

APRECIEREA
EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI
INTRAVITREAN CU INHIBITORI
ANTI-VEGF ÎN DEGENERESCENTA MACULARĂ
LEGATĂ DE VÂRSTĂ, FORMA EXSUDATIVĂ,
APLICÂND TOMOGRAFIA ÎN COERENȚĂ OPTICĂ

Sergiu ANDRONIC, Valeriu CUȘNIR,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV), forma exsudativă, este una dintre problemele majore ale oftalmologiei. Metodele moderne de diagnostic și de tratament pot încetini progresarea patologiei, iar cercetările continue pot descoperi noi modalități de stopare și inversare a proceselor degenerative ale retinei. Studiul a fost efectuat în baza rezultatelor examinării a două loturi de pacienți investigați prin tomografia în coerență optică (TCO): lotul de bază (62 de pacienți, 62 de ochi) cu tratament intravitreal cu bevacizumab și lotul-martor (40 de pacienți, 40 de ochi) cu tratament tradițional. La pacienții din lotul de bază, funcțiile vizuale s-au îmbunătățit după prima injecție intravitreală, majorarea acuității vizuale s-a înregistrat în 82% cazuri, micșorarea grosimii maculei – în 85% cazuri determinate prin TCO, în comparație cu lotul de control, în care nu s-au constatat modificări.

Cuvinte-cheie: degenerescentă maculară legată de vârstă, bevacizumab, anti-VEGF, tomografie în coerență optică

Summary

Assessing the effectiveness of intravitreal treatment with anti-VEGF inhibitors in the wet form of age-related macular degeneration by applying optical coherence tomography

Wet form of age-related macular degeneration is an increasing problem in ophthalmology. Current treatment options can delay progression and continue researches can discover new ways to halt and reverse the degenerative processes of the retina. The study was made on the examination results of two groups of patients that were investigated applying optical coherence tomography (OCT): the first basic group (62 patients, 62 eyes) that followed an intravitreal treatment with Bevacizumab and the control group (40 patients, 40 eyes) that followed the usual treatment. The visual functions of the patients from the first basic group were improved after the first intravitreal injection, visual acuity was increased in 82% cases and macula's thickness in 85% determined by OCT in comparison with the control group which did not track changes.

Keywords: aging macular degeneration, Bevacizumab, anti-VEGF, optical coherence tomography

Резюме

Оценка эффективности интравитреального лечения ингибиторами анти-VEGF у пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации сетчатки с помощью оптической когерентной томографии

Влажная форма возрастной дегенерации макулы является одной из основных проблем в офтальмологии.

Современные методы диагностики и лечения могут приостановить прогрессирование патологии, а текущие исследования способны выявить новые способы замедления дегенеративных процессов в сетчатке. Исследование проводилось на основании результатов обследования двух групп пациентов, которые были исследованы с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ): основная группа (62 пациента, 62 глаза), получавшие интравитреальное лечение бевацизумабом, и контрольная группа (40 пациентов, 40 глаз), получавшие традиционное лечение. У пациентов из основной группы зрительные функции улучшились после первой интравитреальной инъекции, повышение остроты зрения было установлено в 82% случаев, уменьшение толщины макулы – в 85% случаев, которые были определены с помощью ОКТ, по сравнению с контрольной группой, в которой никаких изменений не наблюдалось.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, бевацизумаб, анти-VEGF, оптическая когерентная томография

Introducere

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) este una dintre principalele cauze de pierdere a vederii centrale (cecitate legată de vedere mai mică de 0,05) la populația cu vârsta de peste 60 de ani, atât în țările dezvoltate (SUA, Australia, Franța, Germania), cât și în cele în curs de dezvoltare (țările asiatice) [4, 6–10, 12]. Conform datelor OMS, frecvența degenerescentei maculare legate de vârstă constituie aproximativ 164 milioane la nivel global, din care 13 mil. în Europa și 9,1 mil. în SUA. La populația cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani se depistează modificări maculare legate de vârstă în 10% cazuri, la populația >74 de ani, modificările maculare constituie 25% [5]. În SUA, din aproximativ 8 mil. de persoane cu modificări maculare, la 1,75 mil. s-a depistat deja stadiul tardiv al bolii, care se manifestă printr-o diminuare considerabilă a funcțiilor vizuale [5, 9].

Una dintre problemele majore de diagnostic și de tratament în oftalmologie este degenerescenta maculară legată de vârstă, forma exsudativă. În aproximativ 10-20% cazuri, forma atrofică progresează și, ca urmare, evoluează în forma exsudativă, ce se caracterizează prin dezvoltarea membranei neovasculare coroidiene [2]. Apare edemul macular, decolarea epiteliului pigmentar retinian (EPR) și/sau a neuroepiteliului ca rezultat al anomaliilor coriocapi-

larelor, modificărilor de vârstă ale membranei Bruch, creșterii concentrației lipidelor, dereglării funcției de „pompă” a celulelor EPR. Ca urmare se formează neovase, care inițial se dezvoltă sub epiteliul pigmentar al retinei, apoi penetrează și decolează EPR și neuroepiteliul [2, 3, 6, 8].

Una dintre cele mai eficiente metode de diagnostic al DMLV a fost elaborată la finele sec. XX de grupul de savanți D. Huang, C.A. Puliafito, J.S. Schuman: metoda spectrală *tomografia în coerență optică* (TCO) [16, 22]. Tomografia în coerență optică a retinei este o metodă modernă neinvazivă, non-contact de investigație a retinei. TCO permite de a obține secțiunea în straturile retinei când pacientul este în viață, în așa fel depășind cu mult metodele ultrasonografice de diagnostic și aparatele laser [19, 20, 21]. Datorită TCO este posibil de obținut detalii de 6-8 micrometri în structura retinei. Metoda este foarte informativă în diagnosticul membranei neovasculare subretiniene și a degenerescenței maculare legate de vârstă [14, 15, 17]. După părerea autorilor Hee și Schuman, actualmente anume TCO asigură aprecierea cu precizie a structurii retinei [20, 24]. Aplicarea acestei metode oferă posibilitatea de a examina cu cea mai mare precizie grosimea foveei. Conform datelor prezentate de U. Schauding, grosimea normală a foveei variază în limitele de 173-178 micrometri [23]. Conform lui N. Eter și coaut., tomografic se evidențiază clasificarea DMLV în formele *timpurie* și *tardivă* [18].

Actualmente, tratamentul cel mai eficient și patogenetic direcționat în degenerescența maculară legată de vârstă, forma exsudativă, este aplicarea inhibitorilor anti-VEGF [1, 11, 13]. Efectul de bază al inhibitorilor angiogenezei constă în legarea și inhibiția *factorului de creștere a endoteliului vascular* (VEGF) biologic activ, ce acționează nemijlocit asupra cauzei dezvoltării neovaselor, are proprietatea nu numai de a stopa dezvoltarea acestora, dar și de a o preîntâmpina. Pentru a opri dezvoltarea membranei neovasculare coroidiene și a edemului macular, au fost create preparate ce inhibă factorul de creștere a endoteliului vascular. Unul dintre aceste preparate aplicat în tratamentul DMLV, forma exsudativă, este bevacizumabul [1, 11, 13].

Scopul studiului realizat a fost evaluarea eficacității tratamentului intravitrean cu inhibitorul anti-VEGF bevacizumab al degenerescenței maculare legate de vârstă, forma exsudativă, aplicând tomografia în coerență optică.

Material și metode

Studiul a inclus 102 pacienți (102 ochi) cu degenerescență maculară legată de vârstă, forma

exsudativă. Aceștia au fost repartizați în două loturi: I – de bază, 62 de pacienți (62 de ochi), bărbați – 24 (38,7%), femei – 38 (61,3%); II – martor, 40 de pacienți (40 de ochi), bărbați – 18 (45%), femei – 22 (55%).

Rezultate obținute

Vârsta pacienților incluși în studiu era cuprinsă între 50 și 82 de ani, vârsta medie = 65 ± 2 ani. A fost efectuat diagnosticul până și după tratament: determinarea vederii cu și fără corecție, de la distanță și de aproape; biomicroscopia mediilor cu ajutorul lămpii cu fantă, a polului posterior cu lentila Volk în midriază maximală.

Pentru stabilirea cu precizie a diagnosticului și a modificărilor retinei, s-a utilizat tomografia în coerență optică până și după fiecare procedură de injectare intravitreană a anti-VEGF. TCO oferă o informație detaliată despre structura retinei, fiind o metodă de diagnostic modernă neinvazivă și non-contact. TCO a permis de a diferenția forma timpurie de cea tardivă a DMLV și modificările EPR, ce nu pot fi determinate oftalmoscopic. Funcționarea tomografiei în coerență optică se bazează pe o tehnică de măsurare optică numită „interferometrie prin coerență joasă”. Când lumina emisă de sursa aparatului este direcționată spre ochi, ea este reflectată de structurile intraoculare cu proprietăți optice diferite. TCO utilizează o sursă de lumină monocromatică cu lungime de undă de 840 nm. Se obține o imagine a ultrastructurii retiniene cu rezoluție axială (longitudinală) de 5 micrometri, ce reprezintă valoarea celui mai mic element care poate fi diferențiat în imagine. Druzele se vizualizează ca niște denivelări „tuberculi”, care se plasează la nivelul EPR. De regulă, la TCO druzele nu fac umbră și nici nu diminuează proprietățile reflectorii ale stratului de coriocapilare plasate sub ele.

Aplicarea TCO în forma exsudativă a DMLV are o importanță clinică foarte mare, având ca scop determinarea configurației foveei, situarea lichidului intra-subretinal, aprecierea stării EPR. TCO oferă posibilitatea de a aprecia grosimea retinei și de a determina cantitativ edemul retinal, ce se corelează cu gradul de scădere a acuității vizuale.

La 62 de pacienți (62 de ochi) din lotul de bază s-a administrat intravitrean inhibitorul anti-VEGF bevacizumab. La 6 pacienți (6 ochi) preparatul a fost aplicat într-o singură doză, la 3 pacienți (3 ochi) – două injecții cu interval de o lună, la 53 pacienți (53 ochi) – 3 injecții consecutive cu interval de o lună. Pentru aplicarea intravitreană a bevacizumabului, pacientul este supus examinărilor de laborator (AGS, AGU, MRS, glicemia, examen bacteriologic din sacul conjunctival) și investigațiilor instrumentale (TA,

ECG, radiografia pulmonilor), fiind consultat de medicul-internist cu scopul de a exclude contraindicațiile pentru efectuarea procedurii.

Tehnica aplicării intravitreene a preparatului bevacizumab este următoarea: după prelucrarea câmpului operatoriu, se aplică blefarostatul, un anestezic local (tetracaină 1%); un antibiotic local (levofloxacină 0,5%), Betadine 3% în sacul conjunctival, cu expoziție de 3 minute, apoi se spală cu sol. fiziologică 0,9%. În cadranul inferolateral, meridianul 8:00 la 3-4 mm de la limb, cu acul insulinic se injectează intravitrean 0,05 ml (1,25 mg) de bevacizumab. Postoperatoriu se indică: local antiinflamatoare (sol. ViziDol 0,5%), antibiotice (Levoximed 0,5%). Pacientul este monitorizat pe parcursul a 24-48 de ore. Se indică controlul repetat peste 14 și 30 de zile. La o lună după aplicarea preparatului, a fost repetată tomografia în coerență optică.

Bevacizumab este cel mai specific medicament utilizat în studiul nostru. Astfel, au fost comparați 62 de ochi versus 40 de ochi (lotul cu bevacizumab/lotul de referință) cu DMLV, forma exsudativă.

Pentru a aprecia eficacitatea tratamentului în dinamică, pacienții lotului de studiu au fost supuși aprecierii acuității vizuale (AV) la o lună de la debutul aplicării preparatului. Astfel, trendul răspunsului pozitiv al formelor exsudative la bevacizumab a continuat. O majorare semnificativă a fost atestată la valorile de 0,09-0,1 și 0,2-0,3. La compararea rezultatelor obținute după 10 și, respectiv, 30 de zile, în cazul formelor exsudative tratate cu bevacizumab a fost stabilită o diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$). În lotul de referință, fără nicio îmbunătățire a performanței vizuale au fost 4 ochi. Cum și era de așteptat, diferența dintre valorile AV a formelor exsudative din lotul I și din lotul II, după 30 de zile de tratament, a fost statistic semnificativă ($p < 0,001$), similar cu rezultatele după primele 10 zile de terapie.

În timpul injecției intravitreene cu bevacizumab și în perioada postoperatorie nu s-au determinat complicații. S-a atestat o majorare a acuității vizuale până la 3 rânduri. La 53 de pacienți (53 de ochi) cărora li s-au făcut câte trei injecții repetate cu interval de o lună, AV (cu corecție) s-a majorat de la 0,02-0,08 la o săptămână după injecție la 0,08-0,16 la 14 zile după injecție, la 0,16-0,2 la o lună după prima injecție. La 3 pacienți (3 ochi), după a 3-a injecție, acuitatea vizuală s-a majorat de la 0,2 la 0,3 (cu corecție). La alți 3 pacienți (3 ochi) care au primit numai 2 injecții cu interval de o lună, s-a înregistrat o majorare a acuității vizuale după a doua injecție de la 0,06 la 0,1 (cu corecție). La 2 pacienți (2 ochi), după prima injecție acuitatea vizuală a rămas neschimbată.

Luând în considerare aceste rezultate, la pacienții la care nu s-a atestat îmbunătățirea acuității vizuale după prima injecție intravitreană cu bevacizumab s-a decis de a nu repeta procedura.

La intervalul de o lună după prima injecție s-a efectuat examinarea repetată a pacienților prin TCO a maculei, determinându-se o diminuare vădită a edemului macular cistoid, aplanarea decolării neuroepiteliului și a epiteliului pigmentar retinian, micșorarea în dimensiune a complexului neovascular și a grosimii medii a zonei maculare de la 550 ± 30 microni la 260 ± 30 microni în 82% cazuri (51 de ochi) și numai într-un caz a rămas neschimbată. După a doua injecție, la 6 pacienți (10%) s-a determinat o majorare a vederii cu 0,06-0,1 și diminuarea edemului de la 280 ± 30 microni la 210 ± 30 microni. La 53 de pacienți (53 ochi), ceea ce constituie 85%, s-au repetat 3 injecții cu interval de o lună. După 3 luni, edemul macular s-a diminuat în mediu de la 530 ± 35 microni la 240 ± 35 microni. În lotul-martor cu tratament tradițional (Etamsilat, Emoxipin, Plental), majorarea acuității vizuale de la 0,01 la 0,02 s-a înregistrat numai la 4 pacienți (4 ochi). La pacienții din lotul-martor nu s-au atestat modificări la examinarea repetată prin tomografia în coerență optică.

Discuții

Tratamentul cu remedii anti-VEGF în studiul nostru a fost realizat cu preparatul bevacizumab, prin injectare intravitreană. Toate cazurile de DMLV din lotul de bază au fost forme exsudative ale patologiei. Actualmente, în fața specialistului oftalmolog nu stă problema cu ce să trateze forma exsudativă a DMLV, răspunsul este univoc: cu preparate anti-VEGF (dacă facem abstracție de metodele chirurgicale și de terapia fotodinamică, referindu-ne doar la tratamentul medicamentos). Există un volum enorm de date privind terapia anti-VEGF în DMLV exsudativă, obținute din studii experimentale, trialuri clinice, studii randomizate, de metaanaliză. Prin urmare, în cazul nostru, aplicarea unui remediu ce blochează toate izoformele VEGF a fost una evidentă. Opțiunea noastră a fost bevacizumabul, și nu tratamentul tradițional, deoarece în studiile comparative pe trialuri clinice a fost raportată o eficacitate terapeutică aproape incomparabilă. După cum și era de așteptat, formele exsudative au răspuns imediat la tratamentul anti-VEGF, obținându-se rezultate pozitive chiar la a 10-a zi de la debutul tratamentului, cu rezultate remarcabile la a 3-a lună după debutul acestuia.

Concluzii

1. La pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă, forma exsudativă, supuși trata-

mentului intravitreal cu anti-VEGF (bevacizumab), s-a înregistrat o majorare a acuității vizuale cu 1-3 rânduri în 82% cazuri, diminuarea edemului macular, micșorarea membranei neovasculare coroidiene și diminuarea grosimii maculei în 85% cazuri, în comparație cu lotul-martor, în care nu s-au atestat astfel de modificări, ceea ce ne determină să conchidem că metoda de tratament aplicată este una eficientă.

2. Tomografia în coerență optică a retinei este o metodă modernă, neinvazivă, non-contact de diagnostic al modificărilor epitelului pigmentar retinian și a structurii foveei în degenerescența maculară legată de vârstă, forma exsudativă, metodă ce ne-a permis să depistăm și să apreciem în 100% cazuri (102 ochi) cele mai mici modificări ale structurii retinei (5 micrometri) până la tratament și să le monitorizăm în dinamică după tratament.

Bibliografie

1. Avery R.L., Pieramici D.J., Rabena M.D. Intravitreal bevacizumab (Bevacizumab) for neovascular age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology*. 2006, vol. 113, pp. 363-372.
2. Bird A.C., Bressler N.M., et al. An international classification and grading system for age-related macular degeneration and age-related maculopathy. The International ARM Epidemiological Study Group. In: *Ophthalmology*. 1995, vol. 39, pp. 367-374.
3. Bird A.C. Bruch's membrane change with age. In: *Br. J. Ophthalmology*. 1992, vol. 76, pp. 166-168.
4. Blinder K.J., Bradley S., Bressler N.M., et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration: TAP and VIP report number 1. In: *Am. J. Ophthalmology*. 2003, vol. 136, pp. 407-418.
5. Bressler N.M., Bressler S.B., Childs A.L. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesion of age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology*. 2004, vol. 111, pp. 1993-2006.
6. Cai J., Nelson K.C., Wu M., et al. Oxidative damage and protection of the RPE. In: *Prog. Retin. Eye Res*. 2000, vol. 19(2), pp. 205-221.
7. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C., et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. In: *Ophthalmology*. 2004, vol. 122, pp. 477-484.
8. Holz F., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.C. *Age-related macular degeneration*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004. 238 p.
9. Friedman D.S., O'Colmain B.J., Munoz B., et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. In: *Ophthalmology*. 2004, vol. 122, pp. 564-572.
10. Klein R., Klein B.E., Linton K.L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. In: *Ophthalmology*. 1992, vol. 99, pp. 933-943.
11. Michels S., Rosenfeld P.J., Puliato C.A. et al. Systemic bevacizumab (Bevacizumab) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. In: *Ophthalmology*. 2005, vol. 112, pp. 1035-1047.
12. O'Shea J.G. Age-related macular degeneration. In: *Postgrad. Med. J*. 1998, vol. 74(840), pp. 203-207.
13. Vedula S., Krzystolik M. *Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration*. 2008.
14. Алпатов С.А., Щуко А.Г., Малышев В.В. Закономерности формирования идиопатических макулярных разрывов. В: *Вестн. офтальм.* 2001, № 5, с. 30-33.
15. Родин А.С., Большунов А.В., Габель В.П., Габлер Б. Применение оптической когерентной томографии для диагностики ретинальной патологии. В: *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2001, №3(1), с. 26-29.
16. Щуко А.Г., Малышева В.В. *Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней*. 2010, с. 5-8.
17. Coker J.G., Duker J.S. Macular disease and optical coherence tomography. In: *Current Opinion in Ophthalmol.* 1996, vol. 7, pp. 33-38.
18. Eter N., Bindewald A., Roth F., Holz F.G. OCT bei altersabhängiger Makulardegeneration. Befunde, Einsatz in der klinischen Routine, Beurteilung des Therapieverlaufs. In: *Ophthalmology*. 2004, vol. 101(8), pp. 794-803.
19. Hee M.R., Izatt J.A., Swanson E.A., et al. Optical coherence tomography of the human retina. In: *Ophthalmology*. 1995, vol. 113, pp. 325-332.
20. Hee M.R., Puliafito C.A., Wong C. Optical coherence tomography of macular holes. In: *Ophthalmology*. 1995, vol. 102, pp. 748-756.
21. Hee M., Puliafito C.A., Wong C. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. In: *Ophthalmology*. 1995, vol. 113(3), pp. 1019-1029.
22. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., et al. Optical coherence tomography. In: *Science*. 1991, vol. 254, pp. 1178-1181.
23. Schaudig U. Optical coherence tomography. In: *Ophthalmology*. 2001, vol. 98, pp. 26-34.
24. Schuman S., Koreishi A., Farsiu S., et al. Photoreceptor Layer Thinning over Drusen in Eyes with Age-Related Macular Degeneration Imaged In Vivo with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. In: *Ophthalmology*. 2009, vol. 116, pp. 1207-1214.

Sergiu Andronic, USMF Nicolae Testemițanu,
Catedra de oftalmologie și optometrie,
IMSP SCM Sf. Treime,
tel.: +37369169043,
e-mail: andronic.eye@gmail.com