

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wydział Farmaceutyczny

Centrum Studiów Podyplomowych i Kształcenia Ustawicznego

***Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków anti-VEGF
w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki
związanego z wiekiem (AMD)***

mgr farm. Monika Drygas

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z zakresu farmacji klinicznej

Kierownik specjalizacji:

dr hab. n. med. i n. o zdr. Katarzyna Regulska

specjalista farmacji klinicznej

Spis treści:

1. Wprowadzenie
2. Patofizjologia zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem
 - 2.1. Etiologia i czynniki ryzyka
 - 2.2. Klasyfikacja kliniczna
 - 2.3. Symptomy choroby
3. Terapia doszklistkowa jako standard leczenia AMD
 - 3.1. Znaczenie iniekcji doszklistkowych w okulistyce
 - 3.2. Zasady podawania leków do ciała szklistego
 - 3.3. Schematy leczenia AMD
4. Porównanie leków anty-VEGF stosowanych w AMD
 - 4.1. Ranibizumab
 - 4.2. Aflibercept
 - 4.3. Brolucizumab
 - 4.4. Faricimab
 - 4.5. Bevacizumab (stosowanie off-label)
5. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii
6. Program lekowy B.70
7. Rola farmaceuty klinicznego w terapii doszklistkowej leczenia AMD
8. Podsumowanie
9. Piśmiennictwo

1. Wprowadzenie.

Gałąkę oczną wyściela od wewnątrz błona wewnętrzna – siatkówka. Przyśrodkowo od tylnego bieguna gałki ocznej siatkówka tworzy okrągławe wzniesienie, w którym bierze początek nerw wzrokowy. Jest to tarcza nerwu wzrokowego. Plamka żółta (*macula lutea*) znajduje się w odległości ok. 3,5 mm, bocznie od tarczy nerwu wzrokowego a w niej dołek środkowy. Jest to miejsce najlepszego widzenia. [1] Nabyta, przewlekła i postępująca choroba plamki żółtej siatkówki odpowiedzialnej za ostrość widzenia i rozpoznawanie barw to *zwyrodnienie plamki związane z wiekiem* – AMD (age – related macular degeneration). [2]

Światowa Organizacja Zdrowia szacowała, że w 2019 roku liczba chorych na AMD na całym świecie wynosiła około 196 milionów. [3] W Polsce postać wysiękową AMD rozpoznaje się u około 20 tys. osób rocznie. W związku ze starzeniem się społeczeństwa i rozwojem cywilizacji niestety liczba chorych na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem będzie systematycznie rosnąć. [2]

Rozróżniamy dwie postaci AMD - suchą i mokrą. Postać mokra stanowi tylko 20 % wszystkich zmian AMD, ale to ona jest odpowiedzialna za znaczące uszkodzenia widzenia ze ślepotą włącznie. Stosowano różne metody leczenia tego schorzenia: laserokoagulację zmian za pomocą lasera argonowego oraz diodowego, PDT (*photodynamic therapy*), TPT (trans-pupillary teromfotokoagulation). Wszystkie te metody nie eliminowały przyczyn tworzenia błon podsiatkówkowych w okolicy plamki żółtej i zaburzeń troficznych. Odpowiedzialnością za ten stan obarczono angiogenetyczne czynniki wzrostu, które pojawiały się w pobliżu plamki żółtej. VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor to podstawowy czynnik patologicznej angiogenezy w okolicach plamki. Dopiero wprowadzenie leków blokujących działanie miejscowe VEGF stało się przełomem w leczeniu mokrej postaci AMD. [4]

2. Patofizjologia zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem.

2.1. Etiologia i czynniki ryzyka.

We wczesnym stadium ADM obserwowane są w badaniu klinicznym punktowe złogi w plamce żółtej – druzy. Istotny jest podział na druzy miękkie – związane z rozwojem postaci wysiękowej AMD oraz druzy twarde – wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia suchej formy AMD. AMD rozwija się na skutek zaburzeń procesów oksydacyjnych. Kluczową rolę odgrywają tutaj stres oksydacyjny wywołany przez wolne rodniki, aktywacja dopełniacza oraz stan zapalny. W efekcie tych procesów dochodzi do stopniowego obumierania komórek nabłonka barwnikowego siatkówki oraz fotoreceptorów.

Czynniki ryzyka:

- podeszły wiek
- czynnik genetyczny
- palenie tytoniu
- otyłość
- schorzenia sercowo-naczyniowe powodujące zaburzenia przepływu krwi
- nadciśnienie tętnicze
- niewłaściwa dieta (uboga w antyoksydanty)
- siedzący tryb życia
- nadmierna ekspozycja na promieniowanie słoneczne [2]

2.2. Klasyfikacja kliniczna.

I. Brak AMD

- brak cech zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem,
- mogą występować pojedyncze, małe druzy ($< 63 \mu\text{m}$).

II. Wczesne AMD (Early AMD)

- obecność średnich druz ($63\text{--}125 \mu\text{m}$),
- brak dużych druz $\geq 125 \mu\text{m}$,
- brak zaburzeń pigmentacji RPE (retinal pigment epithelium),
- brak cech późnego AMD.

III. Pośrednie AMD (Intermediate AMD)

- liczne druzy średniej wielkości lub co najmniej jedna duża druza ($\geq 125 \mu\text{m}$),
- możliwe zaburzenia pigmentacji nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE),
- brak cech późnego AMD.

IV. Późne AMD (Late AMD)

- postać zanikowa (geographic atrophy, GA),
- postać neowaskularna/wysiękowa (neovascular AMD, nAMD). [5]

2.3. Symptomy choroby.

Początkowo choroba objawia się niewyraźnym widzeniem, linie proste stają się faliste (metamorfopsja), zmienia się wielkość widzianych przedmiotów (mikropsja lub makropsja). W trakcie czytania chory może nie widzieć części liter lub wyrazów, może mieć trudności w odczytywaniu cyfr a także problem z rozpoznawaniem barw. Natomiast w zaawansowanej i końcowej fazie choroby pojawia się ciemna plama w centrum widzenia. W postaci suchej AMD choroba rozwija się w kierunku zaniku geograficznego siatkówki a w postaci mokrej do neowaskularyzacji. [2,4]

3. Terapia doszklistkowa jako standard leczenia AMD.

3.1. Znaczenie iniekcji doszklistkowych w okulistyce.

Doszklistkowe wstrzyknięcie leków terapeutycznych stało się jedną z najczęściej wykonywanych procedur w okulistyce. Podawanie leku bezpośrednio do ciała szklistego oka w porównaniu z drogą ogólnoustrojową, doustną czy też miejscową (np. kropli do oczu) jest bardziej efektywne ze względu na biodostępność. Cząsteczki leku nie muszą pokonywać licznych barier np. krew – siatkówka czy też krew – ciecz wodnista, które ograniczają penetrację. Większa biodostępność umożliwia zastosowanie mniejszych dawek leku, co przekłada się na zmniejszenie ryzyka działań toksycznych. Podanie doustne czy też dożylnie obarczone jest pojawieniem się ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Jednakże terapia doszklistkowa jest terapią inwazyjną i nie można tutaj zapomnieć o ryzyku podwyższonego ciśnienia śródgałkowego, infekcji czy stanu zapalnego. Żeby zminimalizować powyższe ryzyko należy zabieg przeprowadzać zgodnie ze ściśle określonymi procedurami. [6,7]

3.2. Zasady podawania leków do ciała szklistego.

Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Okulistycznego iniekcja doszklistkowa powinna być wykonywana przez wykwalifikowanego lekarza okulistę w warunkach aseptycznych. Procedura obejmuje zastosowanie znieczulenia miejscowego, dezynfekcję pola operacyjnego z użyciem 5 – procentowego roztworu jodiny powidonowej, założenie jałowej rozwórki powiekowej po uprzednim umyciu skóry powiek 10-procentowym roztworem jodiny powidonowej. Podanie leku do centralnej części komory ciała szklistego w odległości około 3,5–4,0 mm za rąbką rogówki odbywa się przy użyciu igły iniekcyjnej 30 G. Po wykonaniu iniekcji należy ocenić stan perfuzji naczyń na tarczy nerwu II oraz światłopoczucie oka. Można zmierzyć wartość ciśnienia śródgałkowego, szczególnie u pacjentów z jaskrą. Następnie poinstruować pacjenta o objawach mogących świadczyć o wystąpieniu powikłań pozabiegowych. [8]

3.3. Schematy leczenia AMD.

- **PRN** – (*pro re nata* – w zależności od potrzeb) w tym systemie decyzja o kolejnym podaniu leku podejmowana jest na podstawie wyników badań kontrolnych. Podczas wizyty oceniana jest aktywność choroby za pomocą badania OCT (optyczna koherentna tomografia), badania dna oka oraz pomiaru ostrości wzroku. W przypadku stwierdzenia cech aktywności błony neowaskularnej (MNV) wykonywana jest kolejna iniekcja doszklistkowa. Skuteczność tego schematu zależy od częstych wizyt kontrolnych i szybkiego wdrożenia leczenia w razie nawrotu choroby. W praktyce klinicznej terapia anty – VEGF prowadzona według schematu PRN bywa jednak zbyt mało intensywna, co może prowadzić do gorszych wyników leczenia.
- Schemat *treat-and-extend* – tutaj każda wizyta kontrolna połączona jest z podaniem leku. Na podstawie oceny aktywności choroby lekarz odpowiednio modyfikuje odstęp między kolejnymi iniekcjami. W przypadku utrzymywania się aktywności choroby odstęp ten zostaje skrócony, natomiast przy stabilnym stanie siatkówki może zostać stopniowo wydłużony. Takie postępowanie pozwala ograniczyć liczbę wizyt kontrolnych przy jednoczesnym utrzymaniu skuteczności leczenia i uzyskanej poprawy widzenia. [8]

4. Porównanie leków anty-VEGF stosowanych w AMD

Terapia anty-VEGF jest traktowana jako leczenie z wyboru w wysiękowej postaci AMD. Polega na doszklistikowym podawaniu leków obniżających wewnątrzgałkowe stężenie VEGF. Szybkie wdrożenie terapii (do 14 dni) od daty rozpoznania choroby wpływa korzystnie na końcowe efekty leczenia. [8]

4.1. Ranibizumab

Ranibizumab jest fragmentem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego wytwarzanego w komórkach *Escherichia coli* za pomocą technologii rekombinacji DNA skierowanym przeciwko ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A).

Wskazania do stosowania u dorosłych pacjentów:

- leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – AMD
- leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyńiówkową – CNV
- leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki - DME
- leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki – RVO tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki CRVO lub jej gałęzi – BRVO [9]

4.2. Aflibercept

Aflibercept to białko fuzyjne składające się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyńiowego VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, produkowanych w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego technologią rekombinacji DNA.

Wskazania do stosowania u dorosłych pacjentów:

- leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem AMD [10]

4.3. Brolucizumab

Brolucizumab jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv) wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Wskazania do stosowania u dorosłych pacjentów:

- leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [11]

4.4. Faricimab

Faricimab jest humanizowanym przeciwciałem wytwarzanym w hodowli ssaczych komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Wskazania do stosowania u dorosłych pacjentów:

- leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. neovascular age-related macular degeneration, nAMD)
- leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. diabetic macular oedema, DME) [12]

4.5. Bevacizumab (stosowanie off-label)

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego. [13]

Zastosowanie pozarejestacyjne (off-label) bewacyzumabu w okulistyce

Stosowanie produktów leczniczych poza oficjalnymi wskazaniami, czyli praktyka off-label, stanowi powszechny element współczesnej terapii schorzeń siatkówki. Klasycznym tego przykładem jest okulistyczne wykorzystanie bewacyzumabu, który zarejestrowano jako systemowy lek przeciwnowotworowy. Zdolność tej cząsteczki do silnego blokowania naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF-A) wywołała rewolucję w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Poza wAMD lek podaje się doszkliskowo również w cukrzycowym obrzęku plamki (DME) oraz niedrożności naczyń

żylnych siatkówki oraz jaskrze neowaskularnej. Kluczowe, wieloośrodkowe badania kliniczne udowodniły, że bewacyzumab wykazuje równoważną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa względem znacznie droższych leków zarejestrowanych on-label. [14,15,16]

Tabela 1. Charakterystyka farmakokinetyczna leków anty-VEGF

Parametr farmakokinetyczny	Ranibizumab (Lucentis)	Aflibercept (Eylea)	Brolucizumab (Beovu)	Faricimab (Vabysmo)	Bevacizumab*
Droga podania	Doszklistkowa	Doszklistkowa	Doszklistkowa	Doszklistkowa	Doszklistkowa (off-label)
Średni okres półtrwania	Około 9 dni	Brak danych w CHPL na temat dokładnego t _{0,5} . Aflibercept podawany do ciała szklistego co 4 tygodnie nie kumuluje się w osoczu	Po wstrzyknięciach do ciała szklistego brolucizumab był wydalany przy pozornym okresie półtrwania w krążeniu ogólnoustrojowym wynoszącym 4,4 dnia. Nie zachodziła kumulacja brolucizumabu w surowicy, gdy podawano go do ciała szklistego co 4 tygodnie	Szacowany średni okres półtrwania w oku i pozorny okres półtrwania farycymabu po narażeniu ogólnoustrojowym wynosi 7,5 dnia.	Brak danych w ChPL okulistycznym
C_{max}	W schemacie comiesięcznego podawania produktu 0,5 mg/oko do ciała szklistego, przewiduje się, że C _{max} ranibizumabu w surowicy osiągane około 1 dnia po przyjęciu dawki leku wyniesie od 0,79 do 2,90 ng/ml	W osoczu (systemowe C _{max}) było niskie, średnio około 0,02 mikrograma/ml (zakres od 0 do 0,054) w ciągu 1 do 3 dni po wstrzyknięciu 2 mg leku do ciała szklistego	Po podaniu do ciała szklistego 6 mg brolucizumabu do jednego oka, geometryczna średnia C _{max} wolnego brolucizumabu w osoczu wyniosła 49,0 ng/ml (zakres: od 8,97 do 548 ng/ml) i została osiągnięta w 1 dzień	Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacuje się, że maksymalne stężenia wolnego farycymabu w osoczu występują po około 2 dniach od podania dawki. Szacuje się, że średnie C _{max} w osoczu wynosi 0,23 (0,07) µg/ml u pacjentów z nAMD	—
Zaburzenia czynności wątroby	Nie przeprowadzono formalnych	Nie przeprowadzono specyficznych	Nie badano stosowania brolucizumabu u	Nie przeprowadzono specyficznych	—

	badań, ale nie ma konieczności zachowania szczególnych środków ostrożności	badań z zastosowaniem produktu Eylea u pacjentów z niewydolnością wątroby. Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki produktu Eylea w tej grupie pacjentów.	pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.	badań dotyczących podawania farycymabu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.	
Zaburzenia czynności nerek	Nie wymaga modyfikacji dawki	Nie wymaga modyfikacji dawki	Nie wymaga modyfikacji dawki	Nie wymaga modyfikacji dawki	—

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych Lucentis (ranibizumab), Eylea (aflibercept), Beovu (brolucizumab) oraz Vabysmo (faricimab). Bevacizumab nie posiada ChPL dla zastosowań okulistycznych.

Tabela 2. Porównanie mechanizmów działania leków anti-VEGF stosowanych w leczeniu chorób siatkówki.

LEK	MECHANIZM DZIAŁANIA
Ranibizumab (Lucentis)	Wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF110, VEGF112 i VEGF165), zapobiegając wiązaniu VEGF-A z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2.
Aflibercept (Eylea)	Działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i łożyskowy czynnik wzrostu – PlGF (Placental Growth Factor) z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory. W ten sposób może zahamować wiązanie i aktywację tych pokrewnych receptorów VEGF.
Brolucizumab (Beovu)	Wiąże się z wysokim powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF110, VEGF121 i VEGF165), przez co zapobiega wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2.
Faricimab (Vabysmo)	Działa przez zahamowanie dwóch odrębnych szlaków, neutralizując zarówno angiopoetynę-2 (Ang-2), jak i czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego A (VEGF-A).
Bevacizumab	Wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłónka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłónka.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych Lucentis, Eylea, Beovu oraz Vabysmo. *Bevacizumab nie posiada Charakterystyki Produktu Leczniczego dla zastosowań okulistycznych; mechanizm działania opisano na podstawie ChPL preparatów zarejestrowanych w innych wskazaniach.

Tabela 3. Właściwości farmakologiczne i farmakokinetyczne bewacyzumabu w zastosowaniu okulistycznym off-label

Parametr	Bevacizumab (Avastin) – stosowanie doszklistkowe off-label
Droga podania	Doszklistkowa (off-label w okulistyce)
Dawka stosowana w okulistyce	Najczęściej 1,25 mg w 0,05 ml
Masa cząsteczkowa	ok. 149 kDa
Mechanizm działania	Wiązanie VEGF-A i hamowanie jego interakcji z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 na komórkach śródbłónka
Cel molekularny	VEGF-A (wszystkie biologicznie aktywne izoformy)
Wpływ na przepuszczalność naczyń	Zmniejszenie przepuszczalności naczyń zależnej od VEGF
Wpływ biologiczny	Hamowanie procesów zależnych od VEGF, w tym angiogenezy i neowaskularyzacji
Maksymalne stężenie w ciele szklistym	Utrzymywanie stężeń terapeutycznych; w badaniach wykazywano stężenia >10 µg/ml przez około 30 dni
Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia (Tmax) w cieczy wodnistej	Około 2–3 dni po podaniu doszklistkowym
Okres półtrwania w ciele szklistym	Około 4–5 dni
Ekspozycja ogólnoustrojowa	Po podaniu doszklistkowym wykrywane są niskie stężenia w surowicy
Metabolizm/eliminacja	Proteolityczny rozkład do peptydów i aminokwasów
Wpływ niewydolności nerek na dawkowanie	Brak danych dotyczących konieczności modyfikacji dawki w zastosowaniu okulistycznym

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych literaturowych dotyczących doszklistkowego stosowania bewacyzumabu [17,18]

5. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii

Wszystkie leki klasyfikowane jako anty-VEGF a także bevacizumab stosowany off-label w leczeniu nAMD mają bardzo zbliżoną skuteczność. Bevacizumab ma porównywalną stabilność terapii do ranibizumabu. Leki te wymagają częstszego podawania niż aflibercept czy farycymab. Brolicizumab wyróżnia się najsilniejszym efektem osuszania siatkówki z płynu. Farycymab natomiast jest najtrwalszy i pozwala wydłużyć przerwy między iniekcjami aż do 16 tygodni. Wprowadzenie nowej dawki - 8 mg afliberceptu również pozwala osiągnąć odstęp pomiędzy dawkami równy 16 tygodni wydłużony nawet do maksimum 24 tygodni.

Aflibercept dodatkowo cechuje najniższe ryzyko powikłań naczyniowych, podczas gdy brolicizumab wiąże się z podwyższonym ryzykiem stanów zapalnych wewnątrz oka. Farycymab wykazuje stabilny profil bezpieczeństwa z potencjałem do mniejszej liczby iniekcji, a w przypadku incydentów zakrzepowo-zatorowych między tradycyjnymi lekami nie stwierdzono istotnych różnic. [9,10,11,12,13,19]

Wspólne miejscowe działania niepożądane (w obrębie oka)

- Krwotok podspojówkowy – drobne wylewy krwi na powierzchni oka w miejscu wkłucia igły.
- Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego – przejściowy wzrost ciśnienia w oku bezpośrednio po wstrzyknięciu płynu.
- Ból, podrażnienie lub uczucie dyskomfortu – ból oka wywołany nakłuciem lub działaniem leku.
- Męty w ciele szklistym – widzenie "plamek" lub "nitek" przesuujących się w polu widzenia.
- Odłączenie ciała szklistego – mechaniczne odklejenie się galaretowatej substancji wypełniającej oko od siatkówki.
- Niewyraźne lub zamglone widzenie – krótkotrwałe pogorszenie ostrości wzroku bezpośrednio po zabiegu.

Wspólne ciężkie powikłania okulistyczne (rzadkie, ale groźne dla każdego z tych leków)

- Zapalenie wnętrza gałki ocznej (*endophthalmitis*) – ciężkie, bakteryjne lub jałowe zakażenie wewnątrz oka, stanowiące bezpośrednie zagrożenie dla wzroku.
- Przedarcie lub odwarstwienie siatkówki – mechaniczne uszkodzenie ciągłości siatkówki na skutek manipulacji chirurgicznej.

Wspólne teoretyczne ryzyko ogólnoustrojowe

- Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – chociaż leki podaje się miejscowo do oka, niewielka ich ilość przenika do krwioobiegu. Z tego powodu dla każdego leku anti-VEGF istnieje minimalne, ale wpisane w ostrzeżenia ryzyko udaru mózgu lub zawału serca. [9,10,11,12,13]

Szczególnie interesujące wnioski przyniosła opublikowana w 2026 r. metaanaliza porównująca dostępne leki anti-VEGF stosowane w leczeniu nAMD. Autorzy wykazali, że różnice w poprawie ostrości wzroku pomiędzy poszczególnymi preparatami są niewielkie i w praktyce klinicznej mają mniejsze znaczenie niż możliwość wydłużenia odstępów pomiędzy iniekcjami oraz profil bezpieczeństwa. Oznacza to, że wybór terapii powinien uwzględniać nie tylko skuteczność leczenia, ale również przewidywaną liczbę wizyt, obciążenie pacjenta i organizację opieki. W przypadku osób starszych, wymagających częstych dojazdów do ośrodka okulistycznego, możliwość wydłużenia odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami leku może istotnie poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych oraz jakość życia pacjentów. [19]

6. Program lekowy B.70.

Bezpłatny program lekowy NFZ B.70 to program skierowany do osób zmagających się z chorobami siatkówki. Program obejmuje nowoczesne leczenie – iniekcje doszklistkowe dla pacjentów ze zdiagnozowaną:

- wysiękową postacią AMD
- cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)
- przebiegu niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO).

Tabela 4. Schemat dawkowania leków w programie lekowym B.70 w leczeniu pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (nAMD).

Lek	Zalecana dawka	Faza nasycająca	Faza podtrzymująca zgodnie z zasadą <i>treat-and-extend</i>
Aflibercept	2 mg – 0,05 ml r-ru/na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe	1 iniekcja/28-35 dni przez 3 kolejne m-ce	Następnie co 8 tygodni , dalsze odstępy mogą zostać wydłużone lub skrócone o 2 lub 4 tygodnie ; minimalny odstęp między iniekcjami to 4 tyg. a maksymalny 16 tyg.
Aflibercept	8 mg – 0,07 ml r-ru/na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe	1 iniekcja/28-35 dni przez 3 kolejne m-ce	Następnie iniekcje w odstępach minimum 8 tygodni z maksymalnym wydłużeniem do 24 tygodni
Ranibizumab	0,5 mg – 0,05 ml r-ru/na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe	1 iniekcja/28-35 dni do uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby	Kolejne iniekcje w odstępach minimum 4 tygodni , jednorazowo odstęp można wydłużyć o 2 lub 4 tygodnie .
Brolucizumab	6 mg – 0,05 ml r-ru na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe	1 iniekcja/28-35 dni przez 3 kolejne m-ce	Następnie co 8–12 tygodni , w zależności od aktywności choroby.
Farycymab	6 mg – 0,05 ml r-ru na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe	1 iniekcja/28-35 dni przez 3 kolejne m-ce	Następnie odstępy 8, 12 lub 16 tygodni , dostosowane do aktywności choroby.

Źródło: opracowanie własne na podstawie na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r. (załącznik B.70; obowiązuje od 01.01.2026 r.) [20]

7. Rola farmaceuty klinicznego w terapii doszklistkowej leczenia AMD.

Iniekcje doszklistkowe są zabiegami inwazyjnymi wykonywanymi przez wykwalifikowanego lekarza okulistę w warunkach aseptycznych. Zanim lek znajdzie się w sali zabiegowej, to farmaceuta jest odpowiedzialny za jego zamówienie i monitorowanie dostaw. Farmaceuta czuwa nad prawidłowym przechowywaniem leków w temperaturze 2°C–8°C. W sterylnych warunkach apteki szpitalnej może precyzyjnie przygotowywać w łoży laminarnej mikrodawkę leków eliminując ryzyko niebezpiecznych infekcji oka. Farmaceuta kliniczny w znaczący sposób może wspierać zespół okulistyczny m.in. poprzez wybór odpowiedniej terapii dla pacjenta. Rolą farmaceuty jest edukacja pacjentów w zakresie działań niepożądanych, a także przeprowadzanie wywiadu na temat przyjmowanych leków, suplementów, chorób przewlekłych oraz schorzeń towarzyszących. Na podstawie dokładnego wywiadu analizuje on i minimalizuje ryzyko możliwych interakcji farmakoterapeutycznych. Farmaceuta może również monitorować regularność wizyt pacjenta i czuwać nad poprawną kontynuacją terapii. W razie pojawienia się wątpliwości co do zasadności dalszego leczenia, wyjaśni w przystępny sposób negatywne konsekwencje przerwania programu.

8. Podsumowanie.

Podsumowując, analiza porównawcza współczesnej terapii anty-VEGF w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jednoznacznie wskazuje na rewolucyjny postęp, jaki dokonał się w okulistyce w ciągu ostatnich dekad. Choć wszystkie omawiane substancje czynne – ranibizumab, aflibercept, brolocizumab, faricimab oraz stosowany poza wskazaniami (*off-label*) bewacyzumab – wykazują wysoką, zbliżoną skuteczność w zakresie stabilizacji oraz poprawy ostrości wzroku, kluczowe różnice między nimi dotyczą profilu bezpieczeństwa, trwałości efektu terapeutycznego oraz schematów dawkowania. Wybór optymalnej cząsteczki w codziennej praktyce klinicznej pozostaje sztuką personalizacji terapii, w której lekarz musi precyzyjnie zrównoważyć potencjalne korzyści z ryzykiem powikłań, wspólnych dla całej grupy leków anty-VEGF. Ryzyka te związane są bezpośrednio z samą procedurą iniekcji doszklistkowej, takich jak wylewy podspojówkowe, przejściowy wzrost ciśnienia śródgałkowego czy rzadkie zakażenia wnętrza gałki ocznej.

Ograniczenie liczby wizyt kontrolnych i iniekcji, przy jednoczesnym zachowaniu najwyższych standardów bezpieczeństwa, stanowi klucz do poprawy jakości życia pacjentów oraz ostatecznego sukcesu terapeutycznego w walce z tą, prowadzącą do ślepoty, chorobą.

Dodatkowo wprowadzenie przez Ministerstwo Zdrowia programu lekowego B.70 umożliwia bezpłatne leczenie chorych na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Ten aspekt ekonomiczny jest niezwykle istotny w grupie wiekowej dotkniętej schorzeniem nAMD.

9. Piśmiennictwo

1. Anatomia Woźniak [Internet]. 2020 [cited 2026 Jun 21]. Available from: <https://www-lelibrary-1com-1pl-1epxzgkz1057f.han.ump.edu.pl/reader/657557/&returnUrl%3DaHR0cHM6Ly93d3ctMWVsaWJyYXJ5LTFjb20tMXBsLTFhcHh6Z2t6bDA1N2YuaGFuLnVtcC5lZHUucGwvbXktbGlicmFyeQ%3D%3D?productType=eBook&themeName=Lucent-Theme>
2. Czajkowski J. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem. W: Czajkowski J, red. Profilaktyka zdrowotna narządu wzroku. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2020. s. 49-55. Dostępny z: gornicki.pl
3. World Health Organization. World report on vision. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/world-report-on-vision>
4. Fryczkowski AW. Zwyródnienie plamki żółtej oka związane z wiekiem (AMD – Age-Related Macular Degeneration). *Studia Medyczne*. 2008;10:11–15
5. Ferris FL III, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical Classification of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844–851. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.036
6. Rezaei KA, Wen JC. Intravitreal Injection Technique. *MedEdPORTAL*. 2016;12:10502. doi:10.15766/mep_2374-8265.10502
7. Kim HM, Woo SJ. *Ocular Drug Delivery to the Retina: Current Innovations and Future Perspectives*. *Pharmaceutics*. 2021;13(1):108. doi:10.3390/pharmaceutics13010108
8. Misiuk-Hojło M, Bakunowicz-Łazarczyk A, Dobrowolski D, Grabska-Liberek I, Mackiewicz J, Mrukwa-Kominek E, i wsp. *Stanowisko Polskiego Towarzystwa Okulistycznego określające standardy prowadzenia terapii pacjentów z wysiękową postacią starczego zwyrodnienia plamki*. *Klin Oczna*. 2023;125(4):181–189. doi:10.5114/ko.2023.134018
9. Novartis Europharm Limited. *Lucentis (ranibizumab) 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego*. Dublin: Novartis Europharm Limited; 2016.
10. Bayer AG. *Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Charakterystyka Produktu Leczniczego*. Berlin: Bayer AG
11. Novartis Europharm Limited. *Beovu 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Charakterystyka Produktu Leczniczego*. Dublin: Novartis Europharm Limited

12. Roche Registration GmbH. Vabysmo 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań (farycymab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. Grenzach-Wyhlen: Roche Registration GmbH
13. Europejska Agencja Leków. Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: Charakterystyka Produktu Leczniczego. Amsterdam: EMA; 2025
14. CATT Research Group (Martin DF i in.). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364(20), s. 1897-1908
15. Chakravarthy U. i in. (IVAN Study Investigators). Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *The Lancet*, 2013, 382(9899), s. 1258-1267
16. Saxena S, Meyer CH. Off-label use of intravitreal bevacizumab: A global conundrum. *Indian J Ophthalmol*. 2024;72(5):619-620. doi:10.4103/ijo.IJO_448_24
17. Avery RL. Bevacizumab (Avastin) in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Other Ocular Diseases. *Ophthalmology*. 2006;113(10 Suppl):S26-S33Bakri SJ et al. *Pharmacokinetics of Intravitreal Bevacizumab (Avastin)*. *Ophthalmology* 2007
18. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007;114(5):855-859
19. Chen KY, Chan HC, Chan CM. Comparative effectiveness and safety landscape of anti-VEGF therapies for neovascular age-related macular degeneration: Insights from a systematic review and network meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2026;196:118881
20. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków... Załącznik B.70. Warszawa: MZ; 2025.