,6) w skali logMar. Ciśnienie wewnątrzgałkowe – średnio 15,9 mmHg (od 10 mm do 23 mmHg). W pierwszych dniach po iniekcji ostrość widzenia wynosiła średnio 0,7 (od 0,2 do 1,6), a ciśnienie wewnątrzgałkowe – średnio 14,5 mmHg (od 10 mm do 20 mmHg). Po tygodniu od pierwszej iniekcji ostrość widzenia wynosiła średnio 0,6 (od 0,2 do 1,3), natomiast ciśnienie wewnątrzgałkowe – 16 mmHg (od 11 mm do 21 mmHg). Po miesiącu od iniekcji ostrość widzenia wynosiła średnio 0,7 (od 0,1 do 1,3), zaś ciśnienie wewnątrzgałkowe – 16,3 mmHg (od 10 mm do 22

mmHg). W pierwszych dniach po drugiej iniekcji ostrość wzroku wynosiła średnio 0,6 (od 0,1 do 1,3), a ciśnienie wewnątrzgałkowe – 15,6 mmHg (od 11 mm do 22 mmHg). Po tygodniu od drugiej iniekcji ostrość widzenia wynosiła 0,6 (od 0,1 do 1,3), a ciśnienie wewnątrzgałkowe – 15,4 mmHg (od 10 mm do 20 mmHg). Miesiąc po drugiej iniekcji ostrość widzenia wynosiła średnio 0,7 (od 0,1 do 1,3), a ciśnienie wewnątrzgałkowe – 17,3 mmHg (od 11 mm do 21 mmHg). Trzy miesiące po drugiej iniekcji ostrość widzenia wynosiła średnio 0,6 (od 0,1 do 1), natomiast ciśnienie wewnątrzgałkowe – średnio 17,3 mmHg (od 11 do 23 mmHg). Badanie kontrolne po trzech miesiącach od drugiej iniekcji wykonano tylko u 6 chorych. Z tego względu wynik ten może nie być porównywalny z poprzednimi.

Wyniki badania ostrości wzroku i ciśnienia wewnątrzgałkowego zestawiono w tabeli I.

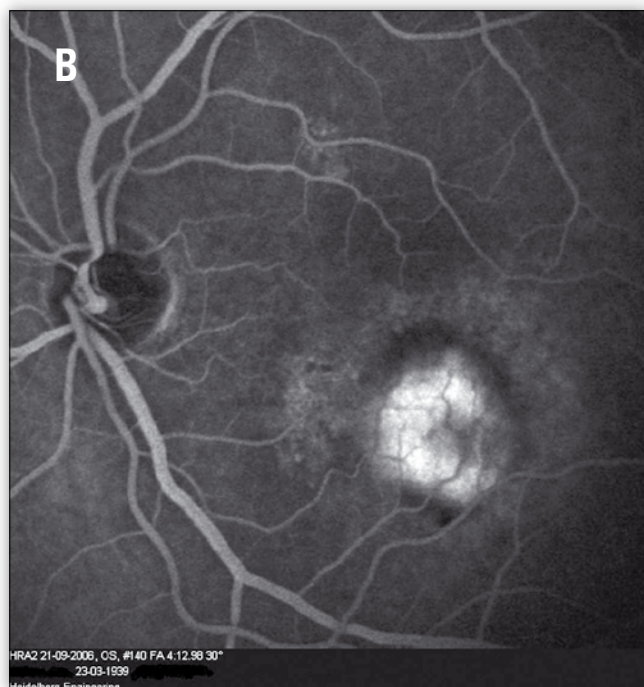
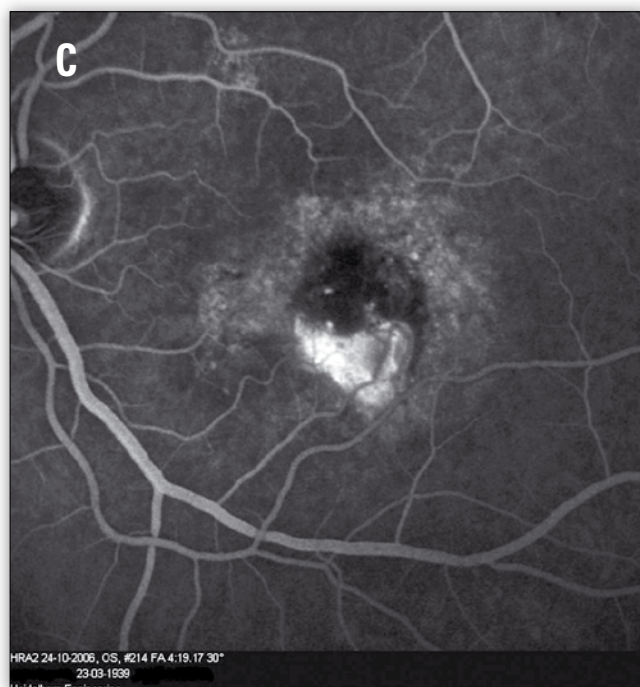
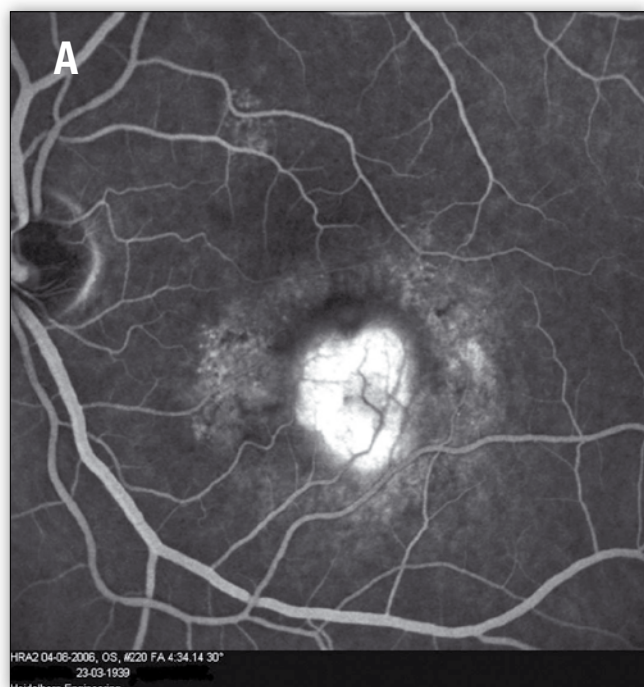
W trakcie całego okresu obserwacji nie stwierdzono u chorych znaczących zmian ciśnienia. W przeprowadzonych badaniach angiograficznych u 18 chorych stwierdzono zmniejszenie przecieku lub zmniejszenie obszaru zajmowanego przez błonę naczyniową (ryc. 1), u 12 chorych nie stwierdzono znaczących zmian w angiografii fluoresceinowej, a u 2 chorych nieznaczne powiększenie obszaru zajmowanego przez błonę neowaskularną.

Oprócz jednej chorej, u której po drugiej iniekcji wystąpiły objawy zapalenia wnętrza gałki ocznej, nie zaobserwowano ocznych ani ogólnych efektów ubocznych stosowanej terapii. Objawy zapalenia wnętrza gałki ocznej: hypopion, odczyn zapalny w ciele szklistym uniemożliwiający ocenę siatkówki wystąpiły po 5 dniach od drugiej iniekcji. Ostrość wzroku wynosiła ruch ręki przed okiem. Chora nie zgłaszała dolegliwości bólowych ze strony oka. W leczeniu zastosowano witrektomię przez *pars*

	Średnia ostrość wzroku w skali LogMar	Średnia ostrość wzroku w skali dziesiętnej	Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (mmHg)
przed iniekcją before iniection	0,8	0,16	15,9
2-3 dni po iniekcji 2-3 days after iniection	0,7	0,2	14,5
7 dni po iniekcji 7 days after iniection	0,6	0,25	16,1
30 dni po iniekcji 30 days after iniection	0,7	0,2	16,3
2-3 dni po drugiej iniekcji 2-3 days after second iniection	0,6	0,25	15,6
7 dni po drugiej iniekcji 7 days after second iniection	0,6	0,25	15,4
30 dni po drugiej iniekcji 30 days after second iniection	0,7	0,2	17,3
90 dni po drugiej iniekcji 90 days after second iniection	0,6	0,25	17,3

Tab. I. Wartości średnie ostrości wzroku w skali logMar i dziesiętnej oraz średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w badanej grupie chorych w trakcie kolejnych wizyt kontrolnych.

Tab. I. Mean values of visual acuity in logMar and decimal scale and mean intraocular pressure in the study group during follow-up visits.



Ryc. 1. Obraz angiografii fluoresceinowej przed podaniem Avastinu (A), 1 miesiąc po pierwszej iniekcji (B), 1 miesiąc po drugiej iniekcji (C).

Fig. 1. Fluorescein angiography before Avastin injection (A), 1 month after first injection (B), 1 month after second injection (C).

plana, a badanie bakteriologiczne pobranego materiału było negatywne. Po leczeniu ostrość wzroku wróciła do stanu sprzed zapalenia wnętrza gałki ocznej i wynosiła 0,1.

Omówienie

Pomimo intensywnych badań nad leczeniem wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem brak jest dotychczas skutecznych metod terapeutycznych (7,8). Wpro-

wadzone w ostatnich latach do badań klinicznych substancje blokujące działanie VEGF – pegaptanib (Macugen) i ranibizumab (Lucentis) – wykazują pewną skuteczność w leczeniu wysiękowej postaci AMD (4,9). Rosenfeld i wsp., zachęteni dobrymi wynikami zastosowania ogólnie (dożylnie) bevacizumabu (Avastin) w leczeniu błon neowaskularyzacyjnych w AMD (10), zastosowali po raz pierwszy Avastin z takich samych wskazań w postaci iniekcji doszklistkowej (6). Pomimo wcześniejszych doniesień o braku dobrej penetracji leku do siatkówki w badaniach prowadzonych na małpach z rodzaju *rhesus* (11), leczenie zastosowane u ludzi było skuteczne. Istnieje kilka hipotez tłumaczących to zjawisko. Po pierwsze, siatkówka ludzka – zmieniona wskutek kumulacji przesiekowego płynu podsiatkówkowego lub krwi – jest bardziej przepuszczalna. Po drugie, błona graniczna wewnętrzna (ILM) i warstwa jądrowa wewnętrzna (INL), które stanowią barierę dla cząsteczek wielkości cząsteczki bevacizumabu, są znacznie zredukowane lub wręcz nieobecne w okolicy dołeczka. Nie bez znaczenia może być również różnica w ilości podawanego leku, która w doświadczeniach na zwierzętach była 50-krotnie mniejsza (11). Wciąż nierozwiązanym zagadnieniem jest schemat, w jakim powinno się podawać Avastin. Biorąc pod uwagę obserwacje po 1 iniekcji, kiedy to u większości chorych dochodziło do stabilizacji lub niewielkiej poprawy stanu klinicznego, a także doświadczenia innych autorów, zdecydowaliśmy o podawaniu drugiej iniekcji w okresie od 1 do 3 miesięcy (średnio 2,5 miesiąca) od pierwszej (12,13). Bevacizumab ma dłuższy okres półtrwania niż ranibizumab, co pozwala na rzadsze wykonywanie iniekcji do ciała szklistego (13). W wyniku zastosowanego leczenia u 56% chorych obserwowaliśmy poprawę ostrości widzenia o średnio 3 rzędy na tablicy EDTRS, u 28% chorych ostrość widzenia pozostała bez zmian, a u 16% stwierdzono pogorszenie o około 1,5 rzędu. W badaniach angiografii fluoresceinowej u 18 stwierdzono redukcję przecieku błony neowaskularnej, u 12 chorych nie stwierdzono znaczących zmian

w badaniu, a u 2 chorych stwierdzono nieznaczne powiększenie obszaru zajmowanego przez błonę neowaskularną. Podobne rezultaty prezentują inni autorzy, chociaż analiza ich serii jest poparta dodatkowo badaniem OCT, które w ocenie rezultatów leczenia może mieć duże znaczenie, a które nie było dostępne w naszej klinice (12,13). Bardzo duże znaczenie ma obserwowane do tej pory bezpieczeństwo stosowania Avastinu w iniekcji doszkliskowej. Zebrane przez Rosenfelda dane z 70 ośrodków w 12 krajach, na temat powikłań związanych z ponad 7000 iniekcji u ponad 5 000 chorych wykazują znikomą liczbę powikłań ocznych i ogólnych (14).

W prezentowanej przez nas serii oprócz jednej chorej, u której po drugiej iniekcji wystąpiły objawy zapalenia wnętrza gałki ocznej, nie obserwowano ocznych ani ogólnych efektów ubocznych stosowanej terapii. W leczeniu stanu zapalnego, który przebiegał bez charakterystycznych dla infekcyjnego *endophthalmitis* dużych dolegliwości bólowych zastosowano z powodzeniem witrektomię. Odsetek *endophthalmitis* w materiale analizowanym przez Rosenfelda wynosi 0,01% (14).

Przedstawione przez nas wstępne wyniki na temat skuteczności i bezpieczeństwa doszkliskowych iniekcji bevacizumabu u chorych z błoną neowaskularną w przebiegu AMD są zachęcające, ale by można było mówić o ustalonej terapii, wskazane jest ich potwierdzenie w badaniu długofalowym, które jest zaplanowane w naszej klinice.

Piśmiennictwo:

1. Ferrara N: *Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress*. *Endocr Rev* 2004, 25, 581-611.
2. Adamis AP, Shima DT: *The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease*. *Retina* 2005, 25, 111-118.
3. Krzystolik MG, Mehran A, Afshari MA, Adamis AP, Gaudrault J, Gragoudas ES, Michaud NA, Li W, Connolly E, O'Neill CA, Miller JW: *Prevention of experimental choroidal neovascularisation with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment*. *Arch Ophthalmol* 2002, 120, 338-346.
4. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr i wsp.: *VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. *N Engl J Med* 2004, 351, 2805-2816.
5. *VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.-I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis*. *Retina* 2005, 25, 815-827.
6. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA: *Optical coherence tomography findings after intravitreal injection of bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005, 36, 331-335.
7. Owens S, Bunce C, Brannon A, Xing W, Chisholm I, Gross M, Guymier R, Holz F, Bird A: *Prophylactic Laser Treatment Hastens Choroidal Neovascularization in Unilateral Age-Related Maculopathy: Final Results of the Drusen Laser Study*. *American Journal of Ophthalmology* 2006, 141, 276-281.
8. MacLaren R, Bird A, Sathia P, Aylward G: *Long-term Results of Submacular Surgery Combined with Macular Translocation of the Retinal Pigment Epithelium in Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmology* 2005, 112, 2081-2087.
9. Heier JS, Antoszczyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA, Dreyer RF, Gentile RC, Sy JP, Hantsbarger G, Shams N: *Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. A Phase I/II Multicenter, Controlled, Multidose Study*. *Ophthalmology* 2006, 113, 633-642.
10. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS: *Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study*. *Ophthalmology*. 2005, 112, 1035-1047.
11. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N i wsp.: *Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkey following intravitreal administration*. *Toxicol Pathol* 1999, 27, 536-544.
12. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klanenik JM Jr i wsp.: *Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration*. *Retina* 2006, 26, 383-390.
13. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD i wsp.: *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology* 2006, 113, 363-372.
14. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel EZ: *The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide*. *Br J Ophthalmol* 2006, 90, 1344-1349.

XXVIII Sympozjon Retinologiczny, PTO, Poznań
12-14.04.2007 r.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.02.2007 r. (925)
Zakwalifikowano do druku 25.03.2007 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. med. Jerzy Mackiewicz
I Klinika Okulistyki w Lublinie
ul. Chmielna 1
20-079 Lublin