

## NEW PERSPECTIVE OF BIOLOGICAL THERAPY IN TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

**Arsim Hajdari**

Faculty of medical sciences, Goce Delcev – University, Stip, Republic of North Macedonia

[arsim.31188@student.ugd.edu.mk](mailto:arsim.31188@student.ugd.edu.mk)

**Nevenka Velickova**

Faculty of medical sciences, Goce Delcev - University Stip, Republic of North Macedonia,

[nevenka.velickova@ugd.edu.mk](mailto:nevenka.velickova@ugd.edu.mk)

**Abstract:** Anti vascular endothelial growth factor (anti VEGF) therapy as a biological therapy has been introduced in the treatment of retinal vascular and exudative diseases, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinal vein occlusion and myopic choroidal neovascularization. It involves repeated intravitreal injections of anti-VEGF agents which are administered as solutions to achieve and maintain effective concentrations in the retina and choroid. The aim of the study is to determine the efficacy of *Brolucizumab* as an anti-VEGF agent and therapy in patients with wet macular degeneration, the duration of the drug's action, the frequency of injection and the length of the therapy in addition to stopping the progression of the disease. The study has a retrospective-prospective character and includes about 150 patients with wet macular degeneration who were treated and treated at the Italian Eye Hospital in Pristina, Republic of Kosovo. Results: Before application of *Brolucizumab*, the visual acuity of this group of patients ranged from 0.1 to 0.4. The majority of patients had a visual acuity of 0.1 - 130 (86.67%). Only 2 (1.33%) patients had a visual acuity of 0.4 before the treatment. After prescribing the first injection, the visual acuity ranged from 0.1 to 0.6; 97(64.67%) patients had a visual acuity of 0.1, the maximum visual acuity of 0.6 was registered in 3(2%) patients; 25(16.67%) patients had visual acuity 0.3, 21(14%) patients had visual acuity 0.2. After prescribing the second injection, visual acuity ranged from 0.1 to 0.7; 67(44.67%) patients had visual acuity 0.1, followed by individually equal number and percentage of patients with visual acuity 0.2 and 0.4 – 28(18.67%). The maximum visual acuity of 0.7 was registered in 1(0.67%) patients. After the third injection of anti-VEGF, the most frequently recorded visual acuity was 0.1, 0.2 and 0.4, obtained in 40(26.67%), 35(23.33%) and 33(22%) patients, respectively; visual acuity of 0.5 and 0.6 had a similar number, i.e. percentage of patients – 11 (7.33%) and 10 (6.67%) patients. After the third injection, a maximum visual acuity of 0.8 was achieved in 2 (1.33%) patients. After prescribing the last fourth injection, the visual acuity ranged from 0.1 to 0.8; patients after the completed treatment mostly had visual acuity 0.4, - 35(23.33%), followed by visual acuity of 0.2 – 34(22.67%) patients; visual acuity of 0.3 and 0.5 had an individually identical proportion of patients – 22(14.67%); 17(11.33%) patients had a visual acuity of 0.1, while the maximum visual acuity of 0.8 was registered in 2(1.33%) patients. Conclusion: Anti-VEGF therapy in the form of injections placed directly into the eye stops the growth of abnormal blood vessels and reduces the leakage of fluid into the surrounding tissues. In this way, swelling of the retina is reduced and vision is improved.

**Keywords:** Anti-VEGF therapy, age-related macular degeneration, *Brolucizumab*

## НОВА ПЕРСПЕКТИВА НА БИОЛОШКАТА ТЕРАПИЈА ВО ТРЕТМАНОТ НА МАКУЛАРНА ДЕГЕНЕРАЦИЈА ПОВРЗАНА СО ВОЗРАСТА

**Хајдари Арсим**

Факултет за мед. науки, Универзитет “ГоцеДелчев”-Штип,, Р. Северна Македонија

[arsim.31188@student.ugd.edu.mk](mailto:arsim.31188@student.ugd.edu.mk)

**Величкова Невенка**

Факултет за медицински науки, Универзитет “ГоцеДелчев”- Штип, Р. Северна Македонија

[nevenkavelickova@ugd.edu.mk](mailto:nevenkavelickova@ugd.edu.mk)

**Резиме:** Анти-VEGF (*anti vascular endothelial growth factor* - anti VEGF) терапијата како биолошка терапија е воведена во третманот на лекување на васкуларни и ексудативни заболувања на мрежницата, макуларна дегенерација поврзана со возраста, дијабетична ретинопатија, оклузија на ретинална вена и миоична хориоидална неоваскуларизација. Истата вклучува повторени интравитреални инјекции на анти-VEGF агенси за постигнување и одржување на ефективни концентрации во мрежницата и хориоидеата, кои се

администрираат како раствори. Цел на трудот е да се утврди ефикасноста на *Brolucizumab* како анти-VEGF агенс и терапија кај пациенти со влажна макуларна дегенерација, времетраењето на дејството на лекот, фреквенцијата на инјектирање и должината на терапијата во прилог на запирање на прогресијата на болеста. Студијата има ретроспективно-проспективен карактер и во истата се вклучени околу 150 пациенти со влажна макуларна дегенерација поврзана со возраста (*age-related macular degeneration* -AMD кои се лекувани и третираани во Италијанската очна болница во Приштина, Р.Косово. Пред почеток на давање на (*Brolucizumab*), видната острина на оваа група пациенти се движеше во ранг од 0.1 до 0.4. Видна острина од 0.1 имаа мнозинството на пациенти – 130(86.67%). Само 2(1.33%) пациенти пред третманот имаа видна острина 0.4. По ординирање на првата инекција видната острина се движеше во ранг од 0.1 до 0.6; 97(64.67%) пациенти имаа видна острина 0.1, максималната видна острина од 0.6 беше регистрирана кај 3(2%) пациенти; 25(16.67%) пациенти имаа видна острина 0.3, 21(14%) пациенти имаа видна острина острина 0.2. По ординирање на втората инекција, видната острина се движеше во ранг од 0.1 до 0.7; 67(44.67%) пациенти имаа видна острина 0.1, следено со поединечно подеднаков број и процент на пациенти со видна острина 0.2 и 0.4 – 28(18.67%). Максималната видна острина од 0.7 беше регистрирана кај 1(0.67%) пациенти. По третата инекција на анти-VEGF, најчесто регистрирана видна острина беше 0.1, 0.2 и 0.4, добиена кај 40(26.67%), 35(23.33%) и 33(22%) пациенти, соодветно; видна острина од 0.5 и 0.6 имаа сличен број, односно процент на пациенти – 11(7.33%) и 10(6.67%) пациенти. По третата инекција беше постигната максимална видна острина од 0.8, кај 2(1.33%) пациенти. По ординирање на последната четврта инјекција видната острина се движеше во ранг од 0.1 до 0.8; пациентите по завршениот третман најчесто имаа видна острина 0.4, - 35(23.33%), следено со видна острина од 0.2 – 34(22.67%) пациенти; видна острина од 0.3 и 0.5 имаа поединечно идентичен дел од пациентите – 22(14.67%);17(11.33%) пациенти имаа видна острина од 0.1, додека максималната видна острина од 0.8 беше регистрирана кај 2(1.33%) пациенти. Заклучок: Анти-VEGF терапијата во форма на инјекции кои се ставаат директно во окоото го сопираат растот на абнормалните крвни садови и го намалуваат пропуштањето на течност во околните ткива. На тој начин се намалува отокот на ретината и се подобрува видната острина.

**Клучни зборови:** Анти-VEGF терапијата, макуларна дегенерација поврзана со возраста, *Brolucizumab*

## 1. ВОВЕД

Макуларната дегенерација поврзана со возраста (*age-related macular degeneration* -AMD) е водечка причина за губење на видот во развиените земји со стапки на преваленца кои се движат од 5-40% (Schuster et al.2019; Li et al.2019; Colijn.et al. 2019). Во 2020 година, околу 200 милиони луѓе се заболени од AMD, а проекциите се скоро 300 милиони во 2040 година ширум светот (Wong et al., 2019). AMD е најчеста причина за неповратно губење на видот кај лицата постари од 65 години во голем број на земји. Во 2020 година, околу 200 милиони луѓе се погодени од AMD ширум светот. Оваа болест претставува приближно 9% од сите случаи на слепило. Уште поважно, преваленцата на AMD значително се зголемува во последниве години. Во Германија (Mauschitz et al.2019; Brandl et al., 2019) бројот на лица со (најчесто асимптоматски) рана AMD се зголемува од 5,7 милиони во 2002 година на околу 7 милиони во 2017 година - зголемување од околу 23% за 15 години Подоцнежните фази на AMD, кои често се многу симптоматски и се закануваат да го нарушат видот трајно, стануваат почести во истиот период (од 360 000 до 490 000, пораст од околу 36%). Се проценува дека половина од сите случаи на слепило и висок степен на оштетување на видот токму во Германија се должат на доцниот стадиум на AMD. Кај пациенти со подоцнежен стадиум на AMD, неоваскуларната AMD е 1,4 пати почеста од географската атрофија (последна фаза на сува напредната AMD). Зголемените бројки за преваленцата може да се должат не само на стареењето на населението, туку и на раната дијагностика. Во секој случај, силниот ефект на демографскиот тренд врз преваленцата на AMD може да се забележи во порастот на возраста на пациентите (прилагодена преваленца на болеста од 24% кај лицата на возраст од 65 до 74 на повеќе од 44% кај лицата на возраст од 70 до 95 години (Keenan et al., 2021; Thomas et al., 2021). Патофизиологијата на AMD вклучува механизми на воспаление кои влијаат на мрежницата заедно со оксидативен стрес. Болеста е широко класифицирана како сува AMD и влажна AMD. Сувата AMD може да напредува во влажна AMD (неоваскуларна AMD) по прогресијата на нови крвни садови во мрежницата и субретиналниот простор. Последователно, овие садови предизвикуваат крварење, истекување и задржување на течности, нарушување на видот и губење на централниот вид по прогресијата (Lisborg et al., 2022). Постојат различни модалитети на третман, но, интравитреалните биолошки препарати (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт и *Brolucizumab* како BEOVU) се стандарден третман. Анти-VEGF терапијата е воведена во третманот на лекување на васкуларни и ексудативни заболувања на мрежницата, макуларна дегенерација поврзана со возраста, дијабетична ретинопатија, оклузија на ретинална вена и миопична хороидална неоваскуларизација. Во моментов, биолошката терапија со лекови за третман на

окуларна ангиогенеза се заснова на администрација на анти-VEGF агенси интравитреално. Молекулите одобрени за оваа намена за окуларна употреба вклучуваат пегаптаниб, ранибизумаб и афлиберцепт, додека бевацизумаб поретко се користи во клиничката пракса. Распоредната доза вклучува повторени интравитреални инјекции на анти-VEGF агенси за постигнување и одржување на ефективни концентрации во мрежницата и хориоидеата, кои се администрираат како раствори. Во последната деценија се појавува голем интерес и развој на биолошки терапии за третман на воспалителни болести. Голем дел од напорите и пропорционално мнозинство од одобрените на FDA (*Food and Drug Administration*) се насочени кон развивање подобри третмани на вообичаени воспалителни болести како што е ревматоидниот артритис. Во последно време употребата на биолошки препарати во лекувањето на голем број на автоимунни болести, вклучително и окуларни болести, добива се поголема популарност и примена поради нејзината ефикасност (Stein et al., 2019).

## 2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

Главна цел на истражувањето: да се утврди ефикасноста на *Brolucizumab* како анти-VEGF агенс и терапија кај пациенти со макуларна дегенерација поврзана со возраста, времетраењето на дејството на лекот, фреквенцијата на инјектирање и должината на терапијата во прилог на подобрување на видот и запирање на прогресијата на болеста.

## 3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Студијата има ретроспективно-проспективен карактер и во истата се вклучени околу 150 пациенти со влажна макуларна дегенерација кои се лекувани и третирани во Италијанската очна болница во Приштина, Р.Косово. Во студијата е користена оптичка кохерентна томографија или ОСТ (*Optical Coherence Tomography*) кој претставува неинвазивна метода која користи светлосни бранови и прави пресек на сите слоеви на ретината. Од вкупно 150 испитаници, пациенти со влажна AMD, 93(62%) беа од машки пол и 57(38%) од женски пол. (табела 1). Пациентите беа на возраст од 43 до 88 години, и со просечна возраст од  $64.8 \pm 8.4$  години; 82(54.67%) пациенти беа на возраст од 65 години или помлади. Подеднаков број на пациенти беа лекувани на десно и лево око – 73(48.67%), кај 4(2.67%) пациенти болеста беше локализирана на двете очи. Од нив 94 или 62.67% беа пушачи, позитивна историја за висок притисок имаа 89(59.33%), за хиперхолестеролемија 95(63.33%)(табела 1).

**Табела 1. Карактеристики на пациентите**

варијабла	
<b>Пол n (%)</b>	
машки	93 (62)
женски	57 (38)
<b>Возраст/години</b> mean $\pm$ SD( min- max)	64.8 $\pm$ 8.4(43 – 88)
<b>Возрасни групи n (%)</b>	
$\leq$ 65	82 (54.67)
$>$ 65	68 (45.33)
<b>Око n (%)</b>	
десно	73 (48.67)
лево	73 (48.67)
двете	4 (2.67)
<b>Пушачи n (%)</b>	94 (62.67)
<b>НТА n (%)</b>	89 (59.33)
<b>Хиперхолестеролемија n (%)</b>	95 63.33)

## 2. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

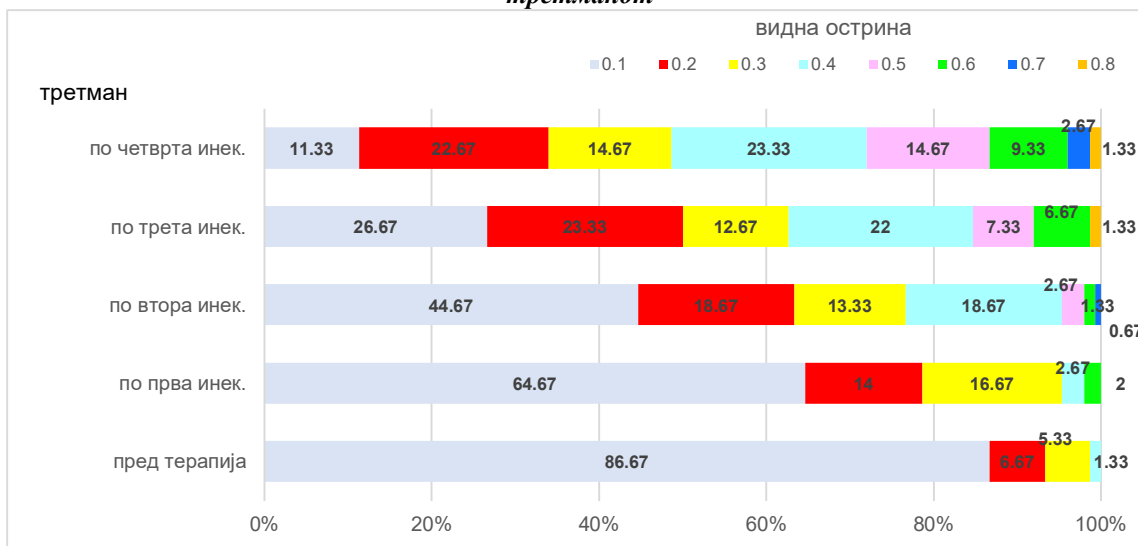
Во табела 2 прикажана е дистрибуција на пациентите во однос на резултатите за видната острина одредена според *Snellen* во текот на третманот со анти-VEGF терапијата. Пред почеток на давање на биолошката терапија (*Brolucizumab*), видната острина на оваа група пациенти се движеше во ранг од 0.1 до 0.4. Видна острина од 0.1 имаа мнозинството на пациенти – 130(86.67%). Само 2(1.33%) пациенти пред третманот имаа видна острина 0.4.(табела 2, слика 1). По ординирање на првата инекција видната острина се движеше во

ранг од 0.1 до 0.6; 97(64.67%) пациенти имаа видна острина 0.1, максималната видна острина од 0.6 беше регистрирана кај 3(2%) пациенти; 25(16.67%) пациенти имаа видна острина 0.3, 21(14%) пациенти имаа видна острина 0.2.(табела 2, слика 1) По ординирање на втората инекција, видната острина се движеше во ранг од 0.1 до 0.7; 67(44.67%) пациенти имаа видна острина 0.1, следено со поединечно подеднаков број и процент на пациенти со видна острина 0.2 и 0.4 – 28(18.67%). Максималната видна острина од 0.7 беше регистрирана кај 1(0.67%) пациенти.(табела 2, слика 1) По третата инекција на анти-VEGF, најчесто регистрирана видна острина беше 0.1, 0.2 и 0.4, добиена кај 40(26.67%), 35(23.33%) и 33(22%) пациенти, соодветно; видна острина од 0.5 и 0.6 имаа сличен број, односно процент на пациенти – 11(7.33%) и 10(6.67%) пациенти, соодветно;по третата инекција беше постигната максимална видна острина од 0.8, кај 2(1.33%) пациенти.(табела 2, слика 1). По ординирање на последната четврта инекција видната острина се движеше во ранг од 0.1 до 0.8; пациентите по завршениот третман најчесто имаа видна острина 0.4, - 35(23.33%), следено со видна острина од 0.2 – 34(22.67%) пациенти; видна острина од 0.3 и 0.5 имаа поединечно идентичен дел од пациентите – 22(14.67%);17(11.33%) пациенти имаа видна острина од 0.1, додека максималната видна острина од 0.8 беше регистрирана кај 2(1.33%) пациенти. (табела 2, слика 1)

Табела 2. Видна острина во тек на третманот

V/A Видна острина	Третман				
	пред терапија n (%)	по прва инекција n (%)	по втора инекција n (%)	по трета инекција n (%)	по четврта инекција n (%)
0.1	130 (86.67)	97 (64.67)	67 (44.67)	40 (26.67)	17 (11.33)
0.2	10 (6.67)	21 (14)	28 (18.67)	35 (23.33)	34 (22.67)
0.3	8 (5.33)	25 (16.67)	20 (13.33)	19 (12.67)	22 (14.67)
0.4	2 (1.33)	4 (2.67)	28 (18.67)	33 (22)	35 (23.33)
0.5			4 (2.67)	11 (7.33)	22 (14.67)
0.6		3 (2)	2 (1.33)	10 (6.67)	14 (9.33)
0.7			1 (0.67)		4 (2.67)
0.8				2 (1.33)	2 (1.33)

Слика 1. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на видната острина во тек на третманот



### 3. ЗАКЛУЧОК И ПРЕПОРАКИ

Голем број на клинички испитувања досега ја потврдуваат ефикасноста на *Brolucizumab* во лекувањето на AMD и во сите нив се потврдени супериорни визуелни придобивки на видната острина, што се потврди и во нашата студија. Дополнително, *Brolucizumab* има подолг интервал на дозирање, што овозможува поретки инјекции, со што може да го намали товарот на пациентите и давателите на здравствени услуги. Анти-VEGF

терапијата во форма на инјекции кои се ставаат директно во окоото го сопираат растот на абнормалните крвни садови и го намалуваат пропуштањето на течност во околните ткива. На тој начин се намалува отокот на ретината и се подобрува видот. Анти-VEGF третманот, за жал, не секогаш успева да ги уништи сите нови абнормални крвни садови. Од овие причини, многу е важна раната дијагностика, третманот и лекувањето на болеста. Третманот на ексудативната напредна форма со VEGF инхибитори бара блиска соработка на пациентот, офталмологот и лекарот од примарната здравствена заштита. Во италијанската очна болница во Приштина, за прв пат во Косово се користи апликација на *Brolucizumab* како антиVEGF терапија од последната генерација како биолошки агенс за лекување на AMD.

#### РЕФЕРЕНЦИ

- Brandl C, Breinlich V, Stark KJ, et al. (2019). Features of age-related macular degeneration in the general adults and their dependency on age, sex, and smoking: results from the German KORA Study. PLoS ONE.11 e0167181. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Brandl C, Zimmermann ME, Günther F, et al. (2019). On the impact of different approaches to classify age-related macular degeneration: results from the German AugUR study. Sci Rep.8 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, et al. (2019). Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: The past and the future. Ophthalmology. 2017;124:1753–1763. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Keenan TDL, Cukras CA & Chew EY. (2021). Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology and Clinical Aspects. Adv Exp Med Biol.;1256:1-31. doi: 10.1007/978-3-030-66014-7\_1. PMID: 33847996.
- Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschwitz MM, Holz FG, Finger RP. (2019). Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol. bjoophthalmol-2019-314422. [PubMed] [Google Scholar]
- Liisborg C. (2022). Age-related macular degeneration and myeloproliferative neoplasms - A common pathway. Acta Ophthalmol. 2022 Oct;100 Suppl 271(Suppl 271):3-35. doi: 10.1111/aos.15247. PMID: 36200281; PMCID: PMC9828081
- Mauschwitz MM, Li JQ, Larsen PP, et al. (2019). Epidemiology of severe visual impairment and blindness of old people in Germany. Ophthalmologie;116:201–212. [PubMed] [Google Scholar]
- Schuster AK, Wolfram C, Pfeiffer N, Finger RP. (2019). where do we stand?: an analysis of the treatment situation in Germany. Ophthalmologie. 2019;116:829–837. [PubMed] [Google Scholar]
- Stein, P. et al. (2019, September). Retrieved from [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)
- Thomas CJ, Mirza RG & Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. Med Clin North Am. (2021) May;105(3):473-491. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33926642
- Wong WL, Su X, Li X, et al. (2019). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health 2:e106–e116. [PubMed] [Google Scholar]