

ΧΡΗΣΤΟΣ Δ. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ MD, PhD, FEBO  
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΜΕΛΟΣ ASRS (AMERICAN SOCIETY OF RETINA SPECIALISTS)  
ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΘΕΙΣ ΣΤΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ  
ΣΤΙΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΓΕΝΕΥΗΣ ΚΑΙ ΒΟΝΝΗΣ  
E-mail: chkalog@cc.uoi.gr

Ιωάννινα 18/04/2012

Αξιότιμε κύριε Πρόεδρε,

Με την παρούσα επιστολή μου θα επιθυμούσα –ταυτόχρονα το θεωρώ επιβεβλημένο καθήκον- ως ένας εκ των ειδικών στην παθολογία του αμφιβληστροειδούς να παραθέσω τις απόψεις μου, **σχετικά με το ερώτημα της νομιμοποίησης της χορήγησης του ογκολογικού σκευάσματος Avastin (Bevacizumab) σε οφθαλμολογικές παθήσεις** και ιδιαίτερα στην εξιδρωματική Ηλικιακή Εκφύλιση της Ωχράς (ΗΕΩ), ερώτημα το οποίο όπως πληροφορήθηκα κατά την διάρκεια του 7<sup>ου</sup> Ιπποκράτειου Συνεδρίου Αμφιβληστροειδούς, Ωχράς και Υαλοειδούς (16-17 /03/2012, Θεσσαλονίκη), έχει τεθεί σε κρατικούς και ιατρικούς φορείς.

Για το θέμα της μη προσέγγισης –ούτε σε επίπεδο πληροφόρησης πολύ δε περισσότερο επίσημης επιστημονικής γνωμοδότησης- Πανεπιστημιακών Κλινικών και Καθηγητών που ασχολήθηκαν και ασχολούνται με τις σύγχρονες θεραπείες της Ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς και έχουν τεράστια εμπειρία που προκύπτει από μεγάλο αριθμό ασθενών θα μου επιτρέψετε να επανέλθω στο τέλος της επιστολής μου.

Ο **αντι-αγγειογενετικός (αντι-VEGF) παράγοντας Ranibizumab (Lucentis, Genetech/Novartis)** είναι ένα μικρό τμήμα πλήρως ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος, το οποίο δεσμεύεται και αναστέλλει πολλαπλές ισομορφές βιολογικά ενεργού VEGF-A και **αναπτύχθηκε ειδικά για οφθαλμολογική χρήση με ενδοϋαλοειδική χορήγηση, η δε αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του έχουν καταδειχθεί με ένα εκτεταμένο πρόγραμμα κλινικών μελετών**, που συμπεριέλαβε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με εξιδρωματική ΗΕΩ.

Το **Bevacizumab (Avastin, Genetech/Roche)**, που είναι ένα πλήρους μήκους μονοκλωνικό αντίσωμα που **μειώνει την αγγειογένεση** αν και έχει χρησιμοποιηθεί στην εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς **έχει έγκριση μόνο για ενδοφλέβια χορήγηση για ογκολογικούς ασθενείς** για την θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού.

Δεδομένου ότι η πρώτη έγκριση για το Lucentis στην εξιδρωματική ΗΕΩ έγινε από το FDA (Food and Drug Administration) στις ΗΠΑ τον Ιούνιο του 2006 και από την EMA (European Medicines Agency) στην Ευρώπη τον Ιανουάριο του 2007, και ακολούθως από τον Ε.Ο.Φ. στην

Ελλάδα, η ενδοϋαλοειδική χορήγηση του Avastin «θα μπορούσε να δικαιολογηθεί» κατά την περίοδο πριν από την επίσημη έγκριση του Lucentis, αν και ούτε αυτή η θέση ευσταθεί, όταν από το 2005 υπήρχε ήδη ένας εγκεκριμένος αντι-VEGF παράγοντας για την εξιδρωματική ΗΕΩ, το Pegaptanib Sodium (Macugen, Pfizer/Eyetech Pharmaceuticals).

Επιπλέον πλην των επίσημα εγκεκριμένων αντι-VEGF παραγόντων στην εξιδρωματική ΗΕΩ συνεχίζει να έχει θέση και η Φωτοδυναμική Θεραπεία με την χορήγηση βερτεπορφίνης (*Visudyne, Novartis*) θεραπεία εγκεκριμένη άνω της 10ετίας για την χοριοειδική νεοαγγείωση που προκαλεί την εξιδρωματική ΗΕΩ και συνεχίζει να είναι δόκιμη θεραπεία και μάλιστα σε συνδυασμό με αντι-VEGF παράγοντες σε ένα ποσοστό ασθενών με εξιδρωματική ΗΕΩ.

**Επιπροσθέτως, τα δεδομένα για την χρησιμότητα του Avastin προκύπτουν από δημοσιεύσεις που δεν είχαν τον ανάλογο αυστηρό σχεδιασμό σε σχέση με τις πολυκεντρικές μελέτες για το Lucentis.**

**Η φαρμακευτική εταιρεία Roche έχει εξάλλου γνωστοποιήσει με επιστολή της 09/02/2009 στους επαγγελματίες υγείας αναφορές για σοβαρή φλεγμονή του οφθαλμού και στείρα ενδοφθαλμίτιδα μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση εκτός ενδείξεων του Avastin (Bevacizumab) και τονίζει ότι η Roche ούτε έχει μελετήσει, ούτε έχει ζητήσει έγκριση για την χρήση του Avastin στην Οφθαλμολογία.** Οι μέθοδοι, η σύνθεση και η δοσολογία του Avastin αναπτύχθηκαν συγκεκριμένα για ενδοφλέβια χρήση στην Ογκολογία.

Η εγκυρότητα και λεπτομερειακή ανάλυση των αποτελεσμάτων από τις πολυκεντρικές μελέτες που αφορούν την ενδοϋαλοειδική χορήγηση του Lucentis, τόσο σε σχέση με την αποτελεσματικότητα όσο και σε σχέση με την ασφάλεια, είναι εύκολα προσεγγίσιμες σε όποιον ενδιαφέρεται να τις ελέγξει. Επιπλέον, **η επίσημη επιθεώρηση του Νοεμβρίου του 2011 της American Society of Retina Specialists** συγκέντρωσε απαντήσεις από 400 περίπου οφθαλμιάτρους (μέλη της Εταιρείας) εκ των οποίων **μόνο το 26,94% προτιμά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση του Avastin (δηλ. ο 1 στους 4),** αντί του Lucentis.

Βεβαίως υπάρχει η γνωστή **CATT Study** (2011), στην οποία ορισμένα στατιστικά στοιχεία σχετικά με τα αποτελέσματα της οπτικής οξύτητας μετά από χορήγηση Avastin ή Lucentis ίσως χρήζουν περαιτέρω επεξεργασίας, ως μη όντας απόλυτα σαφή, όπως αναφέρεται σε πρόσφατο άρθρο του **Retina Physician** (Ιούνιος 2011) με τίτλο: "The consequences of CATT: will it change your practice?". Στο ίδιο άρθρο αναφέρεται επίσης ότι **η ασφάλεια του Bevacizumab είναι μη διαπιστωμένη.** Το σπουδαιότερο δε, σύμφωνα με το άρθρο, και αυτό έχει **μεγάλη σημασία για την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του φαρμάκου** είναι, με βάση τα αποτελέσματα της οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT), **η υπεροχή του Lucentis σε ανατομικές παραμέτρους** (μεγαλύτερη υποχώρηση της εξιδρωματικής βλάβης και μείωση του πάχους της ωχράς) σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό.

Τέλος μια **μελέτη που διενεργήθηκε στο Johns Hopkins University** (τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάστηκαν στο ARVO- Annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology- τον Απρίλιο του 2011) αποκάλυψε ότι σε μια σειρά 77.886 ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν είτε με Lucentis είτε με Avastin, **ότι οι ασθενείς με Avastin παρουσίασαν ένα 11% υψηλότερο (από όλες τις αιτίες) δείκτη θνησιμότητας και ένα 57% υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων**, που παρόλα τα μειονεκτήματα μιας αναδρομικής μελέτης δεν παύει να παρουσιάζει **σημαντικές ενδείξεις σχετικής επικινδυνότητας στην χορήγηση του Avastin για χρήση στην οφθαλμολογία**, ενός αμιγώς ογκολογικού φαρμάκου, ενώ υπάρχει **εγκεκριμένο φάρμακο για οφθαλμολογική χρήση και μάλιστα με ενδοϋαλοειδική χορήγηση, το Lucentis**.

Πρέπει να τονισθεί πέραν των ανωτέρω, ότι το Avastin διατίθεται σε ένα φιαλίδιο από όπου αναγκαστικά θα πρέπει να αναρροφήσει κανείς πολλές φορές ή να «μοιράζει» το περιεχόμενο αυτοσχεδιάζοντας σε διάφορες σύριγγες. Αλλά ακόμη και αν λυθεί αυτό το πρόβλημα το φάρμακο δεν έχει παρασκευασθεί για ενδοϋαλοειδική χορήγηση και θα είναι επιεικώς οξύμωρο να χρησιμοποιείται, όταν υπάρχουν 2 άλλοι εγκεκριμένοι αντι-VEGF παράγοντες για ενδοϋαλοειδική χορήγηση καθώς και η φωτοδυναμική θεραπεία.

**Στην εποχή των πολυκεντρικών μεγάλων μελετών, με τα αυστηρά κριτήρια σχεδιασμού και τις υψηλής αποτελεσματικότητας θεραπείες επιστρέφουμε σε ανορθόδοξες εμπειρικές μεθόδους;** Για όλα τα προβλήματα υπάρχει λύση, η λύση όμως αυτή θα γίνεται με βάση την Ιπποκράτειο αρχή «ωφελείν ή μη βλάπτειν».

Αξιότιμε κύριε Πρόεδρε,

Οι Πανεπιστημιακές Οφθαλμολογικές Κλινικές της χώρας διαθέτουν Ακαδημαϊκούς ιατρούς με υψηλό επίπεδο επιστημονικής γνώσης και κλινικής εμπειρίας.


Για το τόσο σοβαρό θέμα της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς και γενικά των παθήσεων της ωχράς, δεν ερωτήθηκαν ούτε οι Κλινικές, ούτε οι Πανεπιστημιακοί Καθηγητές που ασχολούνται με τις παθήσεις αυτές, ούτε και η επίσημη Επιστημονική Εταιρεία που έχει ειδικό αντικείμενο τις παθήσεις του αμφιβληστροειδούς και είναι η Ελληνική Εταιρεία Υαλοειδούς-Αμφιβληστροειδούς. Για λόγους τέλος ορθής πληροφόρησης θα ήθελα να επισημάνω, ότι το σύνολο των Οφθαλμιάτρων που ασκούν την ειδικότητα της Οφθαλμολογίας στην Ελλάδα αντιπροσωπεύεται από την Ελληνική Ομοσπονδία Οφθαλμολογικών Εταιρειών.

Επιγραμματικά αναφέρω, επιτρέψτε μου, ότι είμαι από τους πρώτους οφθαλμιάτρους στην Ελλάδα που εφάρμοσε στα πλαίσια Ακαδημαϊκού επιπέδου ιατρικής τις νεότερες θεραπείες για την αντιμετώπιση της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς (φωτοδυναμική θεραπεία και ενδοϋαλοειδική χορήγηση αντι-αγγειογενετικών παραγόντων) καθώς και για το διαβητικό οίδημα της ωχράς όπως και το κυστικό οίδημα της ωχράς που προκύπτει από την θρόμβωση

φλεβών του αμφιβληστροειδούς, με μεγάλο αριθμό περιστατικών, και για το λόγο αυτό έλαβα το θάρρος να συντάξω την παρούσα επιστολή. Ως εκ τούτου θα μπορούσα, όπως και άλλοι συνάδελφοί μου από άλλες Πανεπιστημιακές Οφθαλμολογικές Κλινικές, να προσφέρω στην ορθή επιστημονική πληροφόρηση και πιστεύω ότι θα φανούμε χρήσιμοι προς κάθε κατεύθυνση και πρωτίστως προς τους ασθενείς.

Παραμένω στη διάθεσή σας για οποιαδήποτε διευκρίνιση.

Με εκτίμηση,



**Χρήστος Δ. Καλογερόπουλος MD, PhD, FEBO**  
Αναπλ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων