

(102)

# Zastosowanie soli sodowej pegaptanibu w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

## *Pegaptanib sodium in treatment of wet AMD*

Magdalena Ulińska

Z Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

<b>Summary:</b>	Taking into consideration that the advanced stage of Age related Macular Degeneration is a very common cause of social blindness and present results of laser photocoagulation, PDT treatment and TTT are not satisfying, it seems to be of huge importance to look for new types of treatment, to improve visual outcomes. Repeated intravitreal injection of pegaptanib sodium (a VEGF aptamer) is a modern procedure which may not only give stabilization of visual acuity, but it may also lead to the improvement in high percentage. In this paper there is a short update on the epidemiology and the symptoms of the disease and the role of VEGF and its isoforms expression in the development of wet AMD. The presentation of pegaptanib sodium (Macugen®) focus on its mechanism of action. Finally V.I.S.I.O.N. trial results are presented to show encouraging efficacy of the procedure.
<b>Słowa kluczowe:</b>	zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD), neowaskularyzacja podsiatkówkowa, sól sodowa pegaptanibu, iniekcja doszkliskowa.
<b>Key words:</b>	age related macular degeneration (AMD), choroidal neovascularization, pegaptanib sodium, intravitreal injection.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration – AMD) może powodować ciężkie i nieodwracalne pogorszenie widzenia centralnego, a co za tym idzie – znaczący spadek ostrości wzroku (1). W krajach wysoko rozwiniętych, w populacji pomiędzy 65. a 74. rokiem życia jest główną przyczyną tak zwanej praktycznej ślepoty, natomiast drugą co do częstości – w populacji między 45. a 69. rokiem życia (2, 3).

Do czasu zarejestrowania soli sodowej pegaptanibu (Macugen®) metodami leczenia wysiękowej postaci AMD były: fotokoagulacje laserem termicznym, terapia fotodynamiczna (ang. photodynamic therapy – PDT) z użyciem werteporfiny oraz termoterapia przezręczniczna (ang. transpupillary thermotherapy – TTT). Fotokoagulacje laserowe w przypadku zmian poddołkowych powodują nagłą i nieodwracalną utratę ostrości wzroku o około 3 linie (15 liter) na tablicy ETDRS (ang. early treatment diabetic retinopathy study), obecnie więc zarezerwowane są wyłącznie do leczenia zmian zewnątrzdołkowych, które spotyka się w 13-26% przypadków wysiękowego AMD (4, 5). Badania kliniczne potwierdziły stosunkowo wysoką skuteczność PDT z użyciem werteporfiny w dominująco klasycznej postaci neowaskularyzacji naczyńiówkowej (ang. choroidal neovascularization – CNV) oraz nieco niższą – w postaci całkowicie ukrytej i w wybranych przypadkach postaci minimalnie klasycznej (2). W związku z tym leczenie to jest stosowane w USA wyłącznie w zmianach dominująco klasycznych, a w krajach Unii Europejskiej – w zmianach dominująco klasycznych i ukrytych. TTT to najslabiej udokumentowana metoda leczenia. Jej mechanizm opiera się na efekcie termicznym, ale podczas zabiegu nie po-

woduje się koagulacji tkanek, ale ich podgrzanie o 5-10°C. Zarówno pozytywny (zamknięcie CNV), jak i negatywny (uszkodzenie tkanek) efekt zabiegu zależy od zastosowanych parametrów oraz indywidualnego stanu tkanek.

Powyzsze metody leczenia spowalniają tempo utraty wzroku u niektórych pacjentów z neowaskularną postacią AMD, jednak ich mechanizm działania zakłada leczenie objawowe CNV, bez oddziaływania na procesy patologiczne tej postaci (4, 5).

Prawdopodobnie przełomem w leczeniu postaci wysiękowej AMD będą nowe leki, podawane w postaci zastrzyków do ciała szklistego. Ich mechanizm działania opiera się na hamowaniu przyczyny neowaskularyzacji, którą jest nadmierna ekspresja śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (ang. vessel endothelial growth factor – VEGF). Do leków tych należą przeciwciała skierowane przeciwko VEGF oraz substancje wybiórczo go blokujące, tak zwane aptamery. Pierwszą dopuszczoną do leczenia substancją tego typu jest pegylowana sól sodowa pegaptanibu (Macugen®), która będzie tematem tej pracy.

### **Epidemiologia AMD**

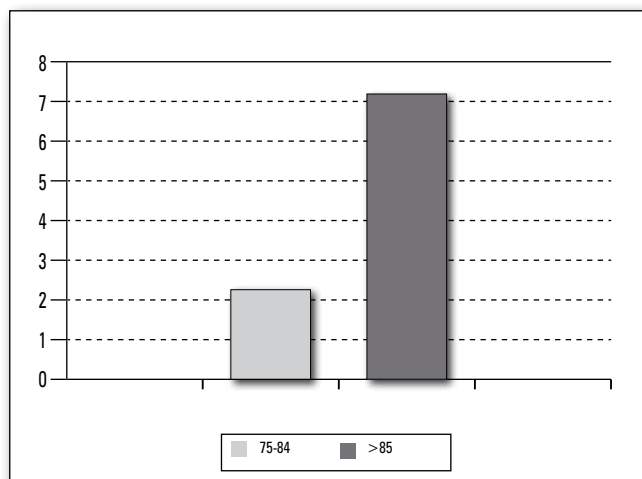
AMD to choroba o niejednorodnym obrazie klinicznym, z szeroką gamą zarówno objawów subiektywnych, jak i obiektywnych.

Wyróżnia się dwa podstawowe typy tego schorzenia: pierwszy i zdecydowanie częściej występujący to postać sucha (zaniwkowa, niewysiękowa), drugi zaś – postać mokra (wysiękowa, wilgotna, neowaskularna). Podstawowym kryterium podziału są obecność lub brak cech nowotwórstwa, czyli neowaskularyzacji podsiatkówkowej (6).

Dotyczące AMD badania epidemiologiczne na dużych grupach populacji były przeprowadzone głównie w krajach anglosaskich. Stwierdzono, że AMD jest tam główną przyczyną znacznego spadku ostrości wzroku u starszej części populacji (6, 7). U pacjentów w wieku 50-65 lat występuje prawie wyłącznie postać sucha, natomiast u starszych, tj. w wieku powyżej 65 lat, stopniowo rośnie częstość postaci wysiękowej, ale nie przekracza ona 20-25% wszystkich przypadków. Z kolei wśród wszystkich pacjentów z AMD postać wysiękowa stanowi 10-20% przypadków (7). Postać ta, szybko postępująca, odpowiada za większość (90%) przypadków tak zwanej praktycznej ślepoty, czyli obniżenia ostrości wzroku do poziomu 0,1 lub mniej (7). Patogeneza tej postaci jest wieloczynnikowa, co znacznie utrudnia profilaktykę i leczenie (8, 9).

Czynniki ryzyka rozwoju AMD można podzielić na dwie grupy. Niemodyfikowalne czynniki ryzyka rozwoju AMD to między innymi: wiek, obecność wysiękowej postaci AMD w pierwszym oku, czynniki genetyczne, płeć (wyższa zachorowalność kobiet), rasa (predyspozycje u rasy białej), wada refrakcji (nadwzroczność), kolor tęczówki (jasnoniebieski).

Zdecydowanie najważniejszy z tej grupy jest wiek (10, 11). Ze względu na szybkie starzenie się populacji szacuje się, że w roku 2020 na późną postać tej choroby może chorować w krajach zachodnich aż 8 milionów ludzi w wieku  $\geq 65$  lat. W badaniach populacyjnych w krajach rozwiniętych oszacowano, że wskaźnik chorobowości zaawansowanego AMD wynosi od 1,7% do 1,9%. Rycina 1. przedstawia chorobowość neowaskularnej postaci AMD w populacji europejskiej w zależności od przedziału wiekowego.



**Ryc. 1.** Chorobowość neowaskularnej postaci AMD w populacji europejskiej – przedstawiona w zależności od wieku (I grupa – pacjenci w wieku od 75 do 84 lat, II grupa – pacjenci w wieku 85 lat i starsi).

**Fig. 1.** Prevalence rate of AMD in European population depending on age.

Poważnym czynnikiem ryzyka rozwoju wysiękowej postaci AMD w oku towarzyszącym jest obecność tego schorzenia w pierwszym oku (2, 5). Wyniki różnych badań podają zagrożenie sięgające nawet 40-50% w ciągu pierwszych pięciu lat od rozwoju choroby w pierwszym oku. Z kolei 5-letnie badania pro-

spektywne 127 pacjentów z postacią wysiękową AMD w jednym oku oraz z brakiem cech CNV w oku towarzyszącym, opublikowane przez Bressler i wsp. w 1990 roku, wykazały rozwój CNV w 23,6% oczu towarzyszących (12).

Obecność przypadków AMD w rodzinie zwiększa ryzyko wystąpienia schorzenia u danego pacjenta, aczkolwiek dokładne określenie uwarunkowań genetycznych jest niezwykle trudne (11). Ostatnio wskazuje się kumulację uszkodzeń DNA i zaburzenie ekspresji genów. Badany jest związek polimorfizmów w promotorach genów z efektywnością wycinania oksydacyjnych uszkodzeń DNA występujących w fotoreceptorach (13).

Spośród modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju AMD możemy wymienić: palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, miażdżycę naczyń, zaburzenia lipidowe, otyłość, cukrzycę, ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe.

Palenie tytoniu to jeden z najdokładniej przebadanych czynników ryzyka AMD. Większość badań klinicznych potwierdziła związek palenia z częstszym występowaniem postaci wysiękowej AMD (10, 12). Beaver Dam Eye Study – badania przesiewowe przeprowadzone na bardzo dużej grupie ludności Stanów Zjednoczonych – wykazały, że palenie papierosów przez mężczyzn stwarza ryzyko rozwoju dużych, miękkich druz, które znacząco sprzyjają rozwojowi postaci wysiękowej (2). Z kolei Blue Mountains Eye Study – badania populacji australijskiej – potwierdziły związek palenia z wyższym ryzykiem wystąpienia tego schorzenia u obojga płci.

AMD jest przyczyną znacznego obciążenia ekonomicznego, związanego z opieką socjalną. Wydatek na pomoc społeczną na jednego pacjenta z zaawansowaną postacią AMD w krajach Europy zachodniej sięga rocznie 10 668 € we Francji i 13 073 £ w Wielkiej Brytanii. Do tego dochodzą koszty leczenia powikłań urazowych, depresji czy opieki w domach pomocy społecznej (14).

### Objawy AMD

Wczesne stadia AMD są zwykle zupełnie bezobjawowe i niekiedy bywają stwierdzane zupełnie przypadkowo. Czas rozwoju zmian od początku choroby do stadium zaawansowanego jest różny. U pacjentów z postacią suchą objawy postępują niekiedy w ciągu dziesiątek lat, ale w postaci wysiękowej choroba może ulec ogromnej progresji w ciągu kilku tygodni. U nieleczonych pacjentów z postacią wysiękową dochodzi do nieodwracalnej utraty wzroku w okresie od kilku miesięcy do 2 lat od rozpoznania.

Przedmiotowe objawy AMD to obecność charakterystycznych zmian zlokalizowanych w centralnej części dna oka. W suchej postaci AMD możemy stwierdzić obecność następujących zmian (6): druzy, zaniki nabłonka barwnikowego, przegrupowania barwnika.

Druzy są to małe złogi zbędnych produktów przemiany materii, znajdujące się w obrębie błony Brucha – pomiędzy blaszką podstawną nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelium – RPE) a wewnętrzną kolagenową warstwą błony Brucha lub czasami na całej jej grubości. Obecność okołodołeczkowej strefy beznacyniowej powoduje, że produkty przemiany materii powstające w tej części siatkówki mogą być wchłaniane wyłącznie do choriokapilar naczyńiówki. Stwardnienie ściany choriokapilar oraz pogrubienie błony podstawnej lub błony Brucha zapoczątkowują proces odkładania się depozy-

tów (5, 6, 11). Rozróżnia się następujące typy druz (2): twarde, miękkie, uwapnione oraz druzy blaszki podstawnej. Rozwój druz zależy od ich składu chemicznego – większa zawartość lipidów w druzach wpływa zwykle na ich progresję.

Zaniki nabłonka barwnikowego mogą mieć różne nasilenie. W początkowych fazach choroby są zwykle niewielkie i rozsiane w różnej odległości od dołeczka. Zejściowa postać sucha AMD to zaawansowany zanik nabłonka barwnikowego z towarzyszącym wtórnym zanikiem fotoreceptorów i choriokapilar, tzw. zanik geograficzny. Na tym etapie rozległość i głębokość zmian są tak duże, że ostrość wzroku wyraźnie obniża się.

Patologicznie kompleksy hialinowych druz i lipofuscyny powodują kumulację składnika dopełniacza C5a oraz immunoglobulin, co zaburza rekrutację makrofagów niezbędnych do procesów fagocytozy zewnętrznych fragmentów fotoreceptorów, a także stymuluje naczyńniczkę do wydzielania chemokiny, co z kolei sprzyja dalszemu gromadzeniu C5a i IgG. Powoduje to stymulację komórek nabłonka barwnikowego siatkówki do ekspresji VEGF, co zapoczątkowuje procesy neowaskularyzacji w siatkówce (14).

W postaci wysiękowej AMD możemy stwierdzić na dnie oka obecność wszystkich zmian charakterystycznych dla suchej postaci i nieprawidłowości, będących konsekwencją rozwoju CNV, czyli patologicznych naczyń pod siatkówką. Spośród zmian typowych dla wysiękowej postaci AMD wyróżniamy: błonę CNV pod siatkówką, twarde przesieki, surowicze lub krwotoczne odwarstwienie nabłonka barwnikowego, wybroczyny lub wylewy krwi pod siatkówką sensoryczną, uniesienie siatkówki zmysłowej przez płyn przesiekowy lub włókien, włóknistą błonę podsiatkówkową (5, 6).

Sieć naczyń neowaskularnych różni się od zwykłych naczyń nietypową lokalizacją i przede wszystkim budową ściany – szybki wzrost kapilar powoduje, że ich ściana ma nieszczelny śródbłonek. Konsekwencją tych nieprawidłowości jest przechodzenie surowicy oraz elementów morfotycznych krwi poza ścianę naczyń. Rozrostowi nieprawidłowych naczyń oraz zaleganiu płynu i krwi towarzyszy też zwykle rozplem włókniaka.

### Rola VEGF w powstawaniu neowaskularyzacji podsiatkówkowej

VEGF jest wczesnym i ważnym sygnałem rozwoju CNV, wspólnym dla wszystkich podtypów wysiękowego AMD. Stymuluje on nowotworzenie naczyń, czyli angiogenezę, jest silnym induktorem przepuszczalności naczyń i może wykazywać działanie prozapalne (8, 9, 15, 16).

VEGF jest czynnikiem wzrostu, który ulega naturalnej ekspresji w siatkówce, a wysokie stężenie występuje zwłaszcza w RPE (8, 15). Podobnie naturalnej ekspresji w gałce podlegają receptory dla VEGF. Występują one przede wszystkim na powierzchni komórek śródbłonek naczyń, ale także w innych, niezwiązanych z naczyniami komórkach siatkówki (15, 16).

W zdrowym oku VEGF odgrywa rolę ochronną, niezbędną do utrzymania wystarczającego ukrwienia RPE i fotoreceptorów. Ma on prawdopodobnie znaczenie troficzne dla naczyń włosowatych błony naczyniowej i może być niezbędny do utrzymania okienek w obrębie tych naczyń (8, 15, 16).

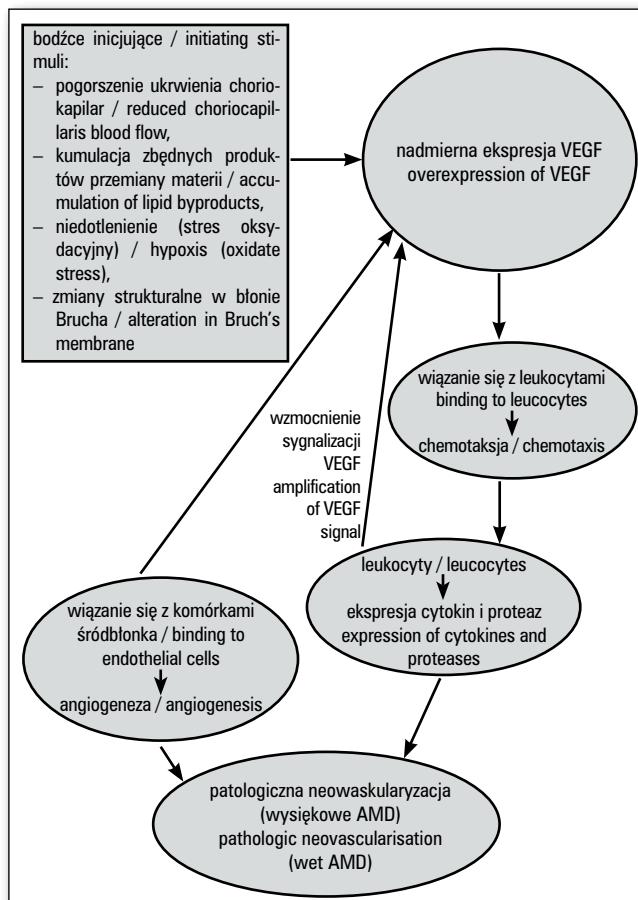
Ekspresja VEGF może mieć też charakter patologiczny i sygnalizować procesy chorobowe leżące u podłoża rozwoju neowa-

skularnej postaci AMD (8, 9, 16). Dane z badań przedklinicznych potwierdzają udział VEGF w patofizjologii tej formy choroby. W modelach eksperymentalnych VEGF powoduje patologiczne nowotworzenie naczyń w obrębie rogówki, tęczówki, siatkówki i błony naczyniowej (17). W usuniętych chirurgicznie błonach CNV oraz w pobranych podczas autopsji gałkach ocznych chorych na neowaskularną postać AMD stwierdzono obecność VEGF (18, 19).

Prawdopodobnie nie tylko VEGF uczestniczy w rozwoju neowaskularnej postaci AMD, stymulując wzrost. Z nowotworzeniem naczyń gałki ocznej mogą być również związane: czynnik wzrostu fibroblastów (FGF) oraz angiopoetyny (Ang1 i Ang2), jak również czynniki hamujące wzrost, takie jak czynnik pochodzący z nabłonka barwnikowego (PEDF). Rola tych substancji w patogenezie AMD prawdopodobnie nie jest tak istotna jak rola VEGF (8, 9).

### Kaskada VEGF

W przebiegu patologicznej angiogenezy dochodzi do nasilenia ekspresji VEGF. Dowiedzono, iż we wczesnej fazie neowaskularnej postaci AMD może działać kilka bodźców inicjujących: redukcja przepływu krwi przez naczynia włosowate naczyńniczki, kumulacja produktów ubocznych metabolizmu lipidów, niedotlenienie (stres oksydacyjny) i zmiany budowy błony Brucha, co wyzwała nadmierną ekspresję patologicznego VEGF w RPE i siatkówce (16, 20).



Ryc. 2. Kaskada VEGF.  
Fig. 2. VEGF cascade.

Ulegający nadmiernej ekspresji VEGF wiąże się z komórkami śródbłonna i pobudza ich proliferację oraz powstawanie nieprawidłowych naczyń włosowatych. Najnowsze badania sugerują, że substancja ta, wytwarzana w nadmiarze, wiąże się również z leukocytami, wywołując chemotaksję i ekspresję cytokin i proteaz, np. metaloproteinaz macierzy (MMP) uwalnianych z komórek zapalnych (8, 16, 20, 21). Pobudzone leukocyty mogą uwalniać dodatkowe ilości VEGF, wzmacniając w ten sposób jeszcze bardziej drogę przekazywania sygnałów za pośrednictwem tej substancji (16, 21). Kaskada VEGF prowadzi więc do rozwoju CNV z przerwaniem bariery krew–siatkówka (8, 9). Ten sam mechanizm działa we wszystkich postaciach neowaskularnego AMD (8, 9, 16, 20, 21).

Po zapoczątkowaniu kaskady VEGF może ona ulegać mechanizmowi samopodtrzymywania na skutek stałej obecności bodźców inicjujących. Przedstawia to rycina 2.

### Izoformy VEGF i ich funkcje

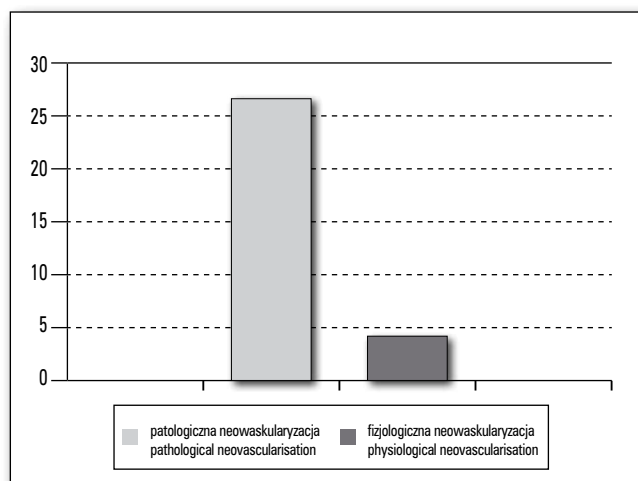
VEGF (czasem nazywany VEGF-A) pochodzi z rodziny spokrewnionych strukturalnie białek wiążących się z receptorami dla VEGF (15, 16). Jego produkcja zależy od pojedynczego genu, który koduje co najmniej 6 różnych izoform posiadających odpowiednią liczbę aminokwasów w dojrzałym białku – VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>145</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>183</sub>, VEGF<sub>189</sub> i VEGF<sub>206</sub> (zawierające odpowiednio 121, 145, 165, 183, 189 i 206 aminokwasów). Izoformy te różnią się wzorcami ekspresji, jak również rolą w procesach fizjologicznych i patologicznych (22).

Nie wszystkie funkcje izoform VEGF zostały w pełni wyjaśnione. Wiadomo, że VEGF<sub>145</sub> i VEGF<sub>206</sub> oddziałują przede wszystkim na komórki łożyska (22), podczas gdy VEGF<sub>121</sub> prawdopodobnie jest niezbędna do prawidłowej czynności naczyń krwionośnych (21). Z kolei VEGF<sub>165</sub> i VEGF<sub>121</sub> są dominującymi izoformami, stwierdzanymi w gałce ocznej. W przedklinicznych modelach angiogenezy zidentyfikowano, że VEGF<sub>165</sub> jest izoformą o najwyższym potencjale wywoływania procesów nowotworzenia naczyniowego (15, 21).

W modelu szczurzym badano stężenia różnych izoform VEGF w różnych rodzajach unaczynienia (21). W modelu patologicznym badano nowotworzenie naczyniowe wywołane przez niedokrwienie, natomiast w fizjologicznym – poporodowe nowotworzenie i kompensacyjną odbudowę naczyń. Izoformy VEGF występujące u myszy (gryzoni) zawierają o jeden aminokwas mniej niż ludzkie, zatem mysim ekwiwalentem VEGF<sub>165</sub> jest VEGF<sub>164</sub> (15). Mysi ekwiwalent ludzkiego VEGF<sub>165</sub> (VEGF<sub>164</sub>) ulegał nadmiernej ekspresji wyłącznie w przebiegu patologicznego nowotworzenia naczyniowego (21). Stosunek VEGF<sub>164</sub> do VEGF<sub>120</sub> był wówczas znacznie wyższy niż w przypadku prawidłowego, fizjologicznego nowotworzenia naczyń w obrębie siatkówki (21), co przedstawiono na rycinie 3.

### Zastosowanie Macugenu® w leczeniu AMD

Sól sodowa pegaptanibu (Macugen®) jest inhibitorem VEGF<sub>165</sub> (23). Dane z badań przedklinicznych sugerują, że w przypadku patologicznego nowotworzenia naczyniowego dochodzi w sposób swoisty i ciągły do nadmiernej ekspresji VEGF<sub>165</sub>. Izoforma ta prawdopodobnie nie jest konieczna do prawidłowego, fizjologicznego nowotworzenia naczyń w obrębie siatkówki (21). Wydaje się więc uzasadnione, żeby podczas leczenia wy-



Ryc. 3. Stosunek ekspresji VEGF<sub>164</sub> do VEGF<sub>120</sub> w nowotworzeniu naczyń siatkówki u myszy.

Fig. 3. Ratio VEGF<sub>164</sub> / VEGF<sub>120</sub> in retinal neovascularisation.

siękowej postaci AMD utrzymać – poprzez przewlekły schemat dawkowania – blokadę farmakologiczną wyłącznie tej izoformy, która ma kluczowe znaczenie w rozwoju CNV (8, 20).

### Budowa MACUGENU®

Aptamery mają właściwości rozpoznawania cząsteczek docelowych i wiązania się z nimi podobnie jak przeciwciała. Wiele przeciwciał stosowanych w terapii produkuje się w organizmach myszy i nie można ich w pełni zhumanizować. Dlatego mogą okazać się one immunogenne u leczonych pacjentów, co z czasem może obniżyć ich skuteczność terapeutyczną.

W odróżnieniu od przeciwciał aptamery są syntetyzowane chemicznie – bez udziału komórek zwierzęcych lub określonych warunków *in vivo*, które mogłyby wywołać odpowiedź immunologiczną, nie działają więc immunogenicznie (24).

Aptamery są to zsintetyzowane chemicznie, krótkie odcinki RNA lub DNA (oligonukleotydy), o złożonych, trójwymiarowych kształtach, wiążące się ściśle z określonymi cząsteczkami docelowymi. Ze względu na to, że powstające wiązania charakteryzują się wysokim powinowactwem i swoistością, leki te mogą mieć wysoce wybiórcze działania terapeutyczne. Aptamery mogą rozróżniać miejsca docelowe na podstawie subtelnych różnic strukturalnych.

Macugen® jest wytwarzanym w całości *in vitro*, syntetyzowanym chemicznie, trójwymiarowym, 28-nukleotydowym aptamerem RNA połączonym wiązaniami kowalencyjnymi z dwiema cząsteczkami glikolu polietylenowego. Masa cząsteczkowa leku wynosi zaledwie 50 kDa, dzięki czemu może on dyfundować z ciała szklistego przez siatkówkę i RPE do naczyniówki (23).

Macugen® ma złożoną, trójwymiarową strukturę, a po związaniu się z VEGF uniemożliwia jego połączenie się z receptorami w tkankach. Wiąże się on swoiście wyłącznie z VEGF<sub>165</sub> (nie rozpoznaje innych izoform) i hamuje kaskadę VEGF. Miejsce wiązania pośredniczy w działaniu zapalnym VEGF, więc jego zablokowanie, oprócz działania antyangiogenego, jest też przeciwzapalne (23).

W badaniu na myszach wybiórcze hamowanie VEGF<sub>164</sub> prowadziło do zniesienia patologicznego nowotworzenia naczy-



niowego, bez istotnego wpływu na prawidłowy, fizjologiczny przebieg tego procesu i na kompensacyjną odbudowę naczyń w siatkówce. Natomiast hamowanie VEGF przez przeciwciała prowadziło do zahamowania zarówno patologicznego nowotworzenia naczyń, jak i procesów fizjologicznych (21).

Macugen<sup>®</sup>, aby dłużej utrzymywał się w gałce ocznej, jest pegylogowany – do jego cząsteczki dodaje się, jako grupę zakotwiczącą, glikol polietylenowy (23). Pegylacja jest to proces mający na celu spowolnienie metabolizmu, ograniczenie dystrybucji i wydłużenie okresu półtrwania.

Nie wykazano, że Macugen<sup>®</sup> blokował bodźce inicjujące nadmierną ekspresję VEGF, co sugeruje, że terapia tym aptamerem powinna mieć charakter przewlekły (8, 20). Podanie go do ciała szklстого zapewnia utrzymanie stężenia terapeutycznego pegaptanibu w gałce ocznej w trakcie sześciotygodniowej przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku. Na podstawie wyników badań klinicznych (przede wszystkim VISION – VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) obliczono, że dawki rzędu od 0,3 mg do 3 mg u ludzi są wystarczające do zahamowania VEGF podczas sześciotygodniowej przerwy pomiędzy wstrzyknięciami (23).

W badaniu VISION nie wykazano korzyści w wyniku stosowania dawek wyższych niż 0,3 mg, zaleca się więc podawanie Macugenu<sup>®</sup> w dawce 0,3 mg co 6 tygodni, przez co najmniej 2 lata, drogą zastrzyku do ciała szklстого. Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Macugen<sup>®</sup> po upływie 2 lat ciągle podlegają ocenie w prowadzonych badaniach klinicznych (23).

Po podaniu pegaptanibu do ciała szklстого, jego znikoma ilość przedostaje się do krwiobiegu. Po 1-4 dniach od podania do ciała szklстого dawki 3 mg (10 razy wyższej od zalecanej) średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi około 80 ng/ml. Przy zastosowaniu tej dawki co 6 tygodni nie stwierdzono kumulacji Macugenu<sup>®</sup> w osoczu. W dawkach poniżej 0,5 mg stężenie pegaptanibu w osoczu nie powinno przekroczyć 10 ng/ml. (23)

#### Podawanie Macugenu<sup>®</sup>

Macugen<sup>®</sup> ma postać jałowego wodnego roztworu soli sodowej pegaptanibu, przeznaczonego do wstrzykiwania do ciała szklстого. Lek jest dostępny na rynku w postaci jednorazowych ampułkostrzykawek z igłą nr 27. Macugen<sup>®</sup> należy przechowywać w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C; poza lodówką może być pozostawiony na 8 godzin, o ile nie zostanie otwarty. Nie należy go zamrażać ani intensywnie nim wstrząsać (23).

Lek należy wstrzykiwać w warunkach jałowych, z zastosowaniem sterylnych rękawiczek, chust chirurgicznych i rozwórki. Przed podaniem zastrzyku pacjent musi otrzymać odpowiednie znieczulenie i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim zakresie działania (23). Polecane jest zwłaszcza płukanie worka spojówkowego betadina.

Ponieważ objętość leku wynosi 0,9 ml bezpośrednio po jego podaniu konieczna jest kontrola perfuzji naczyniowej na tarczy nerwu wzrokowego, a w ciągu 30-60 minut obserwacja ciśnienia wewnątrzgałkowego. Natomiast w pierwszych dniach po zabiegu konieczne jest monitorowanie, czy nie doszło do zapalenia wnętrza gałki ocznej. Pacjentów należy poinstruować, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy mogące sugerować możliwość wystąpienia tego powikłania (23).

#### Przegląd wyników badania VISION

Badanie VISION (składające się z dwóch identycznie zaprojektowanych badań, EOP 1003 i EOP 1004, prowadzonych w różnych ośrodkach) miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania soli sodowej pegaptanibu u chorych z wtórną do AMD poddołkową neowaskularyzacją podsiatkówkową dowolnego typu (dominująco klasyczna, minimalnie klasyczna lub całkowicie ukryta), o wielkości nieprzekraczającej 12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego (23). Badaniami objęto w sumie 1208 chorych. W pierwszym roku badania położono nacisk na ustalenie bezpiecznej i skutecznej dawki spośród trzech: 0,3 mg, 1 mg i 3 mg (23). W drugim roku zgodę na dalszy udział w badaniach wyraziło 1050 pacjentów. Kontynuowano założenia z roku pierwszego; ponadto skoncentrowano się na ustaleniu korzyści płynących z kontynuacji leczenia (w porównaniu ze stanem po zaniechaniu go) oraz na zestawieniu efektów leczenia pegaptanibem i wcześniej zalecanymi metodami (tzw. leczenie standardowe) (23).

Dopuszczono równoległe stosowanie PDT u pacjentów z CNV o charakterze dominująco klasycznym zgodnie z uznaniem badaczy. Wcześniejsze stosowanie PDT dotyczyło około 10% pacjentów, przy czym podczas randomizacji zastosowano zrównoważony przydział tych chorych do poszczególnych grup (placebo oraz 3 dawki pegaptanibu). W ciągu 54 tygodni PDT zastosowano u 20% pacjentów otrzymujących preparat Macugen<sup>®</sup> 0,3 mg i u 25% pacjentów objętych leczeniem standardowym, a w drugim roku odsetek wynosił odpowiednio 7 i 13% (23). U chorych otrzymujących preparat Macugen<sup>®</sup> 0,3 mg stwierdzano podobną odpowiedź na terapię niezależnie od tego, czy stosowano u nich PDT, czy nie.

Podstawowym kryterium oceny był odsetek pacjentów z utratą mniej niż 3 rzędów (15 liter) na tablicach ETDRS (23). Odpowiadało to kryteriom w innych wcześniej prowadzonych badaniach, na przykład dotyczących stosowania fotokoagulacji laserowych lub PDT. Dodatkowe kryteria oceny obejmowały: średnią zmianę ostrości wzroku, poprawę o  $\geq 0$  liter oraz o  $\geq 15$  liter, porównanie odsetka pacjentów z ostrością 0,1 lub mniej przed leczeniem i po nim, ocenę angiograficzną wielkości zmian, obszaru CNV i przecieku, konwersję w postać dominująco klasyczną i konieczność wykonania PDT.

Analiza statystyczna po 54 miesiącach wykazała, że wszystkie dawki pegaptanibu były jednakowo skuteczne w stosunku do grupy placebo (leczenie standardowe). W związku z tym jako dawkę zalecaną wybrano najniższą z badanych – 0,3 mg. Wyrażona statystycznie różnica w ostrości wzroku obserwowana była już po 6 tygodniach od początku badania i utrzymywała się przez cały okres obserwacji. Średni spadek ostrości wzroku w grupie leczonej Macugenem<sup>®</sup> w dawce 0,3 mg wynosił 7,93 litery, a w grupie placebo 15,05 litery. Skuteczność leczenia była podobna, niezależnie od typu CNV w momencie rozpoczęcia leczenia. Rycina 4. przedstawia średni spadek ostrości wzroku w liniach na tablicy ETDRS u pacjentów leczonych Macugenem<sup>®</sup> w dawce 0,3 mg oraz u otrzymujących leczenie standardowe w dwuletnim okresie obserwacji w podziale na poszczególne typy CNV (23).

U 33% pacjentów otrzymujących Macugen<sup>®</sup> w dawce 0,3 mg nie obserwowano spadku ostrości wzroku w porównaniu z 23% pacjentów otrzymujących placebo. Do poprawy o co najmniej 3 linie doszło odpowiednio w 6 i 2% przypadków. Znaczne pogorszenie ostrości wzroku ( $\geq 6$  linii) wystąpiło odpowiednio u 10 i 22%, co także wykazało wyższość leczenia pegaptanibem. Rów-

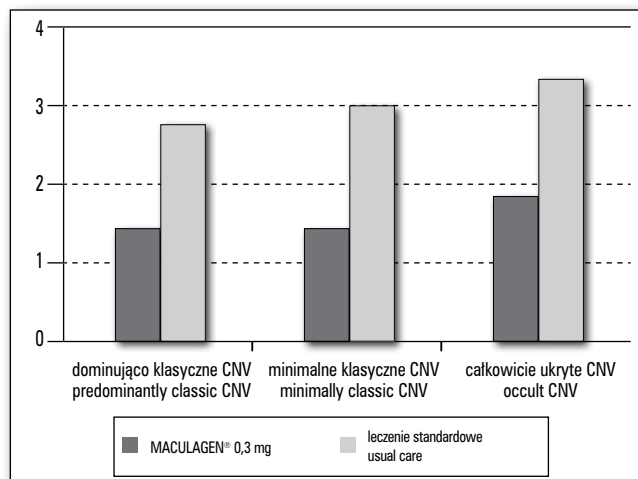
niez ryzyko końcowej ostrości wzroku  $\leq 0,1$  w grupie leczonej Macugenem® w dawce 0,3 mg było niższe niż w grupie leczonej standardowo (23).

Analiza po 2 latach wykazała, że ryzyko ciężkiej utraty widzenia jest dwukrotnie wyższe w grupie leczonej standardowo niż w grupie otrzymującej Macugen® w dawce 0,3 mg (odpowiednio 26 i 13%). Przerwanie leczenia po roku w porównaniu z jego kontynuowaniem również wiązało się z dwukrotnie wyższym ryzykiem umiarkowanej bądź ciężkiej utraty widzenia.

Częstość występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych była oczywiście wyższa u pacjentów otrzymujących iniekcje doszkliskowe. W pierwszym roku badania wystąpienie działań niepożądanych było przyczyną odstąpienia od kontynuowania go u 1% pacjentów, w drugim roku odsetek ten wyniósł 4% (23).

W ramach badań VISION wykonano 11 636 iniekcji doszkliskowych. W tej grupie stwierdzono następujące ciężkie działania niepożądane związane z zastosowaną procedurą: zapalenie wnętrza gałki ocznej, zaćma pourazowa, odwarstwienie siatkówki (przedarciowe lub nieprzedarciowe). Częstość poszczególnych działań niepożądanych w pierwszym i drugim roku przedstawiono w tabeli I (23). Częstość najcięższego z nich, tj. zapalenia wnętrza gałki ocznej, nie różniła się od częstości występowania po wstrzykiwaniu innych leków do ciała szklistego (25). W badaniu VISION powikłanie to wystąpiło u 12 pacjentów w pierwszym roku, przy czym u jednego doszło do ciężkiej utraty wzroku. W  $\frac{2}{3}$  przypadków stwierdzono dodatni wynik posiewu, najczęściej wyhodowanym drobnoustrojem był koagulazujący szczep *Staphylococcus aureus*. 75% pacjentów, u których wystąpiło zapalenie wnętrza gałki ocznej kontynuowało badanie (23). W drugim roku badania VISION częstość zapalenia wnętrza gałki ocznej była niższa – dotyczyła 0,1% iniekcji (23).

Wśród 5 pacjentów, u których doszło w pierwszym roku badania do uszkodzenia soczewki, u 4 miało to miejsce podczas iniekcji doszkliskowej, a u jednego – podczas punkcji komory przedniej po zabiegu. U wszystkich tych pacjentów usunięto zaćmę, a 80% z nich (4 osoby) kontynuowało badanie (23). W drugim roku badania doszło do powstania zaćmy pourazowej u jednego pacjenta.



**Ryc. 4.** Średnia utrata ostrości wzroku (w liniach na tablicy ETDRS) w dwuletniej obserwacji u pacjentów leczonych Macugenem® w dawce 0,3 mg oraz u leczonych w sposób standardowy w zależności od wyjściowego podtypu CNV.

**Fig. 4.** Mean change in VA (in lines at ETDRS chart) in 2-year follow-up in patients treated with 0,3 mg Macugen® or usual care depending on CNV type.

Przedarciowe odwarstwienie siatkówki w dwuletnim okresie badań VISION wystąpiło w sumie u 13 pacjentów, a jego objawy stwierdzano w okresie od 7 do 137 dni od ostatniego zastrzyku. Ponadto u 3 pacjentów stwierdzono nieprzedarciowe odwarstwienie siatkówki (23).

Inne, niewpływające na wyniki leczenia, miejscowe działania niepożądane (ból oka, zapalenie rogówki, zagęszczenia w ciele szklistym, zaćma nieurazowa, zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaburzenia widzenia) występowały u 3-33% pacjentów, ale należy wspomnieć, że na przykład ból oka w pierwszym roku zgłaszało 33% pacjentów leczonych Macugenem® i 28% otrzymujących standardowe leczenie (23).

Profil bezpieczeństwa układowego w badaniu VISION był bardzo wysoki. U 6-10% pacjentów obserwowano zapalenie oskrzeli, biegunkę, nudności, zawroty lub bóle głowy oraz zakażenia układu

Rodzaj powikłania Type of adverse event	Częstość w I roku Frequency in 1-st year	Częstość w II roku Frequency in 2nd year	Średnia częstość Mean frequency
Zapalenie wnętrza gałki <i>Endophthalmitis</i>	0,16%	0,10%	0,14%
Zaćma pourazowa Traumatic cataract	0,07%	0,02%	0,05%
Odwarstwienie siatkówki Retinal detachment	0,08%	0,17%	0,11%
Odwarstwienie przedarciowe Rhegmatogenous retinal detachment	0,05%	0,15%	0,09%
Odwarstwienie nieprzedarciowe Nonrhegmatogenous retinal detachment	0,03%	0,02%	0,03%

**Tab. I.** Częstość ciężkich działań niepożądanych w badaniu VISION.

**Tab. I.** Frequency of severe adverse events in V.I.S.I.O.N. trial.

moczowego. Częstość tych zdarzeń była zbliżona w grupie otrzymującej Macugen® oraz leczenie standardowe (23).

### Podsumowanie

Opis modelu działania Macugenu® oraz wyniki badania VISION przemawiają za skutecznością i bezpieczeństwem podawania tego preparatu w formie zastrzyków doszkliskowych w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem. Jest to pierwszy sposób leczenia o uniwersalnym zastosowaniu – niezależnie od typu neowaskularyzacji lub jej rozległości. Na podkreślenie zasługuje też fakt, że jest to pierwsza metoda leczenia, która daje dość wysokie prawdopodobieństwo poprawy ostrości wzroku, a nie tylko zminimalizowania jej spadku.

Oczywiście obawy budzi wysoki koszt leczenia, ale drogie leki to, niestety, nieodzowny element nowoczesnej medycyny. Aspekty ekonomiczne nie były tematem tego omówienia, ale wzmiankowany profil ekonomiczny, wynikający z opieki nad osobami z zaawansowaną postacią AMD oraz leczenia powikłań tego schorzenia, wyraźnie przemawia na korzyść stosowania terapii.

### PIŚMIENNICTWO:

- Kubicka-Trzaska A., Starzycka M., Romanowska-Dixon B., Morawski K.: *Zastosowanie zieleni indocyjaninowej w leczeniu fotodynamicznym neowaskularyzacji podsiatkówkowej w przebiegu zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem*. *Klinika Oczna*, 2003, 105, 351-354.
- Ulińska M., Kwiecień S., Szaflik J.: *Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. *Acta Photodynamica*, 2003, 1, 25-33.
- Vingerling J.R., Klaver C.C.W., Hofman A., de Jong P.T.V.M.: *Epidemiology of age-related maculopathy*. *Epidemiol. Rev.*, 1995, 17, 347-360.
- Algvere P.V., Libert C., Lindgärde G., Seregard S.: *Transpupillary thermotherapy of predominantly occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with 12 month follow-up*. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 2003, 81, 110-117.
- Hartnett M.E., Weiter J.J., Staurengi G., Elsner A.E.: *Deep Retinal Vascular Anomalous Complexes in Advanced Age-related Macular Degeneration*. *Ophthalmology*, 1996, 103, 2042-2053.
- VanNewkirk M.R., Nanjan M.B., Wang J.J., Mitchell P., Taylor H.R., McCarty C.A.: *The Prevalence of Age-related Maculopathy*. *Ophthalmology*, 2000, 107, 1593-1600.
- Schmidt-Erfurth U., Hasan T.: *Mechanism of Action of Photodynamic Therapy with Verteporfin for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration*. *Surv. Ophthalmol.*, 2000, 45, 195-214.
- Ambiati J., Ambati B.K., Yoo S.H., Ianchulev S., Adamis A.P.: *Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies*. *Surv Ophthalmol.*, 2003, 48, 257-293.
- Zarbin M.A.: *Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration*. *Arch Ophthalmol.*, 2004, 122, 598-614.
- Chaine G. et al.: *Case-control study of risk factors for age related macular degeneration*. *Br. J. Ophthalmol.*, 1998, 82, 996-1002.
- Spaide R.F., Armstrong D., Browne R.: *Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration – What is the Cause?* *Retina*, 2003, 23, 595-614.
- Brancato R., Introini U., Bolognesi G., Pacelli G., Trabucchi G., Pece A.: *ICGA-guided Laser Photocoagulation of Occult Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration*. *Retina*, 2000, 20, 134-142.
- Tuo J. et al.: *The Cockayne Syndrome group B gene product is involved in general genome base excision repair of 8-hydroxyguanine in DNA*. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276 (49), 45772-45779.
- Bonastre J., Le Pen C., Anderson P., Ganz A., Berto P., Berdeaux G.: *The epidemiology, economics and quality of life burden of age-related macular degeneration in France, Germany, Italy and the United Kingdom*. *Eur. J. Health Econom.*, 2002, 3, 94-102.
- Adamis A.P., Shima D.T.: *The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease*. *Retina*, 2005, 25, 111-118.
- Witmer A.N., Vrensen G.F.J.M., Van Noorden C.J.F., Schlingemann R.O.: *Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease*. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2003, 22, 1-29.
- Krzystolik M.G. et al.: *Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment*. *Arch. Ophthalmol.*, 2002, 120, 338-346.
- Frank R.N., Amin R.H., Elliott D., Puklin J.E., Abrams G.W.: *Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes*. *Am. J. Ophthalmol.*, 1996, 122, 393-403.
- Lopez P.F., Sippy B.D., Lambert H.M., Thach A.B., Hinton D.R.: *Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996, 37, 855-868.
- Ferrara N., Gerber H-P, LeCouter J.: *The biology of VEGF and its receptors*. *Nat. Med.*, 2003, 9, 669-676.
- Ishida S. et al.: *VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization*. *J. Exp. Med.*, 2003, 198, 483-489.
- Robinson C.J., Stringer S.E.: *The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors*. *J. Cell Sci.*, 2001, 114, 853-865.
- D'Amico D.J., VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group, Patel M., Adamis A.P., Cunningham E.T. Jr, Guyer D.R., Katz B.: *Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials*. *Ophthalmology*, 2006, 113 (6), 992-1001.
- White R.R., Sullenger B.A., Rusconi C.P.: *Developing aptamers into therapeutics*. *J. Clin. Invest.*, 2000, 106, 929-934.
- Jager R.D., Aiello L.P., Patel S.C., Cunningham E.T.Jr.: *Risks of intravitreal injection: a comprehensive review*. *Retina*, 2004, 24, 676-698.

Praca wpłynęła do Redakcji 13.11.2006 r. (903)  
Zakwalifikowano do druku 14.11.2006 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**  
dr n. med. Magdalena Ulińska  
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny  
ul. Sierakowskiego 13  
03-709 Warszawa