

TERAPIA ANTI-VEGF ÎN AFECȚIUNILE OFTALMOLOGICE

V. RUSU¹, ADRIANA STĂNILĂ², MIHAELA FLORESCU³

^{1,3}Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, ² Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

Cuvinte cheie: degenerescență maculară legată de vârstă, Avastin, Lucentis, anti-VEGF

Keywords: age related macular degeneration, Avastin, Lucentis, anti-VEGF

Rezumat: Lucrarea prezintă aspecte teoretice privind tratamentul antiangiogenic al anumitor afecțiuni oftalmologice, în particular degenerescența maculară legată de vârstă. Sunt prezentate principalele substanțe ce blochează factorul de creștere a endoteliului vascular implicat în procesul de angiogeneză, precum și indicațiile, tehnica de efectuare și posibilele complicații ale acestui tratament.

Abstract: This paper presents theoretical aspects regarding the anti-angiogenic treatment of several ophthalmologic disease, particularly age related macular degeneration. There are presented the main substances that are blocking the growth factors of the vascular endothelium implicated in the angiogenesis process as the indications, the technique used and possible complications of this treatment.

ARTICOL ȘTIINȚIFIC PREDOMINANT TEORETIC

VEGF (vascular endothelial growth factor / factorul de creștere a endoteliului vascular) reprezintă o proteină cu rol de semnal chimic, produsă de celulele care stimulează creșterea de noi vase sanguine, în procesul denumit angiogeneză. Există mai multe tipuri de VEGF, cel mai important fiind VEGF-A. Agenții anti-VEGF sunt substanțe care opresc formarea și creșterea vaselor sanguine.

La nivelul globului ocular există mai multe afecțiuni ce evoluează cu hipoxie: degenerescența maculară legată de vârstă, retinopatia diabetică, obstrucții vasculare. Reacția normală a organismului împotriva acestei hipoxii constă în formarea de noi vase care să furnizeze oxigenul și substanțele nutritive necesare. Însă aceste vase sunt anormale, instabile, fragile, lezându-se ușor și producând hemoragii. Așadar agenții antiangiogenici acționează prin legarea de VEGF împiedicând astfel formarea acestor vase sanguine.

Terapia anti-VEGF se utilizează în oftalmologie în mai multe afecțiuni, printre care: degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV), retinopatia diabetică proliferativă cu maculopatie diabetică și edem macular clinic semnificativ, glaucomul secundar neovascular, retinopatia prematurității, edemul macular din obstrucția venei centrale retiniene.

Tratamentul anti-VEGF în DMLV

Cea mai frecventă afecțiune ce beneficiază de terapia anti-VEGF este degenerescența maculară, fiind de asemenea principala cauză de pierdere a vederii la persoanele peste 50 ani. DMLV se prezintă sub două forme: uscată și umedă. Diagnosticul diferențial se realizează prin angiofluorografie, iar urmărirea evoluției afecțiunii la pacienții în tratament cu agenți anti-VEGF se realizează prin tomografie în coerență optică (OCT). Forma uscată a DMLV nu răspunde la acest tratament, ci doar forma umedă. De asemenea trebuie precizat că nu toți pacienții cu DMLV forma umedă se pretează tratamentului anti-VEGF. Acesta este eficient doar atunci când afecțiunea este activă, și anume neovasele de la nivel coroidian sângerează, există hemoragie. Dacă afecțiunea este mai veche, apare țesut cicatricial ce nu mai răspunde la tratament, iar scăderea vederii

este permanentă.

Agenții anti-VEGF

În prezent există trei medicamente utilizate în tratamentul DMLV forma umedă.

1. Macugen (Pegaptanib) reprezintă un aptamer anti-VEGF pegylat ce se leagă specific de VEGF 165. A fost aprobat în SUA de Food and Drug Administration (FDA) în decembrie 2004, iar în Europa de European Medicines Evaluation Agency (EMA) în februarie 2006. S-a dovedit că menține acuitatea vizuală în aproximativ 70% din cazuri și o îmbunătățește în aproximativ 20% din cazuri. Tratamentul constă în injecție intravitreană 0,3mg la fiecare trei săptămâni pentru minim doi ani.

2. Lucentis (Ranibizumab) reprezintă un fragment de anticorp monoclonal (Fab) ce se leagă de VEGF-A. A fost aprobat de FDA în iunie 2006, iar de EMA în ianuarie 2007. Studiile au arătat că menține acuitatea vizuală în aproximativ 90% din cazuri și o îmbunătățește în aproximativ 40% din cazuri. Tratamentul constă într-o serie de trei injecții intravitreene 0,5mg în 0,05ml la interval de patru săptămâni și apoi, în funcție de rezultatele evaluării, dacă este necesar se continuă injecțiile intravitreene la interval de patru săptămâni.

3. Avastin (Bevacizumab) reprezintă un anticorp monoclonal cu greutate moleculară mult mai mare decât Lucentis ce se leagă de VEGF-A. Nu a primit aprobarea FDA sau EMA pentru utilizarea intraoculară. A fost aprobat pentru tratamentul cancerului colorectal cu sau fără metastaze și a cancerului pulmonar. Cu toate acestea, Avastin este utilizat "off-label", adică în afara indicațiilor pentru care a fost aprobat, de numeroși oftalmologi din întreaga lume pentru tratamentul DMLV forma umedă. Schema de tratament este similară cu cea pentru Lucentis, doza fiind de 1,25-2,5mg în 0,05-0,1ml.

Avastin versus Lucentis

Anumiți cercetători au afirmat că cele două medicamente au efecte similare în tratamentul DMLV. Astfel s-a pus problema raportului cost/eficacitate între Avastin și Lucentis, deoarece pretul/doza pentru Avastin este de aproximativ 40-50 dolari, iar pentru Lucentis de 1600-2000

¹Autor Corespondent: V. Rusu, Str. Ion Creangă, Nr.8, □elimbăr, jud. Sibiu; tel 0744621200

Articol intrat în redacție în 02.06.2011 și acceptat spre publicare în 21.09.2011

ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2011; 2(4)36-37

ASPECTE CLINICE

dolari, așadar o diferență semnificativă. Cum ambele medicamente sunt produse de aceeași firmă, Genentech din SUA, aceasta nu are interesul ca Avastin să fie aprobat și folosit în tratamentul intraocular în detrimentul Lucentis, rămânând "off-label". Tocmai această utilizare "off-label" a dus la numeroase controverse, culminând în octombrie 2007 cu anunțul Genentech de a nu mai aproviziona farmaciile cu Avastin. Astfel medicii erau puși în imposibilitatea de a mai trata pacienții cu DMLV a căror asigurare medicală nu acoperea tratamentul cu Lucentis, sau alte afecțiuni ce răspundeau la Avastin. Comunitatea oftalmologică, în frunte cu American Academy of Ophthalmology (AAO) și American Society of Retinal Specialists (ASRS) au ripostat determinând Genentech să-și schimbe decizia și să continue furnizarea Avastin către farmacii, acestea urmând să realizeze dozajul necesar utilizării intraoculare.

National Eye Institute a anunțat în octombrie 2006 că va finanța un studiu comparativ între Avastin și Lucentis privind siguranța și eficacitatea în tratamentul DMLV. Studiul, denumit Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials (CATT Study), a inclus 1200 pacienți, împărțiți în patru grupuri de studiu:

1. Lucentis o injecție la patru săptămâni timp de un an, apoi în funcție de rezultatele evaluării, dacă este necesar, continuarea tratamentului injectabil la interval de patru săptămâni.
2. Avastin în aceeași schemă de tratament.
3. Lucentis în administrare variabilă pentru doi ani, apoi evaluare lunară și continuarea tratamentului dacă este necesar.
4. Avastin în aceeași schemă de tratament.

Rezultatele au fost publicate în 29 aprilie 2011 și au arătat că beneficiile tratamentului cu Avastin și Lucentis sunt practic identice la un an.

Tehnică administrării Avastin

Tratamentul se realizează în condiții de aseptie în sala de operații. Se pot administra picături cu antibiotice câteva zile înainte de injecție pentru a preveni infecțiile, deși nu este obligatoriu. Se instilează midriatice cu aproximativ 30 minute înainte. Anestezia este topică, instilându-se picături cu aproximativ 10-15 minute înainte. Se acoperă ochiul cu un câmp steril. Se dezinfectează suprafața oculară, pleoapele și pielea periorbitală cu betadină și se aplică blefarostatul. Se utilizează o seringă de insulină ce are atașat un ac de 30 Gauge. Injectarea intravitreană de Avastin se realizează în cadranul supero-temporal sau supero-nazal în funcție de ochiul tratat, la 4mm de limb la ochii faci, respectiv la 3,5mm la ochii afaci sau pseudifaci. Se injectează 0,05-0,1ml. Se verifică perfuzia în artera centrală a retinei prin oftalmoscopie directă sau indirectă. Se pansează steril ochiul până a doua zi și se prescriu picături cu antibiotice pentru 5-10 zile.

Administrarea intravitreană de Avastin nu este lipsită de complicații. Una din cele mai frecvente este creșterea presiunii intraoculare. De obicei este temporară și nu necesită tratament. Dacă se menține crescută, se administrează hipotensoare oculare, iar dacă presiunea intraoculară trece de 50-55mmHg și se pierde percepția luminii este necesară paracenteza camerei anterioare. Altă complicație de temut este infecția intraoculară, respectiv endoftalmita ce necesită un tratament prompt și agresiv antibiotic, iar uneori vitrectomie. Alte complicații posibile sunt hemoragiile subconjunctivale sau intravitreene, decolarea retiniană, cataractă prin lezarea cristalinului, dureri la locul de injecție.

oftalmologice și în special a DMLV forma umedă oferă speranțe pacienților, care altfel ajung la pierderea ireversibilă a vederii. Deși sunt necesare mai multe studii care să demonstreze clar avantajul beneficiilor utilizării de Avastin față de riscuri, rezultatele până în acest moment sunt îmbucurătoare. Experiența clinică arată următoarele: o treime din pacienți răspunde favorabil la tratament, și anume acuitatea vizuală se îmbunătățește (se câștigă una, două sau chiar trei rânduri la optotip) iar afecțiunea regresează, o treime răspunde în sensul că acuitatea vizuală și afecțiunea se păstrează la un nivel constant (nu se observă îmbunătățiri, dar nici agravări), iar o alte treime nu răspunde la tratament, acuitatea vizuală continuă să scadă și afecțiunea progresează.

„Cercetări realizate în cadrul proiectului POSDRU/88/1.5/S/60370 cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 – 2013”

BIBLIOGRAFIE

1. Azad, Rajvardhan; Chandra, Parijat (2007). "Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity". *Indian Journal of Ophthalmology* 55 (4): 319;
2. Tufail, A.; Patel, P. J.; Egan, C.; Hykin, P.; Da Cruz, L.; Gregor, Z.; Dowler, J.; Majid, M. A. et al. (2010). "Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study". *BMJ* 340: c2459–c2459;
3. Rosenfeld, Philip J.; Brown, David M.; Heier, Jeffrey S.; Boyer, David S.; Kaiser, Peter K.; Chung, Carol Y.; Kim, Robert Y.; Marina Study, Group (2006). "Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration". *New England Journal of Medicine* 355 (14): 1419–31;
4. Raftery, J.; Clegg, A.; Jones, J.; Tan, S. C.; Lotery, A. (2007). "Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness". *British Journal of Ophthalmology* 91 (9): 1244–6;
5. Dumitrache M. – *Tratat de Oftalmologie*, Ed. "Carol Davila" 2005;
6. Cernea P. - *Tratat de oftalmologie*, Ed. Medicală 2002;
7. <http://www.mib.org.uk/eyehealth/eyeconditions/conditions/ac/Pages/antivegf.aspx>;
8. <http://en.wikipedia.org/wiki/Bevacizumab>.

CONCLUZII

Terapia anti-VEGF a diferitelor afecțiuni