

Oroande användning av anti-VEGF-terapi hos prematurfödda

■ Runt om i världen har injektion i glaskroppen av VEGF-antikroppen (vaskulär endotelial tillväxtfaktor) bevacizumab (Avastin) börjat användas då prematuritetsretinopati hotar synen.

Detta läkemedel, som är godkänt för olika cancerformer, motverkar patologisk angiogenes och kan därigenom förhindra näthinneavlossning och blindhet vid prematuritetsretinopati.

Entusiasmen för behandlingsformen är stor trots att inga studier gjorts avseende dosering, farmakokinetik eller påverkan på omogna individer. Man har nöjt sig med att konstatera att bevacizumab är en stor molekyl och därför inte lämnar ögat annat än i mycket små koncentrationer [1].

Tidigare försök på apor har dock visat att bevacizumab passerar igenom intakt näthinna [2] och finns kvar i blodbanan i minst två månader [3]. Nyligen har man rapporterat att även prematurfödda barn har mätbara serumkoncentrationer av bevacizumab under minst två veckor efter intravitreal injektion och att dessa är associerade med en reduktion av serum-VEGF (Figur 1) [4].

Vad kan då detta betyda för det prematurfödda barnets utveckling?

Hela barndomen, särskilt den tidiga, karakteriseras av känsliga perioder då yttre påverkan kan leda till bestående effekter. Ett exempel är de missbildade armar och ben som blev resultatet av att en annan antiangiogen substans, talidomid (Neurosedyn), administrerades under viss tid i tidig graviditet.

VEGF är essentiell för både normal och patologisk angio-

genes, och våra farhågor gäller huruvida angiogenesen och utvecklingen av andra organ än ögat kan påverkas av VEGF-blockad under den aktuella utvecklingsfasen.

Prematuritetsretinopati debuterar från ungefär 31 veckors postmenstruella ålder, och behandling brukar bli aktuell vid omkring 36 veckors ålder, alltså någon månad före fullgången tid. Under denna tid pågår intensiv VEGF-beroende utveckling av vitala organ som hjärna, lungor och njurar.

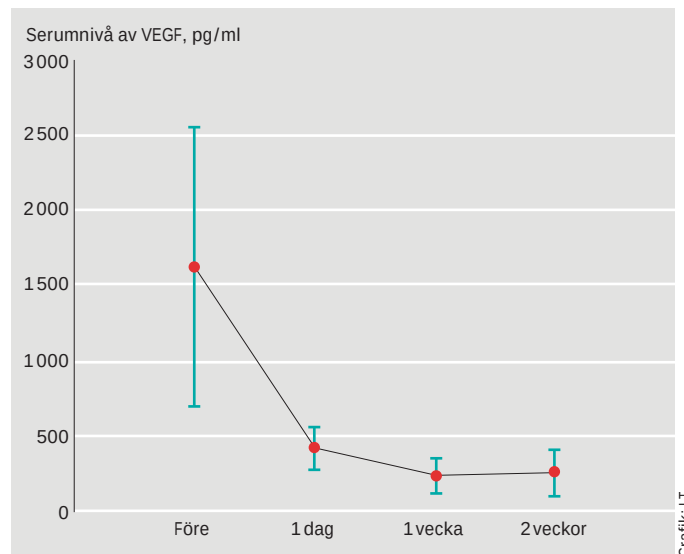
Alveolariseringen i lungorna börjar normalt under sista månaden före födelsen och pågår sedan i ett par år. Bronkopulmonell dysplasi som drabbar prematurfödda barn karakteriseras av onormal tillväxt av blodkärl och alveoler i lungan.

I djurförsök har man visat att VEGF reglerar lungmognad och stimulerar produktionen av surfaktant [5].

I njuren krävs exakt reglering av VEGF både för etablering och för fortsatt funktion av den glomerulära filtrationsbarriären, och man har varnat för njurpåverkan vid manipulering av VEGF-nivåerna [6].

I hjärnan uttrycks VEGF på olika likalisationer under olika perioder. Från 36 veckors postmenstruella ålder och framåt har man funnit stark VEGF-immunreaktivitet bland annat i lager III, V och VI i frontalkortex och i lager IV till VI i temporalkortex. Under hjärnans utveckling har VEGF flera olika funktioner förutom dess effekt på endotelcellsöverlevnad, proliferation och migration.

I neuronal vävnad har man sett en neurotrop och neuroprotektiv effekt, och VEGF har troligen också betydelse



Figur 1. Vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF) i serum hos barn med prematuritetsretinopati som fick totalt 0,5 mg bevacizumab intravitreal. Abskissan representerar tiden före och efter injektion. Ordinate representerar serumnivån av VEGF [4]. (Publiceras med tillstånd från Elsevier.)

för migration, differentiering, synaptogenes och myelinisering [7].

Många av de läkemedel som ges till barn i dag är ofullständigt testade vad gäller dosering, effekt och säkerhet. Sedan 2006 finns en EU-lagstiftning som ställer nya krav på de nationella myndigheterna att arbeta för effektiv och säker läkemedelsanvändning för barn. Samtidigt ökar användningen av anti-VEGF-terapi till omogna barn, trots att studier avseende säkerhet, lämplig dos eller farmakokinetik saknas. Man ger vanligen halv vetendos (0,625

mg/öga) trots att en hundra del av den dosen haft effekt vid diabetesretinopati hos vuxna! Mycket för tidig födelse innebär i sig reducerad funktion i olika organsystem. Vi är oroliga för att anti-VEGF-terapi minskar dessa barns reserver ytterligare.

Anna-Lena Hård
med dr, överläkare

Ann Hellström
professor, överläkare; båda vid ögonmottagningen, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
annalena.hard@oft.gu.se

REFERENSER

1. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-15.
2. Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima C, et al. Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. E-pub 17 sep 2011.
3. Compernelle V, Brusselmans K, Acker T, Hoet P, Tjwa M, Beck H, et al. Loss of HIF-2alpha and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med*. 2002;8(7):702-10.
4. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003;111(5):707-16.
5. Sentilhes L, Michel C, Lecourtis M, Catteau J, Bourgeois P, Laudonbach V, et al. Vascular endothelial growth factor and its high-affinity receptor (VEGFR-2) are highly expressed in the human forebrain and cerebellum during development. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(2):111-28.

Läs mer Fullständig referenslista Lakartidningen.se