

Hosszú távú intravitrealis ranibizumabkezelés exsudatív időskori maculadegenerációban

Lukács Regina dr.^{1,2} ■ Resch Miklós dr.¹ ■ Papp András dr.¹
Szabó Antal dr.¹ ■ Borbándy Ágnes dr.¹
Hanna Menkens dr.¹ ■ Kiss Huba dr.¹ ■ Németh János dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

²Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár

Bevezetés: Az exsudatív időskori maculadegeneráció kezelésére alkalmazott intravitrealis ranibizumabinjekcióval szerzett eddigi tapasztalatok kedvezőek. *Célkitűzés:* A szerzők célul tűzték ki az intravitrealis ranibizumabterápia kétéves/hosszú távú funkcionális és anatómiai eredményeinek felmérését. *Módszer:* Egycentrumú prospektív vizsgálatban 46 beteg (átlagéletkor: 75±9,1 év) adatait dolgozták fel. A kezelési protokoll szerint a betegek az első három hónapban havonta kaptak 0,5 mg ranibizumabinjekciót, majd szükség szerint (pro re nata). A legjobb korrigált visus, illetve a centrális retinavastagság változását követték. *Eredmények:* A legjobb korrigált látóélesség változása a követési idő végére sem a kezelés előtti értékhez képest ($p = 0,760$), sem az első év végi eredményhez képest nem volt statisztikailag szignifikáns ($p = 0,154$). A centrális retinavastagság a kiindulási értékhez képest szignifikánsan csökkent ($p = 0,000001$), az első év végi értékhez képest nem volt szignifikáns a változás ($p = 0,875$). *Következtetések:* Nedves típusú maculadegenerációban szenvedő betegeknél pro re nata protokoll szerinti intravitrealis ranibizumabkezeléssel hosszú távon a látóélesség stabil marad, az exsudatio hatékonyan csökkenthető. *Orv. Hetil., 2013, 154(45), 1790–1797.*

Kulcsszavak: időskori maculadegeneráció, intravitrealis injekció, ranibizumab, optikai koherencia tomográfia

Long term intravitreal ranibizumab treatment for exsudative age-related macular degeneration

Introduction: The results of intravitreal ranibizumab treatment for exsudative age-related macular degeneration have been favourable until this time. *Aim:* To evaluate the two-year functional and anatomic results of intravitreal ranibizumab treatment. *Method:* 46 patients (age: 75±9.1 years) were included in a prospective single center study. Treatment regimen was the following: monthly 0.5 mg ranibizumab was administered in the first 3 months, and later as required (pro re nata). The change of best corrected visual acuity and central retinal thickness was followed. *Results:* The visus change at the end of the follow-up time was not statistically significant compared to baseline ($p = 0.760$) and the at the end of the first year ($p = 0.154$). Central retinal thickness decreased significantly compared to baseline ($p = 0.000001$), but the change was not statistically significant compared to the end of the first year ($p = 0.875$). *Conclusions:* Patients with neovascular macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab using pro re nata regimen have stable visus for long term, and the exsudation could be reduced efficiently.

Keywords: age-related macular degeneration, intravitreal injection, ranibizumab, optical coherence tomography

Lukács, R., Resch, M., Papp, A., Szabó, A., Borbándy, Á., Menkens, H., Kiss, H., Németh, J. (2013). [Long term intravitreal ranibizumab treatment for exsudative age-related macular degeneration]. *Orv. Hetil., 154(45), 1790–1797.*

(Beérkezett: 2013. augusztus 26.; elfogadva: 2013. szeptember 19.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

AMD = időskori maculadegeneráció; ANCHOR = Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (a ranibizumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló tanulmány neve); CATT = Comparison of AMD Treatments Trials (az AMD kezelési módszereit összehasonlító tanulmány); CNV = chorioidea-neovascularisatio; CRT = centrális retinavastagság; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (a diabeteses retinopathia korai kezeléséről szóló tanulmány); MARINA = Minimally Classic/Occluded Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (a ranibizumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló tanulmány neve); OCT = optikai koherencia tomográfia; PRN = pro re nata (szükség szerinti); VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor

Az időskori maculadegeneráció (AMD) 50 éves kortól a visszafordíthatatlan vakság legfőbb oka a fejlett országokban [1]. Az AMD-nek 80%-a nem neovascularis jellegű, mégis 90%-ban a neovascularis típus felelős a súlyos látásromlásokért [2]. A neovascularis (exsudatív vagy nedves) AMD a betegségnek egyik előrehaladott formája, amely gyors és nagyfokú látásromlással járhat. Az AMD pontos patomechanizmusa máig nem teljesen tisztázott, de patogenezisében szerepet játszanak korral járó oxidatív és gyulladásozó károsodások, valamint különböző patológiás elváltozások is. Az érintett struktúrák közé tartozik a retina fotoreceptor-rétege, a retinalis pigmentepithelium (RPE), a Bruch-membrán és chorioidea choriocapillaris rétege. Ennek következménye lehet a nedves AMD-re jellemző chorioidea-neovascularisatio (CNV), amelynek lényege a kóros érújdonképződés a chorioidea choriocapillaris rétegében, amely erekre a fokozott permeabilitás és sérülékenység jellemző. Ez az érújdonképződés a Bruch-membrán repedésein keresztül betörhet a subretinalis térbe, amelynek következtében subretinalis vérzés, folyadékfelhalmozódás (exsudatio), exsudatív pigmentepithel-leválás, lipidlerakódás, hegesezés és fibrosis alakulhat ki. A CNV kialakulásában több molekuláris faktor vesz részt, amelyek közül a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) a legtöbb tanulmányozott elem, amely a patogenezisben alapvető szerepet tölt be [1, 3].

A ranibizumab egy antitestfragmentum, amely gátolja a humán VEGF-A receptoraihoz való kötődését, ezzel csökkentve a sejtproliferációt, új erek képződését és a szivárgást (exsudatiót) [3]. A ranibizumab intravitrealis injekció formájában 2007 februárja óta az Európai Unióban törzskönyvezett készítmény [4]. A ranibizumabbal végzett tanulmányok (MARINA [5], ANCHOR [6]) egy- és két éves eredményei kedvezőek lettek, amit megerősítettek a más VEGF-gátló gyógyszerrel való összehasonlító vizsgálatok is (CATT) [7], azonban az egyes tanulmányokban a vizsgált időszak alatt adott injekciók száma általában magasabb volt a mindennapi

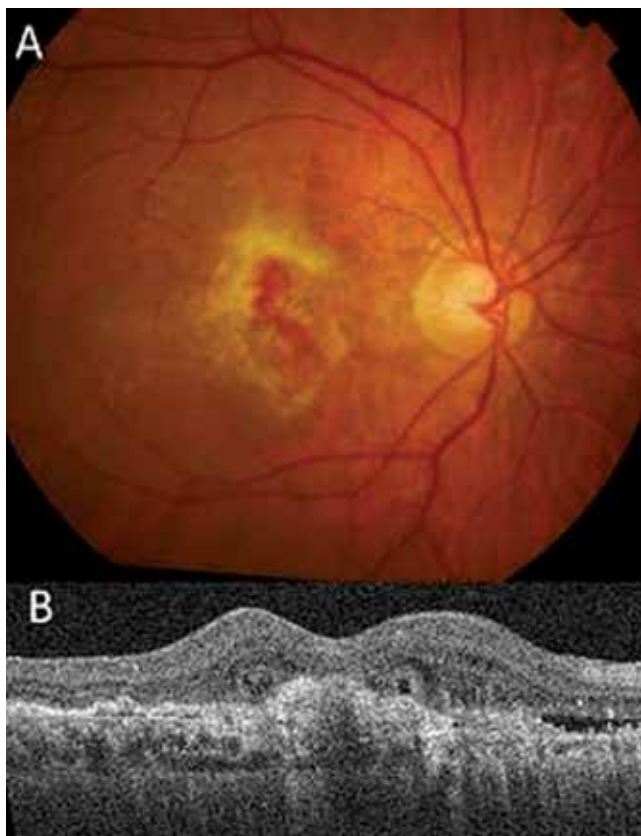
gyakorlathoz képest. A klinikai vizsgálatokban akár minden hónapban ismételték a kezelést, míg a mindennapi gyakorlatban az első három injekció (úgynevezett feltöltő adag vagy loading dose) után pro re nata (PRN) végeztek újratezelést. Az újratezelés kritériumaként az exsudatív folyamat kiújulása és a látóélesség romlása szerepeltek.

Jelen tanulmány célja a ranibizumabkezelés hosszabb távú (kétéves) anatómiai és funkcionális eredményeinek felmérése saját beteganyagunkban, illetve eredményeink korábbi multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatok eredményeivel való összehasonlítása.

Módszer

Prospektív, egy vizsgálati centrumú kutatásban 46 beteget (25 nő, 21 férfi, átlagéletkor: $75 \pm 9,1$ év, legfiatalabb beteg 49 éves, legidősebb beteg 95 éves) követünk, akiknél subphovealis neovascularisatio igazolódott, de emiatt nem részesültek még kezelésben korábban. Az első ranibizumabinjekciót 2009. február és 2009. november között kapták meg. Minden betegnél meghatároztuk a legjobb korrigált látóélességet, ennek vizsgálatához ETDRS-táblát használtunk. A centrális retinavastagságot (CRT) optikai koherencia tomográfia (OCT) készülékkel határoztuk meg, ezenkívül minden betegnél történt fluoreszcens angiográfia (FLAG) vizsgálat is. A látóélesség-vizsgálatot és OCT-vizsgálatot minden havi kontroll során elvégeztük. A betegek az első három hónapban havonta részesültek intravitrealis ranibizumabinjekcióban (0,5 mg), ezt követően PRN kaptak további kezelést. A PRN kezelési protokoll alkalmazása során a betegek az exsudatív folyamat kiújulása esetén kapnak ismét kezelést, azaz, ha a CRT fokozódott intravagy subretinalis folyadék felhalmozódása miatt, illetve ha visusromlást tapasztaltunk ennek következményeként. Az alkalmazás módja hasonlóan történt a PrONTO (Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intra-Ocular Lucentis) tanulmányban alkalmazott módszerhez, ahol szintén az exsudatív folyamat kiújulása esetén történt a kezelés folytatása [8]. Az újratezelések szükségességét a visusvizsgálat, fundusvizsgálat, illetve az OCT-vizsgálat eredményei alapján ítéltük meg. Egyik ranibizumabbal kezelt betegünk szemfenéki képe és macula-OCT-felvétele látható az 1. ábrán.

A neovascularis AMD kezelési irányelveit a különböző tanulmányok eredményei alapján állították fel. Ezek alapján a diagnózis felállítását követően minél hamarabb javasolt a 0,5 mg ranibizumab (Lucentis) adása legalább három egymást követő hónapban. Ezt követően havi injekcióadás mellett tapasztalták a legjobb eredményeket, amennyiben ez nem lehetséges, rugalmasabb adásmód jön szóba havi rendszeres kontrollal mellett. A kontrollok során visusvizsgálatot, réslámpás vizsgálatot és OCT-vizsgálatot szükséges végezni, és amennyiben ezek alapján aktivitás igazolódik, minél ha-



1. ábra | A ranibizumab újramegoldásának kritériumai teljesülnek ezen AMD miatt kezelt beteg szemfenéki képén (A), amelyen látható a kép közepén az éles látás területén kialakult heg (sárgás szövet) és annak közepén a vérzés. A beteg négy intravitrealis ranibizumabinjekció után stabil állapotban volt, majd 12 hónap múltán vérzés alakult ki, ami az exsudatív folyamat kiújulására utal, és együtt jár a látóélesség csökkenésével. Ugyanezen beteg OCT-felvételén (B) látható a kép alján a hegyszövet, felette a subretinalis és intraretinalis folyadék

marabb újabb injekciót adása javasolt. [9]. Vizsgálatunkban a követési idő összesen 24 hónap volt. Ezenkívül meghatároztuk azt is, hogy összesen hány injekcióra volt szükség a követés első, illetve a második évében.

A statisztikai analízist Statistica 8.0 (StatSoft, Tulsa, OK, Amerikai Egyesült Államok) programmal végeztük, a szignifikanciaszintnek a $p = 0,05$ értéket választottuk. Wilcoxon-féle páros tesztet alkalmaztunk annak statisztikai vizsgálatára, hogyan változott a visus, illetve a centrális retinavastagság a kezelés megkezdése előtt mért értékekhez képest, illetve a második év végén mért adatok az első év végén mért eredményekhez képest.

Eredmények

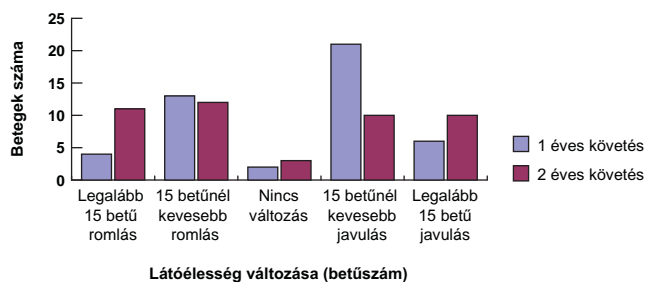
A követési idő alatt klinikai szempontból jelentős komplikáció egyik betegünkönél sem következett be.

Funkcionális eredmények

A legjobb korrigált látóélesség a kezelés megkezdése előtt 54,5 betű volt, amely a kezelés megkezdése után,

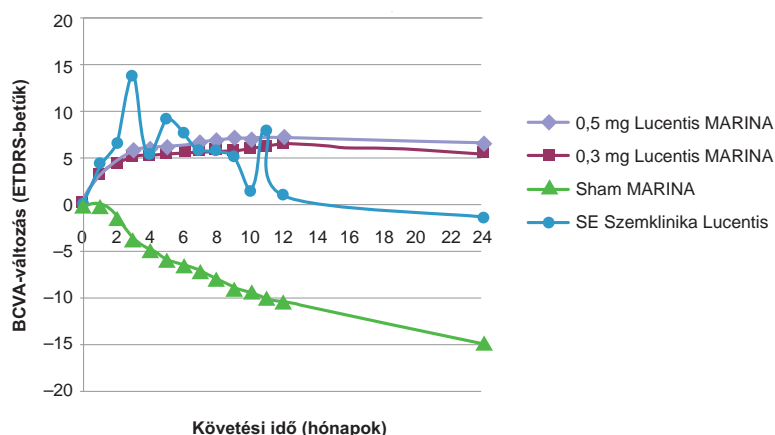
1. táblázat | BCVA (legjobb korrigált látóélesség) változása (átlag±szórás) (abszolút értékekben). A kiindulási értékkel összehasonlítás Wilcoxon-próbával (p)

	BCVA (abszolút értékek)				
	Átlag	SD	Minimum	Maximum	P-érték
Kiindulási érték	54,5	13,0	9	80	NA
1. hónap	59,0	11,6	35	81	0,001542
2. hónap	61,0	12,7	35	82	0,000003
3. hónap	68,3	12,1	44	85	0,077100
4. hónap	59,8	13,8	30	83	0,000006
5. hónap	63,7	12,7	42	81	0,000175
6. hónap	62,1	12,3	35	85	0,000105
7. hónap	60,4	16,0	25	85	0,080856
8. hónap	60,4	13,3	35	84	0,135593
9. hónap	59,6	10,7	40	80	0,008829
10. hónap	56,0	14,0	25	80	0,813664
11. hónap	62,3	12,8	39	85	0,061369
12. hónap	55,4	12,2	30	75	1,000000
24. hónap	53,1	15,9	20	80	0,760368

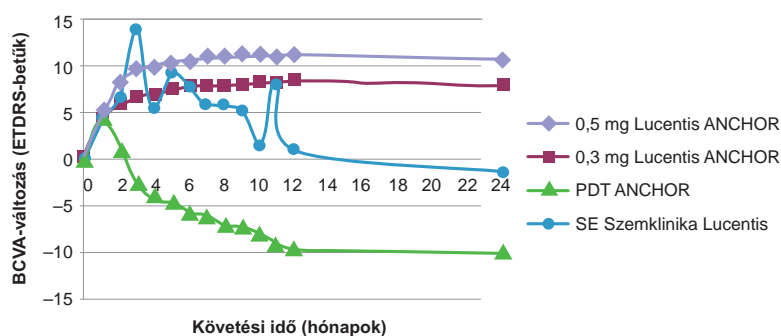


2. ábra | Látóélesség-változás a kezelés megkezdése előtti értékhez képest a követési idő első és második évének végén

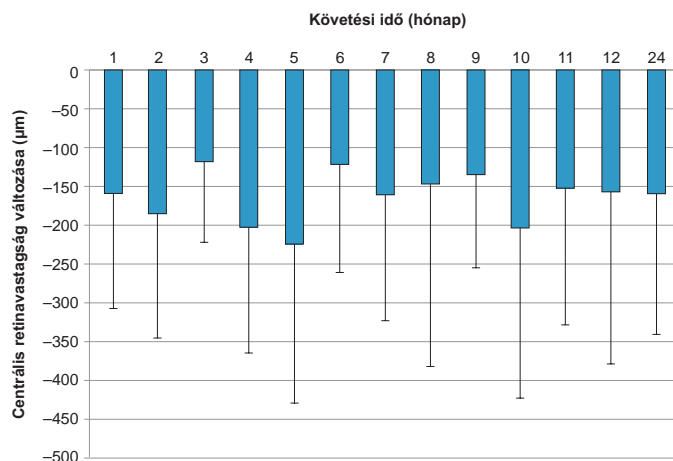
a követési idő első évének végére 55,4 betűre változott, amely statisztikailag nem jelentett szignifikáns változást ($p = 1,00$). Az első év során a legjobb átlagos visusértéket a harmadik hónap végén tapasztaltuk (68,3 betű). A második év végére ez az érték 53,1 betűre változott, amely szintén nem jelentett statisztikailag szignifikáns változást ($p = 0,76$) a kezelés megkezdése előtti értékhez képest. Az átlagos visusértékeket az első évben havonta, illetve a második év végén az 1. táblázatban tüntettük fel a statisztikai eredményekkel együtt (p -értékek). A második év végén a legjobb elért látóélesség 80 betű volt, a legrosszabb pedig 20 betű. 46 betegünk közül 11 betegnél (24%) tapasztaltunk legalább háromsoros (15 betű) visusromlást, 12 betegnél (26%) kevesebb mint 15 betű romlást, három betegnél (6%) nem változott a visus, 10 betegnél (22%) 15 betűnél kevesebb volt a javulás, 10 betegnél (22%) pedig legalább 15 betű javulást tapasztaltunk (2. ábra). A legnagyobb javulás a második év végén 37 betű volt, a legnagyobb mértékű romlás pedig 25 betű volt. A leg-



3. ábra | A legjobb korigált látóélesség-változások a követési idő alatt összehasonlítva a MARINA tanulmány eredményeivel



4. ábra | A legjobb korigált látóélesség-változások a követési idő alatt összehasonlítva az ANCHOR tanulmány eredményeivel



5. ábra | CRT-változás (átlag±szórás)

jobb korigált látóélesség tekintetében az első év végén tapasztalt eredmények és a második év végén tapasztalt eredmények között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,154$), a változás átlagosan $-2,3$ betű csökkenés volt. A MARINA és ANCHOR tanulmányokkal való összehasonlítást a 3. és 4. ábrán foglaltuk össze. Eredményeink nem érik el az ANCHOR és MARINA tanulmányokban tapasztaltakat, de a MARINA tanulmány kontrollcsoportjával, illetve az ANCHOR fotodinamias

terápiában részesülő csoportjával összehasonlítva jobb eredményeket értünk el.

Anatómiai eredmények

A centrális retinavastagság a kezelés megkezdése előtt $368,5$ mikrométer volt, amely az első év végére $227,0$ mikrométerre változott, ez statisztikailag szignifikáns csökkenést jelentett ($p = 0,002643$), a második év vé-

2. táblázat | CRT-változások OCT-készülékkel meghatározva. A kiindulási értékkel összehasonlítás Wilcoxon-próbával (p)

	Centrális retinavastagság (abszolút értékek mikrométerben)				
	Átlag	SD	Minimum	Maximum	P-érték
Kiindulási érték	368,5	168,9	87	991	NA
1. hónap	219,5	110,2	99	718	0,000000
2. hónap	183,1	56,7	82	348	0,000000
3. hónap	163,6	37,5	105	230	0,005062
4. hónap	177,9	52,5	93	356	0,000000
5. hónap	201,4	66,4	107	336	0,000040
6. hónap	212,2	82,7	49	452	0,000070
7. hónap	232,0	125,5	108	647	0,000233
8. hónap	237,3	132,0	82	614	0,006642
9. hónap	205,4	84,2	95	419	0,000057
10. hónap	198,1	117,6	49	611	0,000378
11. hónap	227,9	95,2	116	424	0,008027
12. hónap	227,0	96,7	49	384	0,002643
24. hónap	209,4	88,5	83	464	0,000001

gére 209,4 mikrométerre ($p = 0,000001$), amely szintén szignifikáns változást jelent a kezelés megkezdése előtti értékhez képest. A legnagyobb mértékű vastagságcsökkenés -724 mikrométer, a legnagyobb mértékű vastagságnövekedés pedig 170 mikrométer volt. A második év végére 39 betegnél csökkent és hét betegnél nőtt a centrális retinavastagság a kezelés megkezdése előtti értékhez képest. A változás a követési idő végére az első év végéhez képest statisztikai szempontból nem volt szignifikáns ($p = 0,875$), átlagosan $17,6$ mikrométer volt a csökkenés. A centrális retinavastagság-változások a követési idő alatt a 2. táblázatban láthatók a statisztikai számításokkal együtt (p -értékek). Az átlagos CRT-változásokat az 5. ábrán jelenítettük meg.

Kezelések száma

Az átlagos beadott injekciók száma az első év során $4,2 \pm 1,2$ (minimum három és maximum nyolc injekció) volt, a második évben $1,1 \pm 1,5$ (minimum 0 és maximum nyolc injekció). A követési idő alatt összesen átlagosan $5,3 \pm 2,2$ injekcióra volt szüksége betegeinknek. A legtöbb beadott injekció egy betegnél a két év alatt összesen 12 injekció, a legkevesebb pedig három injekció volt. A második év során a betegek 43%-a (20 beteg) nem igényelt további kezelést.

Megbeszélés

A nedves típusú AMD kezelésére alkalmazott intravitrealis ranibizumabinjekcióval szerzett egyéves tapasztalatok kedvezőek lettek. Jelen közleményünkben a

terápia hosszabb távú (kétéves) eredményeit foglaltuk össze a betegeinken tapasztaltak alapján.

Több kutatócsoport vizsgálta már az intravitrealis VEGF-gátlók rövid és hosszú távú hatásosságát nedves típusú maculadegenerációban. A MARINA- [5] munkacsoport egy multicentrikus, III. fázisú, kétéves követési idejű, kettős vak vizsgálatban olyan, AMD-ben szenvedő betegek adatait dolgozta fel, akiknél minimálisan klasszikus vagy okkult típusú neovascularisatiós membrán igazolódott. A betegeket random módon osztották három csoportba: az első csoportba tartozók havonta részesültek $0,5$ mg ranibizumabinjekcióban 24 hónapig, a második csoportba tartozók $0,3$ mg ranibizumabinjekciót kaptak, a harmadik csoport tagjai pedig hatóanyag nélküli injekciót. Az egyéves eredményeik igazolták a kezelés rövid távú jótékony hatását: az első év végén a betegek több mint 90%-ánál elkerülhetővé vált a 15 vagy annál több betű látásromlás, a betegek 24,8%-ánál ($0,3$ mg-os dózis), illetve 33,8%-ánál ($0,5$ mg dózis) pedig legalább 15 betű javulást tapasztaltak. A második év végén hasonló eredményekre jutottak: a betegek 92%-ánál, illetve 90%-ánál ($0,3$ mg, illetve $0,5$ mg ranibizumab) elkerülhetővé vált a 15 betű vagy annál több betű látásromlás (szemben a kontrollcsoporttal, ahol ez az adat 52,9% volt). Legalább 15 betű javulást az első csoportba tartozó betegek ($0,5$ mg) egyharmadánál tapasztaltak, a második csoportba tartozó betegeknek ($0,3$ mg) pedig egynegyedénél. A 24. hónap végén legalább 20/40 volt a visus a betegek 42,1%-ánál, illetve 34,5%-ánál (első, illetve második csoport). Az átlagos látásjavulás az első csoportban $+7,2$ betű visusváltozás volt az első év végén, $+6,6$ betű pedig a második év végén, a második csoport esetében $+6,5$ betű, illetve $+5,4$ betű volt a változás. Összefoglalva eredményeiket, azt tapasztalták, hogy az intravitrealis ranibizumab alkalmazása nemcsak megelőzi a látásromlást, hanem általában javulást is eredményez, ez pedig a kezelés második évében is fenntartható. Mi saját beteganyagunknál PRN-protokollt alkalmaztunk a havi rendszeres kezeléssel szemben. Összevetve a MARINA tanulmány eredményeivel saját eredményeinket, mi nem tapasztaltunk szignifikáns látásjavulást sem a kezelés első, sem a második évének a végén, viszont romlást sem. Saját beteganyagunkban csak kisebb arányban (76%) sikerült elkerülni a legalább 15 betű látásromlást.

Az ANCHOR tanulmány [6, 10] egy- és kétéves eredményei a MARINA tanulmányhoz hasonlóan pozitívak lettek. Itt az anti-VEGF-kezelést hasonlították össze verteporfin fotodinámiai terápiával (PDT) predomináns klasszikus CNV-ben szenvedő betegeknél. A betegek ebben az esetben is havonta $0,3$ mg, illetve $0,5$ mg ranibizumabterápiában részesültek, a harmadik csoportba került betegek pedig verteporfin fotodinámiai terápiában. Az első év végén a ranibizumabkezelésben részesült betegek több mint 90%-ánál a látóélesség-változás kevesebb mint 15 betű romlás volt, legalább 15 betű javulást a betegek 35,7%-ánál (havonta $0,3$ mg-os

dózis), illetve 40,3%-ánál (havonta 0,5 mg-os dózis) tapasztaltak. A második év végére a betegek 90%-ánál (0,3 mg), illetve 89,9%-ánál (0,5 mg) elkerülhetővé vált 15 betű vagy annál nagyobb mértékű látásromlás. Legalább 15 betű látásjavulást a betegek 34,3%-ánál (0,3 mg), illetve 41%-ánál (0,5 mg) tapasztaltak. Az átlagos visusváltozás a követési idő végén +8,1 betű (0,3 mg), illetve +10,7 betű (0,5 mg) volt. Összefoglalva: ebben a tanulmányban is igazolódott a havonta adott ranibizumab pozitív hatása, amely a verteporfin fotodinámiai terápiát hatékonyságban megelőzi. Úgy tapasztalták, hogy a látóélesség-javulás gyors és stabil, amely az első év végére elért egy platószakaszt, amely fenntartható volt a második év folyamán. Az ANCHOR tanulmányban szintén havi rendszeres kezelést alkalmaztak, amely itt szintén előnyösebbnek bizonyult a betegeinknél alkalmazott PRN kezeléssel szemben.

A két nagy tanulmány eredményei (MARINA, ANCHOR) a saját eredményeinkkel összehasonlítva a 3. ábrán és a 4. ábrán láthatók.

A PIER tanulmány [11] egy szintén kétéves, IIIb fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált tanulmány a ranibizumab eredményességéről és biztonságosságáról időskori maculadegenerációban szenvedő subphovealis CNV-s (klasszikus vagy nem klasszikus CNV) betegeknél. A betegeket három csoportba osztották: az első csoportba került betegek placeboinjekcióban, a második és harmadik csoportba tartozók pedig 0,3 mg, illetve 0,5 mg ranibizumabinjekcióban részesültek az első három hónapban havonta, ezt követően pedig negyedévente. 24 hónap elteltével a látóélesség-változás 21,4 betű, 2,2 betű, illetve 2,3 betű veszteség volt a három csoportnál külön-külön. A tanulmány második évében az első csoporthoz tartozó megfelelő betegeknél megkezdték a negyedévente alkalmazott 0,5 mg-os ranibizumabterápiát, az eredmény 10 hónappal az átállás után átlagosan 3,4 betű veszteség volt, az eredmények arra utalnak, hogy neovasculáris AMD-ben 12 hónap után már korlátozott a megkezdett kezelés hatásossága. A második év végén minden arra alkalmas betegnél az összes csoportból elkezdték havonta adni 0,5 mg-os dózisban a ranibizumabinjekciót. Azoknál, akik a második és harmadik csoportba tartoztak kezdetekor, és átváltottak náluk a havi terápiára, átlagosan 2,2 és 4,1 betű visusjavulás volt tapasztalható a váltás után négy hónappal, ez a ranibizumab gyakoribb adásának szükségessége mellett szól. Összességében szignifikáns különbséget tapasztaltak a ranibizumabbal történő kezelést összevetve a placeboinjekciókkal, a kezdetektől kezelt betegeknél pedig a havi terápiára történő átállást követően további javulást lehetett észlelni. Összevetve a fenti tanulmányban alkalmazott negyedévente történő kezelést a nálunk alkalmazott PRN-protokollal, hasonló eredmények születtek. (Nálunk átlagosan a látóélesség-változás a második év végén 1,4 betű veszteség volt.)

Más kutatócsoportok szintén a ranibizumab hatásosságát vizsgálták PRN kezelési protokoll mellett [12, 13, 14, 15]. Az EXTEND-I [12] tanulmányban a betegek az első évben havonta részesültek ranibizumabinjekcióban, ezt követően pedig a havi ellenőrzések során döntötték el a további kezelésekre szükségességét. Úgy tapasztalták, hogy az első év végére elért visus stabil maradt pro re nata kezelési stratégia mellett is. (A változás -3,6, illetve -2,2 betű volt a hatóanyag dóziséhoz függően a követési idő végére.) Mindezt átlagosan évi viszonylag kevesebb injekció adása mellett tapasztalták (átlagosan évi 4,19, illetve 4,27 injekció). Eredményeink hasonlóak lettek a követés második évét illetően: mi sem tapasztaltunk szignifikáns változást visus tekintetében (átlagosan -2,3 betű romlás a második évben) a követési idő végére viszonylag kevés injekció adása mellett (a követés második évében átlagosan 1,1 injekció). A PrONTO [13] tanulmányban a kezdetektől a fenti kezelési stratégiát alkalmazták, azaz az első három hónapban minden beteg kapott havonta injekciót, ezt követően a havi kontrollok során a visus és az OCT-vizsgálat eredményei alapján döntöttek a további kezelés szükségességéről. Ők a látóélesség és a centrális retinavastagság tekintetében is szignifikáns javulást tapasztaltak, a javulás elsősorban az első évre volt jellemző, a második évben ez kisebb mértékű volt. Saját beteganyagunkban csak a centrális retinavastagság tekintetében tapasztaltunk szignifikáns változást, a visus nem változott. *Querques és munkatársai* [14] szintén PRN kezelési protokoll alapján kezelt betegek adatait dolgozták fel. Az első év végi eredmények is és a második év végi eredmények is szignifikáns javulást mutattak a kiindulási visushoz képest, habár a második év végi visusértékek az első év végi visusértékekhez képest kismértékű, de szignifikáns csökkenést mutattak. A CRT-értékek hasonlóan alakultak, az első évben szignifikáns csökkenést figyeltek meg, a második év végén mért adatok pedig nem mutattak lényegi változást az első év végi adatokhoz képest. Szemben saját eredményeinkkel, a fenti tanulmányban PRN-protokoll mellett a visus szignifikáns javulást mutatott a kezelés megkezdése előtti értékekhez képest. A követés második évében mi nem tapasztaltunk szignifikáns javulást az első év végi eredményekhez képest, ez hasonlóan alakult a fenti tanulmányban is (sőt ők kismértékű szignifikáns romlást tapasztaltak). A CRT változása a fenti tanulmányban leírtakhoz hasonlóan alakult saját betegeinknél is.

A CATT kutatócsoport [7, 16] a ranibizumab- és a bevacizumab- (utóbbi off-label terápiaként) kezelés egyes kétéves eredményeit hasonlította össze. A betegeket két csoportba osztották: az egyik csoportba került betegek havonta részesültek injekcióban, a másik csoportba tartozók szükség szerint (aktív neovasculárisatio jelei esetén). Ranibizumabterápia mellett az első csoport esetében az átlagos visusváltozás 8,5 betű javulás volt, a centrális retinavastagság-csökkenés pedig 196 mikrométer, a másik csoportnál 6,8 betű javulást tapasztaltak

átlagosan, 168 mikrométer vastagságcsökkenés mellett. A két hatóanyag alkalmazása látóélesség tekintetében hasonló eredményeket hozott. A visusjavulás nagyobb mértékű volt azoknál, akik havonta részesültek injekcióban (8,8, illetve 7,8 betű), szemben azokkal, akik csak szükség szerint (6,7, illetve 5,0 betű). A második év folyamán a visus nem változott lényegesen a két évig havi rendszerességgel injekcióban részesülő csoportnál (-0,3, illetve -0,6 betű), míg azoknál, akik az első évben havonta kaptak injekciót, a második évben pedig csak szükség szerint, általában kismértékben nagyobb volt a visuscsökkenés. Utóbbi betegcsoportnál a második év végén a kiindulási értékhez képest az átlagos visusváltozás hasonló volt, mint annál a csoportnál, akik a megfigyelés két éve alatt végig szükség szerint részesültek kezelésben. Összevetve a CATT tanulmányt saját eredményeinkkel, mi nem tapasztaltunk szignifikáns javulást a visus tekintetében a követési idő végén. A követési idő második évében azonban hasonló eredmények születtek: a második év folyamán sem ők, sem mi nem tapasztaltunk szignifikáns változást.

Saját betegeinket a PRN kezelési stratégia szerint kezeltük: az első három hónapban havonta kaptak ranibizumabinjekciót, ezt követően pedig a havi kontrollok során döntött el, szükségese-e további injekciók. Látóélesség tekintetében nem tapasztaltunk szignifikáns változást az első és második év végén a kezelés megkezdése előtti értékhez képest. Úgy tűnik, a kezeléssel elsősorban stabil visust sikerült elérni, illetve a betegség természetéből adódó romlást sikerült megállítani. Az ANCHOR és MARINA [5, 10] tanulmányokban a betegek havonta részesültek injekcióban a követés két éve alatt, a kezelés ebben az esetben hatékonyabbnak bizonyult, nemcsak a látóélesség stabilizálódását sikerült elérni, hanem javulást is tapasztaltak. Ez alapján a havi rendszerességgel történő kezelés előnyösebbnek bizonyult. Több tanulmányban hasonló eredményre jutottak: ahol a havi rendszeres kezeléseknél ritkább volt az injekcióadás gyakorisága, ott elsősorban a visus stabilizálódását sikerült elérni, és a további romlást megelőzni [11, 12]. Más esetekben a PRN kezelési stratégia hatékonynak bizonyult [13, 14], és szignifikáns javulást értek el kevesebb injekció adásával.

Eredményeink alapján a ranibizumab hatása hosszú távon stabilnak bizonyult, az első év végén elért visus stabil maradt a második év folyamán, az első és második év végi eredményeket összehasonlítva nem találtunk szignifikáns különbséget. Ez megfelel az ANCHOR és MARINA [5, 10] tanulmányokban tapasztaltaknak: a második év folyamán ők sem tapasztaltak további javulást a visus tekintetében, de az első év végén elért visus stabil maradt. Több tanulmány eredményei is ezt tükrözik [11, 12, 13]: a követési idő második évében (havi rendszeres kezelés vagy PRN kezelés) elsősorban az első év végéig elért látóélesség stabilizálódása érhető el, további jelentős visusjavulást már nem tapasztaltak, sőt

volt, ahol a látóélesség kismértékű szignifikáns csökkenését figyelték meg (PRN kezelés mellett) [14].

A centrális retinavastagság tekintetében szignifikáns csökkenést figyeltünk meg az első és a második év végén is a kezelés előtti értékekhez képest, az első év végi és a második év végi eredmény között nem volt szignifikáns különbség. Ez utóbbi összhangban van a második év során tapasztalt stabil visusértékekkel. A CRT-értékek szignifikáns csökkenése alapján, úgy tűnik, a VEGF-gátló ranibizumab hatékonyan csökkenthető a nedves típusú maculadegenerációra jellemző ödéma (bár ez nem mindig állt arányban a látóélesség javulásával, amely a retina atrophias elváltozásainak tudható be), ez az állapot pedig hosszú távon (jelen tanulmány szerint két évig) fenntartható a kezeléssel. Eredményeink a korábbi tanulmányok eredményeivel összhangban állnak [13, 14].

Minden betegünk részesült az első három hónapban havonta ranibizumabkezelésben, ezt követően pedig PRN kezeltük őket. A két év alatt összesen kevés, betegként átlagosan 5,3 injekcióban részesültek betegeink, a második évben pedig átlagosan csak 1,1 injekcióban (a betegek 43%-a nem igényelt további kezelést), bár ez ahhoz elegendő volt, hogy a második év folyamán stabil maradjon a visus. A fentieket összefoglalva úgy tűnik, hogy a gyakoribb (havi rendszerességgel történő) injekcióadással jobb eredményeket lehet elérni a látóélesség tekintetében, különösen a kezelés első évében. A követés második évében már a legtöbb tanulmányban nem tapasztaltak jelentős változásokat akár havi, akár ennél ritkább volt a kezelési gyakoriság. A kétféle kezelési stratégiát összevetve a második évben a CATT [16] munkacsoport tapasztalt kismértékű különbséget az eredményesség tekintetében: a havi rendszeres kezelés előnyösebbnek bizonyult. A PIER [11] tanulmányban szintén úgy találták, hogy a második év folyamán áttérve a havi rendszeres kezelésre, a korábban már kezelt betegeknél tapasztalható további kismértékű visusjavulás.

A PRN kezelési protokollnál az újratekezés indikációjának felállítása összetett feladat, amelyben a látóélesség és a macula szerkezetének pontos ismerete a döntő, hiszen így ítéltethető meg, hogy az esetleges látásromlás az exsudatív folyamat kiújulásának vagy sorvadásnak a következménye. Ennek eldöntésében az OCT kitüntetett szereppel bír a betegek követésében.

Összefoglalva: nedves típusú AMD-ben szenvedő betegeknél PRN-protokoll szerinti intravitrealis ranibizumabkezeléssel hosszú távon (kétéves követés) a látóélesség stabil marad, az exsudatio hatékonyan csökkenthető.

Irodalom

- [1] Jager, R. D., Mieler, W. F., Miller, J. W.: Age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 2606–2617.
- [2] Ferris, F. L. 3rd, Fine, S. L., Hyman, L.: Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1984, 102, 1640–1642.

- [3] Kowlas, H., Abrams, P.: Ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. *Clin. Ther.*, 2007, 29, 1850–1861.
- [4] *Professional College of Ophthalmologists*: The National Resource Department protocols for treatment of age-related macular degeneration (2nd revised version). [*Szemészeti Szakmai Kollégium*: A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja az időskori makula degeneráció kezeléséről (2. módosított változat).] <http://szemorvostarsasag.hu/cikkek/a-nemzeti-eroforras-miniszterium-szakmai-protokollja-az-idoskori-makula-degeneracio-kezeleserol-3-modositott-valtozat> [Hungarian]
- [5] Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., et al.; *MARINA Study Group*: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 1419–1431.
- [6] Brown, D. M., Kaiser, P. K., Michels, M., et al.; *ANCHOR Study Group*: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 1432–1444.
- [7] *The CATT Research Group*: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 1897–1908.
- [8] Fung, A. E., Lalwani, G. A., Rosenfeld, P. J., et al.: An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.*, 2007, 143, 566–583.
- [9] Product Monograph 2010 (Lucentis in AMD). Novartis Pharma AG, Basel, 2010.
- [10] Brown, D. M., Michels, M., Kaiser, P. K., et al.; *ANCHOR Study Group*: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 2009, 116, 57–65.e5
- [11] Abraham, P., Yue, H., Wilson, L.: Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am. J. Ophthalmol.*, 2010, 150, 315–324.e1
- [12] Tano, Y., Ohji, M., on behalf of the *Extend-I Study Group*: Long-term efficacy and safety of ranibizumab administered pro re nata in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration in the EXTEND-I study. *Acta Ophthalmol.*, 2011, 89, 208–217.
- [13] Lalwani, G. A., Rosenfeld, P. J., Fung, A. E., et al.: A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am. J. Ophthalmol.*, 2009, 148, 43–58.e1
- [14] Querques, G., Azrya, S., Martinelli, D., et al.: Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br. J. Ophthalmol.*, 2010, 94, 292–296.
- [15] Lukács, R., Tóth-Kovács, K., Pámer, Zs.: Correlation between morphologic and functional improvements in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-VEGF injection. [Anatómiai és funkcionális javulás korrelációja intravitrealis VEGF-gátló injekcióval kezelt időskori maculadegenerációban szenvedő betegekknél.] *Szemészet*, 2010, 147, 127–132. [Hungarian]
- [16] *Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group*, Martin, D. F., Maguire, M. G., Fine, S. L., et al.: Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, 2012, 119, 1388–1398.

(Lukács Regina dr.,
Budapest, Mária u. 39., 1085
e-mail: lukacs.regina85@gmail.com)

ELADÓ PRAXIS

Budapest, II. kerületi felnőtt háziorvosi praxis (1200 kártya) eladó, céggel együtt vagy anélkül.
Érdeklődni a komjadiu@gmail.com e-mail címen lehet.