

Leczenie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – dane z codziennej praktyki klinicznej krajów Europy

Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration – Data from the Daily Clinical Practice in European Countries

Małgorzata Figurska

Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

Summary:

Clinical trials (VIEW, MARINA, ANCHOR) of antiangiogenic drugs have demonstrated very good functional and morphological results in neovascular (wet) form of age-related macular degeneration treatment under strict adherence and/or intensive intravitreal dosing regimen. Clinical trials with less restrictive monitoring or less frequent dosing regimen (PIER, SAILOR) have shown significantly weaker therapeutic effects, even with the initial loading phase. It should, however, be borne in mind that strictly defined inclusion criteria in clinical trials do not necessarily reflect daily clinical practice conditions. The article discusses the efficacy of wet age-related macular degeneration treatment with ranibizumab and aflibercept based on electronic medical records and European experiences (LUMINOUS, AURA, PERSEUS).

Key words:

age-related macular degeneration (AMD), neovascular (wet) form age-related macular degeneration (nAMD), ranibizumab, aflibercept, electronic medical records, clinical studies, daily clinical practice.

Słowa kluczowe:

zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD), postać neowaskularna (wysiękowa) zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD), ranibizumab, aflibercept, elektroniczna dokumentacja medyczna, badania kliniczne, codzienna praktyka kliniczna.

Wstęp

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. Age-related Macular Degeneration – AMD) jest przewlekłą chorobą, która dotyka około 50–70 mln osób na świecie i stanowi główną przyczynę ślepoty w populacjach krajów rozwiniętych (1). Leczeniem z wyboru neowaskularnej (wysiękowej) postaci AMD (neovascular AMD – nAMD) jest doszkliskowe podawanie w formie iniekcji leków blokujących czynniki wzrostu śródbłonka naczyń (ang. Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) (2). W 2007 roku FDA (ang. Food and Drug Administration) zarejestrowała nieselektywny inhibitor VEGF – ranibizumab (Lucentis, Genentech/Novartis) (3), a w 2011 roku – aflibercept (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals/Bayer), który dodatkowo blokuje łożyskowy czynnik wzrostu (ang. Placental Growth Factor – PIGF) (4, 5). Bewacyzumab (Avastin, Genentech Inc./Roche) nie został zarejestrowany do leczenia wg wskazań okulistycznych, jest stosowany „off-label” (6). Chociaż terapia anti-VEGF jest przede wszystkim objawowa i musi być powtarzana, i tak okazała się prawdziwą rewolucją (7).

Kliniczne badania rejestracyjne leków stosowanych w terapii nAMD u chorych z określonej grupy charakteryzuje ścisła konsekwencja w przestrzeganiu schematów dawkowania i harmonogramu wizyt kontrolnych. Tymczasem codzienna praktyka niemalże w każdym kraju Europy opiera się na leczeniu wielotysięcznej populacji w kilkudziesięciu ośrodkach przez setki lekarzy. Chorzy są otoczeni opieką retinologów przez wiele lat, a czas badania klinicznego jest określony. Badania kliniczne są restrykcyjne w zakresie kryteriów włączenia do leczenia, które nie zawsze byłoby można spełnić w codziennej praktyce. Ponadto obowiązują w nich ścisły i niezależny monitoring oraz zaostrzone kryteria wyłączenia z leczenia.

Cel

Celem artykułu jest omówienie efektów leczenia nAMD dwoma zarejestrowanymi lekami – ranibizumabem i afliberceptem, w codziennej praktyce klinicznej oraz odwołanie się do wyników badań klinicznych. Podjęto w nim próbę udzielenia odpowiedzi na pytanie, czy w realnej praktyce okulistycznej można osiągnąć efekty terapeutyczne zbliżone do tych, które uzyskuje się w badaniach klinicznych.

Terapia ranibizumabem

Wyniki klinicznych badań rejestracyjnych nad ranibizumabem (MARINA i ANCHOR) wykazały, że comiesięczne podawanie tego leku przez 12 miesięcy przyczynia się do poprawy ostrości wzroku (ang. Visual acuity – VA) średnio o 7–11 liter na tablicy ETDRS (ang. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart) (8, 9). Istotną poprawę VA o co najmniej 15 liter uzyskano u 40% chorych, do istotnego pogorszenia natomiast doszło jedynie u kilku procent chorych. Krzywe VA wykazały jej istotną poprawę w okresie fazy nasycenia trzema pierwszymi dawkami leku, w kolejnych przedziałach czasowych widzenie pozostawało stabilne. Uzyskana poprawa czynnościowa w większości przypadków utrzymywała się przez 24 miesiące. Kolejne badania kliniczne nad ranibizumabem były próbą modyfikacji sztywnego schematu podań leku i ograniczenia iniekcji oraz badań kontrolnych. W badaniu PIER chorzy po fazie nasycenia otrzymywali iniekcje 0,5 mg ranibizumabu co kwartał. Wskutek zastosowania takiego schematu leczenia po 12 miesiącach odnotowano pogorszenie VA względem wartości wyjściowej o 0,2 litery (10). Obserwacje oparte na leczeniu ranibizumabem wg strategii PRN (*pro re nata*), czyli podaniu leku w przypadku pogorszenia parametrów czynnościowych z towarzyszącym mu nawrotem aktywności choroby w sytuacji jej

regularnego monitorowania, wykazały poprawę VA o średnio od 2,3 litery (badanie SAILOR: po fazie nasycenia schemat PRN z założeniem kwartalnych wizyt kontrolnych) do 9,3 litery (badanie PRONTO: po fazie nasycenia schemat PRN z założeniem comiesięcznych wizyt kontrolnych) (11–16). Wyniki badania PRONTO pokazały, że tylko zachowanie restrykcyjnego schematu wizyt kontrolnych po fazie nasycenia umożliwia ograniczenie liczby iniekcji średnio do 5,6 w roku i osiągnięcie wyników czynnościowych zbliżonych do tych, które przyniosły badania MARINA I ANCHOR.

Efekty czynnościowe uzyskane w wyniku terapii ranibizumabem w codziennej praktyce różnią się jednak od tych, które uzyskano w randomizowanych rejestracyjnych badaniach klinicznych. Chong dokonał przeglądu materiałów z bazy PubMed i wybrał 20 doniesień nt. nierandomizowanych 12-miesięcznych obserwacji z zakresu terapii ranibizumabem wg jednego schematu – comiesięcznych podań leku do czasu wygaszenia aktywności choroby i/ lub uzyskania maksymalnej VA. W tych badaniach raportowano wyjściową VA i jej zmianę w toku leczenia oraz odsetek chorych zyskujących ≥ 15 liter bądź tracących ≤ 15 liter (17). W krajach Europy przeprowadzono 18 badań (najwięcej w Wielkiej Brytanii), w Australii jedno i w Japonii dwa. Dwa analizowane badania były wielośrodkowe. Łącznie analizie poddano 18358 oczu z wyjściową najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity – BCVA) od 48,8 do 61,6 liter ETDRS. Średnia zmiana VA mieściła się w zakresie od -2,0 do +5,5 litery. Średnia ze średnich zmian VA analizowanych w badaniach wyniosła $+2,9 \pm 3,2$ litery, a średnia ważona (odnosząca się do liczby oczu w badaniu) $+1,95$ litery. W 11 badaniach średnio $19 \pm 7,5\%$ chorych zyskało ≥ 15 liter. W 12 badaniach średnio $89 \pm 6,5\%$ chorych utraciło ≤ 15 liter. Średnia ze średnich liczby iniekcji ranibizumabu wyniosła 5,5, a średnia ważona 5,4. Chong stwierdził, że w rzeczywistej codziennej praktyce terapia ranibizumabem przynosi istotnie gorsze efekty czynnościowe niż w randomizowanych badaniach klinicznych, które są oparte zarówno na schemacie ustalonego dawkowania leku, jak i PRN (17).

Warto również zacytować wyniki anonimowej oceny danych z elektronicznej dokumentacji medycznej (ang. Electronic Medical Records – EMR), które pochodzą z 14 ośrodków z Wielkiej Brytanii. Analizie poddano 92976 epizodów terapii ranibizumabem nAMD dotyczących 12951 oczu (11135 chorych) (18). We wszystkich ośrodkach realizowano w codziennej praktyce leczenie ranibizumabem wg schematu: faza nasycenia, następnie PRN. Średnia wieku chorych w momencie podania pierwszej iniekcji wyniosła 79,1 roku. Większość chorych stanowiły kobiety 1,7: 1. Średnia VA po pierwszym roku leczenia poprawiła się z 55 do 57 liter (+2 litery), po drugim roku do 56 liter (+1 litera), a po trzech latach obniżyła się do 53 liter (-2 litery). Odsetek oczu, w których nie odnotowano umiarkowanej utraty VA po pierwszym, drugim i trzecim roku, wyniósł odpowiednio 90%, 84% i 82%. Odsetek oczu z VA $\geq 20/40$ wyniósł na początku badania, po pierwszym, drugim i trzecim roku leczenia odpowiednio: 16%, 30%, 30% i 29%. Mediana liczby iniekcji ranibizumabu wyniosła w pierwszym, drugim trzecim roku leczenia odpowiednio: 5, 4 i 4, a mediana liczby wizyt kontrolnych 9,2, 8,2 i 8,2. Autorzy publikacji stwierdzili, że codzienna wielośrodkowa terapia ranibizumabem w Wielkiej Brytanii nie przynosi efektów, które uzyskano w randomizowanych badaniach i wiąże się z mniejszą liczbą iniekcji i wizyt (18).

Także wyniki wcześniej przeprowadzonych badań potwierdziły słabsze niż w badaniach klinicznych wyniki czynnościowe leczenia nAMD w realnej praktyce. W wielośrodkowym badaniu AURA (retrospektywnym, obserwacyjnym) opartym na analizie dokumentacji elektronicznej 2227 chorych leczonych ranibizumabem w Kanadzie, Francji, Niemczech, Irlandii, Włoszech, Holandii, Wielkiej Brytanii i Wenezueli średnia poprawa VA wyniosła

2,4 litery po pierwszym roku, a 0,6 litery po drugim roku (19). Chorzy otrzymali średnio 5 iniekcji w pierwszym roku i 2 iniekcje w drugim roku. Uzyskane wyniki były tym lepsze, im większa była liczba wizyt kontrolnych i iniekcji. W Wielkiej Brytanii w ciągu 2 lat średnio wykonano 16 badań optycznej koherentnej tomografii (ang. Optical Coherence Tomography – OCT) i podano 9 iniekcji ranibizumabu – w pierwszym roku chorzy zyskali średnio 6 liter, a w drugim 4,1 litery. Wyniki badania AURA potwierdziły, że w codziennej praktyce wykonuje się mniej iniekcji ranibizumabu niż w badaniach klinicznych. Obserwuje się poprawę VA w początkowym okresie leczenia, lecz nie utrzymuje się ona w dalszym czasie (19).

W prospektywnym obserwacyjnym badaniu LUMINOUS, w którym oceniano w realnej praktyce efektywność i bezpieczeństwo terapii ranibizumabem w rocznym okresie (obserwacją objęto 4444 chorych: w Niemczech 3470 chorych, w Holandii 243 chorych, w Belgii 260 i w Szwecji 471 chorych), średnia wieku pacjentów wynosiła 77,6 roku (20). W Niemczech, Holandii i Szwecji średnia roczna liczba iniekcji ranibizumabu przypadająca na jednego chorego wyniosła odpowiednio 4,3, 5,5, i 4,7, a w Belgii 5,7. Najlepsze efekty czynnościowe odnotowano u badanych z Holandii – VA poprawiła się z 45,1 ($\pm 21,5$) litery ETDRS do 50,7 ($\pm 24,0$) litery po roku leczenia. Dowiedziono bezpiecznego działania ranibizumabu, podobnie jak w badaniach klinicznych. Chorzy leczeni w systemie rutynowej praktyki jednak otrzymali mniej iniekcji niż leczeni w badaniach klinicznych, a i efekty czynnościowe nie były u nich tak spektakularne (20).

Oprócz sztywnego comiesięcznego schematu podań ranibizumabu oraz schematu PRN stosujemy także wartą uwagi strategię „treat and extend” (TREX), która opiera się na stopniowym wydłużaniu czasu między kontrolami i podaniami leku. Wykoff i wsp. opublikowali wyniki prospektywnego, wielośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy, w którym porównywali efekty leczenia wg schematu TREX z efektami terapii polegającej na regularnym comiesięcznym dawkowaniu 0,5 mg ranibizumabu w nowych oczach z nAMD (21). Sześćdziesięcioro chorych z wyjściową VA między 20/32 a 20/500 było randomizowanych w proporcjach 1: 2 do leczenia wg schematów regularnego bądź TREX. Pacjenci z podgrupy TREX otrzymywali w początkowej fazie badania comiesięczne iniekcje do chwili uzyskania klinicznej i morfologicznej remisji choroby. Na dalszym etapie obserwacji schematy wizyt i podań leku były indywidualne. Po 12 miesiącach leczenia średnia VA poprawiła się o 9,2 i 10,5 litery odpowiednio w grupach comiesięcznych podań leku i TREX, bez istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,60$). Średnia liczba iniekcji była istotnie niższa w grupie TREX (10,1 vs 13, $p < 0,0001$). U 45% chorych wydłużono okresy kontroli i podań leku do ≥ 8 tygodni. Wyniki badania pokazały, że schemat TREX może dać efekty czynnościowe porównywalne z efektami osiągniętymi wskutek regularnego comiesięcznego podawania ranibizumabu, ale z istotnie mniejszą liczbą iniekcji.

Terapia afliberceptem

Cząsteczka afliberceptu została utworzona przez połączenie domeny-2 receptora VEGFR-1 (ang. Vascular Endothelial growth Factor Receptor – VEGFR) i domeny-3 receptora VEGFR-2 z fragmentem stałym Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy G1 (4, 5). Powstał w ten sposób receptor pułapka (VEGF Trap), który może się wiązać z wieloma cząsteczkami będącymi ligandami dla VEGFR. Ligandy zostają uwięzione między dwoma ramionami cząsteczki afliberceptu, to uniemożliwia ich przyłączenie się do VEGFR (22, 23). Specyficzna budowa cząsteczkowa afliberceptu wpływa na wydłużenie czasu supresji czynników wzrostu pod wpływem jego działania. Fauser i wsp. w nierandomizowanym, prospektywnym badaniu określili wpływ afliberceptu podawanego dośrodkowo wg

schematu PRN na koncentrację VEGF w cieczy wodnistej (24). Zbadano 132 próbki pochodzące z 27 oczu, w których rozpoznano nAMD. U wszystkich chorych po doszkliskowym podaniu afliberceptu wystąpiła supresja stężenia VEGF w cieczy wodnistej poniżej dolnej granicy oznaczalności 4 pg/mL. Średni czas supresji VEGF wyniósł $>71 \pm 18$ dni. Tak długi czas supresji w granicach 10 tygodni u większości chorych (20/27 – 74%) sprawia, że aflibercept może być dawkowany co 8 tygodni. Fauser i wsp. porównali w innym badaniu czasu supresji VEGF-A wywołane ranibizumabem i afliberceptem w oczach z nAMD (25). Do badania zakwalifikowano 7 oczu wybranych spośród 89 nowych oczu, w których utrzymywała się przewlekła aktywność ogniska neowaskularyzacji pomimo leczenia ranibizumabem wg strategii PRN w średnim okresie 28 ± 4 miesięcy. Kontynuowano leczenie, zmieniając ranibizumab na aflibercept, również wg schematu PRN w średnim okresie 15 ± 2 miesięcy. Łącznie oznaczono koncentrację VEGF-A w 160 próbkach cieczy wodnistej. Średni czas supresji VEGF-A poniżej dolnej granicy oznaczalności wyniósł 34 ± 5 dni dla ranibizumabu i 67 ± 14 (49–89) dni dla afliberceptu, odnotowano istotną statystycznie różnicę ($p < 0,001$) między lekami. Redukcja objętości plamki widoczna w obrazie badania OCT w okresie 6 tygodni od iniekcji była istotnie wyższa dla afliberceptu ($p = 0,009$).

Opisany powyżej czas supresji czynników wzrostu, w przypadku afliberceptu wydłużony względem ranibizumabu, wpływa na zalecany schemat terapii afliberceptem. Wyniki rejestracyjnego, randomizowanego, klinicznego badania VIEW wykazały średnią poprawę VA o 8,4 litery w wyniku dawkowania 2,0 mg afliberceptu co 8 tygodni. Nie wykazano istotnej różnicy czynnościowej względem ranibizumabu podawanego w dawce 0,5 mg co miesiąc. Występowała natomiast istota różnica względem liczby iniekcji – dla afliberceptu 7,5 w okresie rocznym, a dla ranibizumabu 11,8 (4, 5). Ponadto w drugim roku badania VIEW 48–54% pacjentów leczonych afliberceptem wymagało ≤ 3 iniekcji doszkliskowych, aby podtrzymać efekty czynnościowe uzyskane w pierwszym roku leczenia (26, 27).

W przypadku afliberceptu przyjął się w codziennej praktyce schemat terapii nAMD z badania VIEW: w pierwszym roku faza nasycająca – trzy dawki 2,0 mg leku co miesiąc, następnie iniekcje co 8 tygodni. W kolejnych latach leczenia iniekcje afliberceptu wykonuje się w przypadku nawrotu aktywności choroby, przy czym w drugim roku zgodnie z rozszerzonym badaniem VIEW zaleca się iniekcje co kwartał pomimo braku aktywności choroby (26).

W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień o efektywności terapii afliberceptem w codziennej rzeczywistej praktyce klinicznej. W 2016 roku Talks i wsp. opublikowali wyniki rocznej, anonimowej, retrospektywnej analizy danych z elektronicznej dokumentacji nowych chorych na nAMD leczonych afliberceptem zgodnie z protokołem VIEW w 16 ośrodkach Wielkiej Brytanii (28). Średni wiek chorych wyniósł 80 lat, większość stanowiły kobiety – 63,7%. W pierwszym roku leczenia 1840 nowym oczom (1682 pacjentów) podano średnio 7 iniekcji. Średnia początkowa VA 53,7 litery ETDRS poprawiła się do 58,8 litery (średni zysk 5,1 litery). W przypadku obuocznego nAMD w oku, które było leczone jako pierwsze, VA poprawiła się średnio o 5,5 litery. Oczy towarzyszące leczone w drugiej kolejności wykazywały wyjściowo istotnie lepszą VA, która utrzymywała się w trakcie terapii. Te oczy jednak zyskiwały czynnościowo mniej w porównaniu z oczami leczonymi jako pierwsze. Odsetek oczu z VA ≥ 70 liter zwiększył się istotnie – z 16,4% wyjściowo do 33,7% na koniec rocznego okresu obserwacji. Dzięki terapii 92% oczu uniknęło umiarkowanej utraty VA. Wyniki czynnościowe w obserwacji Talks i wsp. – zysk średnio 5,1 litery w rocznej terapii afliberceptem, były porównywalne z wynikami badań VIEW 1 i VIEW 2 (zysk 8,4 litery) (28). Krzywa VA wykazywała istotną poprawę tego parametru podczas fazy nasycenia i jego stabilizację w kolejnych przedziałach

czasowych. Ponadto wykazano, że chorzy z wyjściowym słabszym widzeniem zyskali czynnościowo więcej, ale na koniec pierwszego roku wykazywali relatywnie niższą VA.

W 2017 roku Framme i wsp. przedstawili wyniki prospektywnego, obserwacyjnego, wieloośrodkowego badania PERSEUS, którym objęto chorych na nAMD leczonych afliberceptem w praktykach klinicznej i pozaklinicznej w Niemczech (29). W badaniu uczestniczyło 988 chorych, którzy byli leczeni w 67 ośrodkach, 848 chorych z tej grupy ukończyło 12-miesięczną obserwację i leczenie. Nowych chorych było 55,7%, a wcześniej leczonych 44,3%. Aflibercept w dawce 2,0 mg podawany regularnie zgodnie z protokołem VIEW (faza nasycenia, następnie iniekcje co dwa miesiące) otrzymywało 26,1% chorych, a 73,9% było leczonych nieregularnie z odstępstwami od założonego schematu. Średnia wyjściowa VA wynosiła 53,2 litery ETDRS. U nowych chorych VA poprawiła się średnio o $5,3 \pm 17,4$ litery, a u wcześniej leczonych średnia zmiana VA wyniosła $-0,1 \pm 15,6$ litery ($p < 0,0001$) bez istotnej różnicy w liczbie iniekcji ($5,82 \pm 2,0$ vs $5,8 \pm 2,4$, $p = 0,79$). U wszystkich leczonych VA poprawiła się średnio o $2,9 \pm 16,8$ litery. W nowych oczach, które były leczone regularnie, odnotowano poprawę VA o $8,0 \pm 17,7$ litery, a w nowych oczach, które były leczone nieregularnie, jedynie o $4,0 \pm 17,1$ litery. U chorych, którzy byli leczeni wcześniej, do znaczącej poprawy VA ($+3,1 \pm 10,7$ litery vs $-1,1 \pm 16,8$ litery) istotnie przyczyniły się zarówno regularność leczenia, jak i większa liczba podań leku ($7,5 \pm 0,6$ vs $5,3 \pm 2,5$). U chorych leczonych regularnie VA poprawiła się średnio o $6,1 \pm 15,6$ litery, a u leczonych nieregularnie o $1,5 \pm 17,1$ litery ($p = 0,008$) wobec istotnej różnicy w średniej liczbie iniekcji ($7,5$ vs $5,4$, $p < 0,001$). Wyniki badania wykazały bezpieczeństwo miejscowe i ogólnoustrojowe afliberceptu. Wyniki czynnościowe były istotnie lepsze w grupie oczu nowych, uprzednio nieleczonych. Poprawa VA obserwowana zarówno w nowych oczach, jak i leczonych regularnie była porównywalna z poprawą odnotowaną w badaniu VIEW. Ważne jest, że poprawa VA uzyskana w fazie nasycenia utrzymywała się w czasie rocznej obserwacji, tak samo jak w wynikach randomizowanych badań klinicznych (29).

Almuhatab i wsp. w 2017 roku opublikowali kolejne wyniki rocznego leczenia afliberceptem nAMD w codziennej praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii (255 nowych oczu, 223 chorych) (30). Stosowano regularny schemat podań leku co 8 tygodni po fazie nasycenia. Retrospektywnej analizie poddano anonimowe jednoośrodkowe dane z elektronicznej dokumentacji medycznej. Ostrość wzroku poprawiła się średnio o 8 liter, to ponownie było porównywalne z wynikami badań VIEW 1 i VIEW 2. W 11. miesiącu badania średnia grubość centralnej siatkówki uległa istotnej redukcji z 311 μm do 211 μm ($p < 0,0001$). W 5. miesiącu badania po fazie nasycenia w 143 oczach (56%) nie stwierdzono aktywności choroby w obrazach oftalmoskopowym i OCT. W 112 oczach (44%) choroba pozostawała aktywna. W 11. miesiącu 136 oczu (53%) nie wykazywało aktywności neowaskularyzacji, a w 119 oczach (47%) choroba nadal była aktywna. W 11. miesiącu badania 77% oczu nieaktywnych po fazie nasycenia w dalszym ciągu nie wykazywało aktywności choroby, a 77% oczu z aktywną chorobą po fazie nasycenia pozostawało aktywne. Na koniec obserwacji nie wykazano różnic w wartości średniej VA między oczami z zachowaną aktywnością chorobową a oczami w stadium remisji neowaskularyzacji ($p = 0,54$), pomimo występowania istotnie grubszej siatkówki plamkowej w oczach aktywnych ($p < 0,001$). Autorzy doniesienia wnioskowali, że występowanie aktywności ogniska wysiękowego po fazie nasycenia jest czynnikiem predykcyjnym jej utrzymania także w końcu pierwszego roku leczenia, to jednak nie wpływa na parametry czynnościowe (30).

Epstein i Amrén przedstawili wyniki retrospektywnej 18-miesięcznej nierandomizowanej obserwacji 85 chorych na nAMD (31). Chorzy w pierwszym roku byli leczeni zgodnie z protokołem VIEW,

a w kolejnych 6 miesiącach wg strategii TREX. Ocenie podlegało, jak w codziennej praktyce terapia afliberceptem wpływa na widzenie do dali i bliży. Po 12 miesiącach średnia VA poprawiła się istotnie z 60,9 litery do 68,1 litery (średnio 7,7 iniekcji afliberceptu w tym czasie), a po 18 miesiącach utrzymała się na poziomie 69,6 litery (średnio 2,2 iniekcji w okresie 6 miesięcy TREX). Odsetek oczu z VA co najmniej 20/40 wzrósł istotnie z 21% wyjściowo do 57% po 12 miesiącach i do 56% po 18 miesiącach. Po 12 miesiącach uzyskano również istotną poprawę ostrości wzroku do bliży ($p < 0,001$), która utrzymała się do końca 18. miesiąca obserwacji. Wyniki badania potwierdziły, że w realnej praktyce po leczeniu afliberceptem można uzyskać efekty czynnościowe porównywalne do osiągniętych w badaniach klinicznych i że to leczenie korzystnie wpływa na widzenie z bliskiej odległości, które praktycznie jest niezwykle ważne dla chorych (31).

Eleftheriadou i wsp. w 2017 roku opublikowali wyniki 2-letniej terapii afliberceptem nowych oczu z nAMD leczonych w Moorfields Eye Hospital w Londynie (32). Było to retrospektywne, nierandomizowane badanie oparte na danych z elektronicznej dokumentacji medycznej. Dwuletnią obserwację ukończyło 88 chorych (94 oczu). Kobiety stanowiły większość (65,9%) badanej grupy. Średni wiek chorych wyniósł $77,5 \pm 8$ lat. W pierwszym roku chorzy byli leczeni zgodnie z protokołem VIEW, a w drugim roku wg schematu TREX. W 2-letnim okresie leczenia chorzy otrzymali średnio $11,4 \pm 4$ iniekcji afliberceptu (7,3 iniekcji w pierwszym roku). W pierwszym roku VA poprawiła się średnio o 5,4 litery, a w drugim o $5,1 \pm 14,9$ litery. Grubość centralnej siatkówki ulegała redukcji średnio o 79 μm , a pod koniec drugiego roku objawów aktywności choroby nie stwierdzono w 72,7% oczu. Eleftheriadou i wsp. przedstawili wyniki, które były porównywalne z wynikami klinicznych badań randomizowanych. Pokazały one, że w 2-letnim okresie leczenia afliberceptem w codziennej praktyce można uzyskać wyniki takie same jak w badaniach klinicznych. Barthelmes i wsp. przedstawili wyniki terapii afliberceptem nowych oczu z nAMD leczonych przez 2 lata afliberceptem wg strategii TREX w codziennej praktyce klinicznej (33). W badaniu wzięło udział 123 chorych (136 oczu). Średni wiek chorych wyniósł 77,2 roku, a 59% badanych stanowiły kobiety. Po dwóch latach terapii średnia VA poprawiła się o 6 liter ETDARS. Odsetek oczu z VA ≥ 70 liter wzrósł istotnie z 40% wyjściowo do 58% pod koniec drugiego roku obserwacji, a odsetek oczu z VA ≤ 35 liter nie zmienił się istotnie i wyniósł 10%. Wyjściową VA ≥ 70 liter do końca drugiego roku badania utrzymało 98% oczu. W pierwszym roku badania wykonano istotnie więcej iniekcji niż w drugim – 7,8 [2,1] vs 5,7 [2,6]; $p < 0,001$. Podobnie jest w kwestii liczby wizyt kontrolnych, w pierwszym roku było ich istotnie więcej niż w drugim – 8,7 [1,7] vs 6,5 [2,4]; $p < 0,001$. Wyniki obserwacji pokazują, że terapia afliberceptem wg schematu TREX przynosi w codziennej praktyce dobre wyniki, porównywalne z uzyskanymi w randomizowanych badaniach. Ponadto dowodzą, że istotnie zmniejszają się zarówno liczba wizyt kontrolnych, jak i podań leku (33).

Podsumowanie

Różnice w wynikach leczenia nAMD w badaniach klinicznych i codziennej praktyce wynikają przede wszystkim z braku tożsamej charakterystyki demograficznej chorych i metodologii wizyt kontrolnych, podań leku oraz definiowania aktywności choroby (progresji). Wydaje się, że gorsze wyniki czynnościowe uzyskiwane w praktyce codziennej są związane głównie z niedostatecznym leczeniem. W codziennej praktyce klinicznej szczególnie dobrze sprawdza się aflibercept. W wyniku leczenia afliberceptem obserwuje się poprawę czynnościową i morfologiczną porównywalną z tą, którą uzyskano w badaniach klinicznych, szczególnie w oczach nowych. Poprawa ostrości wzroku osiągnięta w początkowej fazie nasycenia utrzymuje się w dalszym okresie obserwacji i leczenia.

Lepsze efekty czynnościowe obserwuje się szczególnie w oczach leczonych regularnie zgodnie z protokołem VIEW, kiedy przestrzega się ustalonego, proaktywnego dawkowania (na pewno w pierwszym roku leczenia). Oba leki – ranibizumab i aflibercept – wykazują w codziennej praktyce bezpieczny profil działania.

Piśmiennictwo:

- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS: *Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration*. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 29(8): CD005139.
- Villegas VM, Aranguren LA, Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW Jr.: Current advances in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017; 14(2): 273–282.
- Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V: *Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(2): 726–733.
- Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al.: *VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(17): 11393–11398.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al.: *Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*. 2012; 119(12): 2537–2548.
- CATT Research Group. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ: *Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration*. *N Engl J Med*. 2011; 364(20): 1897–1908.
- Menon G, Walters G: *New paradigms in the treatment of wet AMD: the impact of anti-VEGF therapy*. *Eye (Lond)*. 2009; 23 Suppl 1: S1–7.
- Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR: *Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*. 2007; 114(10): 1868–1875.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T: *Ranibizumab vs verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study*. *Ophthalmology*. 2009; 116(1): 57–65.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al.: *Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1*. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(2): 239–248.
- Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ: *Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration*. *N Engl J Med*. 2011; 364 (20): 1897–1908.
- Martin D, Maguire M, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al.: *Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results*. *Ophthalmology*. 2012; 119(7): 1388–1398.
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al.: *An optical coherence tomography guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration*. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143(4): 566–583.
- Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suner IJ, Li Z, et al.: *Twelve-month efficacy and safety of 0.5mg or 2.0mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*. 2013; 120(5): 1046–1056.
- Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG: *A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*. 2009; 116(9): 1731–1739.
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, 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.
- Chong V: *Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies*. *Eye (Lond)*. 2016; 30(11): 1526.
- Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. *The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity*. *Ophthalmology*. 2014; 121(5): 1093–1105.
- Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al.: *Multi-country real-life experience of anti-vascular endo-thelial growth fac-*

- tor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99(2): 220–226.
20. Holz FG, Bandello F, Gillies M, Mitchell P, Osborne A, Sheidow T, et al.: *Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme.* *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(9): 1161–1167.
 21. Wyckoff ChC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al.: *Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration TREX-AMD. 1-Year Results.* *Ophthalmology.* 2015; 122(12): 2514–2523.
 22. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al.: *Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab.* *Angiogenesis.* 2012; 15(2): 171–185.
 23. Kanda A, Noda K, Saito W, Ishida S: *Aflibercept Traps Galectin-1, an Angiogenic Factor Associated with Diabetic Retinopathy.* *Sci Rep.* 2015; 5: 17946.
 24. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS: *Suppression of Intraocular Vascular Endothelial Growth Factor During Aflibercept Treatment of Age-Related Macular Degeneration.* *Am J Ophthalmol.* 2014; 158(3): 532–536.
 25. Fauser S, Muether PS: *Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression Times.* *Br J Ophthalmol.* 2016; 100(11): 1494–1498.
 26. 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.
 27. Richard G, Monés J, Wolf S, Korobelnik JF, Guymer R, Goldstein M, et al.: *Scheduled versus Pro Re Nata Dosing in the VIEW Trials.* *Ophthalmology.* 2015; 122(12): 2497–2503.
 28. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, et al.: *First Year Visual Acuity Outcomes in the United Kingdom of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration.* *Ophthalmology.* 2016; 123(2): 337–343.
 29. Framme C, Eter N, Hamacher T, Hasanbasic Z, Jochmann C, Johnson KT, et al.: *Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany. Twelve-Month Outcomes of PERSEUS.* *Ophthalmology Retina.* 2017; 1e11 * 2017 Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Academy of Ophthalmology.
 30. Almuhtaseb H, Kanavati S, Rufai SR, Lotery AJ: *One-year real-world outcomes in patients receiving fixed-dosing aflibercept for neovascular age-related macular degeneration.* *Eye (Lond).* 2017; 31(6): 878–883.
 31. Epstein D, Amrén U: *Near vision outcome in patients with age-related macular degeneration treated with aflibercept.* *Retina.* 2016; 36(9): 1773–1777.
 32. Eleftheriadou M, Vazquez-Alfageme C, Citu CM, Crosby-Nwaobi R, Sivaprasad S, Hykin P, et al.: *Long-Term Outcomes of Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a Clinical Setting.* *Am J Ophthalmol.* 2017; 174: 160–168.
 33. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, Campain A, Walton R, Guymer R, et al.: *Two year outcomes of "Treat and Extend" intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration.* *Retina.* 2018; 38(1): 20–28.

Adres do korespondencji/ Reprint requests to:

dr hab. n. med. Małgorzata Figurska (e-mail: malgorzata-figurska@wp.pl)
 Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego, CSK MON
 ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

