

# Anty-VEGF w leczeniu chorych na jaskrę

## Obiecujące wczesne wyniki stosowania leków anty-VEGF poza wskazaniami rejestracyjnymi

SUNG CHUL PARK

### W skrócie

Metody ukierunkowane przeciw VEGF są powszechnie stosowane w leczeniu osób dotkniętych chorobami neowaskularnymi oczu. Dzięki działaniu przeciwiangiogennemu i hamującemu zwłóknienie leki o działaniu ukierunkowanym przeciw VEGF zaczęto stosować jako postępowanie uzupełniające u chorych na jaskrę, by zwiększyć skuteczność metod tradycyjnych. Dr Park przedstawia wyniki badań przedklinicznych i klinicznych, w których bewacyzumab i ranibizumab stosowano poza wskazaniami rejestracyjnymi, określając zasady wykorzystywania tych leków w praktyce klinicznej.

New York Eye  
and Ear Infirmary,  
Nowy Jork,  
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:  
e-mail:  
sungchulpark1225@  
gmail.com.

*Ophthalmology Times*  
Europe, 2013, 9 (4):42-45

**M**etody leczenia o działaniu ukierunkowanym przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF) są powszechnie wykorzystywane u osób dotkniętych chorobami neowaskularnymi oczu.

Dzięki działaniu hamującemu powstawanie nowych naczyń i włóknienie, przeciwciała ukierunkowane przeciw VEGF wprowadzono do postępowania uzupełniającego konwencjonalne leczenie u chorych na jaskrę.

Bewacyzumab jest pełnocząsteczkowym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o działaniu ukierunkowanym przeciw wszystkim izoformom VEGF-A [1], a ranibizumab jest fragmentem wiążącym antygen (antigen-binding fragment, Fab) opracowanym do stosowania w okulistyce, cechującym się w pełni rozwiniętym powinowactwem, pozwalającym na przyłączenie się do wszystkich izoform VEGF. Oba te przeciwciała anty-VEGF są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi u chorych na jaskrę neowaskularną (neovascular glaucoma, NVG) w celu spowodowania cofnięcia się lub zahamowania neowaskularyzacji tęczówki i kąta tęczówkowo-rogówkowego oraz u osób poddawanych zabiegom filtracyjnym w celu modulowania gojenia się rany po operacji.

W niniejszym artykule przedstawiono wyniki badań przedklinicznych i klinicznych oceniających zastosowanie bewacyzumabu i ranibizumabu poza wskazaniami

rejestracyjnymi, które pozwolą na opracowanie wytycznych wykorzystywania tych leków w praktyce klinicznej.

Aflibercept jest białkiem fuzyjnym i inhibitorem VEGF. Zaprojektowano go, by wiązał się z VEGF-A, VEGF-B i łożyskowym czynnikiem wzrostu, po czym zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych do leczenia chorych z wysiękowym zwyrodnieniem plamki żółtej oraz chorych na raka jelita grubego z przerzutami. Dotychczas nie opublikowano jednak wyników żadnego z badań oceniających stosowanie afliberceptu u chorych na jaskrę.

### Stosowanie przeciwciał anty-VEGF w jaskrze neowaskularnej

Ponieważ kluczowe nieprawidłowości obserwowane u chorych na NVG to tworzenie się błony włóknisto-naczyniowej w kącie tęczówkowo-rogówkowym, a w następstwie tego zahamowanie drogi odpływu cieczy wodnistej przez siateczkę beleczkowania, przeprowadzono badania kliniczne oceniające skuteczność przeciwciał anty-VEGF u takich chorych.

W kilku opisach przypadków chorych donoszono o cofaniu się zmian neowaskularnych tęczówki, obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego (intraocular pressure, IOP) lub zmniejszeniu przecieku w angiografii fluoresceinowej tęczówki po doszklistkowym podaniu bewacyzumabu [2-5].

W badaniu przeprowadzonym z udziałem większej grupy, liczącej 6 chorych, zastosowano bewacyzumab w dawce 1,25 mg/0,05 ml i panfotokoagulację siatkówki. Obserwowano całkowite cofnięcie się neowaskularyzacji tęczówki i kąta [6]. W innej serii chorych w 16/16 oczu stwierdzono zatrzymanie lub ograniczenie przecieku w angiografii fluoresceinowej tęczówki w ciągu 3 tygodni po podaniu bewacyzumabu do komory ciała szklanego [7]. Retrospektywna analiza 41 chorych z wtórną neowaskularyzacją tęczówki lub NVG ujawniła, że wstępne leczenie doszkliskowe bewacyzumabem pozwoliło na opanowanie IOP u chorych z wyłączną neowaskularyzacją tęczówki lub we wczesnym stadium NVG bez zamknięcia kąta przesączania [8]. Skojarzenie doszkliskowego wstrzyknięcia bewacyzumabu z panfotokoagulacją siatkówki przyczyniło się do szybszego obniżenia IOP [9].

Przeprowadzono dotychczas niewiele badań oceniających przydatność ranibizumabu w leczeniu chorych na NVG. Opisano przypadek chorego na popromienną NVG, skutecznie leczonego pojedynczym doszkliskowym wstrzyknięciem ranibizumabu w dawce 0,5 mg/0,05 ml [10]. W opisie serii 14 oczu z NVG po radioterapii protonowej z powodu czerniaka błony naczyniowej Catujolle i wsp. [11] przedstawili zachęcające wyniki doszkliskowego leczenia ranibizumabem stosowanym wyłącznie lub w skojarzeniu z krioterapią ciała rzęskowego 180 stopnia jako postępowanie ostatniej szansy przez enukleację. U żadnego z tych chorych nie udało się wcześniej opanować NVG mimo pełnego leczenia farmakologicznego. Po zastosowaniu ranibizumabu obserwowano ustąpienie neowaskularyzacji tęczówki, a u 11 spośród 14 chorych stwierdzono również normalizację IOP.

Przedstawione wczesne wyniki stosowania bewacyzumabu i ranibizumabu w leczeniu NVG w oczach ludzkich są zachęcające. Dotyczy to zwłaszcza ranibizumabu z uwagi na większą moc jego stężenia molowego oraz mniejsze zagrożenie rozwojem cytotoksyczności zależnej od aktywacji składowych dopełniacza lub cytotoksyczności komórkowej w porównaniu z bewacyzumabem.

## Przeciwciała anti-VEGF i chirurgia filtracyjna jaskry

Oprócz rekrutacji komórek naczyń krwionośnych VEGF odgrywa też zasadniczą rolę w gojeniu ran [12]. Zaburzenie równowagi między mediatorami komórkowymi uczestniczącymi w procesie gojenia rany a czynnikami wzrostu, takimi jak VEGF, powoduje silne bliznowacenie. Proces gojenia rany i powstawanie blizny po zabiegu filtracyjnym wykonywanym w celu leczenia jaskry zależą od fibroblastów znajdujących się w torebce Tenona [13],

których rozplem i migrację hamują inhibitory angiogenezy [14]. Li i wsp. [15] wykazali zwiększenie stężenia VEGF w cieczy wodnistej oczu królika po trabekulektomii. Pobudzał on rozplem fibroblastów w obrębie torebki Tenona. O'Neill i wsp. [16] stwierdzili, że dodanie VEGF pobudzało rozplem fibroblastów w torebce Tenona, który następnie zahamowano podaniem bewacyzumabu, a stopień tego zahamowania zależał od dawki leku.

W dwóch badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że podspojówkowe wstrzyknięcia bewacyzumabu przyczyniają się do poprawy wyników operacji filtracyjnej wykonywanej z powodu jaskry, za którą uznawano czas przeżycia pęcherzyka filtracyjnego. Memarzadeh i wsp. [17] obserwowali znamienne wydłużenie czasu przeżycia pęcherzyka filtracyjnego w oczach królika po podspojówkowym podaniu 1,25 mg bewacyzumabu w porównaniu z przeżyciem po podaniu 5 mg 5-fluorouracylu (5-FU) lub 0,1 ml fizjologicznego roztworu soli. Przeprowadzona przez autorów tego badania analiza histopatologiczna ujawniła znamienne zmniejszenie bliznowacenia pooperacyjnego w oczach leczonych bewacyzumabem. How i wsp. [18] oceniali wpływ leczenia skojarzonego bewacyzumabem i 5-FU i stwierdzili silniejsze działanie zapobiegające włóknieniu w porównaniu z obserwowanym po zastosowaniu każdego z tych leków osobno. Po 28 dniach takiego leczenia skojarzonego przeżycie pęcherzyka filtracyjnego w modelu króliczym wyniosło 100%. W badaniu doświadczalnym z użyciem hodowli komórkowych Vasudevan i wsp. [19] dostrzegli, że ranibizumab stosowany w stężeniach wykorzystywanych zazwyczaj w praktyce klinicznej powodował znacznie większe niż bewacyzumab i zależne od dawki zmniejszenie liczby fibroblastów w torebce Tenona oka ludzkiego. Można zatem założyć, że ranibizumab wywiera silniejsze działanie hamujące tworzenie się torebki podspojówkowej i blizn po zabiegu filtracyjnym wykonywanym w celu leczenia jaskry.

Bewacyzumab był pierwszym lekiem wykorzystanym w badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem ludzi w ocenie działania przeciwciał anti-VEGF na gojenie rany po zabiegu filtracyjnym. Opisywano podspojówkowe wstrzyknięcia bewacyzumabu stosowane jako uzupełnienie trabekulektomii, które przyczyniły się do skutecznego obniżenia wartości IOP. Grewal i wsp. [20] wstrzykiwali podspojówkowo 12 chorym 1,25 mg bewacyzumabu po zakończeniu trabekulektomii, nie stosowali przy tym innych preparatów zapobiegających zwłóknieniu. Obserwowali skuteczne obniżenie IOP o 8-14 mm Hg u 11 chorych, a u jednego chorego hipotonię, która ustąpiła samoistnie. Po 3 miesiącach zwiększyło się unaczynienie pęcherzyka filtracyjnego, ale po 6 miesiącach od zabiegu u żadnego

z chorych nie stwierdzono cienkościennego pęcherzyka filtracyjnego. Nilforushan i wsp. [21] porównali działanie bewacyzumabu z wpływem mitomycyny C (MMC) na gojenie się rany pooperacyjnej i wykazali skuteczne obniżenie IOP po zabiegu w obu grupach chorych. Działanie bewacyzumabu było jednak słabiej wyrażone niż działanie MMC. Średnia wartość ( $\pm$  odchylenie standardowe) IOP po operacji wyniosła w grupie bewacyzumabu 13,6 ( $\pm$ 3,2) mm Hg z redukcją 0,2 ( $\pm$ 0,5) po zastosowaniu leków przeciwjaskrowych, a w grupie MMC 9,6 ( $\pm$ 2,7) mm Hg bez podawania leków przeciwjaskrowych. W pilotażowym badaniu przeprowadzonym z udziałem 10 chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta Kahook przydzielił ich losowo do grupy poddawanej trabekulektomii w skojarzeniu ze śródoperacyjnym doszklistkowym wstrzyknięciem ranibizumabu i miejscowym podaniem MMC lub do grupy poddawanej trabekulektomii w skojarzeniu z monoterapią MMC [22]. W grupie doszklistkowego wstrzyknięcia ranibizumabu i miejscowego stosowania MMC stwierdzono bardziej rozlane pęcherzyki filtracyjne o słabszym unaczynieniu. W obu grupach obserwowano podobne wartości IOP przed zabiegiem i po 6 miesiącach od operacji, z obniżeniem wyjściowej wartości IOP było znamienne statystycznie. Obecnie prowadzone jest odrębne badanie oceniające skuteczność miejscowo podawanego ranibizumabu chorym po trabekulektomii otrzymującym MMC [23].

W kolejnych dwóch doniesieniach opisano przydatność bewacyzumabu podczas zabiegów nakłuwania pęcherzyka filtracyjnego po nieskutecznej trabekulektomii [24,25]. Purcell i wsp. [26] stwierdzili obniżenie wartości IOP i rozwój unaczynienia pęcherzyka po rewizji igłowej z użyciem ranibizumabu.

## Podsumowanie i kierunki dalszego rozwoju

Leczenie chorych na jaskrę preparatami o działaniu ukierunkowanym przeciw VEGF skupiło się na NVG i modulowaniu procesu gojenia rany po zabiegu filtracyjnym. Wskazania te wprowadzono ze względu na przeciwiangiogenne i zapobiegające zwłóknieniu właściwości tej grupy leków. Mimo ograniczonej liczby danych wczesne doniesienia o przydatności bewacyzumabu i ranibizumabu w leczeniu chorych na NVG oraz wydłużaniu czasu przeżycia i zabiegach ratujących pęcherzyk filtracyjny są zachęcające. Nadal jednak brakuje perspektywnych randomizowanych wieloośrodkowych badań klinicznych poświęconych temu zagadnieniu. Wyniki kolejnych badań powinny



### Autor

Dr Sung Chul Park jest adiunktem w Peter Crowley Research Scientist oraz dyrektorem Moise and Chella Safra Advanced Ocular Imaging Laboratory w New York Eye and Ear Infirmary w Nowym Jorku w Stanach Zjednoczonych. Przedmiotem jego zainteresowań są jaskra, zaćma, choroba przedniego odcinka oka, obrazowanie narządu wzroku, chirurgia minimalnie inwazyjna jaskry/zaćmy oraz perymetria. Jest pionierem nowej dziedziny trójwymiarowego obrazowania wysokiej rozdzielczości i analizy tarczy nerwu wzrokowego u chorych na jaskrę. Prowadzone przez niego prace pozwoliły na odkrycie nowego zestawu mechanizmów patologicznych i wyjaśnienie czynników ryzyka oraz modelu progresji centralnej utraty pola widzenia w przebiegu jaskry. Dr Park jest wykładowcą i nauczycielem akademickim w ośrodkach znajdujących się na całym świecie, m.in. w Stanach Zjednoczonych, Niemczech, Australii, Francji, Chinach, Indiach, Korei Południowej i Arabii Saudyjskiej. Jest również organizatorem międzynarodowych konferencji akademickich, łącznie z World Ophthalmology Congress i Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress.

Dr Park nie zgłosił żadnych istotnych konfliktów interesów.

pozwolić na opracowanie protokołów leczenia łącznie z określeniem właściwego dawkowania, drogi podania oraz czasu trwania/liczby/częstości stosowania wstrzyknięć, a także potencjalnych działań niepożądanych. Pojedyncza dawka ranibizumabu kosztuje około 40-krotnie więcej niż pojedyncza dawka bewacyzumabu. Trzeba uwzględnić tę różnicę, jak również odmienności dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Dotychczas nie porównywano bezpośrednio obu przeciwciał anti-VEGF stosowanych w leczeniu chorych na NVG lub modulowaniu gojenia się ran, konieczne jest zatem przeprowadzenie dalszych badań.

Reprinted with permission from Ophthalmology Times Europe 2013, Vol 9, No 4. Ophthalmology Times Europe is a copyrighted publication of Advanstar Communications Inc. All rights reserved.

## Piśmiennictwo

- 1 L.G. Presta et al., *Cancer Res.*, 1997;57:4593–4599.
- 2 F.H. Davidorf et al., *Retina*, 2006;26:354–356.
- 3 M.E. Iliev et al., *Am. J. Ophthalmol.*, 2006;142:1054–1056.
- 4 Y. Oshima et al., *Am. J. Ophthalmol.*, 2006;142:155–158.
- 5 S. Grisanti et al., *Am. J. Ophthalmol.*, 2006;142:158–160.
- 6 M.E. Gheith et al., *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2007;23:487–491.
- 7 K.V. Chalam et al., *Eur. J. Ophthalmol.*, 2008;18:255–262.
- 8 T. Wakabayashi et al., *Ophthalmology*, 2008;115:1571–1580.
- 9 J.P. Ehlers et al., *Retina*, 2008;28:696–702.
- 10 R. Dunavoelgyi et al., *Clin. Experiment Ophthalmol.*, 2007;35:878–880.
- 11 J.P. Caufolle et al., *Ophthalmic Res.*, 2012;47:57–60.
- 12 R.F. Gariano et al., *Nature*, 2005;438:960–966.

- 13 G.L. Skuta et al., *Surv. Ophthalmol.*, 1987;32:149–170.  
 14 J. Wong et al., *Exp. Eye Res.*, 1994;58:439–451.  
 15 Z. Li et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009;50:5217–5225.  
 16 E.C. O'Neill et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010;51:6524–6532.  
 17 F. Memarzadeh et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009;50:3233–3237.  
 18 A. How et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010;51:928–932.  
 19 S.K. Vasudevan et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009;50:E-abstract 466.  
 20 S.P.S. Grewal et al., *Ophthalmology*, 2008;115:2141–2145.  
 21 N. Nilforushan et al., *Am. J. Ophthalmol.*, 2012;153:352–357.  
 22 M.Y. Kahook, *Am. J. Ophthalmol.*, 2010;150:399–403.  
 23 F. Bochmann et al., *BMC Ophthalmol.*, 2011;11:1.  
 24 M.A. Coote et al., *J. Glaucoma*, 2008;17:517–518.  
 25 M.Y. Kahook et al., *Ophthalmol. Surg. Lasers Imaging*, 2006;37:148–150.  
 26 J.M. Purcell et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2008;49:E-abstract 4165.

## KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.  
Marta Misiuk-Hojło**  
Katedra i Klinika Okulistyki,  
Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu

ARTYKUŁ PORUSZA WAŻNY ASPEKT POSZUKIWANIA nowych zastosowań leków z grupy anti-VEGF, wspomagających chirurgiczne leczenie jaskry. Jaskra neowaskularna może być powikłaniem wielu chorób doprowadzających do niedokrwienia siatkówki, m.in. retinopatii cukrzycowej, popromiennej, wcześniaczej oraz zakrzepu żyły środkowej siatkówki. Niedokrwienie stymuluje produkcję czynnika wzrostu śródbłona naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), mającego kluczowe znaczenie w powstawaniu neowaskularyzacji. Jaskra tego typu, w której patologiczna błona włóknisto-naczyniowa hamuje dostęp do struktur kąta przesączania, nadal stanowi duże wyzwanie terapeutyczne i często poważnie pogarsza rokowanie dotyczące widzenia. Przedstawione wstępne doniesienia o skuteczności preparatów anti-VEGF w regresji neowaskularyzacji tętniczkowej i obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego pochodzą z serii przypadków. W naszym ośrodku również obserwowaliśmy skuteczność takiego postępowania zastosowanego u pojedynczych chorych. W dobie medycyny opartej na dowodach naukowych należy jednak pamiętać, że największą wiarygodnością charakteryzują się wyniki metaanaliz oraz wyniki badań przeprowadzonych z randomizacją, mniejszą wyniki badań kohortowych, kliniczno-kontrolnych i przekrojowych, a najmniejszą opisy przypadku pojedynczego chorego lub serii przypadków.

Kolejny problem stwarza stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi (tzw. off-label), gdy za podanie leku poza wskazaniami ujętymi w charakterystyce produktu odpowiedzialność ponosi lekarz. Rejestracja ranibizumabu przewiduje jego zastosowanie w leczeniu wy-

siękowej postaci AMD, cukrzycowego obrzęku plamki oraz obrzęku plamki w przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki lub jej gałęzi. Bewacyzumab zarejestrowano do leczenia chorych na nowotwory, a aflibercept do leczenia chorych na wysiękową postać AMD. Stosowanie tych leków w codziennej praktyce okulistycznej u chorych z innymi rozpoznaniem, np. jaskrą neowaskularną, napotyka zatem na szczególną barierę. Nie bez znaczenia są też duże różnice w cenach poszczególnych preparatów. Aspekt ekonomiczny jest podnoszony coraz częściej, zwłaszcza w trudnej sytuacji kontraktowania usług medycznych.

Odrębnym zagadnieniem jest wykorzystanie preparatów anti-VEGF podczas przeciwjaskrowych zabiegów filtracyjnych. Poza wpływem na naczynia zaobserwowano hamujące działanie anti-VEGF na fibroblasty torebki Tenona. Mitomycyna C oraz 5-fluorouracyl są obecnie powszechnie stosowane w okresie okołoperacyjnym w celu zwiększenia skuteczności zabiegu. W okulistyce mitomycynę C zastosowano po raz pierwszy w operacji skrzydlika, a w chirurgii jaskry jest ona wykorzystywana od 1983 r. Mimo licznych doniesień dotyczących zastosowania zarówno mitomycyny, jak i 5-fluorouracylu, nadal brakuje jednolitych wytycznych ich użycia i aplikacji podczas przeciwjaskrowych zabiegów filtracyjnych. Na uwagę należy mieć także możliwy profil powikłań, w tym nieszczelność poduszki, martwicę twardówki, ryzyko zakażenia poduszki filtracyjnej, zapalenie wnętrza gałki ocznej lub toksyczny wpływ na rogówkę. Wykorzystywane w trakcie zabiegów filtracyjnych preparaty anti-VEGF (leki o innym mechanizmie działania) mogą być bardzo cennym narzędziem, zwłaszcza w obliczu przeciwwskazań do podania cytostatyków, stwarzają też szansę na indywidualizację terapii.

Niezbędne są dalsze badania nie tylko nad nowymi preparatami, ale także – jak w przypadku preparatów anti-VEGF – nad nowymi zastosowaniami znanych i zarejestrowanych już leków. Konieczne jest szczegółowe określenie profilu działań niepożądanych, drogi podania zapewniającej największą skuteczność, częstotliwości dawkowania w nowych wskazaniach, a także ustalenie ewentualnych różnic w skuteczności między poszczególnymi preparatami.