

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ АНТИ-VEGF ТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С МДСВ

Х. Видинова, Д. Антонова, Л. Войнов

Катедра „Очни болести, ушни, носни и гърлени болести и орална хирургия“, ВМА – София

Резюме. Интравитреалните инжекции са една от най-честите манипулации в офталмологията. Тя е свързана с поставянето на лекарствено вещество в стъкловидното тяло. **Целта** на настоящото проучване е да представим сравнителен анализ на резултатите ни при лечението на пациенти с МДСВ с Lucentis или Eylea. **Материал и методи:** Представяме извадка от 24 пациенти с влажна форма на МДСВ, изследвани и лекувани в Очна клиника, ВМА, за период от 2 години. При 7 пациенти използвахме Lucentis, а при останалите 17 пациенти – Eylea. Всички пациенти бяха подробно офталмологично изследвани за зрителна острота (30), OCT – централна ретинна дебелина (Angioplex Zeiss), флуоресцеинова ангиография (Topcon 3 D OCT – FA +). Пациентите бяха лекувани по схемата "Treat and extend" с увеличаване на периода през 2 седмици. **Резултати:** Резултатите от нашите изследвания показват, че при групата пациенти, лекувани с Lucentis, наблюдавахме подобряване на зрителната острота и повлияване на състоянието. Подобряване на зрението беше средно с 2 реда. От особен интерес бяха пациентите с РАП. При тях наблюдавахме подобряване на зрителната острота след прилагането на Lucentis. При пациентите, лекувани с Eylea, също наблюдавахме подобряване на 30, което беше по-изразено, отколкото в първата група. Налице беше също намаление на централната ретинна дебелина (CRT) спрямо изходната. От първоначална средна ретинна дебелина ($400 \pm 130 \mu\text{m}$), на 6-ия месец от терапията тя беше ($288 \pm 74 \mu\text{m}$). **Заключение:** Нашето изследване показва, че и двата препарата Lucentis и Eylea са ефективни при пациенти с МДСВ. Те макар и в различна степен подобряват 30 и намаляват централната ретинна дебелина. Макар и двата препарата да са ефективни при лечението на влажните форми на МДСВ, можем да кажем, че е нужна индивидуална преценка при всеки случай, за да се избере оптималният медикамент за конкретния пациент.

Ключови думи: МДСВ, Lucentis, Eylea, интравитреални инжекции

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF ANTI-VEGF THERAPY IN PATIENTS WITH AMD

H. Vidinova, D. Antonova, L. Voynov

Chair of Eye Diseases, ENT Diseases and Oral Surgery, Military Medical Academy – Sofia

Abstract. Intravitreal injections are one of the most common procedures in ophthalmology. It is connected with direct delivery of drugs in the vitreous body. The **aim** of our survey is to show our comparative analysis of the results in the treatment of AMD patients with Lucentis and Eylea. **Material and methods:** We enrolled 24 patients with wet AMD, diagnosed and treated in the ophthalmic department of MMA for a period of 2 years. In 7 of the patients we used Lucentis and in the rest 17 Eylea. All patients were examined for VA, OCT central retinal thickness and FA (Topcon 3D OCT – FA +). The patients were treated according to the Treat and extend protocol with period of extension of 2 weeks. **Results:** Our results point out that patients treated with Lucentis had an increase of the VA with two lines. They had also a reduction of retinal thickness. In RAP patients Lucentis gave better results than other medications. The Eylea treated patients showed also improvement of the VA, which was more significant than in the previous group. The decrease in the CRT was from approximately $400 \pm 130 \mu\text{m}$ to $288 \pm 74 \mu\text{m}$ in the 6-month follow up. **Conclusion:** Our survey points out that both Lucentis and Eylea are effective in the treatment of AMD, although aflibercept shows slightly better results in terms of VA and CRT. The treatment of this multifactorial disease is complex and has to be individualized in order to meet the specific needs of the patients. We have to adjust the treatment in each case to be maximum effective.

Key words: AMD, Lucentis, Eylea, intravitreal injections

Интравитреалните инжекции са една от най-честите манипулации в офталмологията. Тя е свързана с поставянето на лекарствено вещество в стъкловидното тяло. Смята се, че за първи път интравитреалното приложение на медикаменти е предложено от Ohm – 1911, когато по време на ретинна хирургия поставя интравитреално въздух като въздушна тампонада [1, 12]. Оказва се, че интравитреалните инжекции са много ефективна селективна терапия. Днес това е най-честата манипулация в офталмологията [4]. Чрез нея се постига максимален терапевтичен ефект, на точно желаното място при минимални системни компликации. Основните характеристики на анти-VEGF препаратите [5, 17, 24], които имат значение при МДСВ, са, че:

- Намаляват пропускливостта на съдовете и едема в тъканите.
- Намаляват прогресията на неосъдовете.
- Намаляват риска от витреална хеморагия.
- Имат бърз ефект до 24 h след приложението.

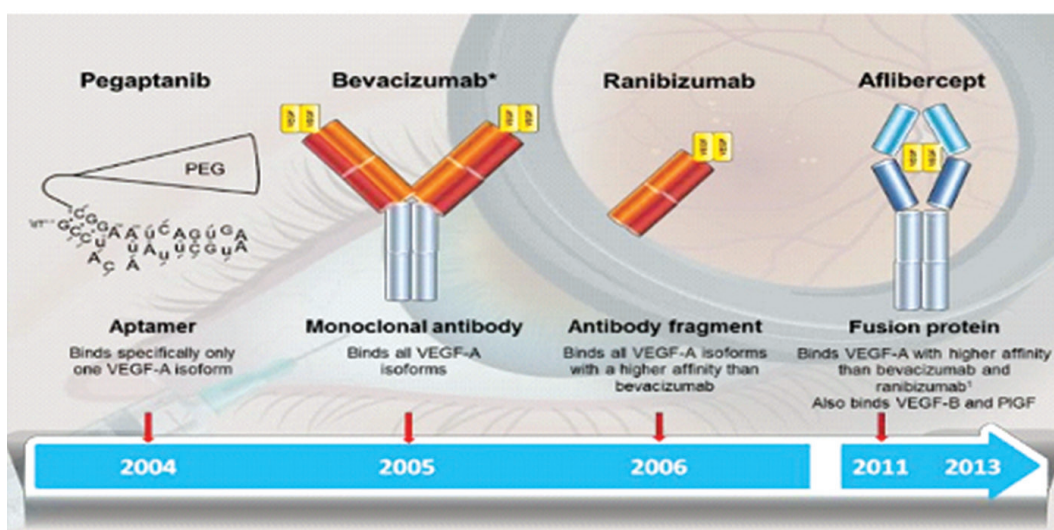
Основните механизми, по които тези лекарства въздействат при МДСВ, са свързани с блокиране на молекулите на VEGF, с което се намалява образуването на неосъдове, намалява се пропускливостта на съдовите стени, намалява се отокът в ретината и всичко това води до стабилизиране на зрението [6, 15].

Най-често използваните при лечението на влажна форма на МДСВ лекарства са следните:

- Bevacizumab
- Ranibizumab
- Aflibercept.

Анти-VEGF са сравнително нови лекарствени средства, които се появяват от 2004 г. насам. В началото се използва само аптамер, който въздейства силно селективно само на VEGF-A. По-късно се използва цяло гоноклонално антитяло – *bevacizumab* (Avastin), свързващо се с всички изоформи на VEGF факторите, но с не толкова добра пенетрация поради голямата молекула [8, 21]. През 2006 се появява *ranibizumab* (Lucentis), който представлява само фрагмент от моноклонално антитяло и е с пъти по-висока прониквателна способност – свързва всички изоформи на VEGF факторите [3]. През 2011-2013 г. се появи сравнително нов медикамент – *aflibercept* (Eylea), който представлява човешки протеин с по-голям афинитет на свързване към VEGF-A от досега съществуващите, но който също се свързва с VEGF-B и плацентарния растежен фактор [7, 10].

Целта на настоящото проучване е да представим сравнителен анализ на резултатите ни при лечението на пациенти с МДСВ с Lucentis или Eylea. Да посочим ефективността на двата препарата по отношение на 30 и централната зрителна дебелина при разглежданите препарати и показанията за избор на единия или другия медикамент.



Фиг. 1. Поява на различните анти-VEGF медикаменти през годините

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Представяме извадка от 24 пациенти с влажна форма на МДСВ, изследвани и лекувани в Очна клиника, ВМА, за период от 2 години. При 7 пациенти използвахме Lucentis в доза 0.5 mg/ml като anti-VEGF терапия, а при останалите 17 пациенти – Eylea в концентрация 2 mg (0.05 ml). Всички пациенти бяха подробно офталмологично изследвани за 30, OCT – централна ретинна дебелина (Angioplex Zeiss), флуоресцеинова ангиография (Topcon 3 D OCT – FA +). Пациентите бяха лекувани по схемата „Treat and extend“ с увеличаване на периода през 2 седмици.

РЕЗУЛТАТИ

Пациентите, лекувани с интравитреални инжекции на Lucentis (ranibizumab) в доза от 0.5 mg/ml, бяха 7. Средната възраст беше 67 год. (± 4). Средният брой на поставените при тях интравитреални инжекции беше 11 (SD 2.4 от 3 до 12). Пациентите бяха проследявани за срок от 2 години.

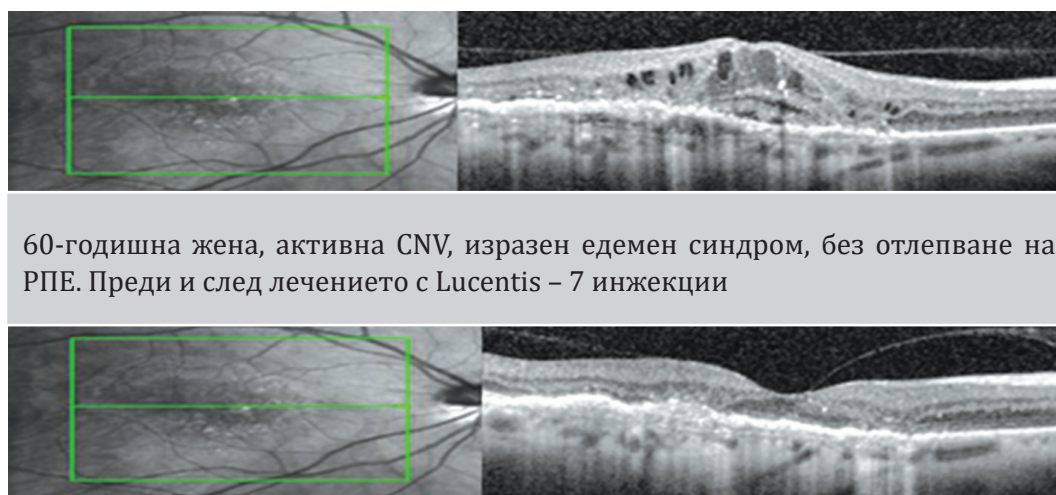
Проследяването се извършваше по протокола ТАЕ, като първоначално се поставяха 3 апликации през 4 седмици. При пациентите без данни за активност следващите инжекции се правиха след удължаване с 2 седмици на интервала. Най-краткият интервал на прилагане беше 4 седмици. Ако наблюдавахме рецидив на заболяването, намалявахме интервала на инжектиране с две седмици. Намирах-

ме оптималния индивидуално специфичен интервал на поставяне на инжекциите.

Резултатите от нашите изследвания показват, че и при групата пациенти, лекувани с Lucentis, наблюдавахме подобряване на зрителната острота и повлияване на състоянието. Подобряването на зрението беше с 2 знака в резултат на прилагането на веществото. Такъв пример е случаят, представен на фиг. 2.

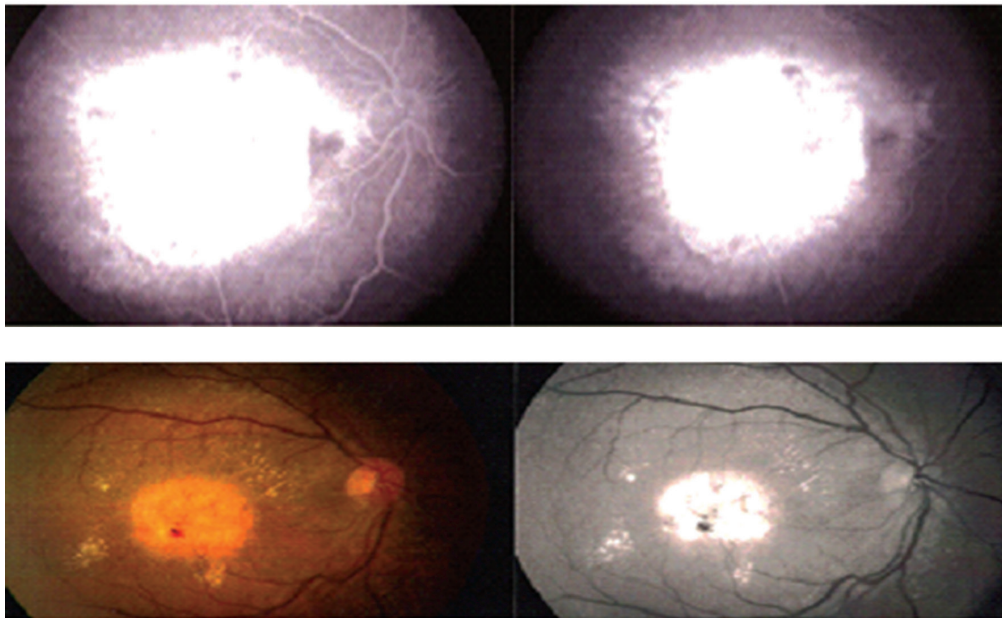
Средната начална зрителна острота на наблюдаваните пациенти беше 0.1 (SD 0.45). Повишаването на средната зрителна острота беше до 0.2-0.3 (SD 0.3: $P < 0.001$). Можем да кажем, че наблюдавахме повишаване на зрителната острота средно с 2 реда (SD 2.3). Много характерни бяха и OCT измененията при пациентите в тази група. Като цяло наблюдавахме редуциране на ретинната дебелина и намаляване на количеството течност в ретината. Средната макулна дебелина – СМТ, беше 370 μ . Намаляването на ретинната дебелина беше средно до 244 μ . Средното намаляване на ретинната дебелина е със 156 μ . От особен интерес бяха пациентите с РАП – 2 на брой. При тях наблюдавахме подобряване на зрителната острота след прилагането на Lucentis 0,5 mg (фиг. 3).

Пациентите, лекувани с интравитреални инжекции на Eylea (aflibercept) в доза от 2 mg (0.05 ml) бяха 17. Средната възраст беше 63 год (± 4). Средният брой на поставените при тях интравитреални инжекции беше 12 (SD 3.4 от 3 до 16). Пациентите бяха проследявани за срок от 2 години. Лекуването на пациенти-



60-годишна жена, активна CNV, изразен едемнен синдром, без отлепване на РПЕ. Преди и след лечението с Lucentis – 7 инжекции

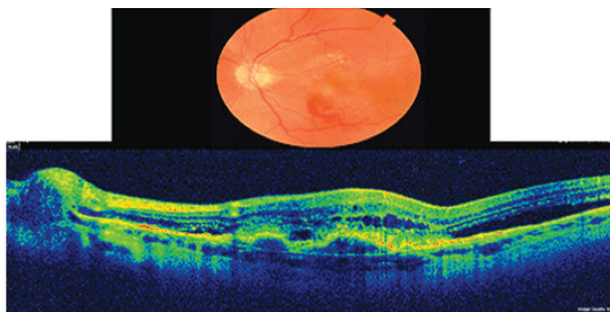
Фиг. 2. Клиничен случай на 60-годишна пациентка с активна НВМ при влажна МДСВ, който се повлиява добре след терапията с Lucentis



Фиг. 3. Пациент с РАП II преди и след терапията с Lucentis. Налице е видимо намаляване на големината на лезията

те и при терапията с aflibercept се извършва-ше по протокола ТАЕ.

Повечето пациенти имаха подобна картина като на фиг. 4. Става въпрос за пациент на 65 години, с единствено зрящо ЛО и активна неоваскуларна мембрана, с отлепване на РПЕ и субретинна хеморагия. Първоначално 30 на лявото око е 0.1. Налице са две отлепвания на РПЕ, едното с по-голяма площ.

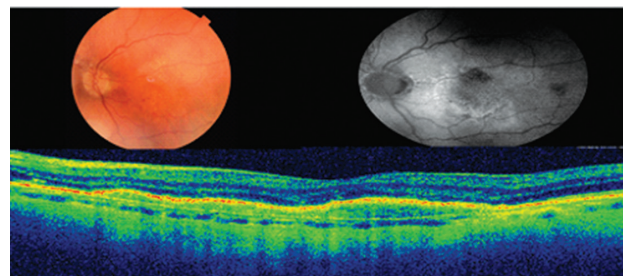


Фиг. 4. Пациент Д. К. преди започването на терапията с Eylea. Наблюдаваме изразено отлепване на РПЕ, активна неоваскуларна мембрана и събиране на течност в ретината

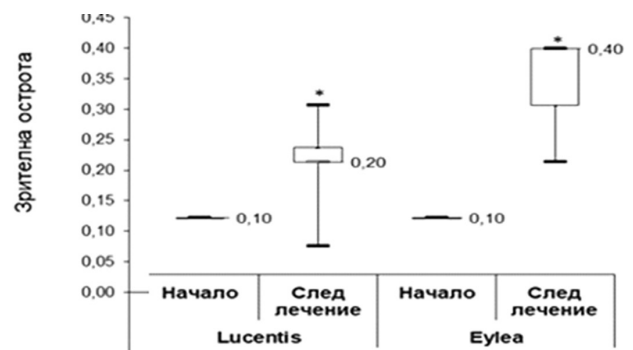
Още след първоначалната насищаща доза от 3 инжекции наблюдавахме подобряване на зрителната острота до 0.5, изчезване на ретинния кръвоизлив и слягане на отлепването на РПЕ. Това е добре видимо от фиг. 5.

Средната зрителна острота първоначално беше 0.1 (SD 0.2). В повечето случаи наблюдавахме увеличаване на 30 средно с около 6 ± 2 букви в края на първата година от проследя-

ването и средно с 5.2 ± 1 букви в края на втората година.



Фиг. 5. Същият пациент след началната насищаща доза от 3 инжекции Eylea. Наблюдава се пълна резорбция на субретинния кръвоизлив, силно намаляване височината на отлепването на РПЕ и значително увеличение на 30 – 0.5



Фиг. 6. Статистическата обработка на данните показва по-добри резултати на зрителната острота при пациентите, лекувани с Eylea, в сравнение с тези, лекувани с Lucentis

Статистиката показва, че повишаването на 30 е налице при пациентите, лекувани и с двата препарата, но е по-голямо при пациентите с Eylea.

Налице беше също така силно намаление на централната ретинна дебелина (CRT) спрямо изходното. От първоначална средна ретинна дебелина $400 \pm 130 \mu\text{m}$, на 6-ия месец от терапията тя беше $288 \pm 74 \mu\text{m}$. Средната ретинна дебелина на първата година беше редуцирана до $294 \pm 75 \mu\text{m}$, а в края на втората година беше $288 \pm 70 \mu\text{m}$.

ОБСЪЖДАНЕ

Нашето изследване показва, че и двата препарата – Lucentis и Eylea, са ефективни при пациенти с МДСВ. Те макар и в различна степен подобряват 30 и намаляват централната ретинна дебелина. При Eylea това беше малко по-изразено – с 2 реда повече и около $150 \mu\text{m}$ редуция на дебелината. Това може да се обясни и с факта, че препаратът блокира не само растежните анти-VEGF, но и плацентарния растежен фактор [2, 11]. Това, което правеше впечатление, е въздействието на Eylea върху отлепванията на РПЕ. Почти винаги иначе резистентни на терапията отлепвания на РПЕ намаляваха значително височината си и почти напълно слягах. Средното намаляване на височината на отлепването на РПЕ, измерено с OCT, е 0.56 mm^3 ($P = .001$). Правеше впечатление, че намаляването на височината на отлепването е толкова по-изразено, колкото по-високо е то първоначално. Съществуваше правопрпорционална зависимост между първоначалната височина на отлепването и ефекта от лечението. Вероятно това въздействие на медикамента при отлепване на РПЕ е свързано с директния му протективен ефект върху РПЕ клетки [9, 13].

Нашите изследвания показват, че при по-голямата част от пациентите, преминали от предишен медикамент – Lucentis или Avastin на Eylea, се наблюдава подобрене. Налице е намаляване на ретинната течност и на ретинната дебелина средно с 0.32 mm^3 ($P = .01$). В същото време се намалява количеството на субретинната течност средно с около 0.08 mm^3 ($P = .04$). Подсушаването на макулата се наблюдаваше по-продължително време в рамките на 6 месеца след провеждането на терапията.

Получените от нас резултати са в пълен синхрон със световните проучвания като The VEGF trap Eye: Investigation of efficacy and Safety in Wet AMD studies (VIEW1 and VIEW 2). Те са рандомизирани клинични проучвания, при които се сравнява ефикасността на aflibercept и ranibizumab в различни схеми на прилагане за период от една година [14, 18, 19]. Според техните данни средното подобрене на зрителната острота при пациентите, лекувани с Eylea, е между 7,6 и 7,9 букви в зависимост от прилаганите схеми [16, 20]. Подобряването на централната ретинна дебелина е съпоставимо с резултатите от приложението на другите анти-VEGF препарати, но с много по-малък брой инжекции.

Макар и двата препарата да са ефективни при лечението на влажните форми на МДСВ, можем да кажем, че е нужна индивидуална преценка при всеки един случай, за да може да се избере оптималният медикамент за конкретния пациент.

КНИГОПИС

1. Bressler NM, Bressler SB. Preventative ophthalmology. Age-related macular degeneration [review] *Ophthalmol*, 1995;102:1206-11.
2. Current Population Reports. Population Projections of the United States by Age, Sex, Race, and Hispanic Origin: 1995-2050. United States Bureau of the Census; Washington, DC, 1996, Series P25-1130.
3. Plgrim M, Lengyel I, Lanziiretti. Subretinal pigment epithelial deposition of drusen components including hydroxyapatite in primary cell culture model. *Investigat Ophthalmol Visual Sci*, 2017, 58 (2), 708-719.
4. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report. The Age-Related Eye Disease Study Research Group Control. *Clin Trials*, 1999;20:573-600.
5. Paetkau ME, Boyd TAS, Grace M et al. Senile disciform macular degeneration and smoking. *Can J Ophthalmol*, 1978;13:67-71.
6. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1992;110:1701-8.
7. Vingerling JR, Klaver CCW, Hyman LG et al. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol*, 1983;118:213-27.
8. Klein R, Klein BEK, Linton KLP et al. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-relat-

- ed maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol*, 1993;137:190-200.
9. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:1518-23.
 10. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE et al. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA*, 1996;276:1141-6.
 11. Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A et al. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age*. *Arch Ophthalmol*, 1998;116:1031-5.
 12. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*, 1995;142:404-9.
 13. Kahn HS, Leibowitz HM, Ganley JP et al. The Framingham Eye Study: II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol*, 1977;106:33-41.
 14. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol*, 1986;104:216-9.
 15. Taylor HR, West S, Muñoz B et al. The long-term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol*, 1992;110:99-104.
 16. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 1993;111:514-8.
 17. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group [published erratum appears in *JAMA* 1995;273:622] *JAMA*, 1994;272:1413-20.
 18. West S, Vitale S, Hallfrisch J et al. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol*, 1994;112:222-7.
 19. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E et al. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*, 1988;128:700-10.
 20. Sanders TAB, Haines AP, Wormald R et al. Essential fatty acids, plasma cholesterol, and fat-soluble vitamins in subjects with age-related maculopathy and matched control subjects. *Am J Clin Nutr*, 1993;57:428-33.
 21. Christen WG, Glynn RJ, Hennekens CH. Antioxidants and age-related eye disease. Current and future perspectives [review] *Ann Epidemiol*, 1996;6:60-6.

СЪОБЩЕНИЯ NEWS



SOE 2023
European Society of
Ophthalmology
13-15 June 2023
Prague,
Czech Republic
www.SOE2023.org