

Ný lyf fyrir hrörnun í augnbotnum og skylda sjúkdóma

Ágrip

Einar Stefánsson^{1,3}
AUGNLÆKNIR

Morten la Cour²
AUGNLÆKNIR

Guðleif Helgadóttir³
HJÚKRUNARFRÆÐINGUR

Haraldur Sigurðsson^{1,3}
AUGNLÆKNIR

Friðbert Jónasson^{1,3}
AUGNLÆKNIR

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²augndeild Kaupmannahafnarháskóla, Rigshospitalet í Kaupmannahöfn, Danmörku, ³augndeild Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Einar Stefánsson prófessor/yfirlæknir HÍ, læknadeild, augndeild Landspítala 101 Reykjavík. ainarste@landspitali.is

Lykilorð: hrörnun í augnbotnum, bevacizumab, ranibizumab, æðanýmyndun, lyfjainndæling í glerhlaup.

Ný lyf gegn hrörnun í augnbotnum og skyldum sjúkdómum munu valda byltingu í meðferð þessa sjúkdóms sem er algengasta orsök blindu á Íslandi. Mótefni gegn vascular endothelial growth factor hafa sannað gildi sitt og eru komin í notkun í flestum nágrannalöndum. Augnlyfið ranibizumab dregur úr blinduhættu og bætir sjón sjúklinga með vota augnbotnahrörnun, æðanýmyndun og blæðingar.

Inngangur

Verulegar framfarir hafa orðið í meðferð votrar aldursbundinnar hrörnunar í augnbotnum (wet age-related macular degeneration) á undanförunum misserum (1-3). Æðanýmyndun og lekar háráðar spila stórt hlutverk í votri augnbotnahrörnun og á vaxtarþátturinn vascular endothelial growth factor (VEGF) stóran þátt í að framkalla æðanýmyndun og leka (4-7). Nýlega hafa verið þróuð mótefni gegn VEGF sem lofa mjög góðu í meðferð votrar augnbotnahrörnunar.

Í rannsóknum sem birtust á síðasta ári var sýnt að ranibizumab (Lucentis®) bæði kemur í veg fyrir sjóntap hjá sjúklingum með vota augnbotnahrörnun og bætir sjónskerpu þeirra að jafnaði um 2 línur á sjóntöflu og helst sá bati að minnsta kosti í tvö ár (8, 9). Lucentis® hefur nú verið skráð á markað í Bandaríkjunum og samþykkt af evrópsku lyfjastofnuninni um miðjan janúar 2007 og á Íslandi tveimur vikum síðar. Í tveimur stórum klínískum rannsóknum á ranibizumab sem kallaðar voru Anchor- og Marina-rannsóknir (8, 9) virtist lyfið vera tiltölulega hættulítið. Óhöpp tengd ástungu augans, svo sem sýking í auga og fleira, var innan við 1% og fylgikvillar tengdir æðakerfi, til dæmis heilablóðfall og hjartaáfall, voru ekki áberandi. Í fyrrnefndum rannsóknum á ranibizumab (8, 9) var lyfið gefið mánaðarlega með því að sprauta lyfjaskammtinum inn í glerhlaup augans. Slíkt þarf að gera á skurðstofu og felur í sér nokkuð álag fyrir sjúklinginn og heilbrigðisþjónustuna. Í annarri rannsókn þar sem reynt var að gefa lyfið sjaldnar (10), það er að segja gefa það mánaðarlega í þrjá mánuði og síðan á þriggja mánaða fresti, var árangurinn lakari og að ári liðnu var sjónskerpa sjúklinganna ekki betri en í byrjun meðferðar. Fung og samstarfsmenn (11) gáfu ranibizumab mánaðarlega í þrjá mánuði í hópi

ENGLISH SUMMARY

Stefánsson E, la Cour M, Helgadóttir G, Sigurðsson H, Jónasson F

New drug treatment for age-related macular degeneration

Læknablaðið 2007; 93: 299-301

New drugs for age related macular degeneration present a major advance in the treatment of the most common cause of blindness in Iceland. Vascular endothelial growth factor antibodies reduce the risk of blindness and improve vision in patients with wet age related macular degeneration

Keywords: age-related macular degeneration, bevacizumab, ranibizumab, antiangiogenic treatment, intravitreal injections.

Correspondence: Einar Stefánsson, ainarste@landspitali.is

40 sjúklinga og meðferð var síðan haldið áfram á grundvelli mats og mælinga á augnbotnum með sneiðmyndataekni / ocular coherent tomography (OCT) (12), breytingum í sjón, æðanýmyndun á fluorescein æðamynd og blæðinga. Þetta gaf góðan árangur og þessir sjúklingar höfðu talsvert betri sjón ári eftir að meðferð hófst en þeir höfðu í byrjun. Helmingur sjúklinganna þurfti einungis þrjár inndælingar. Þess ber þó að geta að þessi rannsókn var tiltölulega lítil, aðeins 40 sjúklingar.

Pegaptanib (Macugen®) hamlar einu afbrigði af VEGF og dregur þannig einnig úr æðanýmyndun og leka (13). Gragoudas sýndi að Macugen® er gagnlegt miðað við eldri meðferð í því varnarstríði sem augnlæknar hafa háð gegn augnbotnahrörnun árum saman, en nær þó ekki að bæta sjónina. Lyfið er skráð á Íslandi, en hefur lítið verið notað hér sem annars staðar enda árangur af meðferð mun lakari en af Lucentis.

Umfang og kostnaður

Hið nýja lyf gegn VEGF (Lucentis®) felur í sér stórkostlegar framfarir í meðferð augnbotnahrörnunar, en gerir um leið miklar kröfur til heilbrigðisþjónustu í augnlækningum og eykur lyfjakostnað verulega. Í Danmörku er reiknað með að nýgengi votra augnbotnabreytinga sé um það bil 900 augu fyrir hverja milljón íbúa (28, 29). Danskir augnlæknar hafa talið að 2/3 hlutar þeirra

hefðu líklega gagn af inndælingu lyfja gegn VEGF. Svipað algengi er að sjá í öðrum nágrannalöndum (30). Samkvæmt augnrannsókn Reykjavíkur má reikna með að 100-120 augu hefðu árlega gagn af þessari meðferð á Íslandi sem er nokkru lægra hlutfall en í Danmörku (31-33). Ef reiknað er með 12 inndælingum á ári samkvæmt Anchor- og Marina-rannsóknunum er um að ræða 1200 inndælingar, en þeim gæti þó fækkað ef meðferðaráætlun Fungs (11, 34) er notuð. Reiknað er með að hver lyfjaskammtur muni kosta um 70.000 krónur miðað við að nota hverja pakkningu fyrir tvö augu og að auki kemur til kostnaður við skurðstofu og augnskoðanir og er því um að ræða veruleg útgjöld heilbrigðisþjónustu. Á móti kemur að 100-120 augu á ári munu komast hjá verulegri sjónskerðingu og sum þeirra fá nokkra bót á sinni sjón sem felur í sér ómetanleg lífsgæði fyrir viðkomandi einstaklinga og gerir þá sömuleiðis síður háða þjónustu heilbrigðis- og félagsmálayfirvalda. Aukinn sjúkrahúss- og lyfjakostnaður fylgir sjónskerðingu meðal annars vegna sexfaldrar aukningar á beinbrotum, einkum mjaðmabrotum í þessum sjúklingahópi (35, 36).

Krabbameinslyfið Avastin®

Bevacizumab (Avastin®) er mótefni gegn VEGF og er notað sem krabbameinslyf, sérstaklega gegn útbreiddu ristilkrabbameini en ekki hefur verið sýnt fram á óyggjandi gagnsemi lyfsins við hrörnun í augnbótum (14). Hér er ekki um generískt lyf heldur aðra sameind að ræða, þótt skyld sé, og engar upplýsingar um árangur eins og hann er venjulega mældur 6, 12 og 24 mánuðum eftir meðferð.

Með því að Avastin® hefur verið aðgengilegt sem krabbameinslyf um nokkurra missera skeið og er miklu ódýrara en Lucentis® prófuðu augnlæknar víða um heim notkun þess í votri augnbótahrörnun með óformlegum hætti, einkum áður en Lucentis kom á markað. Rosenfeld (15) var fyrstur til, en margir fylgdu í kjölfarið (5, 16-23). Samkvæmt þessum lauslegu athugunum þar sem Avastin-meðferð hefur verið beitt í stuttan tíma án þess að um samanburðarhóp væri að ræða hefur komið í ljós að bevacizumab dregur úr leka og æðamyndun og bætir sjónskerpu í sjúklingum með vota augnbótahrörnun tímabundið. Alvarlegar aukaverkanir hafa ekki verið algengar. Þó hefur sést rof í litþekju augans og augnsýkingar sem tengja má við ástunguna (24). Lyfið hefur einnig verið notað í augnsjúkdómi við sykursýki og við æðalokanir sem og við nýæðagláku (25-27).

Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á óyggjandi gagnsemi Avastin-meðferðar við hrörnun í augnbótum hefur bandaríska heilbrigðisstofnunin nú

hafið rannsókn til að kanna hvort um svipaða eða sambærilega gagnsemi sé að ræða og við notkun Lucentis og munu niðurstöður liggja fyrir eftir um það bil tvö ár.

Eins og fyrr segir eru bevacizumab og ranibizumab skyld lyf þar sem bevacizumab er heilt mótefni en ranibizumab aðeins FAB hlutinn af mótefninu (37). Ranibizumab er smærra, það er 48 kilodalton samanborið við 150 kilodalton fyrir bevacizumab og hefur 14 sinnum sterkari aðlöðun að VEGF en bevacizumab. Smærra mólékúl Lucentis er einnig talið eiga greiðari aðgang að nýæðaneti undir sjónhimnu.

Annar megin munur á bevacizumab og ranibizumab er að ranibizumab (Lucentis®) hefur verið þróað og þaulrannsað með skipulögðum hætti sem augnlyf en bevacizumab ekki. Framleiðandi beggja lyfja er hinn sami, Genentec í Kaliforníu í Bandaríkjunum, og telur framleiðandinn að bevacizumab henti best sem krabbameinslyf en ranibizumab sem augnlyf. Þess vegna eru takmarkaðar upplýsingar til um lyfjafræði bevacizumabs sem augnlyf í mönnum. Í kanínum hefur verið sýnt fram á að bevacizumab, sem gefið er í kanínuauga, kemst að einhverju marki út í blóðið og nær þar um það bil 3 microgrömm/ml styrk með helmingunartíma upp á tæplega sjö daga (38). Að hve miklu leyti VEGF mótefni í blóðstraumnum veldur hættu á áföllum í æðakerfinu er ekki fullljóst á þessari stundu.

Hrörnun í augnbótum aldgraða er meðal annars bólgusjúkdómur (39). Þar sem bevacizumab er heilt mótefni er það líklegt til að framkalla bólgu en ranibizumab. Vefjafræðirannsóknir á æðahimnum sem hafa verið teknar úr augum með vota augnbótahrörnun gefa til kynna að hugsanlega valdi bevacizumab inndæling aukinni bólgu í þeim (40). Avastin® er þó enn notað hér á landi vegna votrar ellihrörnunar í augnbótum, þar sem íslensk heilbrigðisyfirvöld hafa ekki gefið íslenskum sjúklingum kost á öðru.

Lokaorð

Hið nýja lyf gegn VEGF (Lucentis®) er stórkostleg framför í meðferð votrar augnbótahrörnunar og mun bjarga allt að 100 Íslendingum frá verulegu sjóntapi á hverju ári. Kostnaður fyrir hvern einstakling er á bilinu 800.000-1,5 milljónir króna fyrir tveggja ára meðferð og heildarkostnaður því verulegur fyrir heilbrigðisþjónustuna, um það bil 100-150 milljón krónur á ári. Er þó að hluta til um að ræða tilfærslu á kostnaði innan heilbrigðisþjónustunnar, þar sem sú sjónskerðing sem sjúklingar verða fyrir án þessarar meðferðar er þekkt fyrir að valda verulegri aukningu á mjaðmabrotum (35, 36), aukinni notkun á geðheilbrigðisþjónustu og einnig er um tilfærslu á kostnaði að ræða frá

félagslegu þjónustunni þar sem þetta fólk getur þá búið lengur heima og bjargað sér sjálft. Að auki stór bætir lyfið lífsgæði sjúklinga.

Heilbrigðisyfirvöld í Danmörku hafa ákveðið að árið 2007 verði lyfið eingöngu notað á fimm sjúkrahúsum og hafa þau þegar hafið meðferð með Lucentis. Í Svíþjóð hafa þegar á annan tug stofnana hafið meðferð með Lucentis og gert er ráð fyrir að þeim stofnunum muni fjölga á næstu vikum. Ellihrórnun í augnbótum veldur um helmingi allrar blindu á Íslandi. Þess er vænst að leyfi til notkunar lyfsins á Íslandi fái á næstunni.

Heimildir

1. Kvant A. New treatments for neovascular age-related macular degeneration: when should we use them? *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 5.
2. la Cour M. Intravitreal VEGF-inhibitors: is Avastin(R) a generic substitute for Lucentis(R)? *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 2-4.
3. Virgili G, Do DV, Bressler NM, Menchini U. New therapies for neovascular age-related macular degeneration: critical appraisal of the current evidence. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 6-20.
4. Algvere PV, Marshall J, Seregard S. Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 4-15.
5. Jonas JB, Libondi T, Ihloff AK, Harder B, Kreissig I, Schlichtenbrede F, et al. Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 26.
6. Schneider U, Gelissen F, Inhoffen W. Natural course of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: development of classic lesions in fluorescein angiography. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 141-7.
7. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 645-63.
8. 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: 1432-44.
9. 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: 1419-31.
10. Abraham P, Yue H, Shams N. PIER: Year 1 results of a phase IIIb study of ranibizumab efficacy and safety in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Abstract Cannes Retina Festival 2006.
11. Fung AE, Rosenfeld PJ, Uliafito CA, Michels S, Lalwani GA, Feuer WJ. One year results of the PRONTO study: An OCT-guided variable-dosing regimen with ranibizumab (Lucentis) in neovascular AMD. Abstract Combined meeting: Club Jules Gonin and The Retina Society, Cape Town, South Africa 2006.
12. Massin P, Girach A, Erginay A, Gaudric A. Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 466-74.
13. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr., Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-16.
14. Hurlwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
15. 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.
16. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-72 e5.
17. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Noureddin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 1-9.
18. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA Jr., Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4569-78.
19. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr., et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 495-511.
20. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klanck JM Jr., Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-90.
21. Aggio FB, Melo GB, Hofling-Lima AL, Eid Farah M. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 831-3.
22. Bom Aggio F, Eid Farah M, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 713-4.
23. Soliman W, Lund-Andersen H, Larsen M. Resolution of subretinal haemorrhage and fluid after intravitreal bevacizumab in aggressive peripapillary subretinal neovascularization. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 707-8.
24. Gelissen F, Ziemssen F, Voelker M, Bartz-Schmidt KU. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 833-4.
25. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113: 1695 e1-15.
26. Silva Paula J, Jorge R, Alves Costa R, Rodrigues Mde L, Scott IU. Short-term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) on anterior segment neovascularization in neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 556-7.
27. Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 555-6.
28. Buch H, Nielsen NV, Vinding T, Jensen GB, Prause JU, la Cour M. 14-year incidence, progression, and visual morbidity of age-related maculopathy: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology* 2005; 112: 787-98.
29. la Cour M, Kilgaard JF, Nissen MH. Age-related macular degeneration: epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging* 2002; 19: 101-33.
30. Bjornsson OM, Syrdalen P, Bird AC, Peto T, Kinge B. The prevalence of age-related maculopathy (ARM) in an urban Norwegian population: the Oslo Macular study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 636-41.
31. Jónasson F, Arnarsson A, Peto T, Sasaki H, Sasaki K, Bird AC. 5-year incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology* 2005; 112: 132-8.
32. Jónasson F, Arnarsson A, Sasaki H, Peto T, Sasaki K, Bird AC. The prevalence of age-related maculopathy in iceland: Reykjavik eye study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 379-85.
33. Arnarsson A, Sverrisson T, Stefánsson E, Sigurðsson H, Sasaki H, Sasaki K, et al. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 419-28.
34. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1344-9.
35. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Attebo K. Visual impairment and falls in older adults: the Blue Mountains Eye Study. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 58-64.
36. Klein BE, Klein R, Lee KE, Cruickshanks KJ. Performance-based and self-assessed measures of visual function as related to history of falls, hip fractures, and measured gait time. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1998; 105: 160-4.
37. 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.
38. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, Reid J, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). Abstract Cannes Retina Festival 2006.
39. Magnusson KP, Duan S, Sigurdsson H, Petursson H, Yang Z, Zhao Y, et al. CFH Y402H confers similar risk of soft drusen and both forms of advanced AMD. *PLoS Med* 2006; 3: e5.
40. Grisanti S, Tatar O, Gelissen F, Eckardt C, Lucke K, Bartz-Schmidt KU. Histopathologic evaluation of choroidal neovascular membranes following intravitreal bevacizumab injection. Abstract Combined meeting: Club Jules Gonin and The Retina Society, Cape Town, South Africa 2006.