

Liečba diabetického edému makuly ranibizumabom 0,5 mg a afliberceptom 2,0 mg u pacientov so zhoršením ostrosti zraku pod 69 písmen v reálnej klinickej praxi – ročné výsledky

MUDr. Pavol Kusenda, FEBO¹
(oftalmológia)

Spoluautor: MUDr. Martin Čaprnda, PhD.²

Školiteľ: prof. MUDr. PhDr. Alena Furdová, PhD., MPH, FEBO, MSc.³

¹Očné oddelenie, Univerzitná nemocnica – Nemocnica sv. Michala, Bratislava, ²I. Interná klinika LFUK a UNB, Bratislava, ³Klinika oftalmológie LFUK a UNB, Bratislava

Úvod

Diabetický edém makuly (DEM) je závažnou očnou komplikáciou diabetu. Patofyziologicky je následkom zlyhania hematoretinálnej bariéry. Nahromadenie tekutiny v mieste najostrejšieho videnia môže bez liečby viesť k zhoršeniu ostrosti zraku až slepote.

Prvou voľbou liečby sú vnútroočne podávané injekcie blokátorov cievneho endotelového rastového faktora (anti-VEGF). Európskou liekovou agentúrou sú aktuálne schválené 2 druhy anti-VEGF v tejto indikácii – ranibizumab 0,5 mg a aflibercept 2,0 mg.

Subanalýzou dát z prospektívnej multicentrickej randomizovanej klinickej štúdie DRRCR.net Protocol T sa zistilo, že u pacientov s najlepšie korigovanou ostrosťou zraku (NKZO) ≤ 68 písmen dosiahli pacienti liečení ranibizumabom 0,3 mg štatisticky signifikantne nižší zisk zrakovej ostrosti v porovnaní s pacientami liečenými afliberceptom 2,0 mg po prvom roku liečby. Po druhom roku liečby nebol preukázaný štatisticky signifikantný rozdiel z hľadiska zlepšenia NKZO a liečebnej záťaže medzi preparátmi (1).

Pri liečbe DEM v Európe sa používa oproti DRRCR.net Protocol T vyššia dávka ranibizumabu (0,5 mg vs 0,3 mg). Tiež sa používa odlišný dávkovací režim pre aflibercept (fixný vs defer and extend). Ranibizumab môže byť v Európe podávaný aj rovnakým spôsobom ako v DRRCR.net Protocol T (1–3).

Cieľom práce je stanoviť, či sa v reálnej klinickej praxi na Slovensku prejaví štatisticky významný rozdiel medzi jednotlivými preparátmi po prvom roku terapie.

Materiál a metódy

Retrospektívna analýza výsledkov ročnej liečby pacientov so zhoršením NKZO pod 69 písmen na optotype ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study) vplyvom DEM postihujúceho centrum.

Porovnanie medzi intravitreálne podávaným ranibizumabom 0,5 mg a afliberceptom 2,0 mg v reálnej klinickej praxi u pacientov s horšou vstupnou zrakovou ostrosťou. Porovnanie zmien NKZO, centrálnej hrúbky makuly (CST – central subfield thickness), liečebnej záťaže (počet injekcií) po roku liečby.

Zaradení boli všetci pacienti z jedného pracoviska (aplikačného centra pre anti-VEGF liečbu):

- u ktorých bola liečba iniciovaná v rokoch 2013 – 2019,
- s dokumentovanou dĺžkou liečby a sledovaním minimálne 1 rok,
- ktorých zdravotná dokumentácia nebola presunutá do archívu (z dôvodu úmrtia)
- ktorí zároveň spĺňali nasledujúce inklúzne a exklúzne kritériá.

Vstupná NKZO 68-35 písmen ($\sim 20/50 - 20/200$), CST $\geq 270 \mu\text{m}$.

Laser makuly bol povolený pred začiatkom terapie alebo najskôr po 6 mesiacoch mesačnej terapie ranibizumabom/afliberceptom.

Vylučujúcim kritériom bola prítomnosť iného očného ochorenia ovplyvňujúceho NKZO, predchádzajúca liečba anti-VEGF preparátmi, porucha vitreomakulárneho rozhrania vyžadujúca chirurgickú intervenciu a potreba vnútroočného podávania steroidov.

Liečba ranibizumabom po prvých 3 nasycovacích dávkach (á 4 týždne) v režime podľa potreby (pro re nata – PRN), lieč a predlžuj (treat-and-extend – TREX), odlož a predlž (defer and extend – DAE = podľa klinickej štúdie DRCC.net Protocol T). Liečba afliberceptom vo fixnom režime – 5 nasycovacích dávok mesačne (á 4 týždne), následne každých 8 týždňov.

Štatistické spracovanie dát prebehlo v programe IBM SPSS Statistics verzia 25. Parametrické dáta boli vzhľadom na nízky počet parametrov a absenciu normálnej distribúcie porovnané Mann-Whitney U testom, neparametrické dáta chí-kvadrátovým testom. Signifikantné výsledky boli uvažované pri $p < 0,05$.

Výsledky

Do súboru bolo zaradených 23 očí (19 pacientov) spĺňajúcich inklúzne a exklúzne kritériá. Z toho 13 očí liečených ranibizumabom, 10 očí liečených afliberceptom. V Tab.1 sú uvedené zistené údaje aj s uvedením hodnoty p.

V súboroch očí liečených ranibizumabom a afliberceptom neboli preukázané štatisticky významné rozdiely vo vstupnej ostrosti zraku a podiele očí s laserom makuly pred začiatkom liečby. Vstupná centrálna hrúbka sietnice bola významne väčšia u očí liečenými afliberceptom.

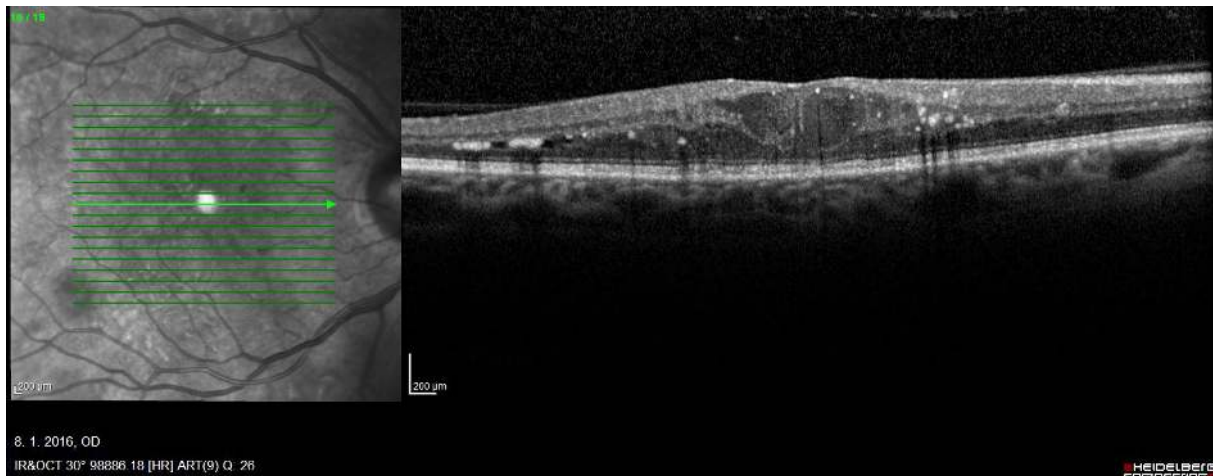
Významný rozdiel v priemernej NKZO po roku liečby a zlepšení ostrosti zraku po roku liečby sa medzi preparátmi nepreukázal. Takisto nebol preukázaný významný rozdiel v poklese centrálnej hrúbky sietnice po roku liečby medzi ranibizumabom a afliberceptom. Po roku liečby bol stále prítomný významný rozdiel v centrálnej hrúbke sietnice medzi oboma liečebnými skupinami v neprospech afliberceptu.

Počet injekcií bol významne vyšší u pacientov liečených afliberceptom.

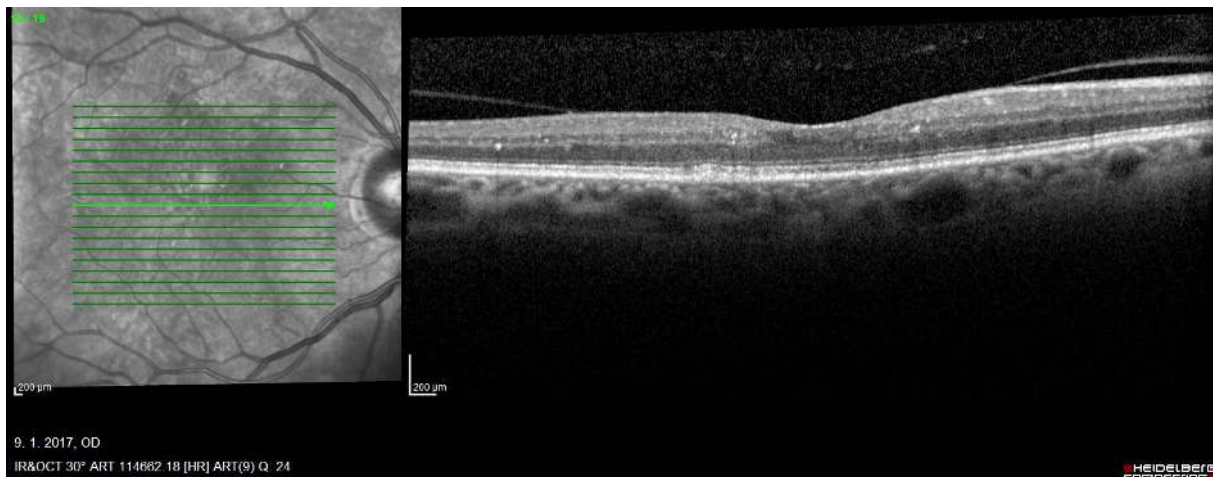
Tab.1: Výsledky liečby. NKZO – najlepšie korigovaná centrálna ostrosť zraku (best-corrected visual acuity) v písmenách ETDRS, **CST** – centrálna hrúbka makuly (central subfield thickness) v μm . **Hodnoty sú vyjadrené ako aritmetický priemer \pm smerodajná odchýlka a medián s interkvartilovým rozpätím.**

	Ranibizumab 0,5 mg (n=13)	Aflibercept 2,0 mg (n=10)	Hodnota p
NKZO pred liečbou	60,4 \pm 7,4 62,0 [53-67,5]	54,9 \pm 9,2 57,0 [46,8-62,0]	p=0,142
Podiel očí s laserom makuly pred liečbou (%)	38,5	30,0	p=0,673
CST pred liečbou	377,4 \pm 61,7 351,0 [334,5-442,0]	542,6 \pm 106,2 557,5 [441,8-615,8]	p<0,001
NKZO po liečbe	67,7 \pm 7,2 68,0 [60,5-73,5]	67,0 \pm 8,4 69,0 [58,8-75,0]	p=0,834
CST po liečbe	294,2 \pm 55,1 286,0 [256,5-337,0]	432,8 \pm 141,7 369,0 [309,0-595,0]	p=0,014
Redukcia CST po liečbe	83,2 68,0 [45,0-140,0]	109,8 99,0 [0,0-229,5]	p=0,573
Zlepšenie NKZO po liečbe	+7,3 6,0 [2,0-12,5]	+12,1 11,5 [9,0-15,3]	p=0,054
Počet injekcií / rok	6,8 \pm 2,4 7,0 [4,5-8,5]	9,3 \pm 0,5 9,0 [9,0-10,0]	p=0,002

Obrázky 1 a 2 ilustrujú redukciiu diabetického edému makuly u vybraného pacienta zo súboru, ktorý bol liečený afliberceptom – pacientovi sa zlepšila NKZO o 9 písmen.



Obr.1 Diabetický edém makuly pred liečbou (zobrazenie optickou koherentnou tomografiou)



Obr.2 Redukcia diabetického edému makuly po ročnej liečbe afliberceptom (zobrazenie optickou koherentnou tomografiou)

Diskusia

V klinickej štúdií Protocol T DRCR.net dosiahol aflibercept u pacientov s výraznejším vstupným zhoršením ostrosti zraku (≤ 68 písmen) následkom diabetického edému makuly vyšší zisk zrakovéj ostrosti oproti ranibizumabu po roku liečby (1).

Z nášho súboru vyplýva, že nedošlo k potvrdeniu superiority afliberceptu voči ranibizumabu pri zmene centrálnej ostrosti zraku po roku liečby v reálnej klinickej praxi. Aflibercept síce dosiahol numericky vyšší zisk, ten však bol na hranici štatistickej významnosti a nebol štatisticky signifikantný. Nemožno vylúčiť, že by pri prípadnom zväčšení súboru došlo k štatisticky signifikantnej diferencii.

V nedávno publikovanej prospektívnej observačnej štúdií s využitím registra Fight Retinal Blindness! (dáta autorov z Austrálie, Anglicka, Švajčiarska, Francúzska a Talianska) bol u afliberceptu 2,0 mg pozorovaný signifikantne vyšší zisk zrakovéj ostrosti oproti ranibizumabu 0,5 mg v obdobnej populácii pacientov po roku liečby (4).

Prospektívna randomizovaná štúdiá Protocol T DRCR.net prebiehala v USA – v Európe sa využíva vyššia dávka ranibizumabu, aj odlišné dávkovacie režimy jednotlivých liečebných preparátov (1,3). Režim z Protocol T DRCR.net pri aflibercepte nie je možné u nás použiť pre

nesúlady s SPC lieku, ktorý je platný v Európe. To môžu byť tiež dôvody, prečo sú naše výsledky odlišné.

Limitáciou nášho súboru je jeho veľkosť. Ide o špecifickú podskupinu pacientov s výrazne zhoršenou počiatočnou ostrosťou zraku, veľká časť pacientov s diabetickým edémom makuly je u nás zachytená a liečená v skoršom štádiu ochorenia, prípadne pri mimoriadne pokročilom náleze (alebo vysokom glykovanom hemoglobíne) už nespĺňa indikačné kritéria hradenej liečby uvedenej v kategorizácii Ministerstva zdravotníctva SR (pri Protocol T DRRCR.net bolo možné liečiť až do spodnej hranice zrakovej ostrosti ~20/320, 25 písmen, v našom súbore do 35 písmen) a teda nemôže byť liečená ranibizumabom ani afliberceptom. Mnohí pacienti s DEM nie sú dostatočne kompliantní, liečbu svojvoľne prerušia, prípadne pre celkové zdravotné komplikácie diabetu a komorbidity majú problém túto časovo náročnú a frekventnú liečbu kompletne absolvovať. Pre výrazné zvýšenie počtu zaradených pacientov by bolo nutné vykonať multicentrickú štúdiu (v Protocol T bolo zapojených 89 centier).

Napriek absencii randomizácie nebol v našom súbore prítomný signifikantný rozdiel vo vstupnej ostrosti zraku medzi ranibizumabom a afliberceptom. Tiež percentuálny podiel v laserovom ošetrení makuly nie je signifikantne rozdielny, čo je pozitívne. Laser makuly pred začiatkom liečby anti-VEGF môže totiž znížiť potenciálny zisk ostrosti zraku pri liečbe anti-VEGF (5,6).

Signifikantný rozdiel vo vstupnej hrúbke sietnice bol zistený v neprospech skupiny afliberceptu. Zdá sa, že pri väčšej hrúbke makuly pred začiatkom liečby mali v našom súbore indikujúci lekári tendenciu uprednostniť liečbu afliberceptom. Je otázne, či väčšia vstupná hrúbka sietnice mohla negatívne ovplyvniť výsledky liečby afliberceptom. V registri Fight Retinal Blindness! však mali pacienti liečení afliberceptom tiež väčšiu hrúbku makuly ako pacienti s ranibizumabom a napriek tomu dosiahli väčší zisk ostrosti zraku (4).

V tomto kontexte by bolo zaujímavé morfológické vyhodnotenie vonkajšej plexiformnej vrstvy (OPL – outer plexiform layer) v obraze optickej koherentnej tomografie a štruktúrny obraz z OCTA (angiografia optickou koherentnou tomografiou), ktorá by nám umožnila zhodnotenie integrity hlbokého kapilárneho plexu (DCP – deep capillary plexus). Narušenie OPL a DCP môže byť prediktorom odpovede na anti-VEGF liečbu (7). Vyšetrenie OCTA je relatívne nová vyšetrovací metóda, ktorú naše pracovisko dostalo len nedávno k dispozícii, preto sme ju nemohli pri týchto pacientoch využiť.

Zaujímavým údajom z nášho súboru je aj signifikantne väčší počet podaných injekcií do očí liečenými afliberceptom. Ten je v súlade s doporučeným fixným dávkovaním afliberceptu pri diabetickom edéme makuly v prvom roku liečby (3). Ranibizumab je pri DEM možné dávkovať v závislosti od aktivity ochorenia aj menej intenzívne (2), čo sa prejavilo v našom súbore, kde sme napriek nižšiemu počtu počtu injekcií dosiahli porovnateľný zisk ostrosti zraku v porovnaní s afliberceptom. Nedochovalo teda k prípadnému preliečeniu pacientov. Otázne je, či by vyšší počet podaných injekcií ranibizumabu mohol priniesť vyšší zisk ostrosti zraku v tejto skupine. Daňou za nižší počet injekcií ranibizumabu bol vysoký počet kontrolných vyšetrení bez aplikácie lieku, tento parameter sme však v našom súbore nehodnotili.

Záver

U pacientov s horšou vstupnou NKZO (≤ 68 písmen) následkom DEM nebol po roku liečby zistený rozdiel v zlepšení NKZO a redukcii CST medzi ranibizumabom a afliberceptom.

Pacienti liečení afliberceptom mali oproti ranibizumabu väčšiu vstupnú centrálnu hrúbku sietnice a bol im podaný vyšší počet injekcií v prvom roku liečby.

Zoznam použitej literatúry

1. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab

- for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-1359. doi:10.1016/j.ophtha.2016.02.022
2. SPC lieku Lucentis. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_en.pdf. Accessed February 24, 2020.
 3. SPC lieku Eylea. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_en.pdf. Accessed February 24, 2020.
 4. Bhandari S, Nguyen V, Fraser-Bell S, et al. Ranibizumab or Aflibercept for Diabetic Macular Edema: Comparison of 1-Year Outcomes from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmology*. 2020. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.018
 5. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375-381. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.047
 6. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222. doi:10.1159/000458539
 7. Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response. In: *Ophthalmology*. Vol 123. Elsevier Inc.; 2016:2368-2375. doi:10.1016/j.ophtha.2016.07.010