

Behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration med vaskulær endotel vækstfaktorhæmmer

Gennemgang af et Cochrane-review

Reservelæge Sara Brandi Bloch & professor Michael Larsen

Aldersrelateret makuladegeneration (AMD) er den hyppigste årsag til social blindhed i Danmark og de øvrige vestlige industrialiserede lande [1, 2]. Svær synsnedsettelse ved AMD er betinget af to følgetilstande, som optræder hver for sig eller sammen, når sygdommen er mest fremskreden, nemlig svind af fotoreceptorer og pigmentepitel (geografisk atrofi) samt subretinal karnydannelse. Behandling af subretinal karnydannelse sker nu næsten udelukkende ved gentagen intravitreal injektion – dvs. indsprøjtning i øjets glaslegeme – af en specifik hæmmer af vaskulær endotel vækstfaktor (VEGF) (**Figur 1**). Midlerne pegaptanib og ranibizumab er på baggrund af målrettede kliniske studier godkendte i EU til behandling af subretinal karnydannelse som følge af AMD. Disse studier har været genstand for en Cochraneanalyse.

COCHRANEANALYSENS RESULTATER

Der er foretaget et Cochrane-review af to randomiserede og kontrollerede kliniske studier af pegaptanib og tre studier af ranibizumab. Pegaptanib blev sammenlignet med placebo over 12 måneder med injektion hver sjette uge i studierne EOP1003 og EOP1004 [3]. Ranibizumab blev i studiet med akronymet FOCUS givet fast hver fjerde uge sammen med den daværende standardbehandling, nemlig behovsstyret fotodynamisk terapi (PDT) med midlet verteporfin og sammenlignet med verteporfin-monoterapi [4]. I ANCHOR-studiet blev ranibizumab-monoterapi givet hver fjerde uge og sammenlignet med behovsstyret PDT, mens komparatoren i MARINA-studiet var placebo [5-6]. I alle studier var behandling med anti-VEGF overlegen i forhold til sammenligningsgrundlaget med hensyn til at begrænse patientens synstab. For ranibizumab fandt man endog, at mere end en tredjedel af patienterne opnåede forbedret synsstyrke. Kun ganske få patienter opnåede synsforbedring med pegaptanib. Forekomsten af utilsigtede hændelser var beskeden, og kun få patienter fik behandlingen afsluttet før tid.

COCHRANEANALYSENS STYRKER OG SVAGHEDER

Cochraneanalysen omfatter fem kliniske studier af regulatorisk standard og på højeste evidensniveau

med randomisering, dobbeltmaskering og store patientgrupper. Alle studierne blev sponsoreret af lægemiddelfabrikanten. Der foreligger ikke nævneværdige studier i uafhængigt regi. Direkte sammenlignende studier af pegaptanib og ranibizumab savnes også. En metaanalyse af pegaptanib og ranibizumab i behandlingen af våd AMD er ikke mulig pga. forskellighed i inklusionskriterierne. Dette vanskeliggør streng evidensbaseret stillingtagen til, hvilket lægemiddel der har størst klinisk effekt. Der er i Cochrane-reviewet ikke udført en *cost-utility*-analyse af de to behandlinger. I reviewet refereres til andre forfattere, der har konkluderet, at ranibizumab er mere omkostningseffektiv og medfører en 169% større forbedring af livskvaliteten end med pegaptanib [7].

EVIDENSBASERET MEDICIN

Glostrup Hospital,
Øjenafdelingen



FIGUR 1

Øjenbaggrunden hos en patient med udtalt fibrose og fotoreceptoratrofi som følge af våd aldersrelateret makuladegeneration. Billedet illustrerer nethindebeskadigelserne, som de ser ud i senstadiet hos en patient med våd aldersrelateret makuladegeneration uden behandlingsintervention med vaskulær endotel vækstfaktorhæmmer. Fotograf: Hans-Henrik Petersen.





ABSTRACT

Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration

Vedula SS, Krzystolik MG

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 2 (Status: New)
Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub2 This version first published online:
16 April 2008 in Issue 2, 2008*

This record should be cited as: Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub2.

BACKGROUND

Age-related macular degeneration (AMD) is a common cause of severe vision loss in people 55 years and older.

OBJECTIVES

The objective of this review was to investigate the effects of anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) modalities for treating neovascular AMD.

SEARCH STRATEGY

We searched CENTRAL, MEDLINE, EMBASE and LILACS. We handsearched ARVO abstracts for 2006, 2007 for ongoing trials.

SELECTION CRITERIA

We included randomized controlled trials (RCTs).

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two review authors independently extracted data. We contacted trial authors for additional data. We summarized outcomes as relative risks (RR), number needed to treat (NNT) and weighted mean differences.

MAIN RESULTS

We included five RCTs of good methodological quality. All five trials were conducted by pharmaceutical companies. An intention-to-treat analysis using the last observation carried forward method was done in most trials.

Two trials compared pegaptanib versus sham. One trial compared ranibizumab versus sham, another compared ranibizumab/sham verteporfin PDT versus verteporfin PDT/sham ranibizumab, and the final trial compared ranibizumab plus verteporfin PDT versus verteporfin PDT alone.

Fewer patients treated with pegaptanib lost 15 or more letters of visual acuity at one year follow-up compared to sham (pooled relative risk (RR) 0.71; 95% confidence interval (CI) 0.61 to 0.84). The NNT was 6.67 (95% CI 4.35 to 14.28) for 0.3 mg pegaptanib, 6.25 (95% CI 4.17 to 12.5) for 1 mg pegaptanib and 14.28 (95% CI 6.67 to 100) for 3 mg pegaptanib. In a trial of ranibizumab versus sham, RR for loss of 15 or more letters visual acuity at one year was 0.14 (95% CI 0.1 to 0.22) in favour of ranibizumab. The NNT was 3.13 (95% CI 2.56 to 3.84) for 0.3 mg ranibizumab and 3.13 (95% CI 2.56 to 3.84) for 0.5 mg ranibizumab. In a trial of ranibizumab versus verteporfin PDT, RR for loss of 15 or more letters at one year was 0.13 (95% CI 0.07 to 0.23) favouring ranibizumab. The NNT was 3.33 (95% CI 2.56 to 4.76) for 0.3 mg ranibizumab and 3.12 (95% CI 2.43 to 4.17) for 0.5 mg ranibizumab. In another trial of combined ranibizumab plus verteporfin PDT versus verteporfin PDT, RR for loss of 15 or more letters at one year favoured combined therapy (RR 0.3 (95% CI 0.15 to 0.60). The NNT was 4.35 (95% CI 2.78 to 11.11).

Pooled RR for gain of 15 or more letters visual acuity at one year was 5.81 (95% CI 3.29 to 10.26) for ranibizumab versus sham, 6.79 (95% CI 3.41 to 13.54) for ranibizumab/sham verteporfin PDT versus verteporfin PDT/sham ranibizumab, and 4.44 (95% CI 1.40 to 14.08) for ranibizumab plus verteporfin PDT versus verteporfin PDT.

Frequency of endophthalmitis in included studies was between 0.7% to 4.7% with ranibizumab and 1.3% with pegaptanib. Improvement in vision-specific quality of life was reported for both treatments.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Pegaptanib and ranibizumab reduce the risk of visual acuity loss in patients with neovascular AMD. Ranibizumab causes gains in visual acuity in many eyes. Quality of life and cost will be important for treatment decisions. Other agents blocking VEGF are being tested in ongoing trials.

KLINISKE OG VIDENSKABELIGE PERSPEKTIVER

I klinisk praksis har ranibizumab næsten fuldstændigt fortrængt pegaptanib. Dette hænger sammen med, at man ved behandling med pegaptanib har vist at kunne begrænse synstabet, men ikke fundet evidens for en reel klinisk synsforbedring som ved ranibizumab. Sammenligning af omkostningseffektivitet for de to behandlinger er ligeledes en væsentlig årsag til, at ranibizumab i dag er det foretrukne lægemiddel til behandling af våd AMD.

Ranibizumab er et monoklont antistoffragment. Før det kliniske udviklingsprogram for ranibizumab blev afsluttet og markedsføringstilladelsen forelå, førte de særdeles lovende resultater til improviseret behandling af våd AMD med et beslægtet lægemiddel. Det monoklonale antistof bevacizumab var godkendt til systemisk behandling af metastaserende kolorektal cancer og prissat efter behandlingseffekten i kvalitetsjusterede leveår på denne indikation.

Bevacizumab blev på tvingende indikation anvendt til behandling af subretinal neovaskularisation med resultater, som anses for langt bedre end sygdommens spontane prognose. Den anvendte dosering muliggør behandling af 100 øjne med medicin fra et enkelt hætteglas. I lande som f.eks. USA, Sverige, Danmark, Storbritannien og Nordirland har myndigheder og forsikringsselskaber resolveret, at patienter med våd AMD bør behandles med ranibizumab. Som støtte for den beslutning er anført, at der kun foreligger valid dokumentation for effekten af ranibizumab og ikke for bevacizumab. Lande som Egypten, Tyrkiet, Italien, Tyskland og Norge benytter i vid udstrækning bevacizumab som en billig udvej for at tilfredsstille et stort og presserende behandlingsbehov eller til at optimere indtjeningen på behandling af våd AMD. Prisforskellen på behandlingen har inspireret til iværksættelse af veldimensionerede sammenlignende studier af bevacizumab og ranibizumab på

indikationen våd AMD i offentligt eller halvoffentligt regi (IVAN og CATT). De første resultater forventes i 2010. I Danmark anvendes bevacizumab i et vist omfang til behandling af anden intraokulær neovaskularisation end subretinal karydannelse ved AMD. Igangværende sammenlignende studier mellem ranibizumab og bevacizumab er nævnt i Cochrane-reviewets afslutning.

I Danmark hviler anvendelsen af ranibizumab til våd AMD på en beslutning fra Sundhedsstyrelsen, som i begyndelsen af 2007 udmeldte, at regionerne skulle iværksætte behandlingen som et projekt, dels for at sikre behandling af patienterne, dels for at undersøge om resultaterne fra de kontrollerede studier kunne reproducere i klinisk praksis. Som vejledende retningslinje gives tre initiale indsprøjtninger af ranibizumab 0,5 mg intravitrealt med fire ugers interval, hvorefter videre behandling sker på baggrund af klinisk monitorering af sygdomsaktiviteten en gang hver måned. Denne behandlingsstrategi bygger til dels på resultater fra et mindre klinisk studie (PrONTO), som er nævnt i Cochraneanalysen, hvor genbehandlingen blev vejledt af ændringer i nethindens tykkelse ved optisk kohærenstomografi [8].

De i indledningen nævnte studier var begrænset til en opfølgning på 24 måneder, hvorfor det er uvist, hvor længe behandlingen bør fortsættes, og med hvilke intervaller det bør ske, ligesom langtidsobservationerne også er begrænsede, hvad angår sikkerhed. I de i Cochraneanalysen beskrevne kontrollerede studier anvendtes et fast injektionsinterval på fire uger uden forsøg på seponering eller forlængelse af genbehandlingsintervallerne. Forlængede intervaller har dog været forsøgt i andre studier, men det er foreløbig ikke lykkedes at anvise en bedre fremgangsmåde end fast injektion hver fjerde uge [8, 9]. Det danske projekt omfatter en afrapporteringsforpligtelse for de afdelinger, der er udpeget til at udføre behandlingen.

KONKLUSION

I Cochraneanalysen understreges det, at farmakologisk inhibition af VEGF er en effektiv behandlingsstrategi ved våd AMD. Analysen giver ikke ny information, da direkte *head to head*-studier mellem pegaptanib og ranibizumab ikke er foretaget, og fordi indirekte statistisk sammenligning ikke er mulig grundet studiernes usammenlignelighed. En række igangværende kliniske studier sigter mod at optimere behandlingen af våd AMD med VEGF-hæmmer ved bl.a. at justere på genbehandlingsintervaller og genbehandlingskriterier eller ved at anvende kombinationsbehandling med verteporfin, og de forventes at blive inddraget i opfølgende Cochranerapporter.

KORRESPONDANCE: Sara Brandi Bloch, Øjenafdelingen, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. E-mail: sabrb01@glo.regionh.dk

ANTAGET: 7. maj 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Glostrup Hospital udfører kontraktforskning og konsulentarbejde for producenterne af de omtalte lægemidler og flere af disse producenters konkurrenter.

LITTERATUR

1. Buch H, Vinding T, la Cour M et al. The prevalence and causes of bilateral and unilateral blindness in an elderly urban Danish population. The Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:441-9.
2. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900-1.
3. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET et al, The VISION Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
4. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Arch of Ophthalmol* 2006;124:1532-42.
5. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab vs. verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
6. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;354:1419-31.
7. Brown MM, Brown GC, Brown HC et al. A value-based medicine analysis of ranibizumab for the treatment of subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:1039-45.
8. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
9. Regillo CD, Brown DM, Abraham P et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-48.