

# NOVINKY V LÉČBĚ ONEMOCNĚNÍ SÍTNICE (MEDICAL RETINA) Z VIRTUÁLNÍHO KONGRESU WORLD OPHTHALMOLOGY CONGRESS 2020

Date A.<sup>1</sup>, Nigam Ch.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Basildon and Thurrock University Hospital, Nethermayne, Basildon, Essex, SS16 5NL, Velká Británie

<sup>2</sup>Kings College Hospital, Denmark Hill, Brixton, London, SE5 9RS, Velká Británie

*Autoři studie prohlašují, že pokud jde o zveřejnění tohoto odborného sdělení, neexistuje žádný střet zájmů a že studie není podporována žádnou farmaceutickou společností.*

Do redakce doručeno dne: 27. 7. 2020

Přijato k publikaci dne: 3. 9. 2020



Akshay Date  
Flat 9, 43-45 East Smithfield  
Londýn, Velká Británie  
akshaydate92@hotmail.com

## SOUHRN

World Ophthalmology Congress (WOC) je jednou z největších mezinárodních oftalmologických konferencí, která se koná každé dva roky. Letošní konference byla první svého druhu a z důvodu pandemie Covid-19 probíhala ve formě virtuálního setkání. Kongres zahrnoval přednášky více než 2 000 světových odborníků. Léčba onemocnění sítnice je subspecializací, v níž byly prezentovány vzrušující a inovativní pokroky v oblasti výzkumu. Témata kongresu zahrnovala mimo jiné Conbercept pro léčení polypoidální choroidální vaskulopatie, Faricimab pro léčení diabetického makulárního edému a vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace (wAMD), Brolucizumab, Aflibercept a portové systémy pro podávání léků u wAMD. Léčba onemocnění sítnice je nadále rychle se rozvíjejícím oborem v rámci oftalmologie s novými výzkumnými poznatky, které mají významné dopady na zátěž pacienta při léčbě a zátěž pracovišť poskytujících tuto léčbu. Tato zpráva shrnuje významné posuny v rámci léčby onemocnění sítnice, které byly publikovány v rámci z volných příspěvků (Free papers) prezentovaných na WOC 2020.

**Klíčová slova:** oftalmologie, diabetický makulární edém, kongres

## SUMMARY

### HIGHLIGHTS OF ADVANCES IN MEDICAL RETINA FROM THE VIRTUAL WORLD OPHTHALMOLOGY CONGRESS 2020

The World Ophthalmology Congress (WOC) is one of the largest international ophthalmology conferences, taking place every two years. The event this year was the first of its kind, held as a virtual summit due to the Covid-19 pandemic. There were over 2000 talks from world experts, a virtual industry exhibition including free papers, e-posters, live symposia and presentations. Medical retina is a subspecialty in which exciting and innovative advances in research were presented. The topics covered included the use of Conbercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy, Faricimab in Diabetic Macular Oedema and neovascular Age Related Macular Degeneration (nAMD), Brolucizumab, Aflibercept and Port Delivery Systems in nAMD, amongst many others. Medical retina continues to be a rapidly advancing field within ophthalmology with new research findings having great implications for treatment burden and service delivery. This report summarizes the highlights of advances within the medical retina subspecialty from free papers in WOC 2020.

**Key words:** ophthalmology, diabetic macular oedema; congress

Čes. a slov. Oftal., 76, 2020, No.5, p. 227–230

## ÚVOD

World Ophthalmology Congress (WOC) je jednou z největších mezinárodních konferencí; tato událost se koná každé dva roky a v letošním roce byla naplánována na 26.–29. června. Konference WOC 2020 byla první svého druhu a z důvodu pandemie Covid-19 proběhla ve formě virtuálního setkání. Konference zahrnovala interaktivní sympózia, volné příspěvky, e-postery a prezentace napříč všemi subspecializacemi v oboru oftalmologie. V této zprávě představujeme vzrušující

a inovativní pokroky prezentované v průběhu tří dnů ve formě volných příspěvků v rámci subspecializace léčba onemocnění sítnice.

### Conbercept pro léčení polypoidální choroidální vaskulopatie

Heier a kol. prezentovali meta-analýzu a studii STAR o přípravku Conbercept, což je nová protilátka vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který je předmětem hodnocení pro svůj potenciál v léčbě polypoidální choroidální vaskulopatie (PCV) [1]. S použitím

Ranibizumabu jako standardního referenčního přípravku bylo v rámci meta-analýzy hodnoceno 26 studií. Byla hodnocena nejlepší zraková ostrost s korekcí (BCVA), centrální tloušťka sítnice a míra polypové regrese. Ačkoliv mezi přípravky Conbercept a Ranibizumab nebyla prokázána statistická významnost, pokud jde o centrální tloušťku sítnice nebo BCVA, míra polypové regrese ve 12. měsíci byla vyšší v případě Conberceptu ( $p = 0,014$ ), což nasvědčuje o lepším dlouhodobém efektu spojeném s touto novou látkou.

Stejní autoři dále diskutovali výsledky ze 4. fáze studie STAR v léčbě 246 naivních pacientů s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace (wAMD) s PCV [1]. Subjekty byly randomizovány do skupin s pevným dávkováním přípravku Conbercept a s dávkováním v režimu léčby s prodlužováním intervalů mezi jednotlivými dávkami (T&E). Obě skupiny dosáhly podobných výsledků, pokud jde o BCVA a tloušťku sítnice ve 48. týdnu; regrese polypů byla větší ve skupině T&E, tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Studie dokládají, že přípravek Conbercept nemá superioritu, pokud jde o PCV, avšak má určité dlouhodobé výhody oproti Ranibizumabu; při posuzování těchto výhod však bude potřebný další výzkum sledující pacienty v delším časovém období.

#### **Faricimab jako nová látka při léčbě diabetického makulárního edému a vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace**

Lopez a kol. prezentovali svoje výsledky z 2. fáze multicentrické, prospektivní klinické studie BOULEVARD, která zkoumala Faricimab při léčbě 168 naivních pacientů s diabetickým makulárním edémem (DME) [2]. Faricimab je první biospecifická protilátka pro intraokulární použití zaměřená na VEGF-A a angiopoetin-2 (Ang-2). Ang-2 je promotorem vaskulární destabilizace, prosakování a zánětu, vede k apoptóze pericytů při hyperglykemii. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 do skupin léčby intravitreálním Faricimabem 1,5 mg, Faricimabem 6,0 mg nebo Ranibizumabem 0,3 mg, které byly dákovány každé 4 týdny (Q4W) po dobu 20 týdnů. Primární výsledky (úvodní hodnoty versus hodnoty ve 24. týdnu) hodnotily změnu BCVA a zlepšení diabetické retinopatie (DR) s použitím stupnice závažnosti diabetické retinopatie (Diabetic Retinopathy Severity Scale – DRSS) ze Studie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS). Většina pacientů měla v úvodu neproliferativní DR (DRSS 43/47/53). Studie prokázala, že pacienti, jimž byl podáván Faricimab, dosáhli ve 24. týdnu zlepšení na DRSS  $\geq 2$  stupně (27,6 % pacientů, dávka 1,5 mg; 38,5 % pacientů, dávka 6 mg) ve srovnání s pacienty užívajícími 0,3 mg Ranibizumabu (12,2 %). Souběžná inhibice Ang-2 a VEGF-A může hrát v budoucnu roli ve zlepšování výsledků u pacientů s DR a diabetickým makulárním edémem.

Khoramnia a kol. prezentovali výsledky 2. fáze multicentrické randomizované kontrolované klinické studie

STAIRWAY, která sledovala Faricimab a jeho efektivitu u pacientů s wAMD [3]. Studie zahrnovala 78 pacientů s wAMD a subfoveolární choroidální neovaskularizací (CNV), kteří byli randomizováni do skupiny s Faricimabem a Ranibizumabem. Autoři prokázali srovnatelné výsledky při dávkování Q16W a Q12W Faricimabu a Q4W Ranibizumabu, pokud jde o BCVA a velikost lézí CNV. Faricimab může mít prodlouženou dobu účinnosti u pacientů ve srovnání s Ranibizumabem, což je důkaz, který s sebou nese významné dopady na klinickou léčbu pacientů.

#### **Portové systémy pro podávání léků u vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace**

Druhá fáze studie LADDER, kterou prezentovali Dhoot a kol., hodnotila výhody portového systému pro podávání léků (PDS) s Ranibizumabem v léčbě wAMD [4]. Studie zkoumala 3 upravená dávkování Ranibizumabu podávaná prostřednictvím PDS (10, 40, 100 mg/ml) ve srovnání s jednou měsíčně podávaným Ranibizumabem 0,5 mg na vzorku 220 pacientů. Bylo prokázáno, že PDS si zachoval zrakové a anatomické výsledky po průměrnou dobu studie v délce 22 měsíců. Střední doba pro první re aplikaci činila 8,7 měsíců, 13,0 měsíců a 15,8 měsíců v případě ramena PDS obsahujícího 10, 40 a 100 mg/ml. V případě ramena PDS 100 mg/ml, bylo 79,8 % a 59,4 % pacientů, kteří v časovém intervalu  $\geq 6$  měsíců a  $\geq 12$  měsíců nevyžadovali nutnost re aplikace. Ve 22. měsíci dosahovala střední změna BCVA oproti výchozím hodnotám v případě ramena PDS 100 mg/ml a jednou měsíčně podávaného Ranibizumabu 0,5 mg hodnot +2,9 a +2,7 písmen a procento pacientů, kteří si zachovali zrakovou ostrost (ztráta  $<5$  písmen oproti výchozí hodnotě), činilo 87,5 % a 88,9 %. Intravitreální aplikace implantátů a re aplikací byly u PDS dobře tolerovány. PDS by mohl významně prodloužit dobu mezi podáním léčiv a snížit zatížení související s léčbou wAMD.

#### **Brolucizumab u vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace**

Hamilton z Velké Británie představil dvě prospektivní klinické studie 3. fáze, HARRIER a HAWK, které sledovaly bezpečnost a účinnost Brolucizumabu a Afliberceptu při léčbě naivních pacientů s wAMD [5]. Aktivita onemocnění byla vyhodnocena pro 3 mg a 6 mg Brolucizumabu s dávkovacím režimem Q12W a 2 mg Afliberceptu s dávkovacím režimem Q8W po tříměsíční nasycovací fázi. U všech tří léčebných ramen měl Brolucizumab statisticky významně nižší aktivitu onemocnění ve srovnání s Afliberceptem v rámci studie HAWK i HARRIER ( $p < 0,03$  u obou). Shrnující zjištění autorů ze studií HAWK a HARRIER naznačují, že pacienti s wAMD léčení Brolucizumabem 6 mg Q12W/Q8W mají lepší kontrolu onemocnění ve srovnání s Afliberceptem.

Shipton a kol. prezentují retrospektivní studii a sledují vztah mezi vlhkou formou AMD a operací katarakty [6]. Všichni pacienti měli diagnózu vlhké formy AMD a před operací katarakty jim byla podávána intravitreální léčba

(IVT). Před operací a až jeden rok od zákroku byla hodnocena zraková ostrost a centrální makulární tloušťka (CMT). Zraková ostrost se u pacientů s vlhkou formou AMD po operaci katarakty zlepšila (+17,7 písmen (medián +15, rozsah -20 až +54). Pacienti, kterým byla těsně před operací aplikována IVT, vykazovali větší zlepšení zrakové ostrosti a redukci CMT. Operace katarakty neovlivňuje progresi wAMD a autoři vyjádřili názor, že nemusí být nutné před operací katarakty čekat na stabilizaci wAMD. Navíc absence odkladu operace katarakty může být výhodná ve smyslu prevence komplikací souvisejících s operováním maturní katarakty.

### **Dávkování přípravku Aflibercept v režimu léčení a prodloužení intervalů mezi jednotlivými dávkami (T&E) u vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace**

Wolf a kol. referovali své závěry ze třetí fáze klinické studie ARIES na pacientech s wAMD, kteří byli léčeni Afliberceptem [7]. V této multicentrické randomizované kontrolní globální studii zahrnující 271 pacientů byly vyhodnoceny dva režimy T&E pro Aflibercept – časné zahájení versus pozdní zahájení. Všem pacientům byly na počátku intravitálně podány 2 mg Afliberceptu (IVT-AFL) v dávkovacím režimu Q0W, Q4W, Q8W a Q16W. Pacienti pak byli randomizováni do skupiny s ramenem pro časné zahájení (režim IVT-AFL T&E prodloužený o 2 nebo 4 týdnů [maximálně do 16 týdnů]) nebo s ramenem pro pozdní zahájení (IVT-AFL po dobu 1 roku každých 8 týdnů, následovaná T&E). Výsledky ve 104. týdnu demonstrovaly téměř ekvivalentní zlepšení, pokud jde o počet písmen (+4,3 vs. +7,9 ETDRS písmen), střední počet injekčních aplikací (12,0 vs. 13,0), změnu CMT (–162  $\mu$ m a –159  $\mu$ m) a poslední injekční interval  $\geq 12$  týdnů (47,2 % a 51,9 %) mezi režimy T&E časného a pozdního zahájení. Tyto výsledky nabízejí alternativní režimy léčby klinikům, kteří mají v úmyslu zavést léčebný režim T&E.

### **Predikce hydroxychlorochinové toxicity**

Hasan a kol. ze Spojeného království použili logistickou regresní metodu k diagnostice a predikci faktorů ovlivňujících hydroxychlorochinovou makulopatii [8]. Objem vnější nukleární vrstvy (ONL) byl měřen s použitím spektrální optické koherenční tomografie (Heidelberg, spectralis) u 143 očí 73 pacientů na hydroxychlorochinu (střední věk 62 let; 81,9 % žen). Byla prokázána silná negativní korelace mezi objemem ONL a pravděpodobností toxicity s průměrnou dobou používání 6,3 let (citlivost 94,4 %, specifická 98,8 %, odds ratio 4.1; receiver operating characteristic 0.988). Autoři došli k závěru, že redukce

ONL je přesnou metodou k predikci hydroxychlorochinové makulopatie a doporučili tento nástroj k budoucímu screeningu.

### **Centrální serózní choroidální vaskulopatie**

Brelen a kol. prezentovali nálezy z randomizované kontrolní studie, která sledovala změny perfúze, resp. absenci průtoku v choriocapillaris, naznačující možnou relativní choroidální ischemii u pacientů s jednostrannou chronickou serózní chorioretinopatií (CSCR). 33 pacientů bylo randomizováno do skupiny vícečetné laserové terapie (MLT) nebo fotodynamické terapie (PDT) a byla použita optická koherenční tomografická angiografie (OCTA) pro vyhodnocení oblastí nonperfúze v choriocapillaris v nultém, prvním, třetím a šestém měsíci [9]. Obě skupiny vykázaly významnou redukci průměrného subfoveolárního choroidálního objemu ve všech uvedených časových bodech. Oblasti signalizující nonperfúzi byly významně redukovány v 6. měsíci ( $p = 0,005$ ) ve skupině MLT a v 1. měsíci ( $p = 0,049$ ) ve skupině PDT. Pacienti ve skupině PDT však vykazovali menší oblasti nonperfúze, než pacienti ze skupiny MLT ve všech časových bodech po léčbě ( $p = 0,001$ , analýza rozptylu). Tato studie prokázala, že PDT má silnější vliv než MLT při normalizaci perfúzních poměrů v choriocapillaris.

## **ZÁVĚRY**

Léčba onemocnění sítnice je i nadále rychle se rozvíjejícím odvětvím v oboru oftalmologie s významnými dopady na zátěž pacienta a zátěž pracoviště poskytující tuto léčbu. Ve většině center pokračuje poskytování určité úrovně léčby onemocnění sítnice navzdory pandemii COVID-19, protože se jedná o průběžnou léčbu pro zachování zraku. Nedávné výzkumy vykázaly slibný potenciál a potvrdily, že na obzoru je mnoho nových terapií pro léčbu patologií sítnice. Studie zahrnující tyto terapie a jejich uvedení do klinické praxe mohou mít nyní zpoždění v důsledku nepředvídatelných globálních dopadů pandemie COVID-19. Navzdory výzvám, které nám dnes COVID-19 předkládá, zajistila inovativní forma pořádání konference World Ophthalmology Congress 2020, že výzkum a klinické zkušenosti mohou být nadále globálně sdíleny mezi klinickými lékaři.

### **Poděkování**

Autoři vyjadřují uznání a poděkování organizátorům kongresu World Ophthalmology Congress za organizaci této odborné akce.

## **LITERATURA**

1. Heier J. Conbercept in the management of neovascular age related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Příspěvek prezentovaný na WOC 2020. 37<sup>th</sup> World Ophthalmology Congress; 26.–29. června 2020; online virtuální konference.
2. Lopez, M. Diabetic Retinopathy Improvements with Intravitreal Faricimab in the BOULEVARD Trial. Příspěvek prezentovaný na WOC 2020. 37<sup>th</sup> World Ophthalmology Congress; 26.–29. června 2020; online virtuální konference.
3. Khoramnia, R. Extended Q16W Dosing Potential for Faricimab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: STAIRWAY Phase 2 Trial. Příspěvek prezentovaný na WOC 2020. 37<sup>th</sup> World Ophthalmology Congress; 26.–29. června 2020; online virtuální konference.

4. Dhoot, D. S. Ladder Phase 2 Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab End of Study Results. Příspěvek prezentovaný na WOC 2020. 37<sup>th</sup> World Ophthalmology Congress; 26.–29. června 2020; online virtuální konference.
5. Hamilton, R. Disease Activity Assessments with Brolucizumab vs Aflibercept in Patients with nAMD in HAWK and HARRIER. Příspěvek prezentovaný na WOC 2020. 37<sup>th</sup> World Ophthalmology Congress; 26.–29. června 2020; online virtuální konference.
6. Shipton, C. How beneficial is cataract surgery in patients with wet AMD patients? Visual acuity and central macular thickness outcomes. Příspěvek prezentovaný na WOC 2020. 37<sup>th</sup> World Ophthalmology Congress; 26.–29. června 2020; online virtuální konference.
7. Wolf, S. Treat-and-Extend Intravitreal Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-year ARIES Study Results. Příspěvek prezentovaný na WOC 2020. 37<sup>th</sup> World Ophthalmology Congress; 26.–29. června 2020; online virtuální konference.
8. Hasan, H. Prediction of hydroxychloroquine retinopathy using logistic regression. Příspěvek prezentovaný na WOC 2020. 37<sup>th</sup> World Ophthalmology Congress; 26.–29. června 2020; online virtuální konference.
9. Brelen, M. Analysis of choriocapillaris perfusion in CSCR randomized to micropulse laser or photodynamic therapy. Příspěvek prezentovaný na WOC 2020. 37<sup>th</sup> World Ophthalmology Congress; 26.–29. června 2020; online virtuální konference.