

Ranibizumab (Lucentis) – nový lék k léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace

MUDr. Petr Kolář, Ph.D.

Ranibizumab (Lucentis®, Novartis) je rekombinantní humanizovaný fragment monoklonální protilátky proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru. Je podáván formou nitrooční injekce do prostoru sklivce. Jeho aplikace je indikována v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Je produkován v buňkách *Escherichia coli* pomocí rekombinantní DNA technologie.

Klíčová slova: ranibizumab, věkem podmíněná makulární degenerace, vaskulární endoteliální růstový faktor, nitrooční injekce do prostoru sklivce.

RANIBIZUMAB (LUCENTIS) – A NEW AGENT TO TREAT THE WET FORM OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Ranibizumab (Lucentis®, Novartis) is a recombinant humanized fragment of a monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor. It is administered by intraocular injection into the vitreous humour. It is indicated for treatment of the wet form of age-related macular degeneration. It is produced in *Escherichia coli* cells using recombinant DNA technology.

Key words: ranibizumab, age-related macular degeneration, vascular endothelial growth factor, intraocular injection into vitreous humour.

Úvod

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je nejčastější příčinou oslepnutí pacientů ve věkové kategorii nad 65 let (6, 8, 10, 13).

Onemocnění se vyskytuje ve dvou formách: suché a vlhké.

Suchá forma VPMD postihuje 80–90% pacientů z celkového počtu pacientů postižených VPMD. Je příznivější, protože se horší velmi pozvolna (roky). Vlhká forma VPMD postihuje zbylých 10–20% pacientů. Co do průběhu je daleko závažnější. Pokud není léčena, vede velmi rychle k oslepnutí. Zraková ostrost klesá během krátké doby (dny, týdny) na rozdíl od suché formy (8).

Klíčovou roli v patofyziologii VPMD hraje vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF), který je produkován zejména buňkami retinálního pigmentového epitelu sítnice (RPE) (obrázek 1). U suché formy pozorujeme jeho nedostatek a cévy se proto neobnovují a vzniká atrofie sítnice v makulární oblasti. U vlhké formy se jeho produkce zvyšuje a dochází ke vzniku patolo-

gického zmnožení cév cévnatky (chorioideální neovaskularizace – CNV) (2, 4, 7, 8).

A zde ranibizumab blokuje patologicky zvýšenou koncentraci VEGF a zabraňuje tím progresi onemocnění, která by jinak vedla ke slepotě (7, 12).

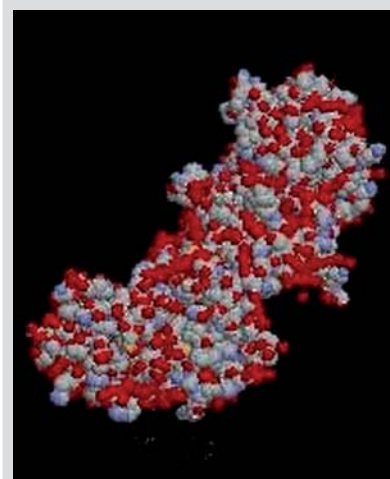
Vývoj ranibizumabu

Původní práce, které se zabývaly protilátkami proti VEGF-A, prokazovaly, že protilátka o plné velikosti neprochází retinálními vrstvami (11). Proto byla molekula celé protilátky (bevacizumab – Avastin) zmenšena pouze na aktivní fragment (Fab – fragment antibody), který má pouze třetinovou molekulární hmotnost a bezpečně prochází všemi vrstvami sítnice (3, 11).

Fragment protilátky (ranibizumab) má 100× rychlejší systémovou eliminaci než kompletní protilátka. Jinými slovy je bezpečnější, protože v systémovém oběhu koloje daleko kratší dobu (3, 5).

Fragment protilátky (ranibizumab) má také daleko menší antigenní aktivitu než celá mo-

Obrázek 1. Molekula VEGF



lekula protilátky, která obsahuje struktury aktivující komplement a buňkami indukovanou cytotoxickou reakci (3).

Molekula ranibizumabu má 5–20× vyšší vazebnou schopnost k molekule VEGF-A než kompletní molekula protilátky (bevacizumab – Avastin) (3). V tom je další nesporná výhoda ranibizumabu proti bevacizumabu. Molekuly ranibizumabu se daleko lépe a silněji váží na VEGF-A než bevacizumab, a tudíž se jich dostává menší množství do systémové cirkulace (3).

Farmakologické vlastnosti

Ranibizumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka, která váže všechny izoformy VEGF-A (VEGF 165, 121, 110, 189, 206) (7).

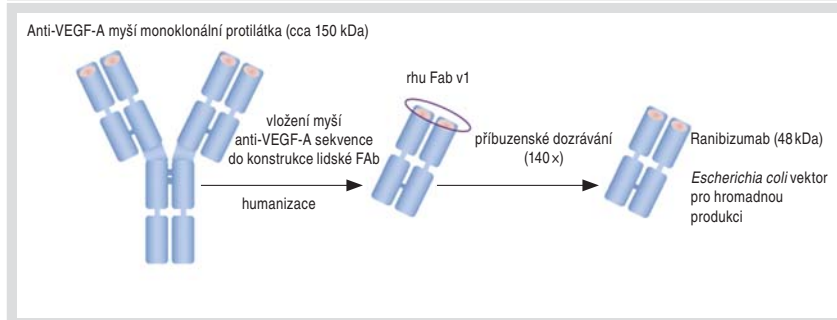
Ranibizumab byl vyvinut z myší monoklonální protilátky proti VEGF-A tak, že byla vymazána genová sekvence molekuly, která váže VEGF-A a byla umístěna do bakterie *E. coli*. Tímto procesem byla odstraněna část myší protilátky, která vyvolává antigenní aktivitu v lidském organismu. Tak se omezila potenciální imunogenita a byla zmenšena velikost molekuly, která umožňuje lepší penetraci všemi vrstvami sítnice (obrázek 2) (9).

Molekula ranibizumabu se skládá ze 2 částí: nevazebné humánní sekvence, která zabezpečuje nízkou antigenitu molekuly, a vysoce afinitní myší části, která se váže na molekulu VEGF. Vazba molekuly ranibizumabu na molekulu VEGF zabraňuje její navázání na VEGF receptor 1 a 2 (3, 5).

V průběhu měsíční aplikace ranibizumabu pacientům s vlhkou formou VPMD je jeho sérová koncentrace velmi nízká, obecně pod hladinou sérové koncentrace, která inhibuje biologickou aktivitu VEGF o 50% (11–27 ng/ml).



Obrázek 2. Vznik molekuly ranibizumabu



Na základě populačních farmakokinetických údajů s pomocí výpočtů podložených vymizením ranibizumabu ze séra pacientů léčených 0,5 mg je biologický poločas ranibizumabu v prostoru sklivce asi 10 dnů. Po měsíční intravitreální aplikaci 0,5 mg ranibizumabu je maximální sérová koncentrace 1 den po aplikaci (C_{max}) v rozmezí mezi 0,79–2,90 ng/ml a minimální sérová koncentrace (C_{min}) v rozmezí 0,07–0,49 ng/ml. Předpokládaná sérová koncentrace je tedy 90 000× menší než koncentrace ranibizumabu v prostoru sklivce (7, 9).

Bezpečnost a snášenlivost

Použití ranibizumabu je kontraindikováno u hypersenzitivity na jakoukoliv složku přípravku. Dále je podání kontraindikováno u pacientů se známky zánětu v oblasti oka nebo periokulární krajiny (7, 9).

Nitrooční aplikace léků je spojena s rizikem vzniku infekční endoftalmitidy. Pro minimalizaci těchto nežádoucích účinků musí být striktně dodržena zásada aseptiky. Pacient je intenzivně sledován během 1 týdne od aplikace. Je poučen o symptomech endoftalmitidy a o tom, že při jejich výskytu musí okamžitě vyhledat odbornou lékařskou pomoc.

Dalšími možnými komplikacemi jsou nitrooční zánět, rhegmatogenní odchlípení sítnice a traumatická katarakta. Tyto komplikace společně s infekční endoftalmitidou se ale vyskytují výjimečně (7, 9).

Vzestup nitroočního tlaku se pozoruje v období prvních 60 minut od nitrooční aplikace, proto musí být nitrooční tlak a perfuze zrakového nervu v tomto období pečlivě sledovány. Nitrooční tlak se většinou do 60 minut od aplikace normalizuje. Přesto se jeho hodnota po 30 minutách od aplikace kontroluje. Pokud je jeho hodnota vyšší než 30 mmHg, aplikují se lokální antiglaukomatika (9).

Bezpečnost léčby aplikované do obou očí současně nebyla studována. Existuje předpoklad zvýšení rizika systémové expozice, která

může vést ke zvýšení rizika systémových nežádoucích účinků.

Opakovaná nitrooční aplikace nemůže být uskutečněna pokud:

- dojde od poslední aplikace ke snížení zrakové ostrosti o více než 30 písmen ETDRS optotypu,
- pokud je nitrooční tlak vyšší než 30 mmHg,
- pokud je diagnostikována díra sítnice,
- pokud je přítomna subretinální hemoragie zasahující centrum fovey o velikosti větší než 50 % celkové plochy léze,
- pokud bylo provedeno, nebo je plánováno provedení nitroočního chirurgického zákroku v předešlých, nebo následujících 28 dnech.

Léčba by měla být ukončena u subjektů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo u makulárních děr 3. a 4. stadia (9).

Omezení u speciálních skupin pacientů

Těhotenství a laktace – nejsou data o použití ranibizumabu u těhotných žen. Vzhledem k jeho možné systémové resorpci po nitrooční aplikaci a jeho mechanismu účinku, musí být ranibizumab považován za potenciální teratogen, a proto by neměl být v průběhu těhotenství a laktace aplikován (9).

Porucha jaterních funkcí – ranibizumab nebyl studován u pacientů s poruchou jaterních funkcí, přesto nejsou nutná speciální opatření u této skupiny pacientů.

Porucha ledvinových funkcí – snížení dávky není u těchto pacientů nutné (viz výše – farmakologické vlastnosti).

Děti a dospívající – ranibizumab není doporučen k použití u dětí a dospívajících pro chybění dat o bezpečnosti a efektivitě u této subpopulace.

Stáří – ve stáří není nutná redukce dávky ranibizumabu.

Rasa – zkušenosti s léčbou u jiné rasy než bílé jsou limitovány (9).

Klinické studie

Klinická efektivita a bezpečnost ranibizumabu byla sledována ve 3 randomizovaných, dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích na 1 323 pacientech (879 aktivní léčba, 444 kontrola).

Ve studii MARINA byli léčeni pacienti s minimálně klasickou, nebo okultní chorioideální neovaskularizací (CNV) měsíční intravitreální aplikací 0,3 mg a 0,5 mg ranibizumabu, či placebem. Celkově bylo zahrnuto 716 pacientů (ranibizumab 0,3 mg 238, ranibizumab 0,5 mg 240, placebo 238). K dispozici jsou data za 24 měsíců (7, 9, 12).

Ve studii ANCHOR byli zahrnuti pacienti s predominantně klasickou CNV. Subjekty byly rozděleny do 3 ramen. V prvním bylo aplikováno 0,3 mg ranibizumabu měsíčně společně s předstíranou fotodynamickou terapií (PDT), ve druhém 0,5 mg ranibizumabu měsíčně s předstíranou PDT a ve třetím předstíraná aplikace ranibizumabu společně s klasickou PDT s verteporfinem. Předstíraná PDT, nebo PDT s verteporfinem byla prováděna na začátku studie a dále poté, pokud provedená fluorescenční angiografie (FA) prokázala přetrvávající, nebo recidivující cévní průsak. Do studie ANCHOR bylo zařazeno celkem 423 pacientů (PDT s verteporfinem 143, ranibizumab 0,3 mg 140 a ranibizumab 0,5 mg 140). Publikována jsou data za 12 měsíců (1, 7, 9). Pro vysvětlení: PDT je dvofázovým procesem, který je používán například v dermatologii k léčbě kožních nádorů a dále v oftalmologii k léčbě vlhké formy VPMD. Při jeho použití v oftalmologii je v první fázi intravenózně aplikován verteporfin (Visudyne, Novartis), což je porfyrin, tj. fotosenzibilizující látka. Ve druhé fázi následuje aktivace verteporfinu laserovým světlem vlnové délky 689 nm. Aktivované molekuly verteporfinu způsobí poškození endoteliálních buněk neovaskulárních cév s jejich následnou trombózou.

Primárním cílem obou studií bylo zjištění počtu subjektů, které ztratí ve 12. měsíci méně než 15 písmen ETDRS v porovnání s počátkem studie. Téměř všichni pacienti léčení ranibizumabem (95 %) dosáhli tohoto cíle. 34–40 % pacientů léčených ranibizumabem dosáhlo klinicky signifikantního zlepšení vizu, které bylo definováno získem více než 15 písmen ETDRS optotypu ve 12 měsíci v porovnání s počátkem studií. Důležitým faktem je, že velikost léze neovlivnila výslednou zrakovou ostrost. Také pacienti s nízkou vstupní zrakovou ostroší (méně než 20/200) profitova-

li z léčby ranibizumabem. Léze neovaskulární VPMD charakteru subretinální fibrózy a geografické atrofie, které postihují centrum fovey zpravidla neodpovídaly na léčbu ranibizumabem. Pacienti léčení ranibizumabem vykazovali v průběhu sledování minimální růst CNV, který ve 12. měsíci činil 0,1–0,3 DA (disc area), zatímco v kontrolní skupině to bylo 2,3–2,6 DA (1, 7, 9, 12). Graficky jsou výsledky obou studií znázorněny na obrázku 3.

Další studií, která sledovala efektivitu ranibizumabu, byla studie PIER. Jedná se dvojité slepou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, která sledovala účinnost ranibizumabu v alternativním dávkování. Do studie bylo zařazeno 79 % subjektů s minimálně klasickou, nebo okultní CNV a 21 % subjektů s převážně klasickou CNV. Jsou k dispozici 12 měsíční data. Léčebné schéma bylo následující: subjekty zařazené do studie byly léčeny 0,3 a 0,5 mg ranibizumabu nebo placebem 3. dávkami v intervalu jednoho měsíce následovaných dávkou ranibizumabu aplikovanou každé 3 měsíce. Celkem bylo zařazeno 184 subjektů (ranibizumab 0,3 mg 60, ranibizumab 0,5 mg 61, placebo 63). 93 % subjektů dokončilo první rok studie. Všechny subjekty obdržely během prvního roku studie 6 aplikací ranibizumabu z 6 možných (7, 9).

Primárním cílem studie PIER bylo stanovení průměrné změny zrakové ostrosti ve 12. měsíci. Po počátečním vzestupu zrakové ostrosti v průběhu měsíčního dávkování ztrácely subjekty zrakovou ostrost během následného 3 měsíčního dávkování. Zraková ostrost se ale navrátila k počáteční hodnotě ve 12. měsíci. Většina pacientů ve studii PIER (90 %) si zachovala zrakovou ostrost ve 12. měsíci (7, 9). Graficky jsou výsledky studie PIER znázorněny na obrázku 4.

Dávkování a způsob podání

Ranibizumab je aplikován kvalifikovaným oftalmologem formou nitrooční (intravitreální) injekce. Doporučená dávka je 0,5 mg (0,05 ml) (7, 9).

Léčba ranibizumabem je zahájena v iniciační fázi 1 injekcí měsíčně ve 3 po sobě následujících měsících. Tato fáze je následována udržovací fází, během níž jsou pacienti sledováni v měsíčním intervalu a intravitreální aplikace ranibizumabu je prováděna 1 × za 3 měsíce. Poklesne-li pacientovi zraková ostrost o více než 5 písmen ETDRS optotypu (ekvivalent 1 Snellenova řádku), je aplikace ranibizumabu opět indikována. Interval mezi 2 dávkami nesmí být kratší než 1 měsíc (7, 9).

Tři dny před a 3 dny po intravitreální aplikaci ranibizumabu pacient kape do spojivkového vaku antibiotické oční kapky (4 × denně) (7, 9).

Nitrooční aplikace probíhá za aseptických podmínek s použitím chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilní roušky a fólie, sterilního rozvěrače s dostupností provedení sterilní paracentézy, pokud je třeba. Kůže očních víček a periokulární krajiny je dezinfikována a je použito lokální anestetikum (7, 9).

Ranibizumab je natažen přes filtrační jehlu do 1 ml aplikační stříkačky. Filtrovací jehla (18 G) je nahrazena jehlou pro nitrooční aplikaci (30 G). Obsah stříkačky je zmenšen na

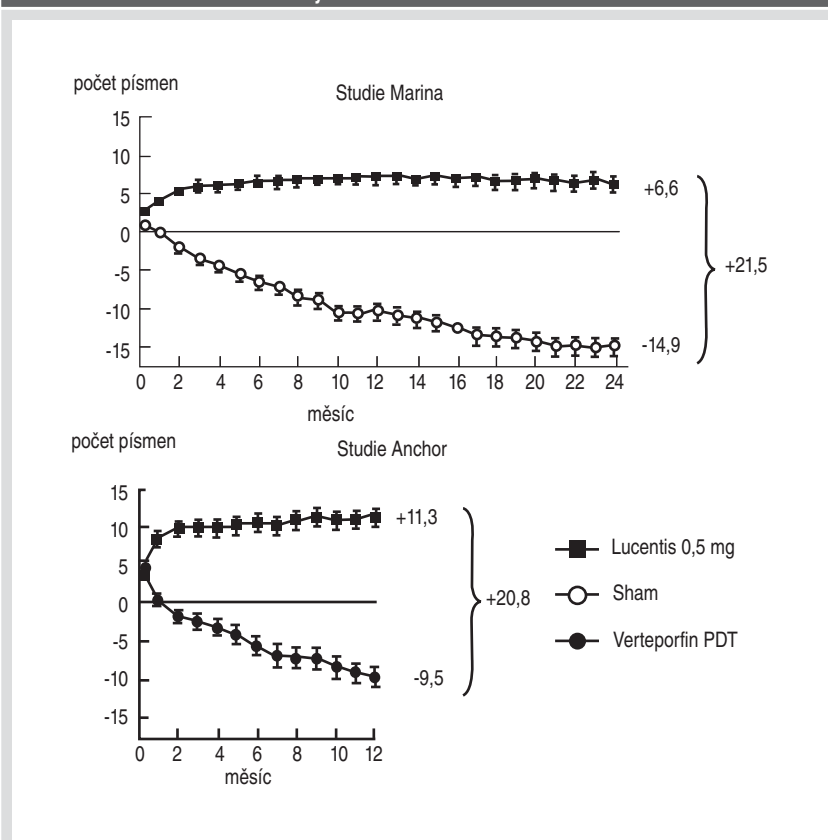
0,05 ml. Místo vpichu je lokalizováno ve vzdálenosti 3,5–4,0 mm od okraje limbu. Injekce přitom směřuje do centra oka. Při opakovaných aplikacích jsou požívána různá místa s cílem vyhnout se opakované aplikace do stejného prostoru (7, 9).

Kontraindikace opakování léčby viz odstavec „Bezpečnost a snášenlivost“.

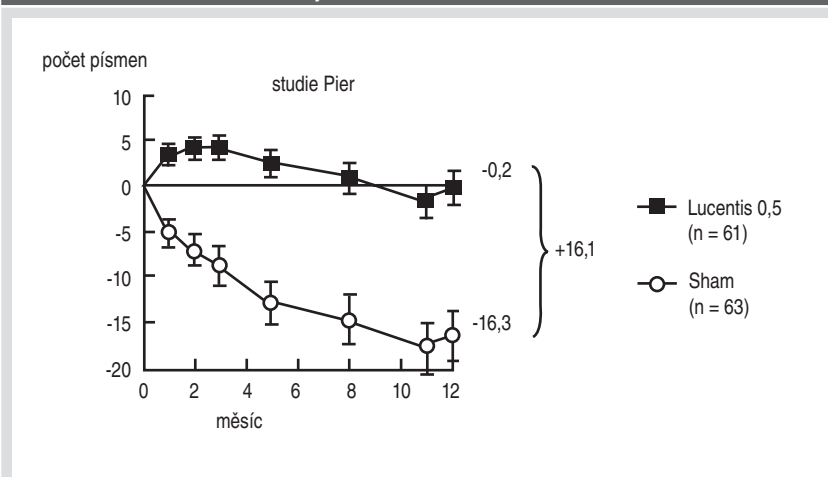
Nežádoucí účinky

Okulární nežádoucí účinky zahrnují spojivkové krvácení, oční bolest, vznik sklivcových zákalků, zvýšení nitroočního tlaku, odloučení zadní plochy sklivce, nitrooční zánět, kataraktu.

Obrázek 3. Grafické znázornění výsledků studie MARINA a ANCHOR



Obrázek 4. Grafické znázornění výsledků studie PIER



Vzácně se vyskytujícími komplikacemi jsou nitrooční zánět, sklivcové krvácení rhegmatogenní amoce, retinální díra, endoftalmitida (7, 9).

Celkové nežádoucí účinky nejsou časté a zahrnují bolesti hlavy, poruchy srdečního rytmu, kašel, nauzeu, bolesti zad, anemii, zvýšení krevního tlaku (7, 9).

Arteriální trombembolické příhody zahrnující náhlou srdeční smrt, infarkt myokardu, ischemickou cévní mozkovou příhodu a hemoragickou cévní mozkovou příhodu, jsou relativně časté u systémově podávaných antagonistů VEGF. Jednoletá data z klinických studií ANCHOR, MARINA a PIER prokazují celkově

vyšší incidenci arteriálních trombembolických příhod u subjektů léčených 0,5 mg ranibizumabu (2,5 %) ve srovnání s kontrolní skupinou (1,1 %). Ale výsledky z 2. roku studie MARINA u pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu prokazují stejné riziko vzniku arteriální trombembolické příhody (2,6 %) ve srovnání s kontrolní skupinou (3,2 %) (1, 7, 9, 12).

Závěr

Ranibizumab je nově dostupný lék určený k terapii vlhké formy VPMD. Představuje první humanizovanou protilátku proti vaskulárnímu růstovému faktoru VEGF.

Ranibizumab je první produkt v léčbě vlhké formy VPMD, který dává pacientům šanci zachovat, nebo dokonce zlepšit vidění, což bylo přesvědčivě prokázáno provedenými klinickými studiemi. Ranibizumab je při intravitreální aplikaci dobře tolerován a lokální a systémové nežádoucí účinky jsou vzácné.

MUDr. Petr Kolář, Ph.D.
Oční klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: pkolar@fnbrno.cz

Literatura

1. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432–1444.
2. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr rev* 1997; 18(1): 4–25.
3. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(8): 859–870.
4. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267(16): 10931–10934.
5. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: A phase I/II multicenter controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006; 113(4): 633–642.
6. Klein R, Klein BE, Marino EK, et al. Early age-related maculopathy in the Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2003; 110: 25–33.
7. Kolář P. Anti-VEGF terapie. In: Kolář P. a kol. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. Praha: Grada 2008; 105–115.
8. Kolář P. Klasifikace a klinický obraz VPMD. In: Kolář P. a kol. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. Praha: Grada 2008; 59–74.
9. Kolář P. Ranibizumab. *Farmakoterapie* 2007; 5: 431–434.
10. Kolář P. Věkem podmíněná makulární degenerace. *Čas Lék čes* 2005; 244: 516–520.
11. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparison of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol*. 1999; 27: 536–544.
12. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419–1431.
13. Sosna T. Epidemiologie a rizikové faktory VPMD. In: Kolář P. a kol. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. Praha: Grada 2008; 51–58.

Fragment monoklonální protilátky **ranibizumab** (přípravek Lucentis™) byl v USA uveden do praxe firmou Genentech v červnu 2006. Počátky jeho vývoje však lze datovat již rokem 1989. Ve výše uvedeném článku MUDr. P. Koláře je zmíněno další biologické léčivo **bevacizumab** (Avastin™, opět Genentech), který byl odvozen ze skupiny původně asi 100 sloučenin, které jsou od r. 2005 ve vývoji protinádorových léčiv.

Počet nově zaváděných **biologických léčiv** (biofarmaceutik) každým rokem vzrůstá, rozšiřuje se výrazně i spektrum jejich aplikace. Například v roce 2007 byla z 30 nově zavedených léčiv třetina charak-

teru právě bioléciv. O jejich klasifikaci či například tvorbě názvů může zájemce získat základní informaci v článku: Beneš L. Biofarmaceutika (Bioléciva). *Chem. Listy* 2007; 101: 18–24. http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2007_01_18–24.pdf.

doc. PharmDr. Martin Doležal, CSc.
FaF UK v Hradci Králové
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: martin.dolezal@faf.cuni.cz