

Silmahaigused

Neovaskulaarne makuli degeneratsioon

Kui 10 aastat tagasi pöördus silmaarsti vastuvõtule patsient, kes kaebas nägemise halvenemist ja seda, et ta näeb kõverana nii akna- raame kui ka uksepiitu ning et ta ei näe enam lugeda, siis selgus silmapõhjade ülevaatusel, et põhjuseks on neovaskulaarne makuli degeneratsioon ehk wAMD (*wet age related macular degeneration*). Toonaste ravivõimaluste puudumise tõttu jäi see tavaliselt ka ainsaks visiitiks silmaarsti juurde. Tänu uutele anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*) ravimitele ja diagnostiliste võimaluste paranemisele külastab wAMD-patsient aastas silmaarsti 6–12 korda. Visiitidele lisanduvad uuringud ja silmasisesed süstid anti-VEGF-ravimiga.

Eestis on wAMD umbes 6000 patsiendil. Kuna visiitide ja süstide arv sõltub haigusprotsessi ägedusest, on nii suure hulga wAMD-haigete haldamine kujunenud arstidele ajaliselt üle jõu käivaks. Seetõttu on kaasatud spetsiaalse väljaõppe saanud öed, kes aitavad jälgida stabiilses haigusstaadiumis wAMD-haigeid ning leida nende hulgast need, kes vajavad anti-VEGF-ravi.

Viimase 6 aasta jooksul on anti-VEGF-ravist saanud wAMD standardravi. Selle aja jooksul on kasutatud nii igakuist kui ka individualiseeritud raviskeemi. Artiklis on esitatud ülevaade praegustest wAMD ravi võimalustest.

Praegu on wAMD ravis põhiliselt kasutusel 3 toimeainet.

Bevatsizumaab on monoklonaalne antikeha kahe VEGF-A sidumiskohaga. Ravim ei ole wAMD-näidustusel ravimina maailmas registreeritud, kuid seda kasutatakse ulatuslike kliiniliste uuringute tulemustele põhinedes paljudes riikides.

Esimene viide bevatsizumaabi kasutamise kohta silmasiseselt pärineb 2005. aastast. Pärast esimest infot, et bevatsizumaabi on kasutatud intravitreaalselt, ilmus sadu artikleid selle tõhususe ja taluvuse kohta. Artiklites nenditi, et ei ole täheldatud erinevust bevatsizumaabi või ranibizumaabi ravitulemuses, aga vahe hinnas on kuni 40kordne (1, 2). Alates 01.01.2014 on bevatsizumaab Eesti Haigekassa kompenseeritavate ravimite nimekirjas.

Ranibizumaab on antikeha fragment, mis seob ja inhibeerib kõik VEGFi isovormid. Ranibizumaab on disainitud nii, et tal on 100kordne bevatsizumaabi sidumisafiinsus, vaatamata sellele et sidumiskoht on sama. Võrrelduna bevatsizumaabiga on tal lühem poolestusaeg, parem reetina läbimisvõime ja teoreetiliselt ka väiksem põletikulise reaktsiooni tekke võimalus (3). Ravim ei ole Eesti Haigekassa kompenseeritavate ravimite nimekirjas.

USAs tehti bevatsizumaabi ja ranibizumaabi võrdlusuuring CATT (*comparison of age-related macular degeneration treatment trials*). Uuringus osales 1208 patsienti. Patsiendid juhuslikustati nelja rühma: 0,5 mg ranibizumaabi intravitreaalselt iga 4 nädala järel; 0,5 mg ranibizumaabi intravitreaalselt vajaduse järgi; 1,25 mg bevatsizumaabi intravitreaalselt iga 4 nädala järel või 1,25 mg bevatsizumaabi intravitreaalselt vajaduse järgi.

Kahe aasta pikkuse CATT-uuringu tulemusena ei leitud nägemisteravuse hindamisel märkimisväärset erinevust nende 2 ravimi kasutamisel. Sekundaarseid anotoomilisi muutusi hinnates jäi bevatsizumaab alla ranibizumaabile. Näiteks rääkides täielikult „kuivast makulist“ (ehk ravi tulemusena antiVEGF-iga ei ole makulis subretinaalse membraani tüsistusena intra- ja subretinaalset

vedelikku), mis oli mõõdetud optilise koherentse tomograafia (OKT), oli bevatsizumaabiga vajaduse järgi ravitud patsientide rühmas tulemus (kuiva makuli olemasolu ehk puudus intra- ja subretinaalne vedelik) 13,9%. Bevatsizumaabiga igal kuul ravitutel oli kuiva makuli olemasolu (ehk puudus OKT-pildil intra- ja subretinaalne vedelik) 30,2%-l. Ranibizumaabiga vajaduse järgi ravitute rühmas oli kuiv makul 22,3%-l ja ranibizumaabi igakuist ravi saanutel 45,5%-l. Niisiis saavutati kuiv makul ravi järel siis, kui ravimit kasutati igal kuul, ning halvem tulemus, kui antiVEGF-ravimeid kasutati ainult vajaduse järgi.

Vajaduse järgi tähendab seda, et OKT-pildi alusel nähtud makulivedeliku korral tehti intravitreaalne anti-VEGF-ravi. Kui makul oli OKT-pildis kuiv, jälgiti patsienti edasi, süstima antiVEGF-ravimit silmasiseselt. Samuti erinesid subretinaalse membraani kasvu mõõtmise tulemused: ranibizumaabiravi rühmas vähenes subretinaalse neovaskulaarse membraani kasv 0,4 mm², aga bevatsizumaabiga ravitutel kasvas subretinaalne neovaskulaarne membraan 1,6 mm² (p > 0,01). Vajaduse järgi ravi saanutel oli bevatsizumaabi süstide arv 14,1, samas kui ranibizumaabiga ravitutel oli süsteid vähem ehk 12,6 süsti 2 aasta jooksul. Kokkuvõtvalt on ranibizumaabravi tõhusam ja selle korral vajati 2 aasta jooksul vähem süste.

Veel üks huvitav aspekt 2aastase uuringu tulemuste hindamisel oli geograafiline atroofia, mis ei olnud uurimustulemuste hindamise esmaeesmärgiks. Selgus aga, et geograafiline atroofia oli igal kuul bevatsizumaabiga ravitute rühmas 19% versus 30% ranibizumaabravi rühmas. Kui raviti ravirežiimis „vajaduse järgi“, siis olid need näitajad bevatsizumaabiga ravitutel 14% ja ranibizumaabiga ravitutel 16% (p = 0,007). Sellisele erinevusele ei ole selget seletust, aga

tegemist võib olla ka alg tulemuste erinevusega: nimelt ei ole atroofiat turselise komponendiga makulis kerge eristada (5).

Nii bevatsizumaab- kui ka rani- bizumaabravi toimub 1 kord kuus ning manustamist jätkatakse kuni maksimaalse nägemisteravuse saavutamiseni, s.t patsiendi nägemisteravus on stabiilne kolmel järjestikusel kord kuus tehtud hindamisel. Edasi tuleb patsientide nägemisteravust iga kuu jälgida ja alustada ravi uuesti, kui tekib wAMD-st tingitud nägemisteravuse vähenemine.

Aflibertsept on sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-1 ja VEGF-2 retseptorite ekstratsellulaarsest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc osaga. Aflibertsept toimib lahustuva peibutisretseptorina, sidudes VEGF-A ja platsenta kasvufaktori (PlGF), ning takistab seeläbi nende seondumist samatüveliste VEGF retseptoritega ning retseptori aktiveerumist. Ravimi bioloogiline aktiivsus 83 päeva jooksul on sama, mis ranibizumaabil 30 päeva jooksul. Aflibertsepti sidumisafiinsus VEGFiga on oluliselt suurem kui bevatsizumaabil või ranibizumaabil. Ravi aflibertseptiga alustatakse ühe süstiga kuus ning süst tehakse kolmel järjestikusel kuul, seejärel minnakse üle ühele süstile iga kahe kuu järel. Süstimiste vahel ei ole jälgimine nõutav. Ravim ei ole Eesti Haigekassa ravimite soodusnimekirjas.

Aflibertseptiuuringute VIEW1 ja VIEW2 tulemused kinnitasid, et aflibertsepti kasutamine 2 kuu tagant pärast esimest 3 igakuist manustamist on võrdne 1 kord kuus kasutatava ranibizumaabravi tulemustega nii efektiivsuse kui ka ohutuse poolest. Tulemuste alusel võib öelda, et aflibertsept on efektiivne wAMD ravim, võimaldades vähendada süstide arvu aastas ja igakuise jälgimise vajadust (6, 7).

10–15%-l patsientidest võib nägemine halveneda vaatamata anti-VEGF-ravile 2 aasta jooksul ning seetõttu tekib üha suurem vajadus ka nende

patsientide lisaraviks. Neil juhtudel saab kasutada ravikombinatsiooni, manustades 2 nädala järel vaheldumisi bevatsizumaabi ja ranibizumabi või kombineerides fotodünaamilist laserravi ja/või intravitreaalset kortikosteroidi.

2013. aastal ilmusid mitmed retrospektiivsed ülevaated, mis viitasid aflibertsepti efektiivsusele juhtudel, mis olid eelneva ravi suhtes resistentsed. Ajakirja *Ophthalmology* oktoobrinumbris ilmusid esimese valiku ravi suhtes resistentsete patsientide prospektiivse uuringu tulemused. Kontrollrühmata avatud kliinilises uuringus osales 49 patsienti, kes olid eelnevalt saanud anti-VEGF-ravi ja kellel puudus raviefekt. Aflibertsept-ravi tulemusel paranes uuritavatel nii nägemisteravus kui ka reetina paksus võrreldes algnäitudega (8–14).

Kokkuvõtteks võib öelda, et viimase 20 aasta jooksul on wAMD ravi läbi teinud revolutsiooni ja seda seoses anti-VEGF-preparaatide kasutusele tulekuga. Lisandunud on erinevad ravimid ja raviskeemid. Praegu on wAMD peamiseks ravistrateegiaks igakuine bevatsizumaabi või ranibizumaabi süstimine või aflibertsepti süstimine iga kahe kuu järel või pideva jälgimisega individualiseeritud ravi.

Uued ravimid on võimaldanud säästa patsiente pimedaks tegeva haiguse eest, kuid seoses uute ja kallite anti-VEGF-ravimite kasutuselevõtuga on suurenenud koormus tervishoiusüsteemile, on kasvanud korduvate konsultatsioonide vajadus. Edaspidi on vaja välja töötada tõhusamad hinnateadlikud ravistrateegiad.

KIRJANDUS

1. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331–5.
2. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;114:363–400.
3. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859–70.

4. CATT Research Group, Martin DF, Maquire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897–908.
5. Wyckoff CC, Brown DM. CATT at 2 Years; The Facts. *Medscape ophthalmology disclosures* 2013. http://www.medscape.com/viewarticle/768892_4 (vaadatud 11.02.2014).
6. Sharma S, Kaiser PK. Update on VEGF Trap-Eye clinical trials. *Retinal physician* 2010. <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleID=104951> (vaadatud 11.02.2014).
7. Heier JS, Brown DM, Chong V. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119, 2537–48.
8. Krebs I, Glittenberg C, Shahreza A, et al. Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1443–6.
9. Freund K, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, et al. Current strategies for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Curr Ophthalmol* 2013; DOI:10.1007/s40135-013-0034-0, 2013.
10. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:1605–12.
11. Ho VY, Yeh S, Olsen, TW, Bergstrom CS. Age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2013;156:23–8.
12. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156:29–35.
13. Bakall B, Folk JC, Boldt HC, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevatsizumaab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156:15–22.
14. Chang AA, Li H, Broadhead GK, et al. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:188–92.



Katrin Hannus –
ITK silmakliinik
katrin.hannus@itk.ee