

Sledování efektu léčby brolucizumabem u vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace

Ondřej Polách¹, MUDr. Michal Hrevuš, FEBO^{1, 2}

¹ Lékařská fakulta Univerzity Palackého

² Oční klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Úvod

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je vedoucí příčinou centrální slepoty ve vyspělých zemích. Nemoc se vyskytuje ve dvou formách - suché a vlhké. Vlhká forma se vyskytuje přibližně v 10%, je však mnohem závažnější (Heissigerová, 2018). Její hlavní léčebnou strategií je intravitální aplikace protilátek proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (anti-VEGF). V ČR jsou schváleny tři tyto přípravky - nejnovějším z nich je brolucizumab.

Cíle

Cíle této práce jsou následující:

- Zjistit, zda ve sledovaném souboru pacientů, u nichž je aplikováno léčivo brolucizumab, existuje vztah mezi centrální retinální tloušťkou (CRT) a visem dle ETDRS optotypu.
- Zjistit, zda vývoj měření ETDRS a CRT závisí na uplynulém čase a dávkách léčiva brolucizumab a zda existuje rozdíl v tomto vztahu mezi skupinou pacientů dosud neléčených anti-VEFG (naivní) a již léčených jiným anti-VEGF léčivem (switch).

Metodika

Dataset použitý v této práci jsme získali sběrem dat ze zdravotnické dokumentace pacientů a z jednotlivých měření na optické koherentní tomografii (OCT). Zahrnuje informace od 127 pacientů s daty zavedení mezi 15. prosincem 2020 a 30. srpem 2021. Věk pacientů se pohybuje mezi 43 a 93 lety. 72% pacientů je naivních - zbylých 28% je switch - přešli na brolucizumab z jiného přípravku.

Pro vyhodnocení cíle práce používáme standardní metody medicínské statistiky, jako jsou lineární a panelové regrese za použití modelů s pevnými a smíšenými efekty.

Výsledky

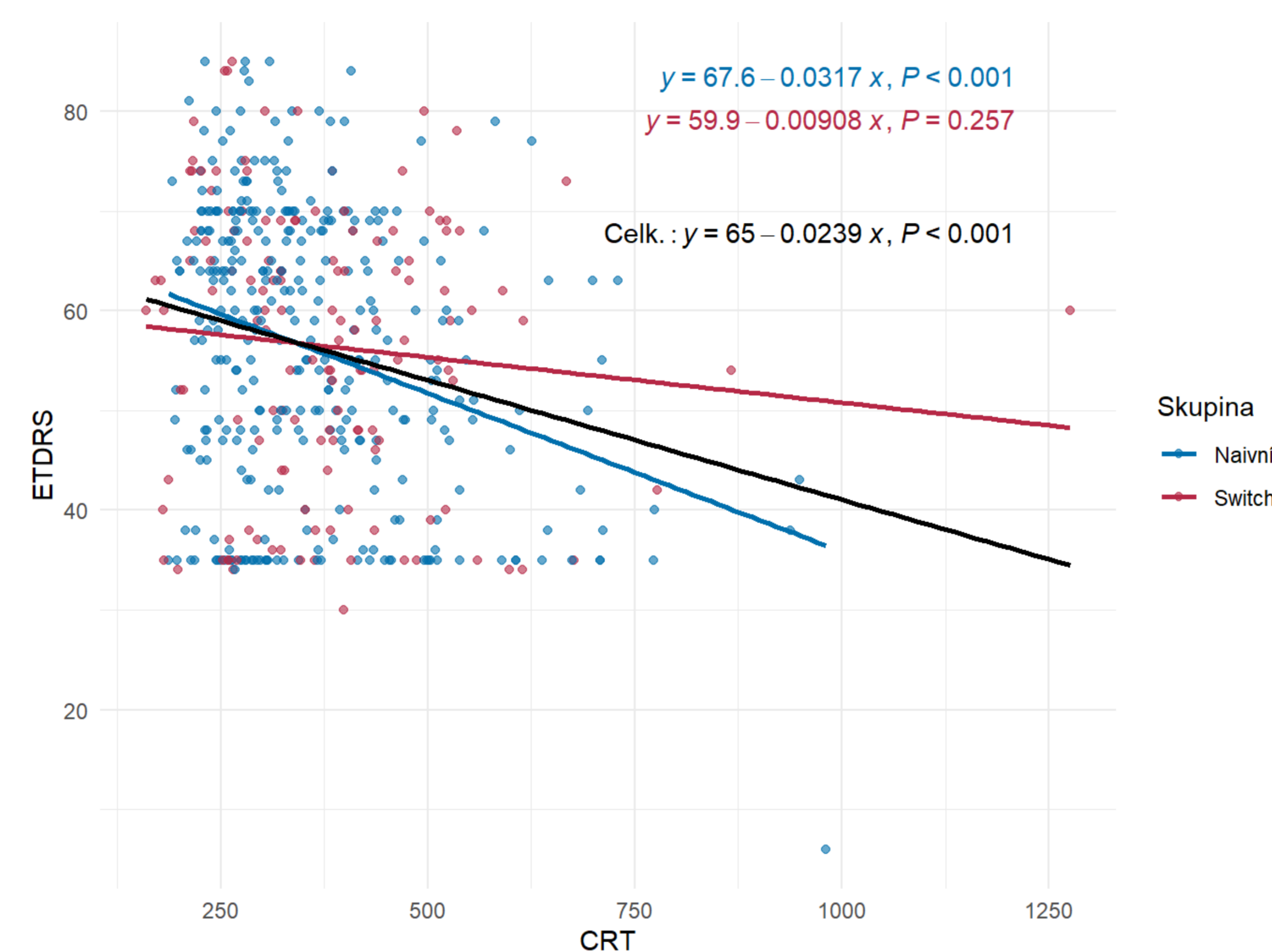
Cíl 1

První otázka naší práce - zjistit, zda v rámci naší skupiny pacientů existuje vztah mezi hodnotami CRT a ETDRS - má celkově kladnou odpověď, jak jsme před startem výzkumu předpokládali;

Obrázek 1 ukazuje tento závěr za pomoci jednoduchých lineárních modelů ve formě

$$etdrs_i = \alpha + \beta \times crt_i + \epsilon_i$$

odhadnutých jednak na celém datasetu a pro každou skupinu zvlášť.



Obrázek 1: Vztah mezi ETDRS a CRT - jednoduché lineární modely.

Z jednoduchých lineárních modelů vyplývá, že v našem vzorku jako celku a v rámci naivní formy existuje statisticky významný vztah mezi ETDRS a CRT. Mezi pacienty, kteří na léčivo brolucizumab přešli z jiného preparátu, nicméně takový vztah nelze potvrdit. Tato tvrzení se v celkové rovině nezmění, ani pokud ze vzorku odstraníme modrou odlehlou hodnotu (~ [980, 6]) nebo provedeme-li její winsorizaci. Z teoretického hlediska by měl mezi oběma veličinami v každém případě existovat poměrně silný vztah - náš slabý výsledek pro switch pacienty si vysvětlujeme tím, že nekontrolujeme efekty žádných dalších proměnných. K napravení tohoto problému odhadujeme modely s pevnými efekty (ve smyslu (Wooldridge, 2005)) na úrovni pacientů s různými specifikacemi - Tabulka 1 porovnává tyto výsledky s jednoduchým lineárním modelem z Obrázku 1.

Z koeficientů modelu PE 1 vidíme, že zahrnutí pevných efektů na úrovni pacienta sníží v absolutní hodnotě velikost efektu CRT. Pořád ale pozorujeme statisticky významný vztah mezi ETDRS a CRT. Z koeficientu na interakční proměnné "CRT X (Skupina = Naivní)" u modelu PE 2, kterým testujeme, zda je vztah mezi CRT a ETDRS jiný pro naivní skupinu pacientů, vyplývá, že z našich

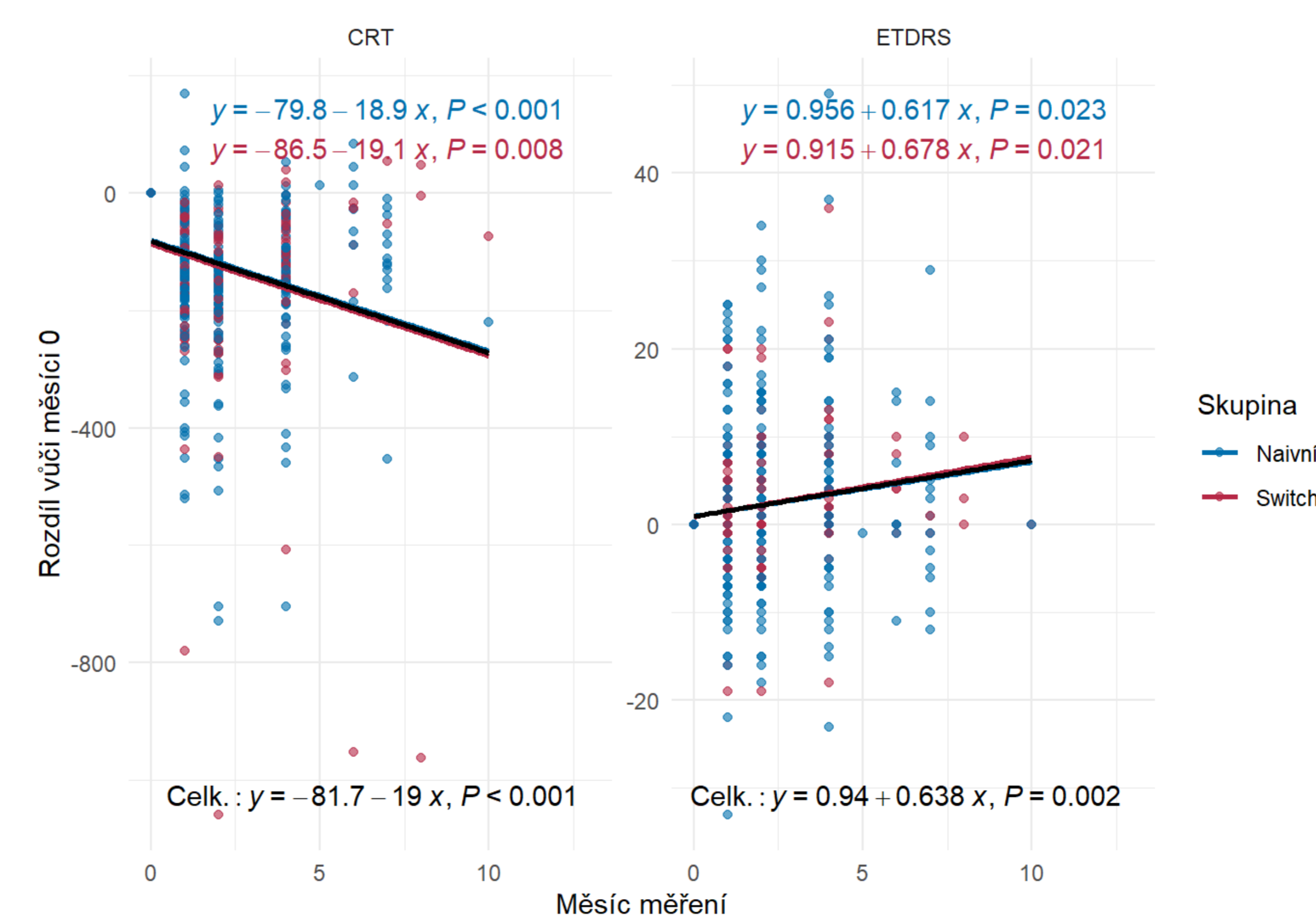
dat není takový rozdíl možné vyvodit - efekt není statisticky významný.

Tabulka 1: Jednoduchý lineární model a modely s pevnými efekty.

	Lineární	PE 1	PE 2
CRT	-0.024*** (0.005)	-0.017*** (0.004)	-0.011*** (0.003)
CRT X (Forma = Naivní)			-0.010 (0.006)
PE: Pacient		X	X
+ p < 0.1, * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001			

Cíl 2

V rámci druhého cíle této práce zjišťujeme, zda existuje významný rozdíl v reakci na léčivo brolucizumab mezi skupinou pacientů naivních a switch. Tuto reakci měříme sledováním vývoje hodnot CRT a ETDRS. Obrázek 2 ukazuje rozdíl mezi počátečními hodnotami obou veličin a jejich měřením po začátku léčby v závislosti na měsíci léčby. Pozorujeme, že vývoj obou hodnot má očekávaný směr - CRT se obecně mění směrem dolů, zatímco ETDRS směrem nahoru. Nezanedbatelný počet pacientů - především co se týče hodnoty ETDRS - ale pociťuje i zhoršení stavu. Z odhadnutých efektů také vyplývá, že vztah mezi měsícem léčby a oběma veličinami je mimořádně podobný mezi oběma skupinami léčby (naivní a switch).



Obrázek 2: Vztah mezi měsícem měření a změnou hodnot CRT a ETDRS.

Abychom korektně kontrolovali všechny proměnné, využijeme panelové struktury dat a odhadneme ještě dva lineární smíšené modely, jeden pro každou z veličin. Výsledky ukazuje Tabulka 2.

Závěr je obecně stejný - existuje vztah mezi dobou léčby a vývojem hodnot obou pozorovaných veličin. Ani z těchto výsledků nelze vyvodit, že by se tento vztah lišil v závislosti na formě léčby. V případě ETDRS pozorujeme nárůst síly efektu oproti jeho odhadu jednoduchým lineárním modelem.

Tabulka 2: Smíšené lineární modely.

	CRT	ETDRS
Měsíc měření	-19.204** (6.162)	0.860* (0.411)
(Skupina = Naivní)	-8.465 (23.483)	-1.208 (2.621)
Měsíc měření X (Skupina = Naivní)	-4.166 (7.364)	-0.022 (0.493)
+ p < 0.1, * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001		

Závěr

V rámci této práce jsme potvrdili, že existuje obecně přijímaný vztah mezi veličinami CRT a ETDRS, přičemž v našem vzorku pacientů nelze říci, že by se jeho síla lišila v závislosti na formě léčby (naivní a switch).

Dále jsme prokázali vztah mezi dobou od počátku léčby brolucizumabem a vývojem obou sledovaných veličin - hodnoty CRT mají tendenci klesající, zatímco hodnoty ETDRS tendenci stoupající. Na základě naší práce ale nelze s jistotou tvrdit, že brolucizumab tyto tendence způsobuje, neboť jsme neměli k dispozici vhodnou kontrolní skupinu.

Posledním zjištěním je, že síla těchto tendencí nezávisí na formě léčby - pokud se v jiné studii potvrdí pozitivní vliv brolucizumabu, není důvod předpokládat, že by lék fungoval méně úspěšně pro switch pacienty než pro pacienty naivní.

Reference

- Heissigerová, J. (2018). *Oftalmologie: Pro pregraduální i postgraduální přípravu*. Maxdorf.
- Wooldridge, J. M. (2005). Fixed-effects and related estimators for correlated random-coefficient and treatment-effect panel data models. *Review of Economics and Statistics*, 87(2), 385–390.