

Możliwości terapeutyczne farmakoterapii doszkliskowej u chorych z zakrzepem żyły środkowej siatkówki

MARIANNE L. SHAHSUVARYAN

Streszczenie

Zakrzep żył siatkówki (retinal vein occlusion, RVO) jest najczęstszą po retinopatii cukrzycowej chorobą siatkówki upośledzającą widzenie. Chociaż jest ona znana od dawna, postępowanie z dotkniętymi nią chorymi nadal budzi kontrowersje. Główną przyczyną pogorszenia ostrości wzroku (visual acuity, VA) jest obrzęk płamki. Od niedawna lek mający bezpośrednio zmniejszyć obrzęk płamki coraz częściej wstrzykuje się do komory ciała szklistego. Dotychczas najczęściej wykorzystywano w tym celu octan trimacynolonu (triamcinolone acetate, TA) i bewacyzumab. W niniejszym artykule przedstawiono dowody naukowe i dyskusję nad pojawiającą się ostatnio sugestią o przydatności doszkliskowego podawania kortykosteroidów i inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF) w leczeniu chorych z zakrzepem żyły środkowej siatkówki.

Słowa kluczowe

siatkówka, żyła środkowa siatkówki, zakrzep, leczenie farmakologiczne, iniekcje doszkliskowe

Wprowadzenie

Zakrzep żył siatkówki (RVO) jest najczęstszą po retinopatii cukrzycowej chorobą siatkówki upośledzającą widzenie [1]. Częściej rozpoznaje się go wprawdzie u chorych w wieku średnim lub podeszłym, ale może wystąpić w każdym wieku [2]. Chociaż choroba ta jest znana od 1878 r. [3], postępowanie z osobami nią dotkniętymi nadal nie jest w pełni doskonałe. Patogeneza RVO jest wieloczynnikowa, a w jego rozwoju odrywają rolę zarówno czynniki miejscowe, jak i schorzenia układowe. W wielu badaniach kliniczno-kontrolnych oceniano cechy kliniczne oraz czynniki ryzyka RVO [4-9]. Znanymi czynnikami ryzyka są układowe choroby naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia i jaskra. Wzmocniona krzepliwość również wiąże się z występowaniem RVO, zarówno pierwotna,

związana z upośledzeniem fizjologicznego mechanizmu działania antykoagulacji [10-13], jak i wtórna, której towarzyszy zwiększone ryzyko rozwoju zakrzepicy [14-22]. Nadal nie w pełni poznano etiologię i patogenezę zaburzeń krążenia w obrębie żyły środkowej siatkówki i jej odgałęzień. Główną przyczyną obniżenia ostrości wzroku chorych z RVO jest obrzęk płamki. Można go scharakteryzować jako zagrażającą widzeniu odpowiedź siatkówki na zaburzenia krążenia. W następstwie obrzęku płamki dochodzi do przełamania wewnętrznej bariery krew-siatkówka z powodu ograniczenia przepływu krwi, co przyczynia się do zwiększenia ciśnienia w obrębie siatkówki. Nieprawidłowa przepuszczalność naczyń prowadzi do gromadzenia się płynu i pogrubienia płamki, które można wykryć za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (optical coherence tomography, OCT). Od niedawna komora ciała szklistego

Yerevan State Medical University, Erywań, Armenia

Adres do korespondencji: Marianne L. Shahsuvaryan, Yerevan State Medical University, 7Ap, 1Entr, 26 Sayat-Nova Avenue, Yerevan, 0001, Armenia; e-mail: mar_shah@hotmail.com

Int J Ophthalmol 2012;5(6):759-770

jest coraz częściej wykorzystywana do wstrzykiwania leku bezpośrednio zwalczającego obrzęk plamki. Jeszcze przed kilkoma laty, zanim stały się dostępne farmakologiczne metody leczenia zakrzepu żyły środkowej siatkówki (central retinal vein occlusion, CRVO) i zakrzepu jej gałązki (branch retinal vein occlusion, BRVO), postępowaniem standardowym u chorych z obrzękiem plamki wtórnym do CRVO była obserwacja, a jedyną metodą leczenia BRVO – fotokoagulacja laserowa typu grid, zmniejszająca obrzęk bardzo powoli i skuteczna jedynie u niektórych chorych. Od czasu zarejestrowania przez amerykańską Food and Drug Administration (FDA) doszklistkowego stosowania deksametazonu (Ozurdex, Allergan Inc.) i ranibizumabu (Lucentis, Genentech) do leczenia chorych z CRVO i BRVO możliwości terapii rozszerzyły się. Badania kliniczne przeprowadzone w ostatnim roku wykazały skuteczność nowych metod leczenia farmakologicznego, takich jak podawanie VEGF TRAP, ranibizumabu i wstrzykiwanie implantów deksametazonu. W ostatnim dziesięcioleciu obserwuje się znaczne zwiększenie liczby doszklistkowych wstrzyknięć leków.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie dowodów uzasadniających przydatność doszklistkowego podawania kortykosteroidów i inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń w leczeniu chorych z zakrzepem żył siatkówki.

Farmakoterapia doszklistkowa

Iniekcje doszklistkowe

Doszklistkowe iniekcje powietrza wykonano po raz pierwszy w 1911 r. w celu leczenia odwarstwienia siatkówki [23]. Od tamtej pory iniekcje doszklistkowe wykorzystywano w leczeniu wielu różnych chorób, w tym zapalenia wnętrza gałki ocznej, chłoniaka wewnątrzgałkowego, zapalenia siatkówki wywołanego zakażeniem wirusem cytomegalii (cytomegalovirus, CMV), krwotoku podplamkowego, krwotoku do ciała szklistego i wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (age-related macular degeneration, AMD). Główną korzyścią doszklistkowego podania leku jest jego bezpośrednie działanie na nieprawidłowości w oku i minimalne wchłanianie układowe. W 1998 r. FDA zarejestrowała pierwszy lek do podawania w formie iniekcji doszklistkowej, fomiwirsenu sodu (Vittravene, Isis Pharmaceuticals, Carlsbad, CA), przeznaczony do leczenia chorych z zapaleniem siatkówki w następstwie zakażenia CMV.

Intensywnie badano skuteczność różnych leków podawanych doszklistkowo [23,24]. Jeśli iniekcje wykonują

doświadczeni okuliści, całkowite ryzyko wystąpienia powikłań jest niewielkie. Znane powikłania tych zabiegów mogą zagrażać utratą wzroku i wymagają szybkiego rozpoznania oraz leczenia, w tym możliwie szybkiej interwencji chirurgicznej. Do najcięższych, choć rzadko obserwowanych powikłań iniekcji doszklistkowych, należą: ostre zapalenie wnętrza gałki ocznej [25–27], rzekome zapalenie wnętrza gałki ocznej, rozwój/progresja zaćmy, odwarstwienie siatkówki i krwotok [23]. W przeprowadzonym niedawno badaniu [27] wykazano, że zapaleniu wnętrza gałki ocznej po iniekcji doszklistkowej towarzyszyły częstsze zakażenia szczepami paciorkowca (*Streptococcus spp.*), wcześniejsze wystąpienie objawów i gorsza ostateczna ostrość wzroku w porównaniu z obserwowanymi u chorych z zapaleniem wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy. Irigoyen i wsp. [28] stwierdzili, że w ostatnich latach całkowita liczba chorych z zapaleniem wnętrza gałki ocznej po wstrzyknięciach doszklistkowych znacznie się zwiększyła. W przeciwieństwie do wcześniejszych wyników uzyskanych podczas wieloośrodkowych badań klinicznych, obecne rezultaty leczenia tą metodą nie mogą zadowalać.

Najchętniej stosowaną metodą zapobiegawczą, wykorzystywaną w celu zminimalizowania ryzyka zakażenia wnętrza gałki ocznej, jest przygotowanie okolicy wstrzyknięcia przez miejscowe podanie powidonu. Po wstrzyknięciu leku nie trzeba stosować miejscowo antybiotyku [26]. Inne, rzadko występujące powikłania to hipotonia, utrzymujące się zwiększenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego (intraocular pressure, IOP) po wstrzyknięciu octanu triamcynolonu, zamknięcie kąta przesączania, półkolisty zakrzep głównej gałęzi żyły środkowej siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej, zanik nerwu wzrokowego, zwyrodnienie nabłonka rogówki, zwyrodnienie plamki oraz reakcja anafilaktyczna na preparat wstrzyknięty do ciała szklistego [23,29]. W 2006 r. w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono krajowe badanie ankietowe oceniające częstość występowania powikłań doszklistkowych wstrzyknięć leków. Zapalenie wnętrza gałki ocznej stwierdzono u 31% chorych, wzrost IOP u 26%, zaćmę u 11%, inne nieprawidłowości u 16% osób [30].

W krajowym badaniu ankietowym przeprowadzonym w 2007 r. w Wielkiej Brytanii znaczne zwiększenie wartości IOP po doszklistkowym wstrzyknięciu octanu triamcynolonu nastąpiło u 1,1% chorych (45/3899). Dla normalizacji IOP wymagane było u nich zastosowanie lasera lub leczenia operacyjnego [31].

Podsumowując, ryzyko powikłań doszklistkowych wstrzyknięć leków jest niewielkie, jeśli zabiegi te wykonują doświadczeni okuliści [23,24].

Chociaż po podaniu leku do ciała szklanego jego wchłanianie układowe jest minimalne, u osób obciążonych chorobami serca obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia udaru mózgu [32]. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien omówić z chorym potencjalne zagrożenia i korzyści wynikające z zastosowania tej metody leczenia.

Doszklistkowy tkankowy aktywator plazminogenu

Murakami i wsp. [33] przeprowadzili retrospektywną analizę wyników leczenia 17 oczu z BRVO doszklistkowym podaniem preparatu fibrynolitycznego – tkankowego aktywatora plazminogenu (tissue plasminogen activator, tPA). Stwierdzili znamienne poprawę VA oraz znamienne zmniejszenie grubości dołkowej. Uznali, że doszklistkowe wstrzyknięcie tPA może być skuteczną metodą leczenia powodującego ustąpienie obrzęku płamki i poprawę VA u chorych z BRVO. Doniesienie to opracowano na podstawie analizy danych zgromadzonych retrospektywnie, natomiast osobiste doświadczenie autorów odgrywało niewielką rolę.

Kortykosteroidy

Glikokortykosteroidy cechują się wieloma działaniami swoistymi i nieswoistymi. Znajdują zastosowanie głównie z uwagi na właściwości przeciwzapalne, przeciwochrząstki, hamujące rozplam komórek i przeciwiangiogenne. W okulistyce steroidy są podawane miejscowo, w postaci iniekcji okołogałkowych, lub układowo. Problemem związanym z podaniem miejscowym jest niedostateczne przenikanie substancji czynnej do tylnego odcinka gałki ocznej, co jest niezbędne w zwalczaniu zakrzepu żyły siatkówki. Z kolei długotrwałe stosowanie steroidów układowo często przyczynia się do wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Wykorzystanie steroidów w leczeniu obrzęku płamki wtórnego do RVO uzasadnia zapewnienie przez nie stabilizacji bariery krew-siatkówka, co zmniejsza obrzęk płamki. Przeciwiangiogenna aktywność steroidów polega na ograniczeniu przepuszczalności naczyń warunkowanej działaniem czynnika wzrostu śródbłona naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF).

Kortykosteroidy podawane doszklistkowo

Oko stanowi zaledwie 0,01% objętości całego ciała, otaczająca go twardówka tworzy stosunkowo zwarty narząd, a lek działa najskuteczniej po bezpośrednim podaniu w miejsce zaburzenia, dlatego zaleca się doszklistkowe iniekcje dużych dawek kortykosteroidów.

Doszklistkowe podanie octanu triamcynolonu

Octan triamcynolonu jest krystalicznym syntetycznym glikokortykosteroidem o sile działania blisko 5-krotnie większej niż kortyzol. Ponieważ rozpuszczalny triamcynolon jest wypłukiwany z oka w ciągu 24 godzin od podania doszklistkowego, chętniej wykorzystuje się jego formę krystaliczną. Jonas stwierdził, że octan triamcynolonu można wykryć w cieczy wodnistej do 1,5 roku po podaniu go do ciała szklanego [34], choć wcześniej opisywano [35], że jest to możliwe przez pół roku. Takie utrzymywanie się leku może odpowiadać za częste występowanie znacznie zwiększonej wartości IOP po zastosowaniu doszklistkowym (intravitreal triamcinolone acetate, IVTA), a także za ustępowanie neowaskularyzacji tętnicy [36]. Niektórzy autorzy zalecali tę metodę w leczeniu chorych z obrzękiem płamki w przebiegu CRVO, zwracając uwagę na uzyskiwanie wyraźnej poprawy anatomicznej u większości z nich, potwierdzonej wynikami badania OCT [37-41].

W celu oceny skuteczności IVTA National Eye Institute (NEI) sfinansował przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną SCORE (Standard care vs Corticosteroid for Retinal vein occlusion). Składały się na nie dwa wieloośrodkowe randomizowane badania z grupą kontrolną, w których porównywano bezpieczeństwo i skuteczność postępowania standardowego z bezpieczeństwem i skutecznością IVTA w dawce 1 lub 4 mg u chorych z utratą wzroku w następstwie obrzęku płamki wtórnego do CRVO lub BRVO [42,43]. W badaniu CRVO postępowanie standardowe polegało na obserwacji chorych. Ponowne leczenie rozważano u chorych z trwałym lub nowym obrzękiem płamki pojawiającym się w odstępach co 4 miesiące. Uzyskane w badaniu SCORE-CRVO [42] wyniki dotyczące VA okazały się lepsze w obu grupach przyjmujących triamcynolon niż w grupie obserwowanej. Korzystny wpływ IVTA wykazano po 4 miesiącach i utrzymywał się on do 24 miesięcy, po czym skuteczność zmniejszyła się nieco, ale trwała. We wszystkich 3 badanych grupach, czyli IVTA w dawce 1 mg, IVTA w dawce 4 mg i grupie obserwowanej, stwierdzono zmniejszenie grubości siatkówki centralnej w ciągu 24 miesięcy w porównaniu z wartością wyjściową. Korzystny wpływ IVTA na wzrok może być zatem skutkiem nie tylko zmniejszenia obrzęku płamki, lecz również innych działań, np. przeciwochrząstki i neuroprotektynowego. Autorzy tego badania udowodnili również lepszy profil bezpieczeństwa triamcynolonu podawanego w dawce 1 mg w porównaniu z dawką 4 mg, zwłaszcza w odniesieniu do jaskry i zaćmy, dlatego u chorych z CRVO chętniej stosuje się lek w dawce wynoszącej 1 mg [42]. Podczas badania SCORE-BRVO [43] wstrzyknięcia IVTA nie poprawiały

VA w porównaniu z poprawą uzyskiwaną po zastosowaniu standardowej fotokoagulacji typu grid. Działania niepożądane były częstsze po podawaniu TA w dawce wynoszącej 4 mg, natomiast po podawaniu go w dawce 1 mg konieczność interwencji chirurgicznej z powodu zaćmy lub jaskry była równie częsta jak po leczeniu laserem, przy czym leczenie to wykluczało możliwość pojawienia się działań niepożądanych wywołanych przez wstrzyknięcia leku. Grupa badawcza SCORE uznała, że fotokoagulacja typu grid powinna pozostać zasadniczą metodą leczenia, z którą należy porównywać przydatność innych metod stosowanych u chorych z utratą widzenia w przebiegu obrzęku płamki wtórnego do BRVO.

Doszklistkowe stosowanie kortykosteroidów jest wprawdzie bezpieczne dla organizmu, może jednak powodować występowanie poważnych działań niepożądanych ze strony oka. Należą do nich rozwój nadciśnienia ocznego (wymagającego leczenia przeciwjaskrowego, w tym leczenia operacyjnego) w około 50% oczu po 1-2 miesiącach terapii [38-40,44-47], progresja zaćmy u niektórych chorych [38,45,46] oraz rzadko rozpoznawane zapalenie wnętrza gałki ocznej. Wśród chorych w podeszłym wieku doszklistkowe iniekcje TA z powodu RVO prowadzą do rozwoju mającej znaczenie kliniczne zaćmy podtorebkowej tylnej oraz zaćmy jądrowej w około 15-20% oczu w ciągu roku po zabiegu [38]. Powtarzane doszklistkowe iniekcje TA sprzyjają też rozwojowi jaskry pierwotnej otwartego kąta, zwłaszcza że u chorych z RVO często występują jaskra i nadciśnienie oczne [38,40,45,46]. Gregori i wsp. [48] stwierdzili, że u chorych z rozpoznaną wcześniej jaskrą otwartego kąta częściej obserwowano podwyższenie IOP niż w oczach bez jaskry, dlatego po doszklistkowym podaniu TA wskazania do operacyjnego leczenia jaskry mogą być u nich częstsze. Zagrożenie to jest poważne i trzeba uprzedzić o nim chorego, uwzględniając zaledwie przejściowy i niewielki korzystny wpływ kortykosteroidów na wzrok.

Doszklistkowe podawanie leków stwarza też zagrożenia związane z samą iniekcją [23], takie jak: krwotok do ciała szklanego, odwarstwienie siatkówki oraz zakażenie, w tym zakażenie wnętrza gałki ocznej (częstość występowania 1:1000) [29,33], a także martwica spojówki [49] i powstanie otworu płamki [50]. Ostatnio coraz częściej obserwuje się niezakaźne zapalenie wnętrza gałki ocznej oraz rzekome zapalenie wnętrza gałki ocznej z obecnością kryształów TA w komorze przedniej oka [51].

Doszklistkowy implant deksametazonu

Deksametazon (dexamethasone, DEX) to silny, rozpuszczalny w wodzie kortykosteroid, który

można podawać do komory ciała szklanego w postaci doszklistkowego implantu (implant DEX, Ozurdex, Allergan, Irvine, Kalifornia, system do podawania deksametazonu, DDS). Implant składa się z rozkładającego się w organizmie kopolimeru zawierającego kwas mlekowy i kwas glikolowy ze zmikronizowanym deksametazonem. Kompleks kopolimeru znajdujący się w leku stopniowo, w ciągu kilku miesięcy od podania go do oka za pomocą dostosowanego systemu aplikacyjnego przez niewielkie nakłucie w okolicy *pars plana*, uwalnia całkowitą dawkę deksametazonu. Projekt GENEVA składał się z dwóch badań III fazy, w których porównywano skuteczność doszklistkowego wstrzyknięcia implantów DEX w dawce wynoszącej 0,7 lub 0,35 mg z wstrzyknięciami placebo u chorych z obrzękiem płamki wtórnym do CRVO lub BRVO [52]. Projekt obu badań był identyczny, dlatego ich wyniki podano łącznie. W grupie, w której podano dawkę 0,7 mg, było 427 chorych, w grupie z dawką 0,35 mg 414, a w grupie kontrolnej 426 chorych. Warunki uczestnictwa w badaniu spełniali chorzy z obrzękiem płamki obejmującym dołek wtórnym do CRVO trwającym 1,5-9 miesięcy lub wtórnym do BRVO trwającym 1,5-12 miesięcy, najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (best-corrected visual acuity, BCVA) wynoszącą od 20/50 do 20/200 oraz centralną grubością siatkówki (central subfield thickness, CST) wynoszącą co najmniej 300 μm (w badaniu Stratus OCT2 lub OCT3). Z badania wykluczono chorych na jaskrę lub z nadciśnieniem ocznym, wymagających podawania więcej niż jednego leku. Chorych z BRVO było dwukrotnie więcej niż chorych z CRVO (odpowiednio 830 i 437 chorych, 66 i 34%). Projekt tego badania jest nietypowy. Trudno interpretować zwłaszcza dane uzyskane w całej populacji chorych z CRVO i BRVO z uwagi na różnice w naturalnym przebiegu tych zaburzeń. U chorych z BRVO częściej następuje samoistne zmniejszenie obrzęku płamki, rzadziej obserwuje się krwotok doszklistkowy i jaskrę neowaskularną, które mogą niekorzystnie wpływać na uzyskiwane wyniki dotyczące ostrości wzroku, natomiast zastosowanie terapii uzupełniającej w postaci fotokoagulacji typu grid może zaburzać interpretację wyniku. Najwięcej informacji dostarcza zatem analiza podgrup chorych.

W podgrupie BRVO po 6 miesiącach leczenia średnia zmiana wyjściowej liczby liter odczytywanych przy ocenie BCVA, którą przyjęto za pierwszorzędowy punkt końcowy, wyniosła 7,5 w dwóch grupach leczonych implantem DEX w porównaniu z 5,0 w grupie placebo ($p=0,008$). Odsetek chorych, którzy zyskali co najmniej 15 liter przy ocenie BCVA wyniósł w grupach otrzymujących implant 23% (dla dawki 0,7 mg) i 21%

(dla dawki 0,35 mg) oraz 20% w grupie placebo. W podgrupie CRVO średnia wyjściowa zmiana liczby liter odczytywanych przy ocenie w BCVA wyniosła w dwóch grupach leczonych implantem DEX 0 (dla dawki 0,7 mg) i 2 (dla dawki 0,35 mg), a obserwowana różnica nie była znamiennej lepsza od uzyskanej w grupie placebo (-2). Odsetek chorych, którzy zyskali co najmniej 15 liter przy ocenie BCVA, wyniósł w grupach otrzymujących implant 18% (dla dawki 0,7 mg) i 17% (dla dawki 0,35 mg) oraz 12% w grupie placebo (wartość nieznamienna statystycznie). Po 6 miesiącach od iniekcji leku korzyść odniesiona przez chorych z BRVO była zatem niewielka, a w podgrupie CRVO nie obserwowano korzyści. W obu podgrupach chorych dostrzeżono jednak pewne korzyści podczas oceny dokonywanej we wcześniejszych punktach czasowych. Były one największe po 60 dniach. W podgrupie CRVO średnia zmiana wyjściowej liczby liter odczytywanych przy ocenie BCVA wyniosła w dwóch grupach leczonych implantem DEX 9 (dla dawki 0,7 mg) i 10 (dla dawki 0,35 mg), była zatem znamiennej większa od uzyskanej w grupie placebo (0). Zysk w postaci poprawy o co najmniej 15-liter obserwowano odpowiednio u 29 i 33% chorych po podaniu DEX w porównaniu z 9% chorych po podaniu placebo. Po 3 miesiącach średnia zmiana wyjściowej liczby liter odczytywanych przy ocenie BCVA wyniosła w dwóch grupach leczonych implantem DEX 4 (dla dawki 0,7 mg) i 6 (dla dawki 0,35 mg) i była znamiennej większa od uzyskanej w grupie placebo (0). Poprawa o co najmniej 15 liter nastąpiła odpowiednio u 18 i 24% chorych po podaniu DEX w porównaniu z 10% chorych po podaniu placebo. W podgrupie BRVO średnia zmiana wyjściowej liczby liter odczytywanych przy ocenie BCVA wyniosła w dwóch grupach leczonych implantem DEX 10 (dla dawki 0,7 mg) i 9 (dla dawki 0,35 mg) i była znamiennej większa od uzyskanej w grupie placebo (5). Poprawa o co najmniej 15 liter nastąpiła odpowiednio u 30 i 26% chorych po podaniu DEX w porównaniu z 13% chorych po podaniu placebo. Po 3 miesiącach średnia zmiana wyjściowej liczby liter odczytywanych przy ocenie BCVA wyniosła w dwóch grupach leczonych implantem DEX 9 dla dawki (0,7 mg) i 8 (dla dawki 0,35 mg) i była znamiennej większa od uzyskanej w grupie placebo (5). Poprawa o co najmniej 15 liter nastąpiła odpowiednio u 24 i 23% chorych po podaniu DEX w porównaniu z 15% chorych po podaniu placebo. Implant deksametazonu był dobrze tolerowany, powodował jedynie przejściowe, umiarkowane nasilone i łatwe do opanowania zwiększenie wartości IOP w niespełna 16% oczu. W trakcie trwającego przez rok badania zaćmę rozpoznano u 26% chorych leczonych dwukrotnym wstrzyknięciem DEX oraz u 5% chorych nieleczonych. Haller i wsp. [52] stwierdzili,

że u chorych, u których obrzęk płamki utrzymuje się stosunkowo krótko, należy rozważyć zastosowanie implantu Ozurdex. Analiza wyników uzyskanych w podgrupach uczestników badania GENEVA [53] ujawniła też, że u chorych z krótkotrwałym obrzękiem płamki poprawa widzenia była bardziej prawdopodobna. Również London i wsp. [54] oraz Chan i wsp. [55] podali, że jedną metod dołączonych ostatnio do arsenału możliwości terapeutycznych wykorzystywanych u chorych z obrzękiem płamki był deksametazon DDC, szczególnie przydatny u chorych z obrzękiem w następstwie RVO. Metoda ta jest zachęcająca z uwagi na swą siłę działania, jednolitość dawkowania leku, możliwość długotrwałego oddziaływania oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Reibaldi i wsp. [56] zalecili niedawno stosowanie doszkliskowego implantu deksametazonu w oczach poddanych witrektomii z obrzękiem płamki wtórnym do CRVO. Kiss i wsp. [57] stwierdzili, że u wielu chorych z przewlekłym obrzękiem płamki wtórnym do BRVO najlepszą metodą postępowania jest wykorzystanie implantu deksametazonu.

Leczenie inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonna naczyń

Rozwój terapii lekami przeciwangiogennymi lub inhibitorami VEGF zapoczątkował nową erę leczenia chorób oczu. Wykorzystywane w leczeniu chorych z obrzękiem płamki wtórnym do RVO inhibitory VEGF działają na poziomie molekularnym na punkty uchwytu odpowiedzialne za rozwój choroby. W ostatnich latach okuliści podjęli próbę leczenia obrzęku płamki związanego z RVO, wywoływanego przez indukowaną niedotlenieniem ekspresję VEGF, za pomocą ranibizumabu (Lucentis®), bewacyzumabu (Avastin®) i pegaptanibu sodu (Macugen®), a ostatnio także preparatem VEGF Trap.

Ranibizumab

Ranibizumab to humanizowany, charakteryzujący się w pełni rozwiniętym powinowactwem fragment przeciwciała przyłączający się do wszystkich izoform VEGF i neutralizujący je. Był pierwszym lekiem zarejestrowanym przez FDA do leczenia chorych z obrzękiem płamki wtórnym do CRVO i BRVO. Wykorzystując go Pieramici i wsp. [58] zaprojektowali badanie, w którym wykorzystali schemat zastosowany w badaniu PIER: najpierw trzykrotnie wstrzykiwali ranibizumab raz w miesiącu, po czym w razie potrzeby (jeśli obrzęk płamki utrzymywał się) powtarzali je po 6 i 9 miesiącach. Stwierdzili, że ranibizumab był na ogół dobrze tolerowany i poprawiał BCVA oraz zmniejszał centralną grubość siatkówki w OCT. Okazało się jednak, że po

fazie wysycenia lekiem jego działanie ustępowało, zatem 3-miesięczne odstępy w podawaniu kolejnych dawek mogą być zbyt długie. W dwóch prospektywnych badaniach z udziałem chorych na RVO, które przeprowadzili Spaide i wsp. [59] oraz Rouvas i wsp. [60], wykazano poprawę VA, ale w trakcie rocznej obserwacji zastosowano średnio 7,4-8,5 wstrzyknięcia. Zakończono dwa wieloośrodkowe prospektywne badania kliniczne III fazy oceniające bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność doszkliskowych wstrzyknięć ranibizumabu u chorych z obrzękiem płamki wtórnym do BRVO i CRVO [61]. Badania te nazwano BRAVO (porównanie skuteczności i tolerancji wstrzyknięć ranibizumabu z leczeniem pozorowanym u chorych z obrzękiem płamki spowodowanym przez BRVO) [62] i CRUISE (porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wstrzyknięć ranibizumabu z wstrzyknięciem placebo u chorych z obrzękiem płamki z powodu CRVO) [63].

W badaniu BRAVO [62] 397 chorych z obrzękiem płamki wtórnym do BRVO przydzielono losowo do grupy otrzymującej co miesiąc doszkliskową iniekcję ranibizumabu w dawce 0,3 mg ($n=134$) lub 0,5 mg ($n=131$) albo do grupy otrzymującej placebo ($n=132$). Warunki udziału w badaniu spełniali chorzy z obrzękiem płamki obejmującym dołek, wtórnym do BRVO i rozpoznany w ciągu roku przed włączeniem do badania, BCVA na poziomie od 20/40 do 20/400 oraz wartością CST $\geq 250 \mu\text{m}$ (w badaniu Stratus OCT3). Kryteria wykluczenia były takie, jak w badaniu CRUISE. Wyjściowe cechy chorych należących do wszystkich trzech grup były bardzo podobne. Średnia BCVA wyniosła 20/80, średni czas od rozpoznania BRVO 3,5 miesiąca, a średnia grubość centrum płamki (central point thickness, CPT) wynosiła $520 \mu\text{m}$. Począwszy od 3 miesiąca leczenia chorych kwalifikowano do leczenia fotokoagulacją typu grid, jeśli krwotoki ustępowały na tyle, by zastosowanie lasera było bezpieczne, a także jeśli chorzy spełniali następujące warunki: ekwiwalent BCVA zapisany według Snellena $\leq 20/40$ lub średnia CST $\geq 250 \mu\text{m}$ oraz poprawa (w porównaniu z wizytą sprzed 3 miesięcy) o mniej niż 5 liter przy ocenie BCVA lub zmniejszenie średniej CST o $< 50 \mu\text{m}$. Jeśli po 3 miesiącach trwania badania nie podjęto ratującego leczenia laserem, w 4 miesiącu ponownie oceniano, czy chorzy spełniali wymienione kryteria, a jeśli nadal nie stosowano laseroterapii, kolejną ocenę spełniania kryteriów przeprowadzano w 5 miesiącu. W 6 miesiącu trwania badania oceniano pierwszorzędowny punkt końcowy, którym była średnia zmiana wyjściowej liczby liter odczytywanych przy ocenie BCVA. W grupie chorych, którym podawano ranibizumab w dawce 0,3 i 0,5 mg zmiana ta wyniosła średnio 16,6 i 18,3, a w grupie placebo 7,3 ($p < 0,0001$). Odsetek chorych mogących odczytać co

najmniej 15 liter więcej przy ocenie BCVA wyniósł w tych grupach odpowiednio 55,2, 61,1 i 28,8% ($p < 0,0001$). Odsetek chorych z BCVA (zapisany według Snellena) $\geq 20/40$ wyniósł dla poszczególnych grup odpowiednio 67,9, 64,9 i 41,7% ($p < 0,0001$). Odsetek z BCVA (zapisany według Snellena) $\leq 20/200$ wyniósł odpowiednio 1,5, 0,8 i 9,1% ($p < 0,01$). Wyniki ankiety NEI VFQ-25 (25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire) ujawniły osiągnięcie większej poprawy u chorych otrzymujących ranibizumab (w grupie chorych otrzymujących ranibizumab w dawce 0,3 i 0,5 mg oraz w grupie placebo poprawa parametrów w porównaniu z wyjściową wartością w kwestionariuszu NEI VFQ wyniosła odpowiednio 9,3, 10,4 i 5,4). W obu grupach leczonych ranibizumabem obserwowano wyraźniejsze ustąpienie obrzęku, ponieważ wartość CPT zmniejszyła się odpowiednio o 337,3 i 345,2 μm w porównaniu z 157,7 μm w grupie placebo. Po 6 miesiącach odsetek chorych z wartością CPT $\leq 250 \mu\text{m}$ wyniósł w poszczególnych grupach odpowiednio 91, 84,7 i 45,5% ($p < 0,0001$). Leczenie ratujące fotokoagulacją typu grid częściej stosowano u chorych z grupy placebo niż u chorych leczonych ranibizumabem w dawce 0,3 lub 0,5 mg (odpowiednio 54,5, 18,7 i 19,8%). W żadnym z omawianych badań nie obserwowano sygnałów świadczących o zagrożeniach wynikających ze stosowania leku.

W badaniu CRUISE [63] 392 chorych z obrzękiem płamki wtórnym do CRVO przydzielono losowo do grupy otrzymującej co miesiąc doszkliskowe iniekcje ranibizumabu w dawce 0,3 mg ($n=132$) lub 0,5 mg ($n=130$) albo do grupy otrzymującej placebo ($n=130$). Warunki uczestnictwa w badaniu spełniali chorzy z obrzękiem płamki obejmującym dołek, wtórnym do CRVO i rozpoznany w ciągu roku przed włączeniem do badania, z BCVA na poziomie od 20/40 do 20/320 oraz wartością CST $\geq 250 \mu\text{m}$ (w badaniu Stratus OCT3). Z udziału w badaniu wykluczono chorych z ostrym uszkodzeniem drogi dośrodkowej odruchu źrenicznego, chorych poddanych fotokoagulacji typu grid w ciągu ostatnich 3 miesięcy, doszkliskowej iniekcji steroidu lub inhibitora VEGF w ciągu ostatnich 3 miesięcy oraz chorych, u których w czasie między oceną przesiewową a rozpoczęciem badania nastąpiła poprawa wynosząca co najmniej 10 liter ETDRS przy ocenie BCVA. Wyjściowe cechy chorych przydzielonych do poszczególnych 3 grup badania były bardzo podobne: średni wiek wyniósł 68 lat, średnia wartość BCVA 20/100, średni czas od ustalenia rozpoznania CRVO 3,3 miesiąca, a średnia wartość CPT 685 μm . Po 6 miesiącach leczenia oceniono pierwszy punkt końcowy, którym była średnia zmiana wyjściowej liczby odczytywanych liter przy ocenie BCVA. W grupach

przyjmujących ranibizumab w dawce 0,3 i 0,5 mg wyniosła ona odpowiednio 12,7 i 14,9, a w grupie placebo 0,8 ($p < 0,0001$). Odsetek chorych, którzy zyskali co najmniej 15 liter przy ocenie BCVA wyniósł w poszczególnych grupach odpowiednio 46,2, 47,7 i 16,9% ($p < 0,0001$). Odsetek chorych z BCVA (zapisany według Snellena) $\geq 20/40$ wyniósł odpowiednio 43,9, 46,9 i 20,8% ($p < 0,0001$), a odsetek chorych z BCVA (zapisany według Snellena) $\leq 20/200$ odpowiednio 15,2, 11,5 i 27,7% ($p < 0,005$). Wyniki ankiety NEI VFQ-25 ujawniły osiągnięcie większej poprawy wśród chorych otrzymujących ranibizumab (w grupach otrzymujących lek w dawce 0,3 i 0,5 mg poprawa w stosunku do wyjściowej oceny NEI VFQ-25 wyniosła odpowiednio 7,1 i 6,2) niż wśród przyjmujących placebo (poprawa o 2,8) [64]. W grupach otrzymujących ranibizumab stwierdzono wyraźniejsze ustąpienie obrzęku płamki wyrażone zmniejszeniem wartości CPT o 433,7 i 452,3 μm odpowiednio dla dawek 0,3 i 0,5 mg w porównaniu z 167,7 μm w grupie placebo. W 6 miesiącu badania odsetek chorych z CPT $\geq 250 \mu\text{m}$ wyniósł w poszczególnych grupach odpowiednio 75,0, 76,9 i 23,1% ($p < 0,0001$). Wyniki uzyskane w tym badaniu świadczą, że 6 powtarzanych co miesiąc iniekcji ranibizumabu w dawce 0,3 lub 0,5 mg chorym z CRVO spowodowało u nich zmniejszenie obrzęku płamki i znaczną poprawę ostrości.

Po osiągnięciu pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach CRUISE i BRAVO chorych oceniano co miesiąc, a jeśli stwierdzono BCVA (zapisaną według Snellena) $\leq 20/40$ lub średnią wartość CST $\geq 250 \mu\text{m}$, podawano ranibizumab. Chorzy z grupy ranibizumabu otrzymywali przypisaną dawkę leku, a chorzy z grupy placebo dawkę 0,5 mg. U chorych z CRVO należących do grup ranibizumabu dawkowanego po 0,3 lub 0,5 mg albo do grupy placebo/0,5 mg średnia liczba podanych iniekcji wyniosła odpowiednio 3,9, 3,6 i 4,2. Odsetek chorych, u których nie wykonano ani jednej iniekcji wyniósł w poszczególnych grupach odpowiednio 7,0, 6,7 i 4,3% [65]. Po roku leczenia w grupie osób, którym podawano ranibizumab poprawa wyjściowej liczby odczytywanych liter EDTRS wyniosła 13,9 i była bardzo zbliżona do wyniku uzyskanego w 6 miesiącu terapii, co świadczy o dobrym utrzymywaniu się poziomu widzenia, jeśli lek wstrzykuje się wyłącznie chorym z nawracającym lub przetrwałym obrzękiem płamki. U chorych z grupy placebo obserwowano wyraźną poprawę, jeśli mogli otrzymać ranibizumab. W porównaniu z wartością wyjściową, po pół roku i po roku liczba odczytywanych liter zwiększyła się odpowiednio o 0,8 i 7,3. Po roku liczba odczytywanych liter przy ocenie BCVA zwiększyła się po leczeniu ranibizumabem o co najmniej 15 u 47,0% (dla dawki 0,3 mg) i 50,8% (dla dawki 0,5 mg). Wyniki

te były identyczne z osiągniętymi po pół roku leczenia. W grupie placebo liczba odczytywanych liter zwiększyła się o co najmniej 15 u 33,1% chorych w porównaniu z 16,9% odpowiednio po roku i po pół roku. Po roku BCVA (zapisaną według Snellena) na poziomie 20/40 osiągnęło 43% chorych z obu grup ranibizumabu w porównaniu z 35% chorych z grupy placebo.

U chorych z BRVO średnia liczba iniekcji w okresie obserwacji wyniosła w grupach, w których podawano ranibizumab w dawce 0,3 i 0,5 mg oraz w grupie placebo/0,5mg ranibizumabu, odpowiednio 2,9, 2,8 i 3,8, natomiast odsetek chorych, którzy nie otrzymali ani jednej iniekcji, wyniósł w poszczególnych grupach odpowiednio 17,2, 20,0 i 6,5% [66]. W 12 miesiącu leczenia w grupach, w których podawano ranibizumab, poprawa wyjściowej liczby odczytywanych liter ETDRS wyniosła 16,4 (dla dawki 0,3 mg) i 18,3 (dla dawki 0,5 mg). Wartości te były bardzo podobne do wyniku uzyskanego w 6 miesiącu terapii, co świadczy o dobrym utrzymywaniu się poprawy ostrości wzroku, jeśli lek wstrzykuje się wyłącznie chorym z nawracającym lub przetrwałym obrzękiem płamki. U chorych z grupy placebo obserwowano wyraźną poprawę, jeśli mogli otrzymać ranibizumab. W porównaniu z wartością wyjściową, po pół roku i po roku liczba odczytywanych liter zwiększyła się odpowiednio o 7,3 i 12,1. Odsetek chorych, u których liczba odczytywanych liter przy ocenie BCVA zwiększyła się po roku o co najmniej 15 w porównaniu z wartością wyjściową, wyniósł w grupach, w których podawano ranibizumab w dawce 0,3 i 0,5 mg odpowiednio o 55,2 i 61,1%, zaś w grupie placebo 43,9% w porównaniu z 28,8% po 6 miesiącach. W 12 miesiącu badania BCVA (zapisaną według Snellena) na poziomie 20/40 osiągnęło w grupach, w których podawano ranibizumab 0,3 i 0,5 mg odpowiednio 67,9 i 64,4% chorych w porównaniu z 56,8% chorych z grupy placebo/0,5 mg ranibizumabu. U uczestników badań CRUISE i BRAVO przydzielonych losowo do grupy placebo obserwowano zatem wyraźną poprawę widzenia, jeśli w miarę potrzeby mogli otrzymać ranibizumab. Po roku ich ostrość wzroku nie była jednak równie dobra, jak u chorych z grup ranibizumabu. Nasuwa się więc pytanie, czy opóźnienie leczenia niekorzystnie wpływa na ostrość wzroku.

Leczenie ranibizumabem stosowane w badaniach BRAVO i CRUISE przedłużono o kolejny rok w badaniu otwartym, oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego podawania leku [67]. Uzyskane wyniki ujawniły, że u chorych, którzy uczestniczyli w badaniu przez rok, średnia liczba iniekcji (z wyjątkiem podanej w 12 miesiącu) wyniosła w grupach placebo/0,5 mg ranibizumabu, 0,3/0,5 mg i 0,5 mg odpowiednio 2,0, 2,4

i 2,1 (dla BRVO) oraz 2,9, 3,8 i 3,5 (dla CRVO). Częstość występowania poważnych działań niepożądanych ze strony narządu wzroku oraz układowych działań niepożądanych w następstwie zahamowania VEGF wyniosła w badanych grupach chorych odpowiednio 2-9% i 1-6%. W 12 miesiącu badania zmiana wyjściowej oceny liczby liter odczytywanych przy ocenie BCVA przez chorych z BRVO wyniosła średnio 0,9 (grupa placebo/0,5 mg ranibizumabu), -2,3 (grupa 0,3/0,5 mg) i -0,7 (grupa 0,5 mg). W 12 miesiącu badania średnia zmiana wyjściowej wartości BCVA u chorych z CRVO wyniosła w tych grupach odpowiednio -4,2, -5,2 i -4,1. Autorzy badania uznali długotrwale leczenie ranibizumabem za bezpieczne, nie obserwowali bowiem nowych działań niepożądanych, a częstość występowania układowych działań niepożądanych była podobna do opisywanej w poprzednich badaniach z użyciem ranibizumabu. Skrócenie czasu obserwacji oraz rzadsze podawanie ranibizumabu w drugim roku leczenia wynikało z pogorszenia widzenia chorych z CRVO. Natomiast u chorych z BRVO widzenie utrzymywało się na stabilnym poziomie. Uzyskane wyniki sugerują, że w drugim roku leczenia ranibizumabem z powodu RVO czas obserwacji i liczbę wstrzyknięć leku należy dostosowywać do poszczególnych chorych, a chorzy z CRVO mogą wymagać wizyt kontrolnych częstszych niż co 3 miesiące.

Ponadto analizy wyników uzyskanych w podgrupach uczestników badań BRAVO i CRUISE [68-71] ogólnie potwierdziły uzyskiwanie lepszych rezultatów u chorych z BRVO lub CRVO, którzy wyjściowo byli młodszy i cechowali się mniejszą ostrością wzroku oraz większą grubością siatkówki. Wśród chorych z BRVO wyniki były lepsze, jeśli czas od ustalenia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia był krótszy niż 3 miesiące. W grupie chorych z CRVO uzyskano podobne wyniki niezależnie od czasu rozpoczęcia leczenia. U chorych z BRVO, w leczeniu których można było wykorzystać mniej metod, takich jak zabiegi laserowe i inne postępowanie zastosowane wcześniej, postać BRVO była prawdopodobnie łagodniejsza i wymagali oni mniej intensywnego leczenia. U chorych młodszych uzyskiwano wyniki lepsze niż u starszych. Przebieg choroby w CRVO był mniej przewidywalny niż przebieg BRVO, dlatego należało ich częściej oceniać w trakcie obserwacji [72].

Bewacyzumab

Bewacyzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym o działaniu ukierunkowanym przeciw VEGF. Przeprowadzono kilka retrospektywnych lub prospektywnych badań oceniających przydatność bewacyzumabu u chorych z RVO. We

wszystkich stwierdzono poprawę VA oraz wyników OCT, ale również krótkotrwałą skuteczność leczenia i dużą częstość nawrotów choroby. Dawkowanie leku wahało się od 1 do 2,5 mg, uzyskiwano jednak podobne rezultaty [73-82]. Podczas Pan-American Collaborative Retina Study doszklistkowe iniekcje bewacyzumabu w dawkach do 2,5 mg skuteczniej poprawiały VA i zmniejszały obrzęk plamki po 6 miesiącach terapii niż wstrzyknięcia w dawce 1,25 mg, w badaniu tym nie utworzono jednak grupy kontrolnej [79]. Nie obserwowano natomiast znamienych statystycznie różnic między dawkami leku a wynikami uzyskanymi po 2 latach terapii [83]. Ach i wsp. [84] stwierdzili, że chorzy z CRVO, którym leczenie przyniosło korzyść, byli znamienne młodszy, a centralna siatkówka była u nich wyjściowo cieńsza. W grupie chorych z BRVO nie wyłoniono czynników pozwalających przewidzieć skuteczność leczenia bewacyzumabem. Axer-Siegel i wsp. [85] niedawno przeanalizowali retrospektywnie wyniki leczenia 35 oczu z obrzękiem plamki w następstwie CRVO. Bewacyzumab wstrzykiwano doszklistkowo w 3-4 dawkach nasycających (po 1,25 mg), po czym zabiegi te powtarzano w razie potrzeby w trakcie półrocznej obserwacji. Stwierdzono dodatnią korelację między poprawą ostrości wzroku a zmniejszeniem centralnej grubości plamki oraz poprawę ostrości wzroku, zwłaszcza u chorych z prawidłową wyjściową wartością VA. W prospektywnym badaniu Daien i wsp. [86] oceniali po roku wyniki i czynniki pozwalające przewidzieć zmiany VA po leczeniu bewacyzumabem z powodu CRVO. Uznali, że wczesne zastosowanie iniekcji bewacyzumabu u młodych chorych z w miarę zachowaną VA znacząco poprawia VA. Chorzy z niedokrwiennym CRVO lub małą wyjściową wartością VA nie odpowiadają na takie leczenie.

Epstein i wsp. [87] przeprowadzili ostatnio prospektywne badanie z podwójnie ślepą próbą, w którym uczestniczyło 60 chorych z obrzękiem plamki w następstwie CRVO. Przydzielono ich losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej doszklistkowe iniekcje bewacyzumabu lub do grupy iniekcji placebo co 6 tygodni przez pół roku. W porównaniu z grupą placebo leczenie spowodowało znamienne poprawę VA i zmniejszenie obrzęku plamki.

W przeprowadzonym za pośrednictwem internetu badaniu International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey zgromadzono informacje o działaniach niepożądanych bewacyzumabu, zgłoszone przez lekarzy z całego świata [22]. Częstość występowania wszystkich działań niepożądanych ze strony narządu wzroku i układowych była mniejsza niż 0,21%, a uwzględniono wśród nich otarcie nabłonka rogówki, uszkodzenie soczewki, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki,



stan zapalny lub zapalenie błony naczyniowej, progresję zaćmy, nagłe pogorszenie widzenia, niedrożność tętnicy środkowej siatkówki, krwotok podsiatkówkowy, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, przemijający atak niedokrwienny, zdarzenia mózgowo-naczyniowe i zgony. Fung i wsp. [88] uznali, że wśród zgłaszanych przez chorych działań obserwowanych po doszkliskowym podaniu bewacyzumabu nie wykazano zwiększenia częstości miejscowych ani układowych zdarzeń związanych z samym lekiem, dlatego przedstawione wczesne wyniki sugerują, że podawanie bewacyzumabu do ciała szklistego jest bezpieczne. Campbell i wsp. [89] przeprowadzili badanie kliniczno-kontrolne, w trakcie którego oceniali ryzyko wystąpienia układowych działań niepożądanych po doszkliskowych iniekcjach inhibitorów VEGF. Wykazali, że podawane tą drogą bewacyzumab ani ranibizumab nie zwiększają znacząco ryzyka wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego, zastoinowej niewydolności serca ani żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

W przeprowadzonym ostatnio badaniu [90] oceniającym częstość występowania poważnych działań niepożądanych wywołanych iniekcjami bewacyzumabu i ranibizumabu wykazano, że po każdym podaniu bewacyzumabu prawdopodobieństwo rozwoju zapalenia wewnątrzgałkowego o ciężkim przebiegu było 12-krotnie większe niż po podaniu ranibizumabu (OR=11,71, 95% przedział ufności [PU] 1,5-93). Ostre zapalenie wewnątrzgałkowe po wstrzyknięciu ranibizumabu obserwowano tylko u jednego chorego, ale przebiegało ono łagodnie i nie spowodowało utraty widzenia. Poza tym nie odnotowano poważnych powikłań ze strony narządu wzroku. Wśród chorych leczonych bewacyzumabem stwierdzono też skłonność do zwiększenia ryzyka wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, choć przedział ufności był szeroki (OR=4,26, 95% PU 0,44-41). Podsumowując, autorzy uznali, że doszkliskowe podawanie bewacyzumabu poza wskazaniami rejestracyjnymi nadal znacząco zagraża bezpieczeństwu leczenia. Chorych przyjmujących bewacyzumab należy uprzedzić o zwiększonym ryzyku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Leung i wsp. [91] przedstawili trzy przypadki spośród 200 chorych z CRVO, u których w kilka tygodni po doszkliskowym podaniu bewacyzumabu wystąpił zawał płamki żółtej. Zdaniem autorów takiego powikłania nie opisywano w naturalnym przebiegu choroby, a jego wystąpienie pogarsza wyniki leczenia dotyczące widzenia. W sierpniu 2012 r. autorzy badania Inhibition of VEGF in Age-related Choroidal Neovascularization (IVAN) opisali w liście stan bezpieczeństwa takiego leczenia, a podjęte

działania nie ujawniły różnic między lekami w powodowaniu zakrzepów tętnicznych. W grupie otrzymującej bewacyzumab obserwowano jednak nieznacznie częstsze występowanie innych poważnych działań niepożądanych [92]. Skojarzenie danych (pochodzących z badań Comparison of Age-related Macular degeneration Treatments Trials [CATT] i IVAN), mówiących o liczbach chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno układowe działanie niepożądane, nie ujawniło częstszego wywoływania takich zdarzeń przez bewacyzumab w porównaniu z ranibizumabem. Zwiększenie ryzyka wystąpienia takich zdarzeń było podobne do opisywanego wcześniej i cechowało się znamiennością statystyczną [93].

Kaiser zauważył pojawienie się informacji o coraz częstszym występowaniu poważnych układowych działań niepożądanych leczenia bewacyzumabem w porównaniu z obserwowanymi w następstwie leczenia ranibizumabem. Prawdopodobnie można to tłumaczyć znamienne wyższym zmniejszeniem stężeń VEGF w surowicy powodowanym przez bewacyzumab. Na rynku bewacyzumab nie jest dostępny w postaci przeznaczonej do iniekcji doszkliskowych, co budzi obawy przed pojawieniem się problemów stwarzanych przez łączenie preparatów. Zagadnienie to było przedmiotem dyskusji podczas Retina Day w trakcie dorocznego kongresu American Academy of Ophthalmology, który odbył się 11 listopada 2012 r. w Chicago [94].

Zachowanie widzenia w chorych oczach wymaga stosowania doszkliskowych iniekcji inhibitorów VEGF na całym świecie, regularnego i długotrwałego, co jednak zwróciło uwagę na problem tolerancji i tachyfilaksji [95]. W 2007 r. opublikowano dwa doniesienia sugerujące możliwość wystąpienia tachyfilaksji i tolerancji w następstwie przewlekłego leczenia ranibizumabem [96] i bewacyzumabem [97]. Binder [95] zaleca następujące postępowanie, mające na celu zapobieganie takim powikłaniom: 1) zwiększanie dawkowania leku lub skracanie odstępów między podaniem kolejnych dawek po wystąpieniu tolerancji, 2) przerywanie leczenia po wystąpieniu tachyfilaksji, 3) stosowanie leków skojarzonych o różnych mechanizmach działania lub 4) zmianę leku na podobny o innych właściwościach (bewacyzumab i ranibizumab różnią się wielkością cząsteczki, powinowactwem i wchłanianiem).

Pegaptanib sodu

Pegaptanib sodu jest wybiórczym lekiem o działaniu ukierunkowanym przeciw VEGF, którego przydatności u chorych z RVO nie poznano jeszcze dokładnie. W pilotażowym badaniu Benneta [98] leczenie pegaptanibem sodu (preparatem Macugen) przyczyniło się do zmniejszenia

grubości płamki i poprawy VA oraz przepływu przez siatkówkę. Uczestniczyło w nim jednak zaledwie 7 chorych, obserwacja trwała tylko pół roku i nie utworzono grupy kontrolnej. Wroblewski i wsp. [32] przeprowadzili badanie z udziałem chorych z BRVO, których przydzielili losowo w stosunku 3:1 do grupy otrzymującej doszkliskowe iniekcje pegatanibu w dawce 0,3 lub do grupy otrzymującej go w dawce 1 mg wyjściowo, a następnie w 6 i 12 tygodniu, po czym – w zależności od decyzji lekarza prowadzącego – iniekcje powtarzano co 6 tygodni do 48 tygodni. W trakcie 54-tygodniowej obserwacji stwierdzono poprawę VA i zmniejszenie grubości płamki. Zdaniem autorów doszkliskowe podawanie pegatanibu jest obiecującą metodą leczenia chorych z obrzękiem płamki wtórnym do BRVO.

VEGF Trap

VEGF Trap jest kolejnym nowym lekiem o działaniu ukierunkowanym przeciw VEGF, zwanym afliberceptem (Eylea, Regeneron). Jest niewielkim, w pełni ludzkim rozpuszczalnym receptorem VEGF, wiążącym wolne cząsteczki VEGF [99]. Aflibercept zarejestrowano do leczenia chorych z obrzękiem płamki wtórnym do CRVO we wrześniu 2012 r. Preparat typu VEGF Trap-Eye jest obecnie oceniany w dwóch badaniach klinicznych III fazy prowadzonych z udziałem chorych z CRVO (badania GALILEO i COPERNICUS), podczas których przez pół roku wstrzykuje się lek lub placebo. COPERNICUS jest wieloośrodkowym randomizowanym prospektywnym badaniem III fazy z grupą kontrolną [100,101], w którym ocenia się skuteczność i bezpieczeństwo leku w 189 oczu z obrzękiem płamki wtórnym do CRVO. Uczestników przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grupy otrzymującej co miesiąc przez pół roku VEGF Trap-Eye w dawce 2 mg lub placebo. W 24 tygodniu leczenia 56,1% oczu leczonych VEGF Trap-Eye zyskało możliwość odczytania o co najmniej 15 liter więcej w porównaniu z badaniem wyjściowym, a w grupie placebo takich oczu było 12,3% ($p < 0,001$). Oczy leczone VEGF Trap-Eye zyskały średnio 17,3 litery w porównaniu z oczami otrzymującymi placebo, które straciły zdolność odczytywania 4,0 liter ($p < 0,001$). W oczach leczonych VEGF Trap-Eye centralna grubość siatkówki zmniejszyła się o 457,2 μm w porównaniu z 144,8 μm w oczach otrzymujących placebo ($p < 0,001$). Progresa do zmian neowaskularnych nastąpiła u 0 i 5 (6,8%) chorych przyjmujących odpowiednio VEGF Trap-Eye i placebo ($p = 0,006$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były krwotok spojówkowy, obniżenie ostrości wzroku oraz ból oka. Poważne działania niepożądane ze strony narządu wzroku zgłosiło 3,5% chorych leczonych VEGF Trap-Eye i 13,5% chorych otrzymujących placebo. Poważne

układowe działania niepożądane były podobnie częste w obu grupach. Zdaniem autorów podawanie raz w miesiącu przez 24 tygodnie doszkliskowych iniekcji VEGF Trap-Eye w dawce 2 mg chorym z obrzękiem płamki w następstwie CRVO poprawia VA i zmniejsza centralną grubość siatkówki, zapobiega też progresji zmian powodowanych przez neowaskularyzację, a przy tym rzadko wywołuje działania niepożądane ze strony narządu wzroku.

Korobelnik przedstawił wyniki badania w imieniu badaczy projektu GALILEO na dorocznym kongresie American Academy of Ophthalmology [102]. Jest to badanie z podwójnie ślepą próbą prowadzone w 62 ośrodkach w Europie i Azji. Uczestniczącymi w nim 177 chorych przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grupy otrzymującej aflibercept w dawce 2 mg lub placebo co 4 tygodnie przez 24 tygodnie.

Między 24 a 52 tygodniem chorych poddawano comiesięcznym badaniom kontrolnym, ale aflibercept stosowano jedynie w razie potrzeby, natomiast placebo regularnie co 4 tygodnie. Między 52 a 76 tygodniem przerwę między badaniami kontrolnymi wydłużono do 8 tygodni, a chorzy z grupy kontrolnej mogli rozpocząć leczenie afliberceptem. Niemal 75% oczu z grupy placebo i 85% oczu leczonych afliberceptem ukończyło 76-tygodniową obserwację.

W trakcie pierwszych 24 tygodni trwania badania GALILEO comiesięczne iniekcje afliberceptu przyczyniły się do szybkiej i trwałej poprawy BCVA. U większości chorych utrzymywała się ona do 52 tygodnia badania, ale u niektórych nastąpiło pogorszenie między 52 a 76 tygodniem. Wyniki przeprowadzonych w grupie afliberceptu analiz centralnej grubości siatkówki i odsetka oczu, w których nie stwierdzano płynu w obrębie siatkówki, wykazywały podobną zależność w czasie.

Po spełnieniu warunków pozwalających na leczenie afliberceptem w oczach chorych z grupy placebo nastąpiła poprawa widzenia i zmniejszenie centralnej grubości siatkówki. Wyniki uzyskane po 76 tygodniach okazały się jednak lepsze w grupie, otrzymującej aflibercept od początku badania. Rezultaty te świadczą, że doszkliskowe wstrzyknięcia afliberceptu wyraźnie poprawiają VA w nieleczonych dotąd oczach z obrzękiem płamki wtórnym do CRVO. Konieczne jest jednak wczesne rozpoczęcie leczenia i staranne monitorowanie chorych. Uzyskane w badaniach GALILEO i COPERNICUS wyniki leczenia chorych z CRVO są zachęcające.

Wydaje się, że u wielu chorych z RVO problem może stwarzać długotrwałe wytwarzanie VEGF. Agresywne farmakologiczne zahamowanie VEGF może mieć kluczowe znaczenie dla zmniejszenia liczby iniekcji doszkliskowych.

Trzeba mieć nadzieję, że w miarę zdobywania doświadczenia w leczeniu ukierunkowanym przeciw VEGF oraz innych działaniach wykorzystywanych w leczeniu BRVO i CRVO będzie można opracować schematy postępowania zmierzającego do szybkiego zmniejszenia obrzęku płamki i przywrócenia prawidłowego widzenia [103].

Leczenie skojarzone

Schaal i wsp. [97] oraz autorzy innych doniesień zasugerowali słuszość wykorzystywania leczenia kojarzonego leki o różnych mechanizmach działania.

Podanie bewacyzumabu z następową panfotokoagulacją i fotokoagulacją płamki

W pilotażowym badaniu przeprowadzonym w 9 oczu z obrzękiem płamki w następstwie CRVO oceniano długotrwały wpływ wczesnego doszkliskowego wstrzyknięcia bewacyzumabu w dawce 2,5 mg (0,1 ml) poprzedzającego o 3 tygodnie panfotokoagulację i fotokoagulację płamki typu grid [106]. Udowodniono korzystny wpływ takiego postępowania na widzenie i strukturę siatkówki. Eliminowało ono również konieczność powtarzania iniekcji. Wyniki te wymagają jednak potwierdzenia w dużym randomizowanym badaniu.

Bewacyzumab i octan triamcynolonu

W celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii doszkliskowymi iniekcjami bewacyzumabu ze skutecznością i bezpieczeństwem skojarzonego leczenia bewacyzumabem i octanem triamcynolonu w przypadku obrzęku płamki wtórnego do CRVO przeprowadzono prospektywne randomizowane badanie u 75 kolejnych chorych pochodzących z Chin [107]. W grupie I znalazło się 36 chorych otrzymujących doszkliskowo bewacyzumab (w dawce 1,25 mg/0,05 ml), a w grupie II 39 chorych, u których leczenie to połączono z podaniem octanu triamcynolonu (w dawce 1,25 mg/0,05 ml). Zdaniem autorów doszkliskowe podawanie bewacyzumabu wyłącznie lub w skojarzeniu z octanem triamcynolonu wywierało krótkotrwały korzystny wpływ u uczestników badania, a między grupami nie obserwowano znamiennej różnicy.

Bewacyzumab i doszkliskowy implant deksametazonu

W poszukiwaniu synergii działania doszkliskowego implantu deksametazonu w dawce 0,7 mg (Ozurdex, Allergan, Inc.) i bewacyzumabu (Avastin, Genentech, Inc.), pozwalającej na dalszą poprawę VA, uzyskiwanie trwałych

korzyści i zmniejszenia grubości płamki w porównaniu z działaniem monoterapii bewacyzumabem, przeprowadzono prospektywne badanie serii przypadków chorych. Monitorowano w nim zmiany VA i grubości płamki u chorych z RVO, którym podawano doszkliskowo bewacyzumab, a po 2 tygodniach implant deksametazonu [108]. Badanie przeprowadzono w 34 oczu 33 chorych z obrzękiem płamki w następstwie RVO. W trakcie półrocznej obserwacji co miesiąc przeprowadzano badania kontrolne, a jeśli stwierdzono nawrót obrzęku płamki, ponownie podawano bewacyzumab. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas upływający do ponownego wstrzyknięcia leku, oceniany na podstawie obrazu OCT i kryteriów dotyczących widzenia. Wśród uczestników badania 35% leczono z powodu CRVO, a 65% z powodu BRVO. Przed upływem pół roku 82% chorych (28 spośród 34) wymagało co najmniej raz ponownego podania bewacyzumabu, natomiast pozostałych 18% (6 spośród 34) nie wymagało iniekcji. Poprawa widzenia nastąpiła u 97% chorych a średnia wartość VA poprawiła się z 11 liter wyjściowo do maksymalnie 25 liter w trakcie trwania badania. Na obrazach OCT uwidoczniono zmniejszenie grubości płamki po zastosowaniu leczenia skojarzonego, utrzymujące się przez około 126 dni od pierwszego podania bewacyzumabu. Wartość IOP wyniosła co najmniej 23 mm Hg u 18% chorych (6 spośród 34), przy czym u 5 z nich do jej obniżenia wystarczyło podanie kropli, natomiast jeden chory wymagał dodatkowo wykonania selektywnej trabekuloplastyki laserowej. W porównaniu z monoterapią bewacyzumabem leczenie skojarzone okazało się skuteczniejsze i trwalsze. Oba leki synergistycznie poprawiają VA i wydłużają przerwy między kolejnymi wstrzyknięciami bewacyzumabu. Skojarzone leczenie inhibitorem VEGF i implantem deksametazonu może być zatem cenną metodą postępowania u chorych z RVO.

Podsumowanie

Leczenie zachowawcze osób dotkniętych chorobami siatkówki niemal zdominowało praktykę kliniczną i przyczyniło się do udoskonalenia postępowania. Przyjęto wspólne stanowisko, zgodnie z którym uzyskane w niedawnych badaniach klinicznych wyniki doszkliskowych wstrzyknięć leków są zachęcające i może to być dodatkowa opcja terapeutyczna [109-120]. Cechuje ją jednak ograniczona skuteczność, konieczność powtarzania wstrzyknięć oraz efekt odbicia w odniesieniu do obrzęku płamki, poza tym nie wszyscy chorzy odpowiadają na takie

leczenie. Nie wyjaśniono dotychczas wieku zagadnień, takich jak właściwy momentu rozpoczęcia i zakończenia wstrzyknięć, ich liczba, późna skuteczność i bezpieczeństwo, działania niepożądane ze strony narządu wzroku i układowe. Możliwości doszkliskowego podawania leków chorym z RVO wydają się jednak ekscytujące.

The article "Therapeutic potential of intravitreal pharmacotherapy in retinal vein occlusion" by Marianne L. Shahsuvaryan is based on a study first reported in the *Int J Ophthalmol* 2012;5(6):759-770, doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2012.06.20, we used with permission from IJO Press Co., Limited. www.ijo.cn. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Shahid H, Hossain P, Amoaku WM. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *Br J Ophthalmol* 2006;90(5):627-639
- Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117:429-441
- Michel J. Ueber die anatomischen ursachen von veraenderungen des augenhintergrundes bei einigen allgemeinerkrankungen. *Dtsch Arch Klin Med* 1878;22:339-345
- Sperduto RD, Hiller R, Chew E. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998;105(5):765-771
- Koizumi H, Ferrara DC, Bruc C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol* 2007;144(6):858-863
- The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch J Ophthalmol* 1996;114(5):545-554
- Lang GE, Spraul CW. Risk factors for retinal vein occlusive diseases. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997;211(4):217-226
- Shahsuvaryan ML, Melkonyan AK. Central retinal vein occlusion risk profile: a case-control study. *Eur J Ophthalmol* 2003;13(5):445-452
- Arakawa S, Yasuda M, Nagata M, Ninomiya T, Hirakawa Y, Doi Y, Kiyohara Y, Ishibashi T. Nine-year incidence and risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5905-5909
- Nyberg P, Dahlback B, Garcia de Frutos P. The SHBG-like region of protein S is crucial for factor V-dependent APC-cofactor function. *FEBS Letters* 1998;433(1-2):28-32
- Gottlieb JL, Blice JP, Mestichelli B, Konkle BA, Benson WE. Activated protein C resistance, factor V Leiden, and central retinal vein occlusion in young adults. *Arch Ophthalmol* 1998;116(5):577-579
- Williamson TH, Rumley A, Lowe GD. Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study. *Br J Ophthalmol* 1996;80(3):203-208
- Larsson J, Olafsdottir E, Bauer B. Activated protein C resistance in young adults with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1996;80(3):200-202
- Sodi A, Giambene B, Marcucci R, Sofi F, Fedi S, Abbate R, Prisco D, Menchini U. Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with ischemic central retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31(4):724-729
- Imasawa M, Iijima H. Multiple retinal vein occlusions in essential thrombocythemia. *Am J Ophthalmol* 2002;133(1):152-155
- Al-Abdulla NA, Thompson JT, La Borwit SE. Simultaneous bilateral central retinal vein occlusion associated with anticardiolipin antibodies in leukemia. *Am J Ophthalmol* 2001;132(2):266-268
- Lip PL, Blann AD, Jones AF, Lip GY. Abnormalities in haemorrhological factors and lipoprotein (a) in retinal vascular occlusion: implications for increased vascular risk. *Eye (Lond)* 1998;12(Pt 2):245-251
- Fegan CD. Central retinal vein occlusion and thrombophilia. *Eye (Lond)* 2002;16(1):98-106
- Brown BA, Marx JL, Ward TP, Hollifield RD, Dick JS, Brozetti JJ, Howard RS, Thach AB. Homocysteine: a risk factor for retinal venous occlusive disease. *Ophthalmology* 2002;109(2):287-290
- Marcucci R, Bertini L, Giusti B, Brunelli T, Fedi S, Cellai AP, Poli D, Pepe G, Abbate R, Prisco D. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2001;86(3):772-776
- Boyd S, Owens D, Gin T, Bunce K, Sherafat H, Perry D, Hykin PG. Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2001;85(11):1313-1315
- Kadayifcilar S, Ozatli D, Ozcebe O, Sener EC. Is activated factor VII associated with retinal vein occlusion? *Br J Ophthalmol* 2001;85(10):1174-1178
- Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24(5):676-698
- Jonas JB, Spandau UH, Schlictenbrede F. Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab. *Eye (Lond)* 2008;22(4):590-591
- Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 2004;24(5):699-705
- Cheung CS, Wong AW, Lui A, Kertes PJ, Devenyi RG, Lam WC. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012;119(8):1609-1614
- Simunovic MP, Rush RB, Hunyor AP, Chang AA. Endophthalmitis following intravitreal injection endophthalmitis following cataract surgery: clinical features, causative organisms and post-treatment outcomes. *Br J Ophthalmol* 2012;96(6):862-866
- Irigoyen C, Ziahosseini K, Morphis G. Endophthalmitis following intravitreal injections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(4):499-505
- Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1344-1349
- Slakter JS. Intravitreal Injection Survey. *Retinal Physician* July 2006
- Jain S, Hurst JR, Thompson JR, Eke T. UK national survey of current practice and experience of intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye (Lond)* 2008;23(5):1164-1167
- Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149(1):147-154
- Murakami T, Takagi H, Kita M, Nishiwaki H, Miyamoto K, Hashi H, Watanabe D, Yoshimura N. Intravitreal tissue plasminogen activator to treat macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006;142(2):318-320
- Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):560-562
- Jonas JB. Concentration of intravitreally injected triamcinolone acetonide in aqueous humor. *Br J Ophthalmol* 2002;86(9):1066
- Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *J Glaucoma* 2001;10(4):284-287
- Ladjimi A, Zeghidi H, Ben Yahia S, Zaouali S, Jenzi S, Messaoud R, Attia S, Khairallah M. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for the treatment of macular edema. *J Fr Ophthalmol* 2005;28(7):749-757
- Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res* 2006;38(4):218-245
- Gunnlaugsdottir E, Oehman DO, Gunnarsdottir SG, Stefansson E. Macular oedema and intravitreal triamcinolone injections. *Laeknabladid* 2006;92(12):847-857
- Jonas JB, Akkoyun I, Kamppeter B, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(6):751-758

- 41 Ip M, Kahana A, Altaweel M. Treatment of central retinal vein occlusion with triamcinolone acetonide: an optical coherence tomography study. *Semin Ophthalmol* 2003;18(2):67-73
- 42 Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127(9):1101-1114
- 43 Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the standard care vs corticosteroid for retinal vein occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127(9):1115-1128
- 44 Avitabile T, Longo A, Reibaldi M. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4):695-702
- 45 Cekić O, Chang S, Tseng J, Barile GR, Del Priore LV, Weissman H, Schiff WM, Ober MD. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25(7):851-855
- 46 Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischaemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):876-883
- 47 Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):419-425
- 48 Gregori NZ, Rozenfeld PJ, Puliafito CA, Flynn HW Jr, Lee JE, Mavroufides EC, Smiddy WE, Murray TG, Berrocal AM, Scott IU, Gregori G. One-year safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for the management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina* 2006;26(8):889-895
- 49 Srinivasan S, Prasad S. Conjunctival necrosis following intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Cornea* 2005;24(8):1027-1028
- 50 Lattanzio R, Ramoni A, Scott F, Introini U. Macular hole and intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(3):451-453
- 51 Jonas JB, Kreissig I, Spasduu UH, Harder B. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):579-580
- 52 Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117(6):1134-1146
- 53 Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, Kuppermann BD, Wong TY, Mitchell P, Whitcup SM, Kowalski JW. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology* 2012;119(6):1190-1198
- 54 London NJ, Chiang A, Haller JA. The dexamethasone drug delivery system: indications and evidence. *Adv Ther* 2011;28(5):351-366
- 55 Chan A, Leung LS, Blumenkranz MS. Critical appraisal of the clinical utility of the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of macular edema related to branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1043-1049
- 56 Reibaldi M, Russo A, Zagari M, Toro M, Grande De V, Cifalinò V, Rametta S, Faro S, Longo A. Resolution of persistent cystoid macular edema due to central retinal vein occlusion in a vitrectomized eye following intravitreal implant of dexamethasone 0.7mg. *Case Report Ophthalmol* 2012;3(1):30-34
- 57 Kiss S. Moving Beyond Laser in Treatment of DME, BRVO. *Retina Today* Aug. 2012
- 58 Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, Nasir M, Sec R, Norton T, Sanchez A, Risard S, Avery RL. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2008;115(10):e47-e54
- 59 Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Klein R. Prospective study of ranibizumab as a treatment of decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):298-306
- 60 Rouvas A, Petrou P, Vergados I, Pectasides D, Liarakos V, Mitsopoulou M, Ladas I. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for treatment of central retinal vein occlusion: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(12):1609-1616
- 61 Pieramici D. Intravitreal ranibizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Retina Today* 2009;4:44-46
- 62 Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG, BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-1112
- 63 Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1124-1133
- 64 Varma R, Bressler NM, Suñer I, Lee P, Dolan CM, Ward J, Colman S, Rubio RG; BRAVO and CRUISE Study Groups. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: results from the BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* 2012;119(10):2108-2118
- 65 Campochiaro PA, Brown DM, Awl CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(10):2041-2049
- 66 Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adams AP, Rubio RG, Murahashi WY. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(8):1594-602
- 67 Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119(4):802-809
- 68 Ho AC. Subgroup analyses of month 12 visual acuity outcomes in the BRAVO study. Paper presented at: Retina Society Annual Meeting; September 23-26, 2010; San Francisco, CA.
- 69 Marcus DM. Subgroup analyses of month 12 visual acuity outcomes in the CRUISE study. Paper presented at: Retina Society Annual Meeting; September 23-26, 2010; San Francisco.
- 70 Campochiaro PA. Long-term outcomes using ranibizumab for treatment of branch retinal vein occlusion. Paper presented at: American Academy of Ophthalmology Retina Subspecialty Day; October 15-16, 2010, Chicago.
- 71 R. Singh R. Long-term outcomes using ranibizumab for treatment of central retinal vein occlusion. Paper presented at: American Academy of Ophthalmology Retina Subspecialty Day; October 15-16, 2010, Chicago.
- 72 Fung AE. Influence of Baseline Characteristics and Dosing on Outcomes of Anti-VEGF Therapy for Retinal Vein Occlusions. *Retina Today* June 2011
- 73 Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi 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(3):279-284
- 74 Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and retinal vein occlusions. IBeVo study. *Retina* 2007;27(2):141-149
- 75 Fish GE. Intravitreal bevacizumab in the treatment of macular edema from branch retinal vein occlusion and hemisphere retinal vein occlusion (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:276-300
- 76 Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27(4):419-425
- 77 Badalá F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(3):234-238

- 78 Wu L, Arevalo JF, Roca JA, Maia M, Berrocal MH, Rodriguez FJ, Evans T, Costa RA, Cardillo J. Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group at 6 months of follow-up. *Retina* 2008;28(2):212-219
- 79 Chung EJ, Hong YT, Lee SC, Kwon OW, Koh HJ. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(9):1241-1247
- 80 Ahmadi AA, Chou JY, Banashkevich A, Ma PE, Maberley DA. The effects of intravitreal bevacizumab on patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol* 2009;44:154-159
- 81 Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, Polak K, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2009;93:452-456
- 82 Kondo M, Kondo N, Ito Y, Achi S, Kikuchi M, Yasuma TR, Ota I, Miyake K, Terasaki H. Intravitreal injection of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Results after 12 months and multiple regression analysis. *Retina* 2000;29(9):1242-1248
- 83 Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Maia M, Roca JA, Morales-Cantón V, Alezzandrini AA, Díaz-Llopis MJ. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: results from the Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group at 24 months. *Retina* 2009;29(10):1396-1403
- 84 Ach T, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(2):155-159
- 85 Axer-Siegel R, Dotan A, Mimouni K, Bor E, Weinberger D, Bourla DH. Intravitreal bevacizumab treatment for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 2012;37(9):818-822
- 86 Daen V, Navarre S, Fesler P, Vergely L, Villain M, Schneider C. Visual acuity outcome and predictive factors after bevacizumab for central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(6):1013-1018
- 87 Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology* 2012;119(6):1184-1189
- 88 Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1344-1349
- 89 Campbell RJ, Gill SS, E Bronskill SE, Paterson JM, Whitehead M, Bell CM. Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: nested case-control study. *BMJ* 2012;345:e4203
- 90 Sharma S, Johnson D, Abouammoh M, Hollands S, Brissette A. Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections. *Can J Ophthalmol* 2012;47(3):275-279
- 91 Leung LS, Silva RA, Blumenkranz MS, Flynn HW Jr, Sanislo SR. Macular infarction following intravitreal bevacizumab for treatment of central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2012;43:e73-79
- 92 IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. Ranibizumab *versus* bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119(7):1399-1411
- 93 Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-1398
- 94 *Ophthalmology Times Staff Reports*. Interpretation of neovascular AMD anti-VEGF data varies. Nov 11, 2012
- 95 Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol* 2012;96:1-2
- 96 Keane PA, Liakopoulos S, Onhchin SC, Heussen FM, Msutta S, Chang KT, Walsh AC, Sadda SR. Quantitative subanalysis of optical coherence tomography after treatment with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):3115-3120
- 97 Schaal S, Kaplan HJ, Tetzl TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology* 2008;115(12):2199-2205
- 98 Bennet MD. Pegaptanib for the treatment of ischemic retinopathy in patients with diabetes and retinal vascular occlusive disorders. *Retina Today* 2009;4:63-66
- 99 Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. *Eye (Lond)* 2008;22(10):1330-1336
- 100 Boyer DM. Anti-VEGF therapy for CRVO: COPERNICUS study. Paper presented at: Angiogenesis, Exudation and Degeneration 2011; February 12, 2011; Miami, FL
- 101 Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vittori R, Berliner AJ, Groetzbach G, Zeitz O, Sandbrink R, Zhu X, Beckmann K, Haller JA. Vascular endothelial growth factor trap-fye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012;119(5):1024-1032
- 102 *Ophthalmology Times Staff Reports*. GALILEO: Aflibercept provides marked improvement in visual acuity in results from follow-up to 76 weeks. Nov 13, 2012
- 103 Campochiaro Pa. Anti-VEGF treatment for RVO: clinical experience. *Retina Today* June 2011
- 104 Michels S. Tachyphylaxie bei intravitrealer anti-VEGF Therapie? 5th Swiss. *Retina* 2009
- 105 Spaide RF. Rationale for combination therapy in age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29(6 Suppl):S5-7
- 106 Shah NJ, Shah UN. Long-term effect of early intervention with single intravitreal injection of bevacizumab followed by panretinal and macular grid photocoagulation in central retinal vein occlusion (CRVO) with macular edema: a pilot study. *Eye (Lond)* 2011;25(2):239-244
- 107 Wang HY, Li X, Wang YS, Zhang ZF, Li MH, Su XN, Zhu JT. Intravitreal injection of bevacizumab alone or with triamcinolone acetonide for treatment of macular edema caused by central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2011;4(1):89-94
- 108 Singer MA, Bell DJ, Woods P, Pollard J, Boord T, Herro A, Porbandarwalla S. Effect of combination therapy with bevacizumab and dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion. *Retina* 2012;32(7):1289-1294
- 109 Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *Ann Pharmacother* 2007;41(4):614-625
- 110 Braithwaite T, Nanji AA, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD007325
- 111 Jonas J, Paques M, Mones J, Glacet-Bernard A. Retinal vein occlusions. *Dev Ophthalmol* 2010;47:111-135
- 112 Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):1886-1894
- 113 Scott IU. Macular edema associated with retinal vein occlusion. *Retina Today* 2010;4:54-55
- 114 Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol* 2011;56(4):281-99
- 115 Laouti M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)* 2011;25(8):981-988
- 116 London NJ, Brown G. Update and review of central retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(3):159-165
- 117 Wells JA. The paradigm shifts in the management of retinal vein occlusion. November 2011
- 118 Lattanzio R, Torres Gimeno A, Battaglia Parodi M, Bandello F. Retinal vein occlusion: current treatment. *Retinal physician* 2011;225(3):135-143
- 119 Hahn P, Fekrat S. Best practices for treatment of retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(3):175-181
- 120 Rosenfeld P. Review of ophthalmology's retina online e-newsletter 2012;8(6)

KOMENTARZ



Dr n. med.
Joanna Siwiec-Prościńska

Katedra Okulistyki
i Klinika Okulistyczna,
Uniwersytet Medyczny
w Poznaniu

PREZENTOWANY PAŃSTWU ARTYKUŁ WYCZERPUJĄCO porusza zagadnienia związane z dostępnymi możliwościami doszkliskowej terapii zakrzepu żył siatkówki.

Szeroko dyskutowane jest bezpieczeństwo podawania leków doszkliskowych w odniesieniu do powikłań miejscowych, takich jak zapalenia wewnątrzgałkowe, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma lub odwarstwienie siatkówki. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych prospektywnych randomizowanych i wieloośrodkowych badań, w ręku doświadczonego chirurga iniekcje doszkliskowe wydają się bezpieczne, a ewentualnie powstające powikłania są możliwe do opanowania. Z naszego doświadczenia wynika jednak, że po iniekcji doszkliskowej wskazana jest profilaktyka zakażenia w postaci miejscowo podawanych antybiotyków. Podniesiono też problem naczyniowych powikłań ogólnoustrojowych, zwłaszcza po zastosowaniu inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń. O możliwości powstania tych powikłań pacjent musi być powiadomiony, zwłaszcza w przypadku zapisania mu leków poza wskazaniami rejestracyjnymi (off label). Mamy już jednak do dyspozycji cały arsenał wyników badań oceniających najczęściej stosowane leki, szczegółowo przytoczony w niniejszym artykule.

Niezaprzeczalnie podanie doszkliskowe kortykosteroidów (np. octanu triamcynolonu, TA) pozwala na znacznie większe zmniejszenie grubości siatkówki w porównaniu z uzyskiwanym w następstwie samej obserwacji, co potwierdzono w badaniu SCORE. Udowodniono też, że w przypadku chorych z CRVO bezpieczniejsze jest zastosowanie dawki TA wynoszącej 1 mg, co zmniejsza ryzyko takich powikłań, jak zaćma i jaskra. Członkowie grupy badawczej SCORE uznali, że w przypadku zakrzepu gałzki żyły środkowej siatkówki fotokoagulacja typu grid powinna pozostać główną metodą leczenia, jako że podawanie 1 mg leku nie pozwalało na uzyskanie lepszych wyników ostrości wzroku, a zwiększanie dawki

skutkowało zwiększeniem liczby powikłań. O możliwych powikłaniach podawania steroidów doszkliskowo należy informować pacjenta możliwie jak najbardziej precyzyjnie. Ponieważ w artykule przytoczono te dane, jest on bardzo przydatny podczas uzyskiwania świadomej zgody chorego.

Kwestią dyskusyjną pozostaje, kiedy jeszcze zmniejszenie grubości siatkówki może przelożyć się na poprawę ostrości wzroku i jak długo utrzyma się efekt takiej terapii. Skutki podawania TA są krótkotrwałe, ale w tym świetle ciekawą alternatywą jest wykorzystywanie wolno uwalniających lek implantów, zawierających steroidy. Należy jednak pamiętać, że w badaniu GENEVE z podawaniem implantów deksametazonu największe korzyści w postaci zwiększenia liczby czytanych liter odnotowano po 60 dniach, zaś po 6 miesiącach od iniekcji korzyść odniesiona przez chorych z BRVO była niewielka.

Kolejna grupa leków, czyli inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, także została poddana analizie w pięciu zaplanowanych i długofalowo prowadzonych badaniach. Aby rozstrzygnąć wątpliwości co do skuteczności ranibizumabu jako inhibitora VEGF w leczeniu obrzęku plamki w przebiegu zakrzepu żył siatkówki, zaprojektowano badania BRAVO (dla BRVO) i CRUISE (dla CRVO). Osiągnięto poprawę ostrości wzroku po leczeniu ranibizumabem, ale iniekcje powtarzano co miesiąc. Większą poprawę ostrości wzroku uzyskiwano u chorych młodszych, chorych z grubszą siatkówką oraz chorych, których leczenie rozpoczęto w czasie krótszym niż 3 miesiące od ustalenia rozpoznania.

Skuteczność iniekcji bewacyzumabu badano z kolei w Pan-American Collaborative Retina Study, osiągając poprawę widzenia po zastosowaniu dawki 2,5 mg. Najmniejsze dotychczas doświadczenie mamy z preparatem aflibercept. Ten lek typu VEGF Trap-Eye jest obecnie oceniany w dwóch badaniach klinicznych III fazy u chorych z zakrzepem centralnym żyły środkowej siatkówki (badania GALILEO i COPERNICUS), podczas których przez pół roku wstrzykuje się aflibercept lub placebo. Wstępne wyniki są obiecujące. Dzięki tym analizom zbliżamy się do ustalenia zaleceń co do częstości podawanych iniekcji i dawek leków.

Najbliższe lata pokażą, która z najnowszych terapii doszkliskowych w leczeniu zakrzepu żył siatkówki sprawdzi się w długofalowej ocenie.