

# Bewacyzumab jako leczenie wspomagające u chorych na jaskrę neowaskularną

JULIA BEUTEL,<sup>1</sup> SWAANTJE PETERS,<sup>1</sup> MATTHIAS LÜKE,<sup>1</sup> SABIN AISENBREY,<sup>2</sup> PETER SZURMAN,<sup>2</sup> MARTIN S. SPITZER,<sup>2</sup> EFDAL YOERUEK,<sup>2</sup> BEVACIZUMAB STUDY GROUP, SALVATORE GRISANTI<sup>1</sup>

## Streszczenie

### Cel pracy

Oceniono odległe wyniki doszklistkowych wstrzyknięć bewacyzumabu (Avastin), stosowanych jako leczenie wspomagające u chorych na jaskrę neowaskularną.

### Metody

Doszklistkowe wstrzyknięcia bewacyzumabu (1,25 mg/0,05 ml) zastosowano w uzupełnieniu innych metod leczenia u 18 kolejnych chorych (20 oczu) na wtórną jaskrę neowaskularną, powstałą w następstwie retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej ( $n=7$ ), zakrzepu żyły środkowej siatkówki ( $n=7$ ), oftalmopatii niedokrwiennej ( $n=2$ ) lub niedokrwienia siatkówki z powodu jej odwarstwienia ( $n=2$ ). Głównym ocenianym parametrem była zmiana stopnia rubeozy tęczówki, drugorzędowymi zaś ciśnienie wewnątrzgałkowe (intraocular pressure, IOP), najlepiej skorygowana ostrość wzroku (best corrected visual acuity, BCVA), liczba dodatkowych interwencji oraz leków przeciwjaskrowych stosowanych po wstrzyknięciu.

### Wyniki

Obserwacja trwała średnio ( $\pm$  odchylenie standardowe)  $67,7 \pm 13,8$  tygodnia (zakres 50-93 tygodnie). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej całkowite ustąpienie rubeozy tęczówki stwierdzono w 5 oczu (20%), niecałkowite ustąpienie w 7 oczu (35%), stabilizację w 6 oczu (30%), a nasilenie rubeozy w 2 oczu (10%). Wyjściowa wartość IOP wyniosła średnio  $26,0 \pm 8,9$  mm Hg, a podczas ostatniej wizyty znamienne zmniejszyła się do  $14,75 \pm 5,3$  mm Hg ( $p=0,000005$ ). Wyjściowa wartość BCVA (logarytm najmniejszego kąta rozdzielczości, logMAR) wyniosła  $1,43 \pm 0,89$  i była stabilna przez cały czas obserwacji (logMAR  $1,5 \pm 0,98$ ). Chorym podawano średnio 2,75 wstrzyknięcia. Innymi zastosowanymi metodami leczenia były: fotokoagulacja laserowa w 13 oczu (65%), zabieg cyklodestrukcji w 14 (70%), krioaplikacja w 6 (30%), zabiegi przetokowe w 2 (10%) i witrektomia w 5 oczu (25%).

### Podsumowanie

Bewacyzumab jest korzystny jako leczenie wspomagające u chorych na jaskrę neowaskularną z uwagi na swe właściwości antyangiogenne i zdolność do zapobiegania powstawaniu lub progresji zwężania się kąta przesączania. Wszyscy chorzy wymagają leczenia zaburzeń, będących podłożem zmian naczyniowych. Leczenie przeciwjaskrowe jest konieczne u chorych z utrzymującym się zwiększonym IOP.

### Słowa kluczowe

bewacyzumab, rubeoza tęczówki, retinopatia niedokrwienna, jaskra neowaskularna, VEGF

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, University of Lübeck, Lübeck, Niemcy

<sup>2</sup>University Eye Hospital, Centre for Ophthalmology, Eberhard-Karls University of Tuebingen, Tuebingen, Niemcy

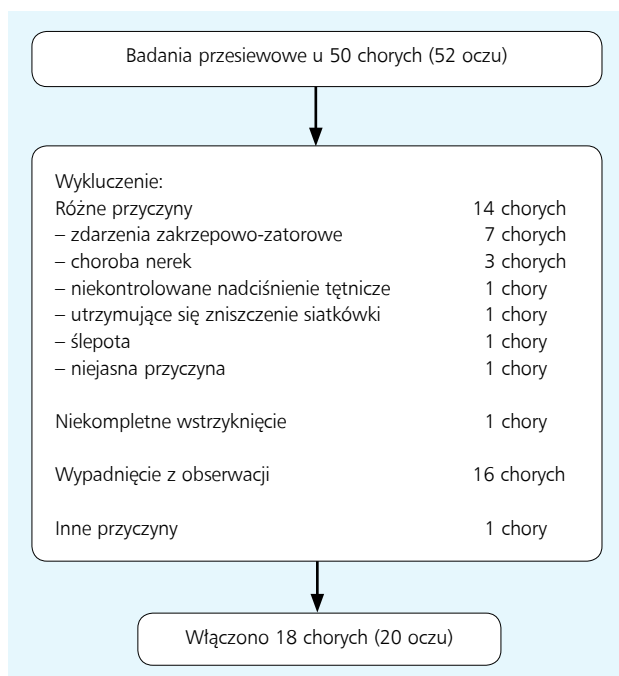
Adres do korespondencji: Prof. Salvatore Grisanti, Department of Ophthalmology, University of Luebeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Germany; e-mail: [salvatore.grisanti@uk-sh.de](mailto:salvatore.grisanti@uk-sh.de)

*Acta Ophthalmol* 2010; 88:103-109

## Wprowadzenie

Niedokrwienna retinopatia proliferacyjna, przebiegająca ze zwiększonym stężeniem czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF) prowadzi do powstania nieprawidłowych naczyń tęczówki, tj. rubeozy. W miarę progresji choroby istnieje ryzyko rozwoju błony włóknisto-naczyniowej, zamykającej kąt komory przedniej i hamującej odpływ cieczy wodnistej, co przyczynia się do powstania jaskry neowaskularnej. Dotychczas uznanymi

metodami leczenia są: panfotokoagulacja siatkówki wykonywana w celu zniszczenia źródła zwiększonych stężeń VEGF, a także cyklodestrukcja i zabiegi przetokowe, przeciwdziałające zamknięciu kąta przesączania i zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP). Ostatnio zaproponowano nową metodę leczenia, polegającą na zahamowaniu kaskady angiogenezy za pomocą doszkliskowych wstrzyknięć bewacyzumabu (Avastin, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA). W opublikowanych wcześniej opisach przypadków chorych z krótkotrwałą obserwacją donoszono o wczesnych wynikach zmniejszenia przecieku naczyniowego i ustępowania neowaskularyzacji w odcinku przednim [1-7]. Celem badania omawianego w niniejszym artykule było przedstawienie odległych wyników wspomagającego leczenia bewacyzumabem, wstrzykiwanym doszkliskowo chorym na jaskrę neowaskularną, a także przeanalizowanie roli bewacyzumabu w całym schemacie leczenia.



**Rycina 1.** Karta zawierająca charakterystykę chorych

**Tabela 1.** Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

### Kryteria włączenia

Jaskra neowaskularna  
Rubeoza  
Dostępne dane z 12-miesięcznej obserwacji  
Pisemna świadoma zgoda na leczenie  
Ostrość wzroku pozwalająca na postrzeganie światła lub lepsza

### Kryteria wykluczenia

Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze  
Choroba nerek  
Przebyte zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zawał mięśnia sercowego, udar mózgu)

## Materiał i metody

Przeanalizowano retrospektywnie 52 oczu 50 chorych na jaskrę neowaskularną, leczonych w University Eye Hospital w Tübingen od października 2005 r. do września 2006 r. Kryteriami włączenia do analizy były: rozpoznanie jaskry neowaskularnej, występowanie rubeozy, dane pochodzące z co najmniej rocznej obserwacji, uzyskanie pisemnej świadomej zgody na leczenie oraz zachowanie ostrości wzroku (visual acuity, VA) w zakresie postrzegania światła lub większej. Chorym z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, przebyłym epizodem zakrzepowo-zatorowym, w tym zawałem mięśnia sercowego, osobom po udarze mózgu lub obciążonym chorobą nerek, nie zaproponowano doszkliskowego użycia niezarejestrowanego preparatu Avastin. Z analizy wykluczono 32 oczu 32 chorych (ryc. 1). Kryteria włączenia do analizy lub wykluczenia z niej przedstawiono w tabeli 1. Świadomą zgodę na leczenie uzyskiwano po szczegółowym poinformowaniu każdego z chorych o tym, że bewacyzumab nie został dotąd zarejestrowany do wstrzyknięć doszkliskowych, a także o zagrożeniu wystąpieniem zapalenia wnętrza gałki ocznej i odwarstwienia siatkówki oraz możliwym powtarzaniu leczenia.

Większość oczu (16 spośród 20) leczono wcześniej z powodu jaskry neowaskularnej co najmniej jedną metodą (tab. 2). Fotokoagulację, cyklodestrukcję i kriopeksję zastosowano odpowiednio w 14 (70%), 9 (45%) i 6 (30%) oczu. W 8 oczu (40%) wykonano witrektomię przez część płaską (*pars plana*) ciała rzęskowego. U trzech chorych wykonano wcześniej wstrzyknięcia triamcynolonu do komory ciała szklistego. Wyjściowo wszyscy chorzy otrzymali miejscowo-

Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka chorych

Chory	Wiek (lata)	Oko	Rozpoznanie	Dotychczasowe leczenie	Liczba wstrzyknięć bewaczumabiu	Choroby układowe	Miejsce leczenie jaskry (liczba)	Acetazolamid układowo (mg/24 h)	Stopień zaawansowania rubeozy*	IOP (mm Hg)	BCVA (logMAR)
1	69	P	DR	LP	2	AH, DM	4	750	3	34	1,1
		L		LP, CDP, CP	2	AH, DM	4	750	4	34	0,6
2	69	P	DR	LP	1	AH, DM	4	500	3	14	0,2
		L		LP, CDP	1	AH, DM	1	250	4	18	0,4
3	58	L	CRVO	VA	1	AH, DM	3	750	4	24	1,8
4	75	P	CRVO	LP, CDP, ppV, CP	1	AH	3	375	4	32	1,2
5	56	P	DR	LP, CDP, VA, ppV, CP	4	AH, DM	3	0	4	23	1,8
6	73	P	CRVO	-	1	AH, DM	3	750	3	33	2,3
7	76	P	IO	LP, CDP, CP	1	AH	4	750	4	27	1,8
8	65	P	DR	-	1	AH	4	0	1	40	3,0
9	69	L	BRVO	LP, ppV	5	AH	1	0	4	16	0,6
10	75	L	DR	LP, CDP, CP	1	AH, DM	3	0	3	23	0,5
11	69	P	IO	LP, ppV, CP	1	AH	3	0	-	34	0,7
12	57	P	DR	LP, CDP, ppV	4	AH, DM	3	750	-	43	1,3
13	79	P	PD	-	1	AH	2	0	3	30	3,0
14	72	L	CRVO	LP, CDP, VA, ppV	21	AH	2	0	4	16	1,0
15	55	L	DR	LP, ppV	3	DM	2	0	-	10	0,7
16	78	P	CRVO	CDP	1	AH	1	500	-	29	3,0
17	90	L	CRVO	-	1	AH	3	0	-	32	1,8
18	54	L	PD	LP, ppV	2	AH	3	0	2	26	1,8

\* Według klasyfikacji Ehrenberga i wsp. (1984).

IOP – ciśnienie wewnątrzokulowe, BCVA – najlepszej skorygowana ostrość wzroku, P – oko prawe, L – oko lewe, DR – retinopatia cukrzycowa, CRVO – zakrzep żyły środkowej siatkówki, IO – ofalmoopatia niedokrwienna, BRVO – zakrzep gałęzi żyły środkowej siatkówki, PD – przetrwale odwarstwienie siatkówki, LP – fotokoagulacja laserowa, CDP – zabieg cyklodestrukcji, CP – kriopeksja, ppV – witrektomia przez część płaską (pars plana) ciała rzęskowego, VA – wstrzyknięcie triamcynolonu, AH – nadciśnienie tętnicze, DM – cukrzyca.

**Tabela 3. Stopnie zaawansowania zmian w tęczęwce widocznych w angiografii fluoresceinowej na podstawie klasyfikacji Ehrenberga i wsp. (1984)**

Stopień zaawansowania	Obraz w angiografii
0	Brak przecieku fluoresceiny
1	Łagodny przeciek w jednym lub dwóch kwadrantach zwieracza źrenicy
2	Łagodny przeciek w trzech lub czterech kwadrantach zwieracza źrenicy
3	Przeciek w trzech lub czterech kwadrantach zwieracza źrenicy wraz z przeciekiem w jednym lub dwóch kwadrantach zrębu tęczęwki
4	Przeciek w trzech lub czterech kwadrantach zwieracza źrenicy wraz z przeciekiem w co najmniej trzech kwadrantach zrębu tęczęwki

we leczenie przeciwjaskrowe co najmniej jednym lekiem ( $2,8 \pm 1,01$ ). Ponadto 10 chorych (50%) otrzymało ogólnie acetazolamid. Wyjściową charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 2.

Pełne badanie okulistyczne przeprowadzano wyjściowo, a w trakcie obserwacji w ciągu pierwszych 2 tygodni (po  $9,7 \pm 4,7$  dnia, zakres 2-18 dni), po 1-2 miesiącach ( $43,5 \pm 20,7$  dnia, zakres 29-119 dni), po pół roku ( $24,9 \pm 1,9$  tygodnia, zakres 19-21 tygodni) oraz po roku ( $54,6 \pm 5,0$  tygodni, zakres 48-70 tygodni). Polegało ono na ocenie najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), badaniu w lampie szczelinowej, pomiarze IOP metodą aplanacyjną Goldmana oraz gonioskopii. U większości chorych ( $n=15$ ) wykonano angiografię fluoresceinową (fluorescein

angiography, FA) tęczęwki. Nasilenie zmian w tęczęwce oceniano zgodnie z klasyfikacją Ehrenberga i wsp. z 1984 r. (tab. 3) [8]. U pozostałych 5 chorych stopień nasilenia rubeozy uwidocznionej w lampie szczelinowej oceniono zgodnie z tą samą klasyfikacją. Najlepiej skorygowaną ostrość wzroku badano za pomocą tablic ETDRS z odległości 4 m.

O ponownych wstrzyknięciach bewacyzumabu decydował lekarz prowadzący. Powtarzano je zwykle, gdy na podstawie FA tęczęwki lub badania w lampie szczelinowej stwierdzano utrzymywanie się rubeozy, a wartość IOP była wyraźnie zwiększona. Wstrzyknięcie kojarzono z fotokoagulacją, w zależności od stopnia niedokrwienia uwidocznionego w FA oraz od przyczyny niedokrwienia [9-11], lub z krioaplikacją obwodu siatkówki. U chorych z IOP niepoddającym się leczeniu wykonywano zabieg cyklodestrukcji (cyklofotokoagulację, cyklokriokoagulację), by uzyskać szybką i długotrwałą kontrolę nad IOP.

Wstrzyknięcia wykonywano na sali operacyjnej w standardowych jałowych warunkach. Powieki, rzęsy i powierzchnię spojówki dezynfekowano jodopowidonem. Po podaniu znieczulenia miejscowego i odsunięciu powiek rozwórka wstrzykiwano doszklitkowo lub dokomorowo 0,5 ml roztworu zawierającego 1,25 mg bewacyzumabu (Avastin, Genentech Inc.). Głównym ocenianym parametrem była zmiana stopnia nasilenia rubeozy po roku obserwacji. Drugorzędowymi parametrami były: IOP, BCVA, liczba dodatkowych interwencji lub liczba leków przeciwjaskrowych stosowanych po wstrzyknięciu bewacyzumabu.

Protokół badania był zgodny z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej skorygowanymi w Tokio i Wenecji. Podczas analizy statystycznej posługiwano się programem komputerowym Origin Version 6.0 (Microcal Software, Inc., Northampton, MA, USA). Znamienność statystyczną obliczano za pomocą testu Studenta i przyjęto, że wynosi ona  $p \leq 0,05$ .

**Tabela 4. Zmiany kąta przesączania komory przedniej widoczne w gonioskopii (n=10)**

Parametr	Niezweryfikowana rubeoza (n=2)	Rubeoza (n=3)	Niecałkowite zrosty (n=4)	Całkowite zrosty (n=1)
Średnie zmniejszenie IOP (mm Hg)	-1,5	-5,0	-13,0	-5,0
Leczenie dodatkowe	LP (n=2), CDP (n=1), ppV (n=1), CP (n=1)	CDP (n=1), brak (n=2)	LP (n=4), CDP (n=3), ppV (n=3)	LP i CDP
Zmiana stopnia rubeozy	Zmniejszenie (n=2)	Zwiększenie (n=1), zmniejszenie (n=2)	Bez zmian (n=2), zmniejszenie (n=2)	Zmniejszenie

*IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe, LP – fotokoagulacja laserowa, CDP – zabieg cyklodestrukcji, ppV – witrektomia przez część płaską (pars plana) ciała rzęskowego, CP – kriopeksja.*

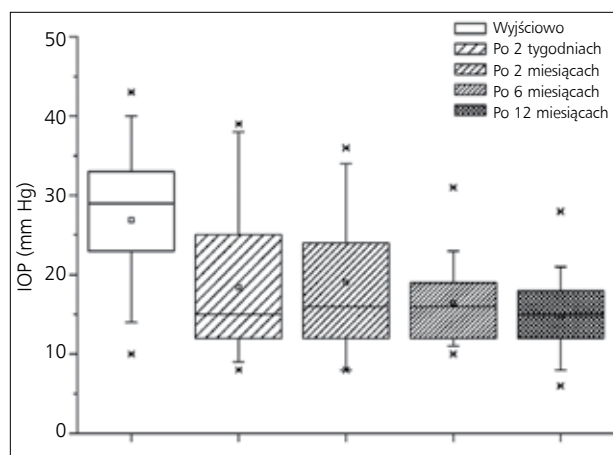
## Wyniki

Przeanalizowano 20 oczu 18 chorych otrzymujących bewacyzumab z powodu jaskry neowaskularnej wywołanej retinopatią cukrzycową proliferacyjną ( $n=7$ ), zakrzepem żyły środkowej siatkówki ( $n=7$ ), oftalmopatią niedokrwinną ( $n=2$ ) lub niedokrwieniem siatkówki w następstwie jej odwarstwienia ( $n=2$ ). U jednego z tych chorych (chorego 13) odwarstwienie siatkówki ku przodowi od wału wgłobienia utrzymywało się po operacji metodą cerclage. U chorego 18 występowało długotrwałe trakcyjne odwarstwienie siatkówki. W grupie 18 chorych (20 oczu) było 15 mężczyzn i 3 kobiety. Okres obserwacji trwał  $67,7 \pm 13,8$  tygodnia (zakres 50-93 tygodnie). Średni wiek badanych wyniósł 68,9 roku (zakres 55-90 lat). Do każdego z 20 oczu wykonano średnio 2,75 wstrzyknięcia leku (11 dokomorowo i 44 doszkliskowo). Powtarzano wstrzyknięcia do 8 (40%) oczu. Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 2.

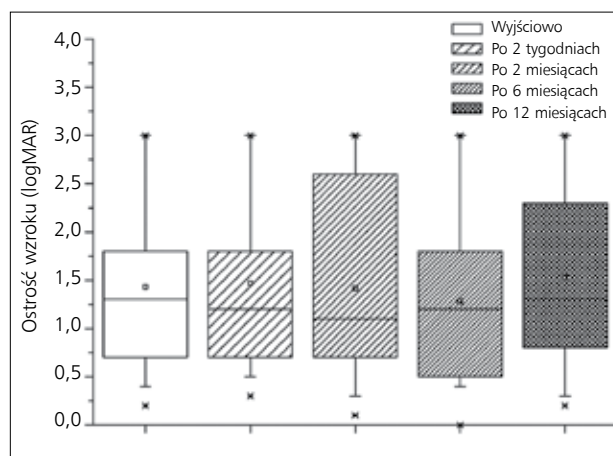
Wyjściowe badanie FA tęczówki (przeprowadzone w 15 oczu) uwidocznilo rubeozę 1 stopnia w 1 oku (7%), 2 stopnia w 1 oku (7%), 3 stopnia w 5 oczu (33%), a 4 stopnia w 8 (53%). Podczas ostatniej wizyty nie wykryto rubeozy w 5 (20%) oczu a zmniejszenie stopnia nasilenia zaobserwowano w 7 (35%) oczu. Niezmieniony stopień rubeozy był widoczny w 6 (30%) oczu a podwyższony w 2 (10%). Ocena tęczówki metodą FA ujawniła całkowite ustąpienie rubeozy w 2 (13%) oczu po leczeniu wstrzyknięciami bewacyzumabu. Rubeozę 1 stopnia uwidoczniono w 2 (13%) oczu, 2 stopnia u 5 chorych (33%), 3 i 4 stopnia u 3 chorych (20%). Zmiany kąta przesączania komory przedniej oceniono za pomocą gonioskopii u 10 chorych (tab. 4).

Średnia wartość IOP wyniosła wyjściowo  $26,0 \pm 8,9$  mm Hg (zakres 10-43 mm Hg, 95% PU 22,8-31,0 mm Hg). Wartość ta zmniejszyła się do  $19,1 \pm 9,3$  mm Hg (zakres 8-36 mm Hg) w ciągu pierwszych 2 tygodni, do  $19,0 \pm 9,3$  mm Hg (zakres 8-36 mm Hg) po 2 miesiącach oraz do  $16,47 \pm 5,1$  mm Hg (zakres 10-31 mm Hg) po pół roku. Po roku od pierwszego wstrzyknięcia bewacyzumabu wartość IOP wyniosła  $14,75 \pm 5,3$  mm Hg (zakres 6-28 mm Hg, 95% PU 12,3-17,2 mm Hg). Zmniejszenie wartości IOP było znamienne statystycznie, a znamienność ta po 2 tygodniach, 2 miesiącach, pół roku i roku od pierwszego wstrzyknięcia wyniosła odpowiednio  $p=0,006$ ,  $p=0,0095$ ,  $p=0,00014$  i  $p=0,000005$  (ryc. 2, tab. 5).

Wyjściowo średnia ostrość wzroku (VA) wyniosła 10/250 (logMAR  $1,43 \pm 0,89$ ). Po 2 tygodniach i 2 miesiącach od pierwszego wstrzyknięcia bewacyzumabu średnia wartość VA wyniosła odpowiednio 10/330 (logMAR  $1,47 \pm 0,92$ ) i 10/250 (logMAR  $1,41 \pm 1,01$ ). Wartość BCVA po pół roku i roku wyniosła odpowiednio



**Rycina 2.** Wykres ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, w mm Hg) mierzonego wyjściowo, po 2 tygodniach, 2, 6 i 12 miesiącach od wstrzyknięcia bewacyzumabu ( $p < 0,05$  w dwustronnym teście Studenta)



**Rycina 3.** Wykres pokazujący najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA, w logMAR) wyjściowo, po 2, 6 i 12 miesiącach od wstrzyknięcia bewacyzumabu ( $p > 0,05$  w dwustronnym teście Studenta)

10/200 (logMAR  $1,28 \pm 0,9$ ) i 10/330 (logMAR  $1,5 \pm 0,98$ ). Ostrość widzenia pozostała stabilna z nieznaczną redukcją w ciągu całego okresu obserwacji (ryc. 3). Nie obserwowano znamiennych zmian wartości VA po 2 tygodniach ( $p=0,889$ ), 1-2 miesiącach ( $p=0,963$ ), pół roku ( $p=0,628$ ) ani po roku ( $p=0,737$ ) (ryc. 3, tab. 5).

Trzydzieści oczu poddano leczeniu skojarzonemu, a dodatkową metodę leczenia zastosowano po tygodniu

Tabela 5. Przebieg kliniczny choroby

Liczba wstrzyknięć Chory bawacyzumabu	Wstrzyknięcia dokomorowe	Wstrzyknięcia doszkliskowe	Dalsze leczenie	IOP po 6 miesiącach (mm Hg)	Stopień zaawansowania rubeozy*	IOP po 12 miesiącach (mm Hg)	BCVA po 6 miesiącach (logMAR)	BCVA po 12 miesiącach (logMAR)
1	2	1	1	LP, CDP, DP, CP	13	2	13	0,7
2	2	1	1	LP, CDP	23	4	13	0,6
2	1	0	1	-	16	4	20	0,2
1	1	0	1	LP, CDP	11	3	20	0,3
3	1	1	0	LP, CDP, ppV	-	1	12	1,8
4	1	0	1	LP, CDP, ppV	17	1	10	2,6
5	4	1	3	LP, ppV	16	4	13	1,4
6	1	0	1	LP, CDP	16	3	28	2,3
7	1	0	1	CDP	19	3	12	3,0
8	1	0	1	CDP, CP	19	2	8	3,0
9	5	0	5	-	19	2	20	1,0
10	1	0	1	LP, CDP	17	2	18	0,3
11	1	0	1	CDP	31	-	9	1,0
12	4	1	3	LP, CDP, DP, CP	11	-	16	1,3
13	1	0	1	LP, CDP, CO	-	0	21	3,0
14	21	0	21	LP, CP	12	0	15	0,8
15	3	2	1	LP, ppV	12	-	16	1,3
16	1	0	1	CDP, CP	18	-	6	3,0
17	1	1	0	LP, CDP, ppV	10	-	10	1,2
18	2	2	0	-	-	2	15	1,8

\* Według klasyfikacji Ehrenberga i wsp. (1984).

IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe, BCVA – najlepiej skorygowana ostrość wzroku, LP – fotokoagulacja laserowa, CDP – zabieg cyklodestrukcji, DP – drenaż, CP – krioekscyzja, ppV – witrektomia przez część płaską (płaszczka) ciała rzęskowego.

od wstrzyknięcia bewacyzumabu. Wyniki uzyskane przez jednego z tych chorych przedstawiono na rycinie 4. W 9 spośród tych oczu (69%) wykazano zmniejszenie IOP do <21 mm Hg w ciągu pierwszych 2 tygodni obserwacji. W dalszym przebiegu choroby w 7 oczu zastosowano leczenie dodatkowe. W ciągu pierwszych 2 tygodni po pierwszym wstrzyknięciu leku w 4 z tych oczu (57%) IOP zmniejszyło się do <21 mm Hg.

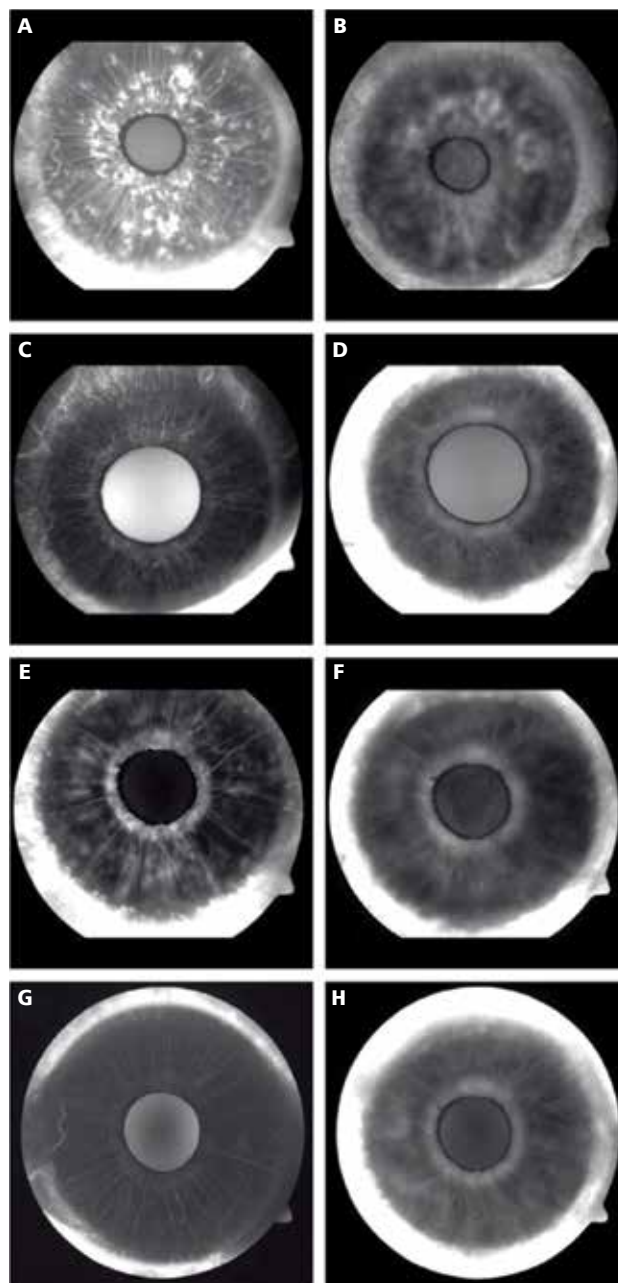
Dodatkowej fotokoagulacji laserowej poddano 13 (65%) oczu, a kriopeksji 6 (30%) oczu. Uzupełniający zabieg cyklodestrukcji wykonano w 14 (70%) oczu, przy czym w 5 (20%) powtórzono go co najmniej raz. Zabiegiem przetokowym poddano 2 (10%) oczu. W 5 (25%) oczu powtarzano witrektomię z powodu nawrotu lub utrzymywania się krwotoku do komory ciała szklonego oraz retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej. U trzech chorych nie zastosowano dodatkowego leczenia przeciwjaskrowego. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej miejscowe leczenie przeciwjaskrowe zostało zredukowane lub odstawione u 10 (50%) chorych. Stosowano średnio  $2,4 \pm 1,4$  różnych miejscowych leków przeciwjaskrowych. Żaden z chorych nie wymagał podania acetazolamidu.

W trakcie obserwacji nie odnotowano ani jednego ostrego ataku jaskry. Podczas kolejnych wizyt trwających ponad rok nie stwierdzono też innych powikłań miejscowych, takich jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, zakażenie, zwiększenie IOP, przedarcia, odwarstwienia siatkówki ani powikłań uogólnionych, w tym zakrzepowozatorowych.

## Omówienie

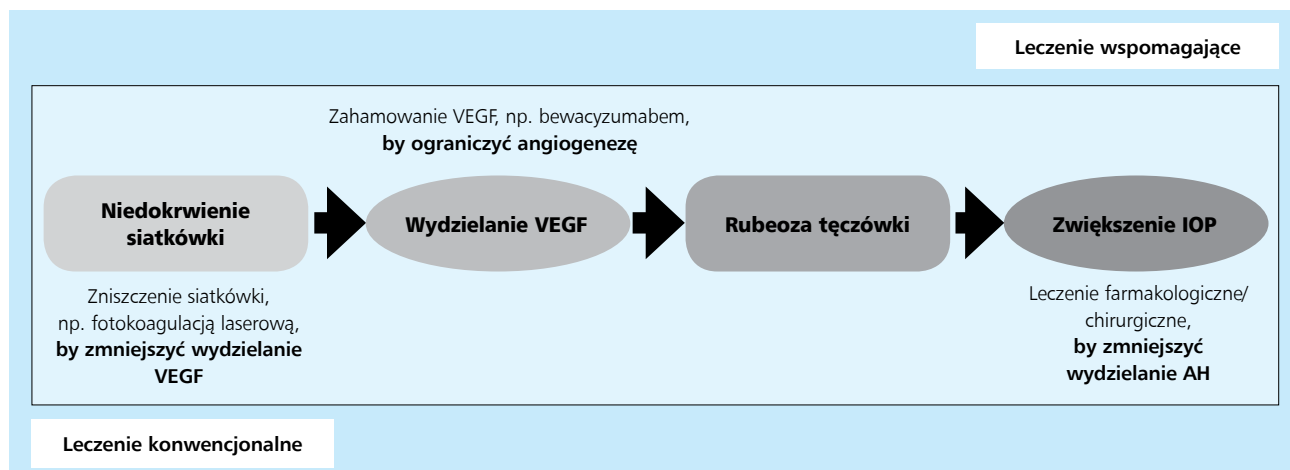
Mechanizm terapii anti-VEGF w jaskrze neowaskularnej polega na hamowaniu aktywności neowaskularnej i przepuszczalności naczyń. Bewacyzumab, rekombinowane humanizowane przeciwciało przeciw VEGF, wiąże się z wszystkimi izoformami VEGF-A [12]. Wydaje się, że doszkliskowe wstrzyknięcie tego leku jest stosunkowo bezpieczne [13,14]. Niedawno autorzy niniejszego artykułu przedstawili znakomite wczesne wyniki oddziaływania bewacyzumabu na naczynia krwionośne, w tym szybkie zmniejszenie przecieku naczyniowego widoczne w FA oraz ustępowanie neowaskularyzacji tęczówki i kąta, powstałej w następstwie retinopatii cukrzycowej [2-7].

Wartość wszystkich tych badań jest ograniczona przez krótki czas obserwacji, trwającej od tygodnia do 4 mie-



**Rycina 4. Zdjęcia 69-letniego mężczyzny skierowanego z powodu rubeozy lewego oka wtórnej do retinopatii cukrzycowej.**

(A, B) Odpowiednio 10 i 120 sekund przed wstrzyknięciem bewacyzumabu. (C, D) Angiografia tęczówki tego samego oka po 4 dniach od wstrzyknięcia bewacyzumabu i następnego dnia po dodatkowej panfotokoagulacji. (E, F) Po miesiącu od wstrzyknięcia bewacyzumabu i zastosowania panfotokoagulacji przeprowadzono cyklokoagulację, by zmniejszyć ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP). (G, H) Po roku wartości IOP u tego chorego były stabilne.



**Rycina 5. Mechanizmy działania różnych strategii terapeutycznych stosowanych u chorych na jaskrę neowaskularną.**

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe, AH – ciecz wodnista.

sięcy, a także niewielkie grupy badanych, liczące najwyżej 6 chorych [2-7]. Dostarczyły one też niewielu danych dotyczących bezpieczeństwa, dawkowania i częstości stosowania leczenia ukierunkowanego przeciw VEGF u chorych na jaskrę neowaskularną, jak również doboru metod leczenia dodatkowego i czasu ich wprowadzenia. W omawianym badaniu podczas kolejnych wizyt ujawniono, że rubeoza tęczówki, będąca następstwem różnych chorób przebiegających z niedokrwieniem, odpowiada na takie leczenie. Ponadto w trakcie trwającej ponad rok obserwacji nie stwierdzono powikłań miejscowych ani uogólnionych działań niepożądanych.

Zaplanowanie optymalnego leczenia wymaga znajomości farmakokinetyki bewacyzumabu. Pierwsze następstwa antyangiogenne działania leku udokumentowano już po około 48 godzinach od wstrzyknięcia go dokomorowo lub doszklistkowo [3,4]. Działanie to utrzymywało się przez co najmniej 4 tygodnie po wstrzyknięciu dokomorowym [3] i przez 6-8 tygodni po wstrzyknięciu doszklistkowym [4,5,7], niezależnie od zaburzeń leżących u podłoża choroby. Pierwszym chorym bewacyzumab wstrzykiwano do komory przedniej, by osiągnąć natychmiastowy skutek w miejscu podania [3]. Potem jednak zauważono, że wstrzyknięcie doszklistkowe umożliwia leczenie zmian zarówno w części przedniej, jak i tylnej [15,16]. Ponadto po podaniu leku doszklistkowo można oczekiwać jego długotrwałego działania z powodu opóźnionego uwalniania go z ciała szklistego.

Nie opublikowano dotąd danych określających optymalne dawkowanie leku u chorych na jaskrę neowaskularną, nie ustalono też, czy dawkowanie należy dostosować

do stopnia niedokrwienia. Dawki podawane doszklistkowo, opisywane w doniesieniach, wahały się od 1,0 mg [5] do 1,5 mg [7]. Większość okulistów wybiera dawkę wynoszącą 1,25 mg, opierając się na wynikach badań uzyskanych u chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem [1,2,4]. W omawianym badaniu bewacyzumab wstrzykiwano w dawce 1,25 mg doszklistkowo lub do komory przedniej, po czym bardzo szybko obserwowano zmniejszenie IOP w 13 (65%) oczu z rubeozą, niezależnie od miejsca podania leku. Uzyskane wyniki wskazują, że dawka 1,25 mg wydaje się wystarczająca, by przejściowo opanować progresję choroby pobudzaną przez VEGF.

U każdego z chorych należy leczyć zmiany przyczyniające się do pobudzenia angiogenezy, uwzględniając stopień zaawansowania choroby i dotychczasowe postępowanie. W 3 oczu opanowano wzrost IOP dzięki wstrzyknięciom bewacyzumabu i miejscowemu leczeniu przeciwjaskrowemu. W 9 oczu przeprowadzono leczenie skojarzone z co najmniej jedną metodą dodatkową. Najczęściej była nią fotokoagulacja laserowa, zmniejszająca wydzielanie VEGF. Zastosowano ją w leczeniu 18 oczu zarówno przed, jak i po doszklistkowym wstrzyknięciu bewacyzumabu. Zabiegi przetokowe lub cyklodestrukcyjne wykonano w 16 oczu (80%), by zmniejszyć IOP niepoddające się kontroli. Niewykluczone, że dodatkowe podanie bewacyzumabu w skojarzeniu z innymi metodami, zastosowane w omawianym badaniu, poszerzyło możliwości terapeutyczne i zwiększyło skuteczność m.in. fotokoagulacji, witrektomii oraz obwodowej kriopeksji. Skojarzone leczenie pozwoliło uzyskać znaczące



długotrwałe zmniejszenie IOP i stabilizację VA w trakcie rocznej obserwacji. U 10 (50%) chorych było możliwe ograniczenie lub nawet zaprzestanie miejscowego leczenia przeciwjaskrowego, a pod koniec okresu obserwacji żaden z chorych nie wymagał podawania acetazolamidu. U wszystkich ciśnienie wewnątrzgałkowe opanowano dzięki skojarzeniu bewacyzumabu z konwencjonalnymi zabiegami leczniczymi.

Retrospektywny charakter badania sprawił, że ma ono kilka ograniczeń. Najważniejsze z nich to brak jednolitych wytycznych określających protokołów leczenia skojarzonego w zależności od stopnia zaawansowania choroby, a także brak grupy kontrolnej. Wykazano jednak przydatność wspomagającego leczenia antyangiogenne u chorych na jaskrę neowaskularną. Celem tego leczenia jest natychmiastowe zmniejszenie stężenia VEGF, sprzyjającego angiogenezie na drodze pobudzania towarzyszących jej mechanizmów, takich jak przepuszczalność naczyń i naczyniowa proliferacja. Leczenie antyangiogenne powinno być zatem nieodłączną częścią leczenia chorych na jaskrę neowaskularną, niezależnie od stopnia jej zaawansowania. Stopień ten należy jednak brać pod uwagę podczas planowania leczenia. W początkowym okresie rubeozy wczesne podanie bewacyzumabu może przeciwdziałać powstaniu nieodwracalnych zrostów. W zaawansowanej chorobie bewacyzumab hamuje mechanizmy działające pod wpływem VEGF, takie jak przeciek naczyniowy i neowaskularyzacja, opóźniając w ten sposób jej progresję. Na tym etapie nie może już jednak zniwelować powstałej błony włóknisto-naczyniowej ani znacząco obniżyć IOP. Podczas planowania leczenia zawsze należy pamiętać, że postępowanie ukierunkowane przeciw VEGF nie wpływa na przyczynę powstania jaskry neowaskularnej. Nie można też zapobiec jej nawrotom, dopóki nie zahamuje się czynnika pobudzającego wytwarzanie VEGF (np. niedokrwienia siatkówki) za pomocą np. panfotokoagulacji. Leczenie przyczynowe odgrywa zasadniczą rolę na każdym etapie choroby. U chorych z utrzymującym się mimo leczenia zwiększonym IOP ciśnienie można obniżyć dzięki dołączeniu do schematu postępowania zabiegów cyklodestrukcyjnych lub przetokowych (ryc. 5).

Podsumowując, bewacyzumab można wykorzystywać w celu krótkotrwałego zahamowania angiogenezy u chorych na jaskrę neowaskularną. Wczesne podanie leku działa zapobiegawczo, powoduje też cofanie się zmian początkowego etapu jaskry. W zaawansowanej postaci choroby zmniejszenie wartości IOP wymaga połączenia bewacyzumabu z konwencjonalnymi metodami leczenia. U wszystkich chorych należy też leczyć przyczynę jaskry neowaskularnej, np. niedokrwienie siatkówki.

© 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Acta Ophthalmol. This translation of the article Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma by Julia Beutel, Swaantje Peters, Matthias Lüke, Sabin Aisenbrey, Peter Szurman, Martin S. Spitzer, Efdal Yoeruek, the Bevacizumab Study Group and Salvatore Grisanti from Acta Ophthalmol. 2010; 88: 103–109 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

## Piśmiennictwo

- 1 Avery RL (2006): Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 26:352–354.
- 2 Davidorf FH, Mouser JG & Derick RJ (2006): Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 26:354–356.
- 3 Grisanti S, Biester S, Peters S, Tatar O, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU & the Tübingen Bevacizumab Study Group (2006): Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol* 142:158–160.
- 4 Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbursch U, Wolf S & Sarra GM (2006): Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 142:1054–1066.
- 5 Kahook MY, Schuman JS & Noecker RJ (2006): Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 37:144–146.
- 6 Mason JO III, Albert MA Jr, Mays A & Vail R (2006): Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 26:839–841.
- 7 Silva Paula J, Jorge R, Alves Costa R, Rodrigues Mde L & Scott IU (2006): Short-term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) on anterior segment neovascularization in neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 84:556–557.
- 8 Ehrenberg M, McCuen BW II, Schindler RH & Macherer R (1984): Rubeosis iridis: preoperative iris fluorescein angiography and periocular steroids. *Ophthalmology* 91:321–325.
- 9 Diabetic Retinopathy Study Research Group (1978): Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of Diabetic Retinopathy Study findings. *Ophthalmology* 85:82–106.
- 10 Eggleston TF, Bohling CA, Eggleston HC & Hershey FB (1980): Photocoagulation for ocular ischaemia associated with carotid artery occlusion. *Ann Ophthalmol* 12:84–87.
- 11 Central Vein Occlusion Study Group (1995): A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischaemic central vein occlusion. *Ophthalmology* 102:1434–1444.
- 12 Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP & Novotny W (2004): Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 3:391–400.
- 13 Kernt M, Neubauer AS & Kampik A (2007): Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment is safe in terms of intraocular and blood pressure. *Acta Ophthalmol Scand* 85:119–120.
- 14 Shima C, Sakaguchi H, Gomi F et al. (2008): Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol* 86:372–376.
- 15 Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, Scupola A, Sasso P, Falsini B & Balestrazzi E (2007): Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* [Epub ahead of print].
- 16 Tonello M, Costa RA, Almeida FP, Barbosa JC, Scott IU & Jorge R (2008): Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeH Study). *Acta Ophthalmol* 86:385–389.

## KOMENTARZ



Autor foto. Maciej Kulczyński

Prof. dr hab. n. med.

**Marta Misiuk-Hojło**Katedra i Klinika Okulistyki,  
Akademia Medyczna we Wrocławiu

JASKRA NEOWASKULARNA STWARZA NIEJEDNOKROTNIE poważny problem terapeutyczny, jest bowiem jednym z powikłań retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej, zakrzepu żyły środkowej siatkówki, oftalmopatii niedokrwiennej i przewlekłego niedokrwienia siatkówki. Tradycyjne przeciwjaskrowe leczenie farmakologiczne i chirurgiczne jest często nieskuteczne. Powodem jest odmienny patomechanizm, wynikający z obecności błony neowaskularnej w obrębie drogi odpływu cieczy wodnistej indukowanej zwiększonym stężeniem czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF). Skuteczne leczenie tego problemu jest trudnym, wciąż otwartym zagadnieniem.

Autorzy artykułu poddają analizie i ocenie długoterminowy efekt doszklisktowych wstrzyknięć bewacyzumabu jako leczenia uzupełniającego w chorych na jaskrę neowaskularną wtórną do schorzeń niedokrwienych siatkówki. Analizie poddano 20 oczu, a okres obserwacji wynosił od 12 do 24 miesięcy. Chorzy otrzymali średnio 2,75 wstrzyknięcia 1,25 mg/0,05 ml bewacyzumabu do komory ciała szklonego. Za pomocą angiografii fluoresceinowej oceniano zmiany rubeozy tęczówki, badano ciśnienie wewnątrzgałkowe, morfologię kąta przesączania oraz ostrość wzroku. Wstrzyknięcia bewacyzumabu stanowiły uzupełnienie do wykonywanych,

w zależności od stanu siatkówki i wysokości ciśnienia wewnątrzgałkowego, zabiegów: fotokoagulacji siatkówki, cyklofoto- i cyklokriodestrukcji (u 70% oczu), zabiegów przetokowych oraz *pars plana* witrektomii.

Artykuł Beutel i wsp. szczegółowo opisuje rolę inhibitorów anti-VEGF w leczeniu powikłań chorób niedokrwienych siatkówki. Autorzy wykazali korzystny wpływ dodatkowo stosowanych wstrzyknięć bewacyzumabu do komory ciała szklonego. Efekt antyangiogeny inhibitorów VEGF pojawia się już po 48 godzinach od podania, a utrzymuje się od 4 tygodni po wstrzyknięciu do komory przedniej, do 2 miesięcy, gdy lek zostanie podany do komory ciała szklonego. Zaletą tej dodatkowej terapii jest stosunkowo niewielka liczba powikłań miejscowych i ogólnych działań niepożądanych.

Cennym uzupełnieniem badania byłaby analiza i porównanie postępu choroby w grupie pacjentów zdyskwalifikowanych z terapii bewacyzumabem. Stworzenie grupy kontrolnej pozwoliłoby na zobjektywizowanie uzyskanych wyników i wykazanie rzeczywistego udziału inhibitorów anti-VEGF w postępowaniu terapeutycznym.

Leczenie chorych na jaskrę neowaskularną wymaga niejednokrotnie wielokierunkowego, kilkietapowego i dobranego indywidualnie dla każdego z nich schematu postępowania. Dopiero terapia łączona z uzupełniającym zastosowaniem bewacyzumabu pozwala na uzyskanie długoterminowej normalizacji ciśnienia wewnątrzgałkowego i stabilizacji procesów neowaskularnych. Inhibitory anti-VEGF zwiększają skuteczność postępowania i powinny być standardem leczenia zmian neowaskularnych na każdym etapie choroby. Nie należy jednak zapominać o leczeniu przyczynowym i o podstawowych metodach walki z niedokrwieniem siatkówki.