



## Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego dotyczące leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Marta Misiuk-Hojło<sup>1</sup>, Iwona Grabska-Liberek<sup>2</sup>, Katarzyna Michalska-Matecka<sup>3</sup>, Ewa Mrukwa-Kominek<sup>3</sup>,  
Bożena Romanowska-Dixon<sup>4</sup>, Marcin Stopa<sup>5</sup>, Jacek Szaflik<sup>6</sup>, Jerzy Szaflik<sup>6</sup>, Magdalena Ulińska<sup>6</sup>,  
Joanna E. Adamiec-Mroczek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>2</sup>Klinika Okulistyki CMKP w Warszawie

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Okulistyki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>4</sup>Katedra i Klinika *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego

<sup>5</sup>Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego, Katedra Chorób Oczu i Optometrii w Poznaniu

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### SPRAWOZDANIE

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age related macular degeneration* – AMD) stanowi najczęstszą przyczynę nieodwracalnej utraty widzenia centralnego w populacji osób po 50. roku życia w krajach wysoko rozwiniętych. Szczególnie postać wysiękowa, cechująca się szybką progresją i istotnym obniżeniem ostrości wzroku, stanowiła do niedawna wyzwanie terapeutyczne. Ostatnie

15 lat to okres rozwoju nowych możliwości diagnostycznych oraz leczniczych w grupie chorych z neowaskularnym AMD. Publikacja przedstawia obowiązujące standardy opieki medycznej nad tą grupą chorych opracowane przez Polskie Towarzystwo Okulistyczne w oparciu o najnowsze doniesienia literaturowe.

**SŁOWA KLUCZOWE:** postać wysiękowa zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, terapia anti-VEGF, standardy postępowania.

### ZWYRODNINIENIE PLAMKI ZWIĄZANE Z WIEKIEM

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age related macular degeneration* – AMD) jest najczęstszą przyczyną znacznego, nieodwracalnego pogorszenia widzenia w grupie osób po 50. roku życia w krajach wysoko rozwiniętych. Istotą choroby są samoistne zmiany, wtórne do procesów starzenia, obejmujące centralną część siatkówki (plamkę). Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju tej jednostki chorobowej to uwarunkowania genetyczne oraz zamieszkiwanie północnych regionów Europy. Palenie tytoniu uznawane jest za czynnik modyfikowalny. Dlatego u chorych z AMD bądź znajdujących się w grupie ryzyka rozwoju tej jednostki chorobowej obowiązuje całkowity zakaz palenia.

### CHARAKTERYSTYKA JEDNOSTKI CHOROBOWEJ

We wczesnych stadiach AMD dochodzi do gromadzenia się depozytów lipidowych pomiędzy nabłonkiem barwnikowym siatkówki (*retinal pigment epithelium* – RPE) a błoną Brucha. Te skupiska materiału lipidowego, okre-

ślane mianem druzów, w badaniu oftalmoskopowym widoczne są w postaci jasnożółtych ognisk o zróżnicowanej średnicy. Graniczna wielkość zmian kwalifikująca do rozpoznania AMD wynosi  $\geq 63 \mu\text{m}$ . Równocześnie, obok druzów, u pacjentów ze starym zwyrodnieniem plamki dochodzi do zmian morfologicznych w obszarze nabłonka barwnikowego objawiających się, jako lokalna hiperpigmentacja lub hipopigmentacja.

Druzy i zmiany w RPE zaliczane są do grupy zmian łagodnych i zwykle nie powodują pogorszenia widzenia centralnego. Ryzyko progresji choroby w postaci suchą (zanik geograficzny) i/lub wysiękową zależne jest od typu (twarde, miękkie), liczby oraz wielkości stwierdzanych w badaniu dna oka druzów i waha się od 6,3% do 26% w ciągu 5 lat (średnia z badania AREDS: 18%). W przypadku chorych ze zmianami w obszarze RPE szacunkowo u 17,8% rozwinie się zaawansowana postać AMD. Skutkiem nasilenia zmian chorobowych jest postępujący znaczny spadek ostrości wzroku.

### ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Joanna E. Adamiec-Mroczek, Katedra i Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: j.adamiec@wp.pl

Zanik geograficzny (*geographic atrophy* – GA) jest ostro ograniczonym obszarem depigmentacji związanej z częściowym lub całkowitym zanikiem nabłonka barwnikowego siatkówki oraz wtórnie zewnętrznych warstw siatkówki sensorycznej. W badaniu oftalmoskopowym widoczne stają się duże naczynia naczyniówki obecne w obszarze odpowiadającym atrofii warstw zewnętrznych siatkówki. Druzy oraz zmiany hipo- lub hiperpigmentacyjne mogą otaczać ognisko zaniku. Istotny spadek ostrości widzenia w tej grupie pacjentów występuje rzadziej i powolniej w porównaniu z chorymi z postacią wysiękową AMD. Zanik geograficzny może ulec powikłaniu w postaci rozwoju neowaskularyzacji naczyniówkowej zlokalizowanej zwykle na granicy zmiany.

Postać wysiękowa AMD nazywana jest również neowaskularną. W tej jednostce chorobowej dochodzi do niekontrolowanego rozrostu nowych naczyń wywodzących się z naczyniówki (*choroidal neovascularisation* – CNV). Nowo powstałe spłoty naczyniowe penetrują przez błonę Brucha do przestrzeni pod nabłonkiem barwnikowym (postać ukryta, typ 1. CNV) lub siatkówką sensoryczną (postać klasyczna, typ 2. CNV). U części chorych rozrost neowaskularyzacji obecny jest w obu tych przestrzeniach anatomicznych siatkówki i wówczas rozpoznajemy postać mieszaną CNV (typ 4., typ dominująco lub minimalnie klasyczny). Obserwowany w wysiękowej postaci AMD rozplem naczyniowy może mieć również miejsce *de novo* w okolicy plamki, wyściowo z proliferujących spłotów naczyń siatkówki (*retinal angiomatous proliferation* – RAP, typ 3. CNV). Nowo powstałe naczynia, w miarę progresji choroby, łączą się z proliferującymi naczyniami naczyniówki tworząc anastomozy naczyniówki (*chorio-retinal anastomoses* – CRA).

Cechą wspólną wszystkich nowopowstałych naczyń są fenestracje, przez które krew i elementy morfotyczne mogą przedostawać się do otaczających tkanek, powodując separację zewnętrznych warstw siatkówki, obrzęk oraz akumulację płynu pod- lub śródsiatkówkowo. Opisane zmiany morfologiczne struktury histologicznej plamki prowadzą do uszkodzenia warstw zewnętrznych siatkówki, często z wtórnymi lokalnymi procesami włóknienia. Następstwem jest tworzenie centralnej blizny tarczowatej.

Inny wariant AMD to idiopatyczna poliploidalna waskulopatia naczyniówkowa (zespół PCV – *polypoidal choroidal vasculopathy*), w której pierwotnie powstają rozdęcia drobnych naczyń naczyniówki, prowadzące wtórnie do rozwoju agresywnych postaci CNV.

#### **Oftalmoskopowe objawy wysiękowej postaci AMD:**

- neowaskularyzacja pod RPE lub pod siatkówką sensoryczną, widoczna jako szarozielone ognisko,
- surowicze i/lub krwotoczne odwarstwienie siatkówki neorosensorycznej,
- surowicze i/lub krwotoczne odwarstwienie nabłonka barwnikowego,
- wynaczynienia śródsiatkówkowe, przedsiatkówkowe, rzadko do komory ciała szklonego,
- wysięki twarde w okolicy plamki,

- postępujące procesy włóknienia zlokalizowane podsiatkówkowo lub pod RPE.

**Badania stosowane w diagnostyce wysiękowego AMD omówiono w części dotyczącej terapii.**

#### **Diagnostyka różnicowa wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem obejmuje:**

- retinopatię cukrzycową,
- CNV towarzyszące wysokiej krótkowzroczności,
- CNV towarzyszące chorobom zapalnym np. oczna histoplazmoza,
- wewnętrzną punktowatą choroidopatię, blizny pozapalne siatkówki,
- przewlekłą surowiczą chorioretinopatię (CSR), zwłaszcza powikłaną rozwojem CNV,
- teleangiektazje okołodołkowe typu II.

#### **CEL LECZENIA WYSIĘKOWEGO ZWYRODNIE NIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM**

Długoterminowa poprawa lub stabilizacja ostrości wzroku uzyskana poprzez ograniczenie aktywności choroby, tj. uzyskanie całkowitego wycofania się lub maksymalnej redukcji ilości płynu w siatkówce oraz normalizacja jej parametrów anatomicznych.

#### **METODY LECZENIA WYSIĘKOWEGO ZWYRODNIE NIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM**

**A. Terapia anty-VEGF** – doszkliskowe podawanie leków obniżających wewnątrzgałkowe stężenie śródbłonkowego naczyniowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) – białka o działaniu proangiogennym oraz zwiększającym przepuszczalność naczyń.

*Terapia anty-VEGF jest obecnie uważana za złoty standard w leczeniu wysiękowej postaci AMD i traktowana jako leczenie pierwszego wyboru w tym schorzeniu.*

#### **Obecnie stosowane preparaty anty-VEGF**

**1) Ranibizumab (Lucentis)** stosowany w Polsce od 2007 r. Ranibizumab jest fragmentem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego wytwarzanego w komórkach *Escherichia coli* za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Ma zdolność wiązania wszystkich izoform VEGF-A.

Zalecana dawka pojedyncza podawana doszkliskowo to 0,05 ml, co odpowiada 0,5 mg substancji czynnej (1 ml roztworu zawiera 10 mg ranibizumabu).

Na podstawie przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań z randomizacją klinicznych preparat został zaaprobowany przez FDA oraz EMA do terapii:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci AMD,
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (*diabetic macular oedema* – DME),
- retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej (*proliferative diabetic retinopathy* – PDR),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (*ret-*

*inal vein occlusion* – RVO), tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (*central RVO* – CRVO) lub jej gałęzi (*branch RVO* – BRVO),

- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV),
- retinopatii wcześniaków (*retinopathy of prematurity* – ROP) w strefie I (stadium 1+, 2+, 3 lub 3+), w strefie II (stadium 3+) lub agresywnej tylnej postaci ROP.

## 2) Aflibercept (Eylea) stosowany w Polsce od 2013 r.

Aflibercept to białko fuzyjne składające się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, produkowanych w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Ma zdolność wiązania wszystkich izoform VEGF-A, VEGF-B oraz łożyskowego czynnika wzrostu (*placental growth factor* – PGF).

Dawka pojedyncza leku to 2 mg afliberceptu zawarte w 0,05 ml roztworu (1 ml preparatu zawiera 40 mg afliberceptu).

Produkt Eylea jest wskazany do stosowania we wskazaniach:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (BRVO, CRVO),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV) wtórną do krótkowzroczności.

## 3) Brolicizumab (Beovu) stosowany w Polsce od 2020 r.

Brolicizumab jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv) wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Wykazuje zdolność wychwytu wszystkich typów VEGF-A.

Dawka pojedyncza leku to 6 mg substancji czynnej zawartej w 0,05 ml roztworu do wstrzykiwań (1 ml zawiera 120 mg brolicizumabu).

Produkt leczniczy Beovu jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD).

4) **Bewacyzumab (Avastin)** to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne produkowane z użyciem technologii DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Zarejestrowane wskazania obejmują zaawansowane schorzenia onkologiczne. W okulistyce stosowany jest poza wskazaniami rejestracyjnymi we wszystkich jednostkach chorobowych, w których znajdują zastosowanie pozostałe preparaty anti-VEGF.

**B. Terapia fotodynamiczna (PDT) z użyciem verteporfiny (Visudyne)** jest zarejestrowana w leczeniu dorosłych pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), ale wyłącznie z dominującą klasyczną postacią CNV. Kontrole (za każdym razem należy wykonać angiografię fluoresceinową umożliwiającą precyzyjne określenie granic CNV) i ewentualne zabiegi wykonuje się w odstępach 3 miesięcy na podstawie oceny aktywności choroby. W leczeniu wysiękowej postaci AMD terapia fotodynamiczna może być alternatywą do terapii anti-VEGF w przypadku pacjentów, u których z różnych powodów niemożliwe jest wykonanie iniekcji doszkliskowej. Zmodyfikowana procedura, tzw. *half-dosis* PDT, może być również stosowana u pacjentów z idiopatyczną poliploidalną waskulopatią naczyniówkową w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z terapią anti-VEGF. Dostępność PDT jest obecnie ograniczona z powodu zaniechania jej stosowania w wielu ośrodkach, gdyż leczenie anti-VEGF ma znacznie szersze zastosowanie.

**C. Fotokoagulacja laserowa** nie jest uzasadniona dla większości przypadków AMD ze względu na znacznie niższą skuteczność w porównaniu z leczeniem preparatami anti-VEGF. Fotokoagulacja laserowa może być nadal rozważana w pojedynczych przypadkach dla małych błon CNV oddalonych od dołka.

**D. Radioterapia i zabiegi chirurgiczne** nie są zalecane w codziennej praktyce klinicznej ze względu na ograniczone wskazania i skuteczność.

**Dalsza część wytycznych poświęcona jest wyłącznie powszechnie stosowanej terapii anti-VEGF.**

**Diagnostyka wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem przed leczeniem i w trakcie terapii anti-VEGF**

1. Wywiad ogólny i okulistyczny.
2. Ostrość wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) określona za pomocą tablic Snellena lub tablic ETDRS.
3. Oftalmoskopia stereoskopowa po rozszerzeniu źrenic.
4. Optyczna koherentna tomografia (OCT) – powinna być wykonana bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia (maksymalnie do 60 dni) oraz przed każdą kolejną iniekcją doszkliskową.
5. Angiografia-OCT (angio-OCT) – bezinwazyjne badanie obrazowe umożliwiające zobrazowanie patologicznych naczyń naczyniówki i siatkówki. Ze względu na statyczny charakter badania ocena stopnia aktywności choroby jest utrudniona i powinna opierać się również na analizie badania OCT, pomiarze ostrości wzroku oraz wywiadzie (badanie należy wykonać w ciągu 60 dni przed rozpoczęciem leczenia).
6. Angiografia fluoresceinowa (AF) – określa rozległość, typ, rozmiar i lokalizację CNV; jej wykonanie wskazane jest w przypadkach nietypowych (np. zespół PCV) lub wąt-

- pliwych diagnostycznie (przed rozpoczęciem leczenia, maksymalnie 60 dni wcześniej).
7. Angiografia indocyjaninowa (ICG) – badanie wykonuje się opcjonalnie w wybranych, wątpliwych przypadkach takich jak: podejrzenie zespołu PCV, masywne surowicze PED lub inne zmiany, które w badaniach AF i OCT są niejednoznaczne.

#### Kryteria włączenia pacjenta do leczenia anti-VEGF

1. Wiek powyżej 45. roku życia.
2. BCVA w granicach 0,05–0,9 pod warunkiem, że obniżenie ostrości wzroku wynika z aktywnej CNV powstałej w przebiegu wysiękowego AMD – w ramach programu lekowego NFZ „Leczenie wysiękowej postaci starczego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” terapią objęci są chorzy z BCVA między 0,2 a 0,8.
3. Obecność aktywnej neowaskularyzacji naczyńiówkowej typowej dla wysiękowej postaci AMD (w tym RAP, PCV).
4. Lokalizacja zmiany:
  - poddołkowa,
  - okołodołkowa – w przypadku, kiedy zmiana jest aktywna i zagraża zajęciem dołka oraz obniżeniem ostrości wzroku,
  - pozadołkowa – w przypadkach zagrażających widzeniu.
5. Czas trwania choroby ma istotne negatywne znaczenie rokownicze co do uzyskanej finalnie ostrości widzenia. Równocześnie nie jest to parametr wykluczający możliwość terapii anti-VEGF chorych z wieloletnim przebiegiem AMD w przypadku obecnej aktywności CNV.
6. W przypadku wskazań do leczenia obojga oczu – odstęp między iniekcjami powinien wynosić co najmniej 1 tydzień; preferowane jest rozpoczęcie leczenia od oka lepiej rokującego.

#### Kryteria wykluczenia leczenia anti-VEGF u pacjenta

##### A. Bezwzględne

1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
2. Czynne zmiany zapalne w obrębie gałki ocznej i przydatków oka.
3. Nawrotowe zapalenia błony naczyniowej w wywiadzie.
4. Zaćma uniemożliwiająca diagnostykę.
5. Nieuregulowana jaskra lub zaawansowana neuropatia jaskrowa z możliwością jej znacznej progresji na skutek przejściowych zwyzek ciśnienia wewnątrzgałkowego po iniekcjach doszkliskowych.
6. Dominujące bliznowacenie obejmujące centrum plamki.
7. Dominujący zanik geograficzny obejmujący centrum plamki.

##### B. Względne

1. Niedokrwienny udar mózgu przeżyty w ostatnich 6 miesiącach.
2. Zawał mięśnia sercowego przeżyty w ostatnich 6 miesiącach.

3. Inne incydenty zatorowo-zakrzepowe przebyte w ostatnich 6 miesiącach.
4. Leczenie antykoagulantami, jeśli INR przekracza 1,5. Pacjenci przyjmujący antykoagulanty powinni zostać poinformowani o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań krwotocznych – zarówno samoistnych krwawień z CNV, jak i zmian wynikających z procedury podania leku doszkliskowo (np. wylew podspojówkowy, do komory ciała szklistego). Zaznaczyć jednak należy, że leczenie ogólne stanowi priorytet nad okulistycznym, toteż przerwy w podawaniu leków przeciwkrzepliwych nie są wskazane.
5. Przebyte w okresie miesiąca zabieg okulistyczny usunięcia zaćmy lub witrektomii. W przypadku zaawansowanej zaćmy i agresywnej postaci CNV leczenie anti-VEGF nie powinno być przerywane ze względu na ryzyko znacznej progresji zmian. Optymalne wydaje się podanie leku anti-VEGF 0–7 dni przed operacją zaćmy oraz 4 tygodnie po operacji.
6. Dominujący wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum plamki. W części przypadków, szczególnie u chorych z pozadołkową lokalizacją wynaczynienia, kontynuacja terapii anti-VEGF może istotnie poprawić stan przedmiotowy siatkówki. We wylewach obejmujących dołek alternatywę stanowi podanie doszkliskowe tkankowego aktywatora plazminogenu (*off-label*) w połączeniu w terapię anti-VEGF oraz gazem (SF6) lub wykonanie zabiegu witrektomii (masywne wynaczynienia podsiatkówkowe).

#### Procedura iniekcji doszkliskowej

1. Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego powinny być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza okulistę, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego.
2. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie miejscowe (kropłowe).
3. Zabieg należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych, m.in. stosując miejscowo substancje bakterioobójcze o szerokim spektrum działania na skórę w okolicy oka, powieki i powierzchnię gałki ocznej. Nie zaleca się profilaktycznego stosowania antybiotyku w kroplach przed lub po zabiegu ze względu na możliwość rozwoju antybiotykooporności szczepów saprofitycznych stwierdzanych w worku spojówkowym u człowieka.
4. Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk, użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiekowej.
5. Igłę iniekcyjną należy wprowadzić do centralnej części komory ciała szklistego w odległości 3,5 mm za rąbkiem rogówki w przypadku chorych pseudo- lub afakijnych oraz 4,0 mm u pacjentów z zachowaną soczewką własną. Należy unikać południka poziomego i kierować się w stronę środka gałki ocznej. Kolejne iniekcje w miarę możliwości należy podawać w innych lokalizacjach twardówki.
6. Po wykonaniu iniekcji doszkliskowej należy skontrolować stan perfuzji naczyń na tarczy nerwu II (badanie oftalmoskopowe) oraz wartość ciśnienia śródgałkowego.

- Po zabiegu wstrzyknięcia do ciała szklanego należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy mogące sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie).

**Faza wstępna leczenia** (dotyczy wszystkich preparatów anti-VEGF)

- Trzy comiesięczne iniekcje wstępne w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie.
- Przed każdą iniekcją należy wykonać:
  - ocenę ostrości wzroku,
  - badanie ciśnienia śródgłowego,
  - badanie przedniego odcinka w lampie szczelinowej,
  - oftalmoskopię pośrednią po rozszerzeniu źrenic,
  - OCT.
- Ewentualna angiografia fluoresceinowa zalecana jest w przypadku niewyjaśnionego, znacznego spadku BCVA.

#### Kontynuacja leczenia i monitorowanie pacjenta po trzech pierwszych iniekcjach

Na każdej wizycie kontrolnej należy wykonać następujące badania:

- badanie ostrości wzroku,
- ciśnienie śródgłowe,
- ocena przedniego odcinka w lampie szczelinowej,
- oftalmoskopia pośrednia po rozszerzeniu źrenic,
- OCT,
- opcjonalnie angiografia fluoresceinowa w przypadku niewyjaśnionego, znacznego spadku BCVA.

*Jeżeli po 5 comiesięcznych iniekcjach nie obserwuje się żadnych efektów terapeutycznych (ostrość wzroku nie poprawia się i/lub parametry anatomiczne choroby pozostają bez zmian), należy rozważyć zmianę stosowanego preparatu.*

#### ZALECANE SCHEMATY TERAPEUTYCZNE

Zalecane schematy terapeutyczne określa charakterystyka produktu leczniczego poszczególnych preparatów anti-VEGF. Proponowane procedury leczenia zostały opracowane na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych.

##### Ranibizumab (Lucentis)

Po fazie wstępnej leczenia (3 iniekcje podawane w odstępach 1 miesiąca) częstość podawanych iniekcji oraz wykonywanych badań kontrolnych powinny być ustalane indywidualnie przez lekarza prowadzącego na podstawie analizy parametrów aktywności CNV (OCT, ostrość wzroku, badanie oftalmoskopowe). Najczęściej stosowany schemat leczenia podtrzymującego to podanie iniekcji doszkliskowej ranibizumabu w razie stwierdzenia zmian anatomicznych oraz czynnościowych wskazujących na nawrót choroby, tzw. schemat PRN (*pro re nata*).

Protokołem terapeutycznym niedopuszczającym do wznowy aktywności CNV jest schemat leczenia *treat-and-extend* (T&E, „lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami”). Po osią-

gnięciu maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać (zwykle o 2 tygodnie) do momentu pojawienia się cech aktywności choroby i/lub pogorszenia widzenia. Wówczas okres pomiędzy iniekcjami ulega skróceniu o dwa tygodnie. W tym schemacie terapeutycznym pacjent na każdej wizycie kontrolnej otrzymuje iniekcję – także w razie braku aktywności CNV. Obecnie uważa się, że odstępy między podaniami leku nie powinny przekraczać 12 tygodni.

W razie braku spodziewanych efektów terapeutycznych (poprawa widzenia, wycofanie się parametrów aktywności choroby w badaniu OCT) należy zmienić stosowany preparat anti-VEGF.

##### Aflibercept (Eylea)

Po trzech inicjujących terapię comiesięcznych iniekcjach, lek podaje się w schemacie stałym co 2 miesiące lub T&E do końca pierwszego roku leczenia. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego w pierwszym roku leczenia nie ma wymogu monitorowania stanu pacjenta pomiędzy wstrzyknięciami. Tym niemniej jedynie okresowe kontrole pozwalają ocenić skuteczność stosowanej terapii. W kolejnych latach terapii okres między wstrzyknięciami może ulec skróceniu lub wydłużeniu w zależności od aktywności CNV. Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych można zastosować schemat *treat-and-extend*, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2 lub 4 tygodnie, co nadal pozwala utrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. Nie przeprowadzono badań dotyczących odstępów czasu między wstrzyknięciami dłuższych niż 4 miesiące.

W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.

W razie braku uzyskania poprawy czynnościowej i morfologicznej siatkówki (OCT) podczas terapii produktem Eylea należy zmienić podawany lek.

##### Brolucizumab (Beovu)

Po 3 dawkach nasycających lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące), natomiast u chorych z aktywnością choroby – dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). W przeprowadzonych badaniach klinicznych u osób, które zostały zakwalifikowane do reżimu 2-miesięcznego lub u których w trakcie obserwacji reżim 3-miesięczny został skrócony do 2 miesięcy, nie uwzględniono możliwości zastosowania lub powrotu do 3-miesięcznych odstępów. Jednakże zgodnie z zapisem charakterystyki produktu leczniczego po 3 iniekcjach wstępnych lekarz prowadzący sam może indywidualnie ustalić odstępy pomiędzy dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie badań

kontrolnych (ostrość widzenia, OCT, badanie oftalmoskopowe). Brak efektów terapeutycznych jest wskazaniem do zaprzestania terapii brolicizumabem oraz zmiany stosowanego preparatu anti-VEGF.

### KRYTERIA PRZERWANIA TERAPII

1. Brak zgody chorego na dalsze leczenie.
2. Brak odpowiedzi na leczenie definiowany, jako brak poprawy ostrości widzenia i/lub utrzymywanie się cech ak-

tywności choroby, pomimo podania 5–7 kolejnych iniekcji. W tej sytuacji należy rozważyć zmianę stosowanego preparatu anti-VEGF. Wskazaniem do zakończenia terapii jest brak odpowiedzi na leczenie dostępnymi lekami z grupy blokerów VEGF.

3. Ciężkie działania niepożądane wynikające z podania leku.

### OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

1. Wong WL, Su X, Li X i wsp. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e106-116.
2. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR i wsp. Subretinal drusenoid deposits in non-neovascular age-related macular degeneration: morphology, prevalence, topography, and biogenesis model. *Retina* 2013; 33: 265-276.
3. Grzybowski A, Told R, Sacu S i wsp. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica* 2018; 239: 181-193.
4. Ophthalmic Service Guidance Intravitreal injection therapy, The Royal College of Ophthalmologists.
5. Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP i wsp. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology* 2012; 119: 2282-2289.
6. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016; 50: 1-24.
7. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A i wsp. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1144-1167.
8. McClintic SM, Gao S, Wang J i wsp. Quantitative Evaluation of Choroidal Neovascularization under Pro Re Nata Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy with OCT Angiography. *Ophthalmol Retina* 2018; 2: 931-941.
9. Pilotto E, Frizziero L, Daniele AR i wsp. Early OCT angiography changes of type 1 CNV in exudative AMD treated with anti-VEGF. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 67-71.
10. Schneider EW, Fowler SC. Optical coherence tomography angiography in the management of age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 217-225.
11. Told R, Sacu S, Hecht A i wsp. Comparison of SD-optical coherence tomography angiography and indocyanine green angiography in type 1 and 2 neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 2393-2400.
12. Maguire MG, Martin DF, Ying GS i wsp. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2016; 123: 1751-1761.
13. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS i wsp. Seven-year outcomes in ranibizumab treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013; 120: 2292-2299.
14. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL i wsp. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology* 2019; 126: 723-734.
15. Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 697-704.
16. Richard G, Monés J, Wolf S i wsp. Scheduled versus pro re nata dosing in the VIEW trials. *Ophthalmology* 2015; 122: 2497-2503.
17. Singer MA, Awh CC, Sadda S i wsp. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 1175-1183.
18. Eleftheriadou M, Gemenetzi M, Lukic M i wsp. Three-Year Outcomes of Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Clinical Setting. *Ophthalmol Ther* 2018; 7: 361-368.
19. Heier JS, Brown DM, Chong V i wsp. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537-2548.
20. Martin DF, Maguire MG, Ying GS i wsp. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-1908.
21. Nguyen CL, Oh LJ, Wong E i wsp. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 130.
22. Dugel PU, Koh A, Ogura Y i wsp. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 72-84.
23. Dugel PU, Koh A, Ogura Y i wsp. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 72-84.
24. Charakterystyka produktu leczniczego Aflibercept.
25. Charakterystyka produktu leczniczego Beovu.
26. Charakterystyka produktu leczniczego Ranibizumab.
27. Kiernan DF, Hariprasad SM, Rusu IM i wsp. Epidemiology of the association between anticoagulants and intraocular hemorrhage in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30: 1573-1578.
28. Kuhl-Hattenbach C, Fischer IB, Schalnus R i wsp. Subretinal hemorrhages associated with age-related macular degeneration in patients receiving anticoagulation or antiplatelet therapy. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 316-321.
29. Ysng SS, Fu AD, McDonald HR i wsp. Massive spontaneous choroidal hemorrhage. *Retina* 2003; 23: 139-144.

30. Shin JY, Lee JM, Byeon SH. Anti-vascular endothelial growth factor with or without pneumatic displacement for submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2015; 159: 904-914.
31. Cheung CM, Bhargava M, Xiang L i wsp. Six-month visual prognosis in eyes with submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 19-25.
32. Hesse L, Schroeder B, Heller G, Kroll P. Quantitative effect of intravitreally injected tissue plasminogen activator and gas on subretinal hemorrhage. *Retina* 2000; 20: 500-505.
33. American Academy of Ophthalmology; Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern® 2020.