

Intraokulare Pharmakokinetik von Aflibercept und VEGF-A

N. Celik¹, A. Scheuerle¹, G. U. Auffarth¹, J. Kopitz², S. Dithmar^{1,3}

¹Universitäts-Augenklinik Heidelberg, ²Pathologisches Institut Heidelberg
³Augenklinik des Klinikums Wiesbaden, Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden

Hintergrund

Seit November 2012 ist Aflibercept (Eylea®) zur Therapie der nAMD zugelassen. Im Vergleich zu anderen VEGF-Hemmern verspricht es eine höhere Bindungsaffinität. Allerdings liegen keine Studien vor bezüglich der humanen intraokularen Aflibercept-Konzentration (AFB) und Pharmakokinetik (Stand: Medline 09/2014). Auch über den intraokularen Einfluss von Aflibercept auf VEGF beim Menschen ist bisher wenig bekannt. Die Therapierichtlinien basieren daher auf theoretischen Annahmen.^{1,2}

Methodik

Es wurden 35 Vorderkammerproben von 7 Patienten mit einer aktiven nAMD analysiert (Ein- und Ausschlusskriterien s. Tab.1). Die Behandlung erfolgte nach der Standardapplikation mit 3 monatlichen Eylea®-IVOM, gefolgt von weiteren IVOM alle 2 Monate. Über einen Therapiezeitraum von 6 Monaten wurden von jedem Patienten unmittelbar vor jeder IVOM Vorderkammerproben entnommen und sofort bei -80° C eingefroren. Mittels ELISA-Technik wurden freies VEGF-A und freies AFB quantifiziert. Für die Detektion von AFB entwickelten wir einen eigenen ELISA (Abb.1). Mittels IOL-Master wurde die Achsenlänge des Bulbus gemessen, um daraus das Gesamtvolumen des Auges und die dazugehörige volumenkorrigierte Initialkonzentration von AFB zu berechnen.

Ergebnisse

Die folgenden Übersichten fassen die Patientencharakteristika und die Messergebnisse aus dem ELISA von 35 Vorderkammerproben zusammen. In der rechten Spalte sind die Mittelwerte und die Standardabweichung angegeben. Der Konzentrationsabfall von VEGF-A nach der ersten IVOM war statistisch signifikant (Wilcoxon-Test, p=0,018). In Abb. 2 werden die Konzentrationsmessungen für AFB und VEGF-A schematisch dargestellt.

Probandenzahl	7
Mittleres Alter	77.4 ± 6.7 Jahre
Geschlecht	2 Männer, 5 Frauen
Linsenstatus	4 phak, 3 pseudophak
Mittleres Augenvolumen	(6.7 ± 1.1) ml
Konzentration von freiem VEGF-A bei Baseline	(190.7 ± 26.9) pg/ml
Konzentration von freiem VEGF-A nach monatlichen IVOMs	(92.6 ± 10.2) pg/ml
Konzentration von freiem VEGF-A nach 2-monatlichen IVOMs	(89.1 ± 12.2) pg/ml
Theoretisch errechnete Initialkonzentration von AFB	(305.4 ± 43.8) µg/ml
Konzentration von freiem AFB nach monatlichen IVOMs	(0.8 ± 0.5) µg/ml
Konzentration von freiem AFB nach 2-monatlichen IVOMs	(0.8 ± 0.2) µg/ml

Schlussfolgerung

- Erstmalig wurde die intraokulare Konzentration von AFB in Korrelation mit VEGF-A gemessen.
- Die AFB-Dosierung führt dazu, dass sowohl während der Upload-Phase wie auch bei den anschließenden 2-Monats-IVOMs stets freies und somit potentiell bindungsfähiges AFB intraokular vorhanden ist, dessen Konzentrationsniveau nur geringfügig schwankt.
- Freies VEGF-A wird bereits nach einer IVOM signifikant supprimiert ohne signifikante Konzentrationsänderungen im Therapieverlauf.
- Aufgrund der Daten erscheint die Notwendigkeit einer Upload-Phase fraglich.
- Eine Ausweitung der Injektionsabstände über die bisher üblichen 2-Monatsintervalle hinaus scheint möglich.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Aktive nAMD	IVOM innerhalb 2 Monate vor Studienbeginn
erstmalige IVOM mit Aflibercept	Katarakt-OP 6 Monate vor Studienbeginn
	Vorausgegangene Vitrektomie
	Diverse Netzhauterkrankungen

Tab. 1. Ein – und Ausschlusskriterien

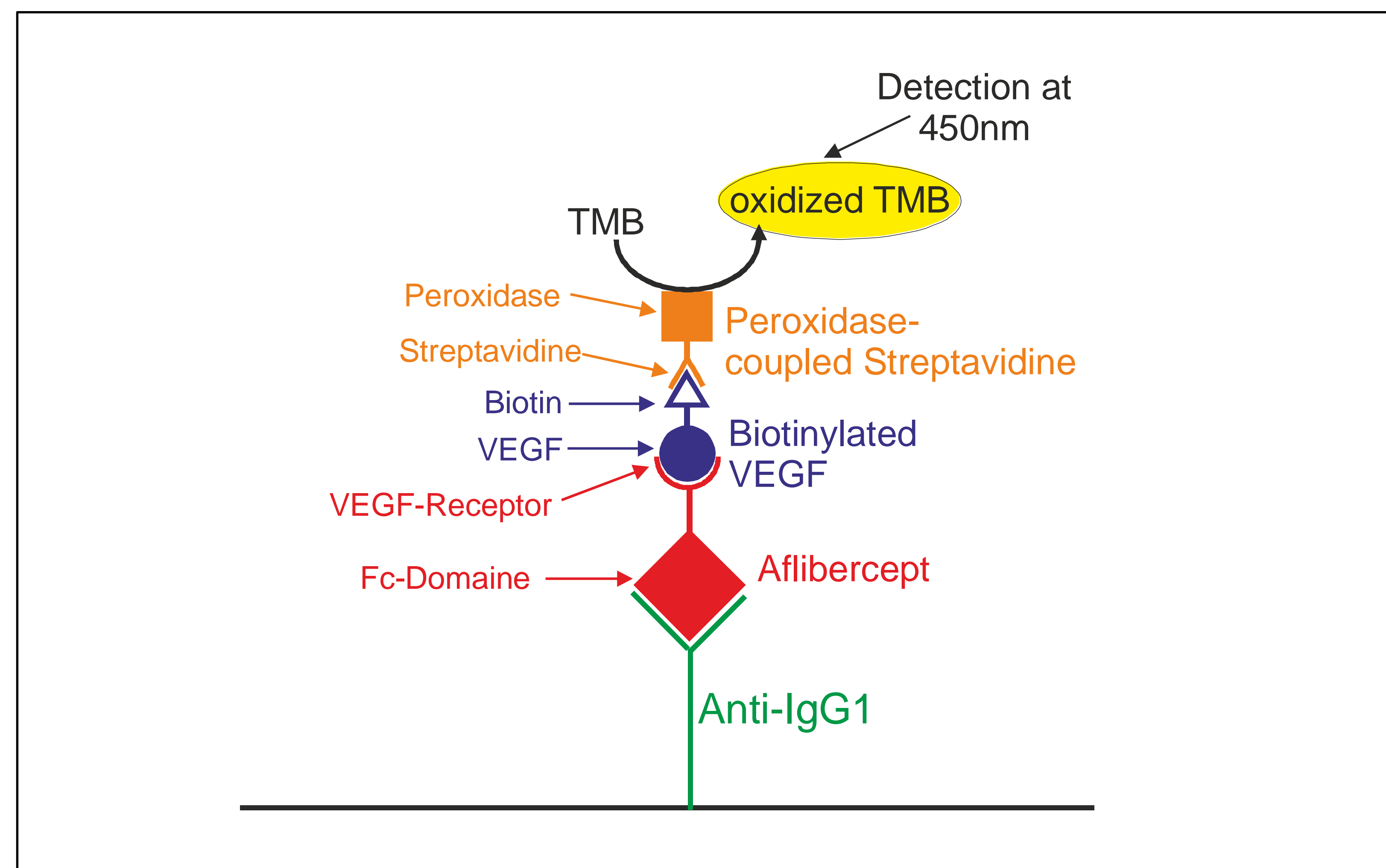


Abb. 1. Prinzip der ELISA-Technik für Aflibercept. Aflibercept wird durch den coat-IgG-Antikörper an der ELISA-Platte gebunden. Nach Zugabe von biotinyliertem VEGF entsteht ein Komplex, das der Aflibercept-Menge entspricht. Dieser Komplex wird mittels Alkaline Peroxidase-gekoppeltem Streptavidine quantifiziert. Nach Oxidation des dazugegebenem TMB (=Tetramethylbenzidine) kommt es zu einer Blaufärbung, die proportional zur Menge des Analysats ist. Die Absorption wird bei 450 nm gemessen.

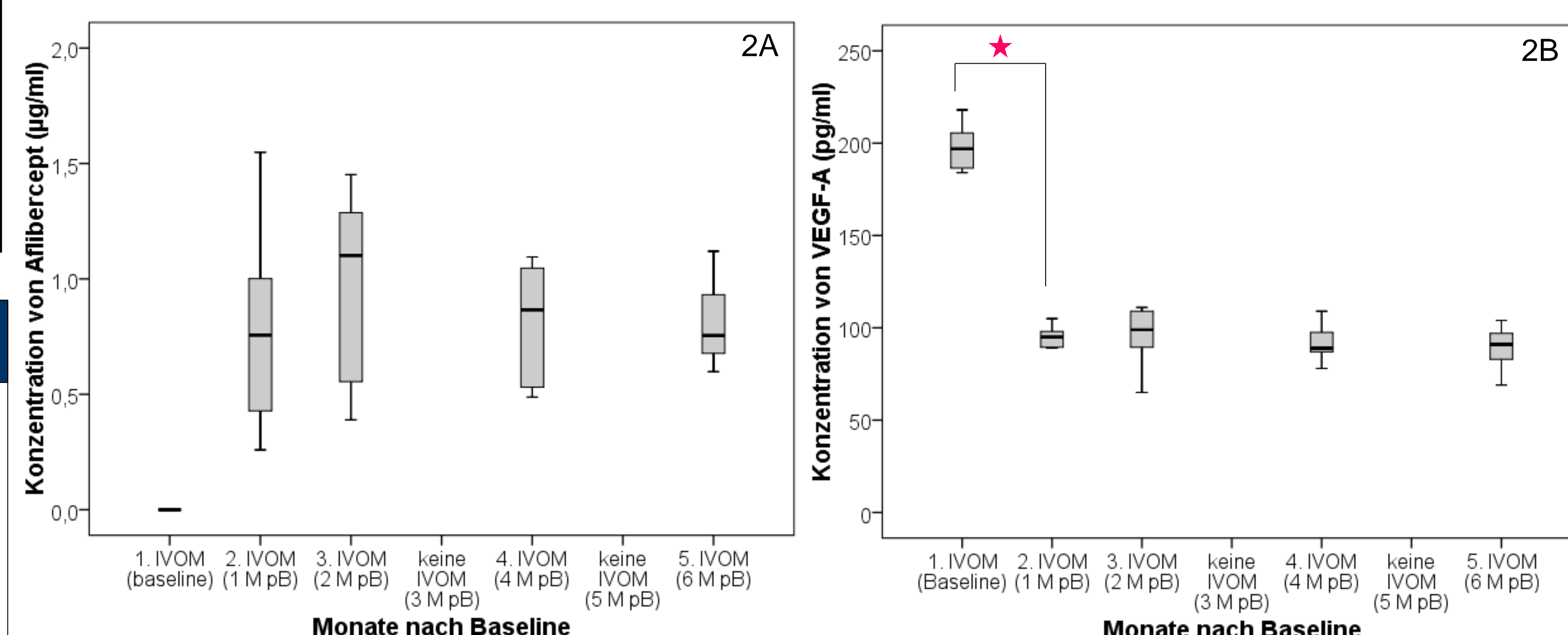


Abb. 2. Konzentrationen von freiem Aflibercept und freiem VEGF-A in 35 Vorderkammerproben bei Patienten mit nAMD.

A. Von der theoretisch-kalkulierten intraokularen Aflibercept-Anfangsdosis von 305,4 µg/ml konnte nach einem Monat noch 0,8 µg/ml freies Aflibercept nachgewiesen werden. Dieses Konzentrationsniveau blieb nach monatlichen und nach zweimonatlichen IVOMs mit kleinen intra- und interindividuellen Schwankungen erhalten.

B. Die initiale VEGF-A-Konzentration von 190,7 pg/ml sank statistisch signifikant nach der ersten IVOM auf 92,6 pg/ml (Wilcoxon-Test, *p=0,018) und blieb im Therapieverlauf mit monatlichen – und zweimonatlichen IVOMs stabil.

M = Monate. pB = post-Baseline.

Literatur

1. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug. The British journal of ophthalmology. 2012;96:1157-8
2. Christoforidis JB, Williams MM, Kothandaraman S, et al. Pharmacokinetic properties of intravitreal I-124-aflibercept in a rabbit model using PET/CT. Current eye research. 2012;37:1171-4