

# Použití anti-VEGF léků v oftalmologii

Alexandr Stepanov, Jan Studnička

Katedra očního lékařství, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Oční klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Intravitreální aplikace protilátek blokujících VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) je účinnou léčbou vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace, makulárního otoku při okluzi sítnicových žil, diabetického makulárního edému a také choroidálních neovaskulárních membrán při méně častých chorobách makuly. Blokáda VEGF vede k ovlivnění propustnosti sítnicových a choroidálních cév, angiogenezi, produkci cytokinů a k ovlivnění zánětlivé odpovědi. V současné době existují 2 schválené anti-VEGF přípravky (ranibizumab a aflibercept), u nichž byl několika multicentrickými, randomizovanými klinickými studiemi prokázán kladný účinek i dobrý bezpečnostní profil.

**Klíčová slova:** ranibizumab, aflibercept, bevacizumab, diabetický makulární edém, okluze sítnicových žil, věkem podmíněná makulární degenerace, anti-VEGF.

## Use of anti-VEGF drugs in ophthalmology

Intravitreal injections of antibodies blocking VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) are an effective treatment for the wet form of age-related macular degeneration, macular edema in retinal vein occlusion, diabetic macular edema, and choroidal neovascular membranes in less frequent macular diseases. A blockade of VEGF leads to interference of the permeability of retinal and choroidal blood vessels, angiogenesis, cytokine production and influences the inflammatory response. There are currently 2 approved anti-VEGF drugs (ranibizumab and aflibercept), with a multicentre, randomized, clinical trial showing a positive clinical effect as well as a good safety profile.

**Key words:** ranibizumab, aflibercept, bevacizumab, diabetic macular edema, retinal vein occlusion, age-related macular degeneration, anti-VEGF.

## Úvod

Hlavní příčinou rozvoje vaskulárních onemocnění sítnice (věkem podmíněná makulární degenerace (VPM), diabetický makulární edém (DME), makulární edém na podkladě okluze sítnicové žíly (OSŽ), pokročilé stadium retinopatie nedonošených, choroidální neovaskulární membrány (CNV) při méně častých chorobách makuly) jsou stresové procesy indukované nedostatkem kyslíku, kdy velkou úlohu hraje vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor (VEGF)) (obrázek 1).

VEGF je homodimerický glykoprotein s monomery postavenými proti sobě. Dosud je známo šest podtypů VEGF, a to VEGF-A, B, C, D, E a placentární růstový faktor – PlGF (pla-

centa growth factor) (tabulka 1). VEGF-A se váže na povrch endoteliálních buněk přes receptory VEGFR1 a VEGFR2. Zvýšená vazba VEGF na endoteliální buňky vede k angiogenezi, lymfangiogenezi a produkci cytokinů a proteáz (IL-2, granulocyte macrophage colony stimulating factor) (obrázek 2) (1). VEGF-A hraje roli ve vývoji i udržení funkce cévního řečiště. Zvyšuje cévní propustnost (2–4), účastní se inhibice trombogeneze (5), zvyšuje produkci cytokinů, inhibuje apoptózu a má prozánětlivý efekt (2). PlGF je nedetekovatelný ve většině orgánů za fyziologických podmínek, ale jeho hladina je zvýšena za patologických podmínek a může působit synergicky s VEGF-A na aktivaci VEGFR1 (obrázek 3) (6).

U člověka se VEGF-A vyskytuje v několika isoformách: VEGFA121, VEGFA145, VEGFA165, VEGFA189 a VEGFA206. Isoformami nejčastěji se vyskytujícími v lidském oku jsou VEGFA121 a VEGFA165 (7–9). V oku je VEGF produkován pericyty, neurony, astrocyty, Müllerovými buňkami, retinálním pigmentovým epitelem (RPE) a nepigmentovaným ciliárním epitelem (1). Ischemie způsobuje zvýšenou produkci VEGF prostřednictvím indukce faktoru indukované hypoxie 1 (*hypoxia-inducible factor – HIF-1*) a transkripční aktivace cílových genů s následným zvýšením oxygenace (2, 3). VEGF může také přispět k zánětlivému procesu tím, že indukuje expresi cévních buněčných adhezních molekul 1 (vascular cell adhesion molecule 1 – VCAM-1), zvyšuje počet

leukocytů, stimuluje adhezi pericytů s následnou tvorbou defektů v hematoretinální bariéře (2).

Anti-VEGF preparáty svou vazbou na molekulu VEGF-A brání účinku cévního endoteliálního růstového faktoru na své receptory na endoteliálních buňkách choroidálních neovaskulárních membrán a sítnicových cév. Malá velikost jejich molekul umožňuje po intravitreální aplikaci snadnou prostupnost přes sítnici k cílové endotelové buňce. Jejich další výhodou je krátký biologický poločas, což vede k rychlému odbourávání látky z organismu (tabulka 2). Účinnost a bezpečnost anti-VEGF léků jsou ověřeny několikaletým výzkumem.

Objev intravitreální léčby blokátory VEGF byl uskutečněn na základě inovativního biotechnologického výzkumu, zaměřeného na výrobu léků s vysokou afinitou k cílové tkáni. Struktura molekul anti-VEGF léků představuje základ pro pochopení jejich klinické farmakologie (obrázek 4). V současné době je pro intravitreální léčbu očních onemocnění schválen ranibizumab a aflibercept. Ranibizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka o velikosti 48 kDa postrádající Fc fragment (5). Aflibercept je rekombinantní fúzní protein o velikosti 115 kDa, který kombinuje Fc část plné monoklonální protilátky a dvě nejvyšší afinitní domény VEGF receptoru typu 1 (R) a VEGFR2 (7). Po intravitreálním podání působí svými receptory jako návnada pro VEGF A, B a placentární růstový faktor (PlGF), a tím zamezuje jejich působení na receptory endotelových buněk sítnicových a choroidálních cév.

Bevacizumab je plně humanizovaná rekombinantní monoklonální protilátka IgG1 proti VEGF -A o velikosti 148 kDa schválená k intravenózní léčbě dospělých pacientů s nádorovým onemocněním (metastazující karcinom tlustého střeva nebo rekta, karcinom prsu, plicní karcinom, karcinom ledvin, nádory vaječníků a vejcovodů). Tento lék je také široce používán v intravitreální léčbě očních onemocnění v režimu „off-label“, jelikož neexistuje schválení Federálního úřadu pro kontrolu léčiv (Food and Drug Administration – FDA) pro jeho použití v oftalmologii.

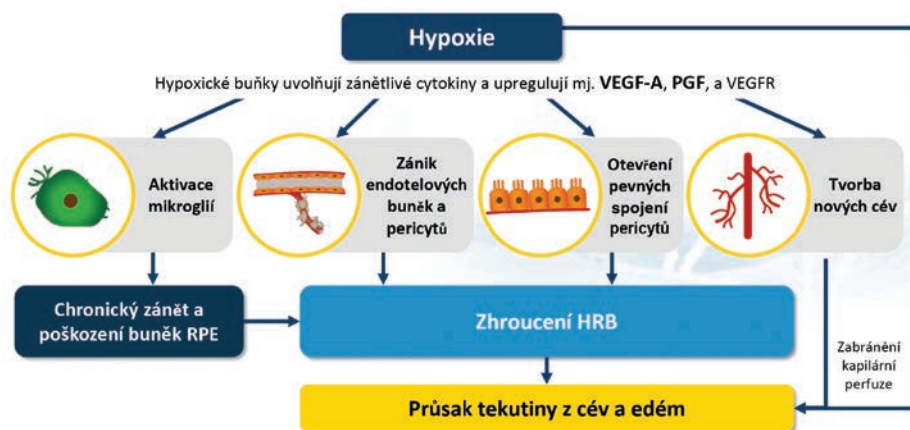
## Farmakodynamika

Intravitreální anti-VEGF léky inhibují aktivitu proangiogenních faktorů s různou cílovou selektivitou, afinitou a potencí. Ranibizumab a bevacizumab se vážou na všechny isoformy

**Tab. 1.** Klasifikace a funkce VEGF

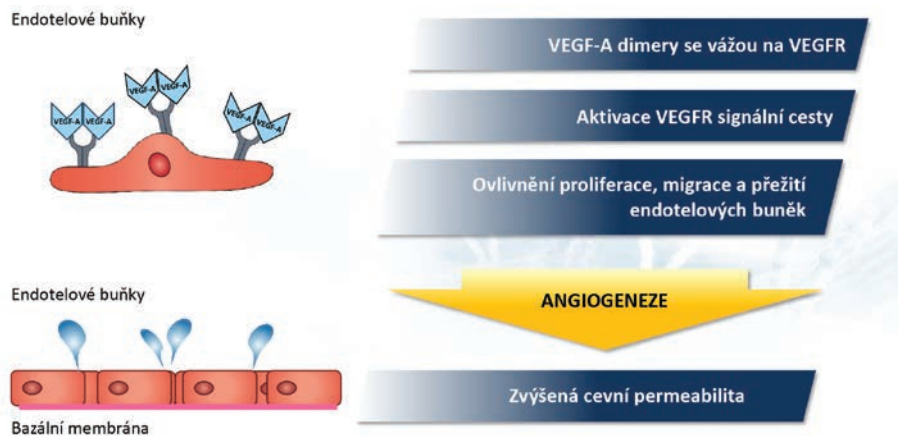
VEGF	Receptor	Funkce
VEGF-A	VEGFR-1 VEGFR-2 Neuropilin-1	Angiogeneze, vazodilatace, chemotaxe (makrofágy a granulocyty)
VEGF-B	VEGFR-1	Embryonální angiogeneze
VEGF-C	VEGFR-2 VEGFR-3	Lymfangiogeneze
VEGF-D	VEGFR-2 VEGFR-3	Lymfangiogeneze
VEGF-E (virový faktor)	VEGFR-2	Angiogeneze
PlGF	VEGFR-1 Neuropilin-1	Angiogeneze, zánět

**Obr. 1.** Patogeneze vlivu ischemie na sítnici



HRB – hemato-retinální bariéra; PlGF – placentární růstový faktor; RPE – retinální pigmentový epitel; VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor; VEGFR – receptor pro vaskulární endotelový růstový faktor. (Se svolením Bayer HealthCare převzato z Whitcup SM, Nussenblatt RB, Lightman SL, Hollander DA. Inflammation in retinal disease. *Int J Inflam.* 2013; 2013: 724648).

**Obr. 2.** Úloha VEGF-A v angiogenezi



VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor; VEGFR – receptor pro vaskulární endotelový růstový faktor. (Se svolením Bayer HealthCare převzato z Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, Carmeliet P. FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? *Nat Rev Cancer.* 2008 Dec; 8(12): 942–956).

VEGF-A, zatímco aflibercept působí jako rozpustný falešný („decoy“) receptor, který váže VEGF-A, VEGF-B a PlGF s vyšší afinitou než jejich přirozené receptory, a tím může inhibovat vazbu a aktivaci těchto příbuzných receptorů VEGF (tabulka 1).

Dva hlavní parametry, které se používají jako farmakodynamické biomarkery, jsou následující:

**afinita léku a jeho účinnost.** Afinita léku odpovídá tomu, jak silně se lék může navázat na receptor, zatímco účinnost znamená množství přípravku potřebné k dosažení požadovaného farmakologického účinku. Všechny tyto léky mají afinitu a účinnost v nanomolárním až pikomolárním rozmezí s pozoruhodnými rozdíly mezi studiemi

(9–13). Například v některých studiích byla hodnota disociační konstanty ( $K_d$ ) desetinásobně nižší u ranibizumabu než u bevacizumabu ( $< 179$  a  $1800$  pM, respektive) (9, 11), zatímco jiní autoři zjistili, že oba léky mají podobné afinity (hodnoty  $K_d$  46 a 58 pM) (10). Tato nesrovnalost může být způsobena různými metodami použitými pro vyhodnocení stanovených parametrů (např. ELISA versus Biacore) (12). Při zhodnocení afinity pomocí třech různých metod byly hodnoty  $K_d$  pro ranibizumab v rozmezí  $< 9,2$  až  $67$   $\mu$ M, pro bevacizumab byly  $75,4$  až  $4456$   $\mu$ M a pro aflibercept byly od  $1,8$  do  $9263$   $\mu$ M (12). Je zajímavé, že analýza pomocí systému Biacore od Papadopoulosa a kol. ukázala afinitu vazby afliberceptu asi  $100\times$  vyšší než ranibizumabu a bevacizumabu s hodnotou  $K_d$   $0,49$   $\mu$ M (10). Na druhé straně v případě použití analytické ultracentrifugy pro měření rychlosti sedimentace k podpoře vazebných afinit stanovených systémem Biacore nebyl prokázán rozdíl v afinitě mezi afliberceptem a ranibizumabem (12).

Účinnost anti-VEGF léčiv byla testována na lidských buňkách HEK293 za použití specifického luciferázového testu, kdy VEGFR1 byl indukován pomocí VEGF-A nebo PlGF-2 (10). V těchto experimentálních modelech aflibercept prokázal  $45$ – $92\times$  větší účinnost ve srovnání s ranibizumabem nebo bevacizumabem s průměrnou hodnotou  $IC_{50}$  (50% inhibitory concentration of a substance)  $16$  pM. Aflibercept současně blokuje luciferázovou aktivitu lidského PlGF-2 s hodnotou účinnosti  $IC_{50}$   $2,9$  nM (10). Tato zjištění jsou v rozporu s výsledky získanými pomocí biologických testů VEGF stimulované proliferace bovinních pericytů cév sítnice, což je běžně používaný relevantní typ buněk pro vyšetření angiogeneze (12, 13). V tomto modelu in vitro bylo prokázáno, že ranibizumab a aflibercept vykazují velmi podobné účinky (hodnoty  $IC_{50}$   $88$  a  $90$  pM), zatímco bevacizumab byl pětinašobně méně účinný (hodnota  $IC_{50}$   $500$  pM) (13).

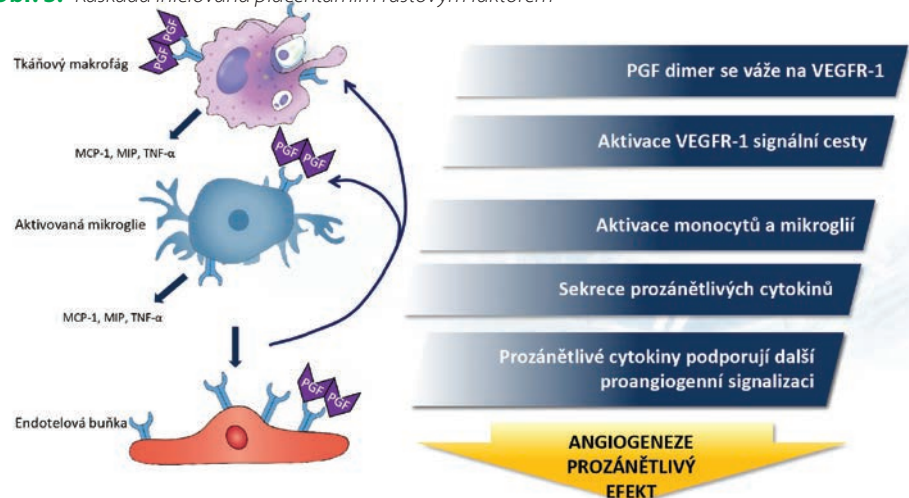
## Farmakokinetika

Farmakokinetika anti-VEGF léků určených k intravitreálnímu podání byla sledována na experimentálních modelech zvířat i u lidí s pozoruhodnou variací mezi jednotlivými druhy. Při testu na králících byl biologický poločas ve sklivci u ranibizumabu kratší ( $2,51$  dní) (14) než u bevacizumabu ( $6,99$  dní). Niwa a kol. ve své práci uvádí porovnatelné hodnoty biologické-

**Tab. 2.** Strukturní, farmakodynamické a farmakokinetické parametry anti-VEGF léků

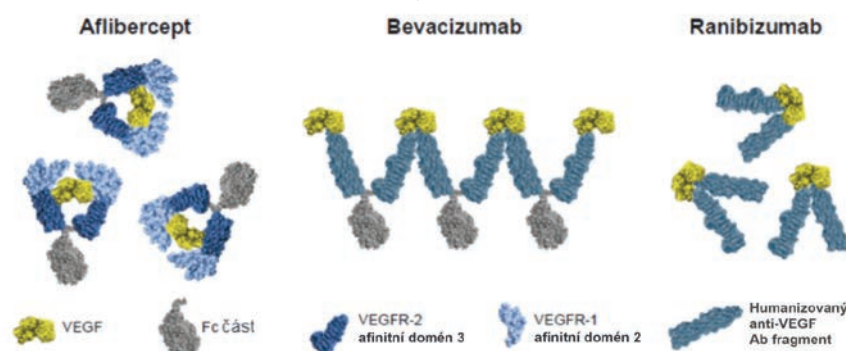
	Ranibizumab	Bevacizumab	Aflibercept
<b>Struktura</b>	Humanizovaný Fab fragment	Humanizovaný IgG1	r-fúzní protein
<b>Cíl</b>	všechny VEGF-A	všechny VEGF-A	VEGF-A/B, PlGF
<b>Molekulová hmotnost (kDa)</b>	48	148	115
<b>Fc část</b>	Ne	Ano	Ano
<b>Afinita (<math>K_d</math>, pM)</b>	$9,2$ – $179$	$58$ – $4456$	$0,49$ – $9263$
<b>Účinnost (<math>IC_{50}</math>, pM)</b>	$88$ – $1140$	$500$ – $1476$	$16$ – $90$
<b>Biologický poločas ve sklivci (dny)</b>	$7,2$ – $9$	$6,7$	$11$
<b>Biologický poločas v plazmě (dny)</b>	$0,083$	$19$	$5$ – $6$
<b>Systémová léčba nádorů</b>	Ne	Ano	Ano

**Obr. 3.** Kaskáda iniciovaná placentárním růstovým faktorem



MCP – monocytní chemoatraktující protein; MIP – makrofágový zánětlivý protein; PGF – placentární růstový faktor; TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor  $\alpha$ ; VEGFR – receptor pro vaskulární endotelový růstový faktor. (Se svolením Bayer HealthCare převzato z Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, Carmeliet P. FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? Nat Rev Cancer. 2008 Dec; 8(12): 942–956.).

**Obr. 4.** Struktura anti-VEGF léků (se svolením Bayer HealthCare)



ho poločasu ve sklivci opice makak u ranibizumabu i afliberceptu ( $2,3$  a  $2,2$  dne) (15). V lidské populaci byl biologický poločas ranibizumabu ve sklivci  $9,82$  dní u pacientů s makulárním edémem při neovaskulární VPMD, diabetické retinopatii nebo OSŽ (16). U bevacizumabu byla tato hodnota  $7,19$  dní (17) a v případě afliberceptu  $11$  dní (18).

Terminální plazmatický poločas eliminace u člověka byl  $5$  až  $7$  dní po systémovém podání afliberceptu, v případě bevacizumabu tato hodnota činí  $21$  dní (19, 20). Právě z toho důvodu jsou tyto přípravky současně používány i v léčbě nádorů, zatímco ranibizumab je registrován pouze pro intravitreální podání (systémový poločas eliminace  $0,25$  dní).



U pacientů s vlhkou formou VPMD, kteří byli léčeni intravitreálně podávaným ranibizumabem (0,5 mg), bevacizumabem (1,25 mg) nebo afliberceptem (2,0 mg), byly hladiny systémové expozice nejvyšší u bevacizumabu, nižší u afliberceptu a nejnižší u ranibizumabu. Systémová akumulace po opakovaných intravitreálních aplikacích nebyla zaznamenána pouze u ranibizumabu (21).

Při aplikaci ranibizumabu v dávce 0,5 mg/oko jednou měsíčně pacientům s VPMD byla dosažena maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) v plazmě v rozmezí mezi 0,79 až 2,90 ng/ml přibližně za 1 den po aplikaci, což je přibližně 90 000násobně nižší než koncentrace přípravku ve sklivci. Minimální koncentrace ( $C_{min}$ ) byla v rozmezí 0,07 až 0,49 ng/l. V případě intravitreálního podání 2 mg afliberceptu měla plazmatická  $C_{max}$  průměrnou hodnotu 0,02 mikrogramů/ml (rozmezí 0–0,054), což je více než 100x méně než hodnota, při které vzniká vazba na systémový VEGF (2,91 mikrogramů/ml) (21).

## Klinická účinnost

Účinnost léčby blokátory VEGF v případě očních onemocnění spojených s poruchou angiogeneze byla prokázána v několika nezávislých klinických studiích. VPMD je degenerativní onemocnění s maximem změn v makule. Je nejčastější příčinou praktické slepoty populace starší 65 let ve vyspělých zemích (22, 23). U většiny pacientů nacházíme pomalu se rozvíjející „suchou“ atrofickou formu VPMD, ale asi v 10 % se vyvine rychle postupující „vlhká“ forma s CNV (24–26), která je v 80–90 % případů příčinou praktické slepoty (27).

V klinické studii The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF-Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MARINA) byla zjištěna u pacientů s minimálně klasickou CNV nebo okultní CNV u VPMD při měsíční aplikaci 0,5 mg ranibizumabu intravitreálně během dvou let ztráta nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO) o méně než 15 písmen ETDRS optotypů u 90 % pacientů ve srovnání s 52,9 % neléčených pacientů. Statisticky významné zlepšení NKZO o 15 a více písmen bylo zjištěno u 33,3 % očí ve srovnání s 3,8 % u skupiny s placebem (28). V klinické studii The Anti-VEGF-Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular

Degeneration (ANCHOR), která trvala dva roky, byla porovnávána účinnost ranibizumabu v léčbě klasické CNV při VPMD ve srovnání s účinností fotodynamické terapie (PDT) s verteporfinem. Ve skupině léčených měsíční intravitreální injekcí 0,5 mg ranibizumabu bylo 96,4 % pacientů se zhoršením NKZO o méně než 15 písmen ETDRS optotypů za jeden rok ve srovnání s 64,3 % pacientů léčených PDT. NKZO se statisticky významně zlepšila o 15 a více písmen u 40,3 % pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu ve srovnání s 5,6 % léčených PDT (29).

V roce 2011 aflibercept obdržel schválení FDA pro léčbu neovaskulární VPMD v doporučené dávce 2,0 mg každých 8 týdnů po vstupní nasycovací dávce třech měsíčních aplikací. Klinická účinnost intravitreálního afliberceptu byla podpořena dvěma studiemi VIEW 1 a VIEW 2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD), které prokázaly rovnocennost účinku afliberceptu ve srovnání s ranibizumabem (30, 31) při menším počtu aplikací afliberceptu během prvního roku léčby.

Žilní sítnicové okluze jsou druhým nejčastějším cévním sítnicovým onemocněním po diabetické retinopatii. Podle místa cévního uzávěru se rozlišují dvě základní formy: kmenová okluze sítnicové žíly (KOSŽ) a větвовá okluze sítnicové žíly (VOSŽ), která se vyskytuje častěji a tvoří asi 80 % všech sítnicových žilních okluzí (32). Účinek ranibizumabu v léčbě makulárního otoku u žilních sítnicových okluzí byl prokázán několika randomizovanými, multicentrickými, kontrolovanými klinickými studiemi. V klinické studii HORIZON byl zjišťován efekt a bezpečnost 0,3 mg ranibizumabu a 0,5 mg ranibizumabu podávaného měsíčně intravitreálně pacientům s otokem makuly při VOSŽ ve srovnání s kontrolní skupinou bez léčby. Po roce léčby byl průměrný zisk 16,8 písmene ve skupině očí léčených 0,3 mg ranibizumabu a 19,2 písmene u léčených 0,5 mg ranibizumabu. Zlepšení zraku a pokles CRT byly maximální po prvních třech injekcích na začátku léčby. Ve studii nebyl zjištěn žádný nežádoucí účinek ranibizumabu, který by nebyl zjištěn v předchozích studiích s ranibizumabem u VPMD (33). V klinické studii CRUISE (Ranibizumab for the treatment of macular edema after central retinal vein occlusion) byl zjišťován efekt a bezpečnost 0,3 mg ranibizumabu a 0,5 mg ranibizumabu podávaného měsíčně intravitreálně pacientům s makulárním edémem

při KOSŽ ve srovnání s kontrolní skupinou bez léčby. Po dvanácti měsících léčby byl průměrný zisk 13,9 písmen v obou skupinách (0,3 mg a 0,5 mg ranibizumabu). Zlepšení zraku a pokles CRT byl také maximální po první injekci v prvním týdnu léčby (34). Bezpečnost a účinnost afliberceptu byly hodnoceny ve studiích COPENICUS a GALILEO u pacientů s makulárním edémem v důsledku KOSŽ (35). V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 3 : 2 buď k léčbě afliberceptem 2 mg, který byl podáván každé 4 týdny nebo do kontrolní skupiny, která dostávala předstírané („sham“) injekce každé 4 týdny s celkovým počtem 6 injekcí. Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl ve prospěch afliberceptu v obou studiích. Maximálního zlepšení zrakové ostrosti bylo dosaženo v třetím měsíci sledování s následnou stabilizací zrakové ostrosti a CRT až do 6. měsíce. Statisticky významný rozdíl byl udržen až do 52. týdne. U pacientů s makulárním edémem v důsledku VOSŽ hodnotila účinnost afliberceptu studie VIBRANT (36). V této studii byla porovnávána léčba afliberceptem 2 mg aplikovaným každých 8 týdnů po šesti úvodních měsíčních injekcích s laserovou léčbou makuly (kontrolní skupina). Na konci sledování 52,7 % pacientů léčených afliberceptem prokázalo zisk  $\geq 15$  písmen ETDRS optotypů oproti výchozímu stavu. V kontrolní skupině prokázalo stejné zlepšení NKZO pouze 26,7 % pacientů.

Diabetická retinopatie a DME jsou nejčastějšími komplikacemi cukrovky. Klinicky signifikantní DME postihuje 6 % až 10 % pacientů s cukrovkou a je spolu s diabetickou retinopatií nejčastější příčinou slepoty osob ve věku 20–74 let ve vyspělých průmyslových zemích (37, 38). V případě lehké neproliferativní diabetické retinopatie se vyskytuje až v 6 % a jeho výskyt se zvyšuje s progresí retinopatie. V případě proliferativní diabetické retinopatie se popisuje u 74 % nemocných. Prevalence edému narůstá s délkou onemocnění, s vyšší hladinou glykovaného hemoglobinu a s proteinurií (39). Základními klinickými studiemi, které prokázaly účinnost ranibizumabu u DME, byla studie RESOLVE a RESTORE. Hlavním cílem studie RESOLVE bylo zjistit, zda je ranibizumab účinný u pacientů s DME. Ranibizumab byl podáván v režimu PRN, průměrně bylo nutno podat 10 injekcí za rok. V hodnocených skupinách s 0,5 mg a 0,3 mg ranibizumabu bylo zjištěno významné zlepšení NKZO ve srovnání s placebem, průměrný zisk byl 7,8 písmene. Také pokles CRT byl statisticky významný. Počet ani charakteristika

závažných nežádoucích účinků nebyly odlišné mezi skupinou léčených ranibizumabem a skupinou s placebem (40). Ve studii RESTORE bylo zjišťováno, zda je ranibizumab účinný v monoterapii, nebo v kombinaci s laserem ve srovnání s monoterapií laserem. Design studie byl podobný jako u studie RESOLVE, indikace laserového ošetření závisela na rozhodnutí jednotlivých zkoušejících. Při léčbě ranibizumabem, ať už v monoterapii, nebo v kombinaci s laserem, bylo dosaženo zlepšení NKZO o 3 a více řádků ETDRS optotypů ve 23 %. Průměrný zisk byl při monoterapii 6,8 písmene a při kombinované léčbě 6,4 písmene. Pokles CRT byl podobný v obou skupinách s ranibizumabem a byl významně vyšší než u pacientů léčených monoterapií laserem. Průměrný počet aplikací ranibizumabu, ať už v monoterapii nebo při kombinaci s laserem, byl 7 injekcí za rok. V celé studii nebyla hlášena žádná endoftalmitida (41). V roce 2014 se začal aflibercept používat v léčbě DME na základě výsledků dvou studií VISTA DME a VIVID DME, zaměřených na porovnání účinnosti anti-VEGF přípravku s laserovou fotokoagulací makuly. Pacienti léčení afliberceptem získali během dvouletého sledování v průměru dva řádky ETDRS optotypů, zatímco kontrolní skupina pacientů neměla žádné zlepšení (42).

V řadě klinických studií byl prokázán benefit léčby blokátory VEGF u pacientů s jinou příčinou CNV než VPMD. Studie RADIANCE, která jako první na světě hodnotila účinnost léčby Lucentisem v případě myopických CNV u 116 očí v režimu PRN prokázala signifikantní zlepšení NKZO a CRT na konci ročního sledování s průměrným počtem 3,5 injekcí Lucentisu (43). Studie MINERVA hodnotila účinnost léčby Lucentisem u 119 pacientů s CNV z jiných příčin než VPMD a patologická myopie v režimu léčby PRN. Výsledky hodnocení NKZO ukazují, že v průběhu ročního sledování došlo ke zlepšení o 9,5 písmen ETDRS optotypů při průměrném počtu 5,8 injekcí Lucentisu (44).

Doporučená dávka ranibizumabu je 0,5 mg podávaných jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami podávanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny. Léčba se zahajuje jednou injekcí za měsíc do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění. U pacientů s vlhkou formou VPMD, DME a RVO mohou být zpočátku potřeba tři nebo více po sobě jdoucích injekcí podávaných jednou za měsíc. Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování a léčby, které mají být stanoveny na základě aktivity onemocnění vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Doporučená dávka přípravku aflibercept je 2 mg, což odpovídá 50 mikrolitrům. Na začátku léčby afliberceptem se podává jedna injekce měsíčně v pěti po sobě jdoucích dávkách v případě DME, v ostatních případech ve třech po sobě jdoucích dávkách (stejně jako při terapii ranibizumabem). Léčebný interval se pak prodlouží na dva měsíce. Na základě posouzení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být léčebný interval udržován na dvou měsících nebo dále prodloužen režimem „treat and extend“, kdy dochází k prodloužování intervalů mezi injekcemi o 2 nebo o 4 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen na minimálně dva měsíce během prvních 12 měsíců léčby. Je třeba poznamenat, že méně častý léčebný režim terapie snižuje zátěž pacientů a náklady na zdravotní péči. Je také důležité zdůraznit, že dostupnost několika anti-VEGF léků na trhu je velkou výhodou pro ty pacienty, kteří

buď nereagují na již nastavenou léčbu nebo u kterých vznikne tachyfyaxe.

Další možností pro využití anti-VEGF léčby jsou proliferativní diabetická retinopatie, retinopatie nedonošených dětí a sekundární pozánětlivé CNV (45). Kromě toho mohou být anti-VEGF léky použity jako účinná adjuvantní léčba předního segmentu oka, například ve filtrační chirurgii glaukomu, při léčbě neovaskulárního glaukomu a neovaskularizace rohovky (46, 47). Na základě současných poznatků léčba blokátory VEGF nevyvolává strukturální destruktivní změny v sítnici (jako lasery), ani nezpůsobuje vznik komplikované katarakty (jako steroidy) (48).

## Závěr

Intravitreálně podávané anti-VEGF léky jsou léčbou první volby několika zrak ohrožujících očních onemocnění spojených s angiogenezí. Mají afinitu a účinnost v rozmezí nanomolárních až pikomolárních koncentrací. Údaje o klinické účinnosti této léčby získané v řadě randomizovaných klinických studií podporují význam VEGF-A jako hlavního cílového determinantu u DME, OSŽ a vlhké formy VPMD. Tvorba jiných angiogenních faktorů, než je VEGF-A (např. PlGF), se může vyskytnout v případě těžkého průběhu onemocnění anebo při vývoji tolerance na protilátky proti VEGF. Intravitreálně podávané anti-VEGF léky mají schopnost proniknout do systémové cirkulace a změnit hladinu VEGF v krvi. Bezpečný profil léku a nízká incidence nežádoucích účinků byly prokázány v randomizovaných klinických studiích, čímž bylo podpořeno použití anti-VEGF v běžné klinické praxi.

*Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.*

## LITERATURA

- Chalam KV, Brar VS, Murthy RK. Human ciliary epithelium as a source of synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(11): 1350–1354.
- Kaur C, Foulds WS, Ling E-A. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(4): 879–889.
- Kim M, Lee C, Payne R, Yue BYJT, Chang J-H, Ying H. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma: a review. *Surv Ophthalmol* 2015; 60(6): 524–535.
- Ng EWM, Shima DT, Calias P, Cunningham ET, Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5(2): 123–132.
- Narayanan R, Kuppermann BD, Jones C, Kirkpatrick P. Ranibizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5(10): 815–816.
- De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med* 2012; 44(1): 1–9.
- Stewart MW, Gripon S, Kirkpatrick P. Aflibercept. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(4): 269–270.
- Ellis LM. Bevacizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005; Suppl: S8–S9.
- Lowe J, Araujo J, Yang J, Reich M, Oldendorp A, Shiu V, et al. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp Eye Res* 2007; 85(4): 425–430.
- Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15(2): 171–185.
- Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57(20): 4593–4599.
- Yang J, Wang X, Fuh G, Yu L, Wakshull E, Khosravi M, et al. Comparison of binding characteristics and in vitro activities of three inhibitors of vascular endothelial growth factor A. *Mol Pharm* 2014; 11(10): 3421–3430.

13. Yu L, Liang XH, Ferrara N. Comparing protein VEGF inhibitors: In vitro biological studies. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 408(2): 276–281.
14. Ahn SJ, Ahn J, Park S, Kim H, Hwang DJ, Park JH, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(1): 567–573.
15. Niwa Y, Kakinoki M, Sawada T, Wang X, Ohji M. Ranibizumab and aflibercept: intraocular pharmacokinetics and their effects on aqueous VEGF level in vitrectomized and nonvitrectomized macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(11): 6501–6505.
16. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(4): 508–512.
17. Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(4): 682–686.e2.
18. Do D. Oral presentation at 11th Congress of the Asia-Pacific Vitreo-retina Society (APVRS); Kuala Lumpur, Malaysia, December 2017: 8–10.
19. Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7(2): 167–180.
20. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(3): 532–536.
21. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(12): 1636–1641.
22. Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44: 17–39.
23. Studnička J. Ranibizumab (Lucentis) v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace. *Čes. a slov. Oftal.* 2009; 65(3): 107–111.
24. Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. Mosby, Inc., New York, 1999: 463 s.
25. Boguszaková J. Věkem podmíněná makulární degenerace. *Prakt Léč* 2001; 81: 310–314.
26. Landy J, Brown GC. Update on Photodynamic Therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 163–168.
27. Visudyne®, product monograph, third edition, Chameleon Medical Communications Ltd, London, 2003: 92 s.
28. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1432–1444.
29. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419–1431.
30. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(4): 679–680.
31. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(4): 627–637.
32. Řehák J, Studnička J. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu pacientů s venózní okluzí sítnice. *Čes. a slov. Oftal.* 2012; 68(6): 244–256.
33. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012; 119(4): 802–809.
34. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118(10): 2041–2049.
35. Pielon A, Clark WL, Boyer DS, et al. Integrated results from the COPERNICUS and GALILEO studies. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 1533–1540.
36. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015; 122(3): 538–544.
37. Chen E, Looman M, Laouri M, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literatura review. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1587–1597.
38. Studnička J. Aflibercept v léčbě diabetického makulárního edému. *Čes. a slov. Oftal.* 2015; 71(5): 243–246.
39. Sosna T, Švancarová R, Netuková M, et al. Současný pohled na diabetický makulární edém. *Čes a slov Oftal* 2012; 3: 91–96.
40. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33(11): 2399–2405.
41. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009; 116(11): 2175–2181.e1.
42. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2247–2254.
43. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE Study Group. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology* 2014; 121(3): 682–692.e2.
44. Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, et al. MINERVA study group. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: Twelve-Month Results of the MINERVA Study. *Retina* 2018; 38(8): 1464–1477.
45. Al-Latayfeh M, Silva PS, Sun JK, Aiello LP. Antiangiogenic therapy for ischemic retinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(6): a006411–a006411.
46. Bahar I, Yeung SN, Sella R, Slomovic A. Anterior segment uses of bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23(4): 303–316.
47. Xiong Q, Li Z, Li Z, Zhu Y, Abdulhalim S, Wang P, et al. Anti-VEGF agents with or without antimetabolites in trabeculectomy for glaucoma: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88403.
48. Al-Latayfeh M, Silva PS, Sun JK, Aiello LP. Antiangiogenic therapy for ischemic retinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(6): a006411–a006411.