

## CHIRURGIE

# EFICACITATEA ADMINISTRĂRII DE ANTI-VEGF (BEVACIZUMAB) LA PACIENȚII CU DEGENERESCENTĂ MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ FORMA EXUDATIVĂ

Cușnir Valeriu<sup>1</sup>, Andronic Serghei<sup>1</sup>, Cușnir Vitalie<sup>1</sup>

1 - Catedra oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

### Summary:

#### The efficacy of the treatment with anti-VEGF (Bevacizumab) in wet form of age related macular degeneration.

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: the first basic group 37 patients (39 eyes), that followed an intravitreal treatment with Avastin (Becavacizumab) and the control group 20 patients (20 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 92% cases, the reduction of scotoma's surface with 62% and macula's thickness in 92 % in comparison with the control group.

**Key words:** AMD, Bevacizumab, retina, macula.

### Rezumat:

Una din problemele de bază de diagnostic și tratament în oftalmologie rămâne a fi degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) forma exudativă. Aplicarea metodelor moderne de tratament pot încetini progresul patologiei, iar cercetările continue pot descoperi noi modalități de stopare și reversie a proceselor degenerative a retinei. Studiul a fost efectuat în baza rezultatelor examinării a două loturi de pacienți, lotul de bază 37 pacienți (39 ochi), ce au urmat tratament intravitrian cu Bevacizumab (Avastin) și lotul martor 20 pacienți (20 ochi), ce au urmat tratament tradițional. La pacienții din lotul de bază funcțiile vizuale s-au îmbunătățit după prima injecție intravitriană, majorarea acuității vizuale s-a stabilit în 92% cazuri, micșorarea suprafeței scotomei în 62% și grosimii maculei în 92% cazuri în comparație cu lotul de control unde nu s-au urmărit modificări.

### Actualitatea temei:

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) este una din principalele cauze a pierderii vederii centrale (cecitate legată de vedere mai mică de 0,05) la populația peste 60 ani, în țările dezvoltate (SUA, Australia, Franța, Germania) cât și cele în curs de dezvoltare (țările Asiatice) [5,7,8,9,10,11,13].

Conform datelor OMS frecvența degenerescentei maculare legate de vârstă (DMLV) constituie aproximativ 164 mln. din care în Europa 13 mln. și SUA 9,1 mln. În țările dezvoltate DMLV constituie mai mult de 20% în rândurile populației cu vârsta peste 60 ani [6,10]. La populația cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani se depistează modificări maculare legate de vârstă în 10%, la populația mai în vârstă de 74 ani modificările maculare constituie 25% (Bressler, 2004)[6]. În SUA din aproximativ 8 milioane de persoane cu modificări maculare la 1,75 mln. sa depistat deja stadiul tardiv a bolii care se manifestă printr-o diminuare considerabilă a funcțiilor vizuale (Bressler, 2004; Friedman, 2004) [6,10]. Una din problemele de bază de diagnostic și tratament în oftalmologie rămâne a fi degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) forma exudativă. Aproximativ în 10-20% forma atrofică progresează

și ca urmare evoluează în forma exudativă ce se caracterizează prin dezvoltarea membranei neovasculare coroidiene (Tiel-sch, 1995; Bird, 1995) [3]. Ca rezultat apare edemul macular, decolare de epiteliu pigmentar a retinei și/sau neuroepiteliu, ca rezultat a anomaliilor coriocapilarelor, modificări de vârstă a membranei Bruch, creșterea concentrației lipidelor, dereglarea funcției de „pompă” a celulelor EPR [3,4,7,9]. Ca urmare se formează neovase, care inițial se dezvoltă sub epiteliul pigmentar a retinei apoi penetrează și decolează epiteliul pigmentar a retinei și neuroepiteliul [2,3,4,7,9]. Actualmente cel mai efektiv și patogenetic direcționat tratament în degenerescenta maculară legată de vârstă forma exudativă este aplicarea de inhibitori anti-VEGF [1,2,12,14]. Efectul de bază a inhibitorilor angiogenezei este îndreptat asupra legării și inhibiției factorului endotelial de creștere vascular biologic activ (VEGF), ce acționează nemijlocit asupra cauzei dezvoltării neovaselor, are proprietatea nu numai de stopare a dezvoltării neovaselor, dar și preîntâmpinarea dezvoltării lor [15]. Pentru a stopa dezvoltarea membranei neovasculare coroidiene și a edemului macular au fost elaborate preparate ce inhibă factorul endotelial de creș-

tere vascular. Unul din aceste preparate aplicat în tratamentul DMLV forma exudativă este Bevacizumab (Avastin) [ 1,12,14].

### Scopul lucrării:

Monitorizarea în dinamică și aprecierea eficacității aplicării tratamentului intravitrian cu inhibitorii anti-VEGF Bevacizumab (Avastin) în degenerescenta maculară legată de vîrstă forma exudativă.

### Material și metodă

În lotul martor au fost incluși 37 pacienți (39 ochi) cu DMLV forma exudativă la care am aplicat tratamentul cu preparatul Anti-VEGF Bevacizumab (Avastin) intravitrian. Vârsta pacienților incluși în lotul martor a variat de la 50 până la 81 ani, cu o medie de vîrstă de  $65 \pm 2$  ani (Tab.1). Unul din criteriile de bază de formare a lotului martor de studiu a fost includerea într-un singur lot a ochilor cu DMLV forma exsudativă ce prezentau după diagnosticul primar semne de neovascularizare. Din 74 ochi, 39 ochi au fost cu forma exsudativă, ceea ce a constituit 54,93%, iar 32 ochi cu forma atrofică, ceea ce a constituit 45,07%. Pacienți cu vîrsta până la 44 ani n-au fost incluși în acest studiu. Au fost 8 pacienți cu vîrsta cuprinsă între 45-64 ani (5 bărbați și 3 femei); cu vîrsta cuprinsă între 65-74 ani au fost incluși 18 pacienți (11 bărbați și 7 femei); cu vîrsta cuprinsă între 75-84 ani au fost incluși 11 pacienți (1 bărbat și 10 femei); cu vîrsta mai mare de 85 ani n-a fost inclus nici un pacient (Tab.1). În lotul de control au fost incluși 20 pacienți cu DMLV ce constituiau 20 ochi cu forma exudativă la un ochi. Vârsta pacienților incluși în lotul de control a variat de la 5 până la 81 ani, cu o medie de vîrstă de  $65 \pm 2$  ani. La pacienții din lotul de control s-a efectuat tratament parabolbar tradițional cu angioprotectoare (Sol.Aetamsilat 0,5ml; Sol.Emoxipină 1% 0,5 ml).

Tabelul 1.

### Repartizarea pacienților din lotul martor după vîrstă și sex.

	Bărbați	Femei	Total
Tineri <44	-	-	-
Maturi 45 – 64	5	3	8
Bătrîn tînăr 65 – 74	11	7	18
Bătrîn matur 75 – 84	1	10	11
Bătrîn bătrîn >85	-	-	-
Total	17 (45,95%)	20 (54,05%)	37 (100%)

S-a efectuat tratamentul medicamentos miniminvasiv de injectare intravitriană cu Bevacizumab. În timpul injecției intravitriene și în perioada postoperatorie nu s-au determinat complicații. Eficacitatea tratamentului aplicat a fost monitorizată în urma investigațiilor repetate prin aplicarea următoarelor metode de diagnostic:

- Verificarea AV la a 10-a zi, a 14-a zi și la o lună după tratament.
- Diagnosticul perimetriei computerizate ( $10^0$ ) la o lună după tratament.
- Verificarea TCO la o lună după tratament.

### Rezultatele studiului:

Primele verificări ale AV le-am efectuat la ziua a 10-a. Datele obținute au fost comparate cu pacienții cu DMLV forma exsudativă din lotul martor (Tab.2). Prin urmare, au fost comparați 39 versus 20 ochi (lot Bevacizumab/lot de control) cu DMLV forma exsudativă. Diferența între loturi (forma ex-

sudativă) a fost statistic semnificativă ( $p=0,039$ ).

Tabelul 2.

### Valorile AV la ziua a 10-a de tratament în lotul cu Bevacizumab și lotul de Control cu DMLV forma exsudativă

Majorarea AV (a 10-a zi)	Lotul martor, nr.ochi (tratați cu Bevacizumab) (%)	Lotul de control, nr.ochi (tratament tradițional) (%)
0,4-0,5	-	-
0,2-0,3	5 (12,82%)	-
0,09-0,1	7 (17,94%)	1 (5,0%)
0,06-0,08	8 (20,51%)	1 (5,0%)
0,03-0,05	14 (35,89%)	2 (10,0%)
fără modificări	5 (12,82%)	16 (80,0%)
Total ochi forma exsudativă	39 (100%)	20 (100)

Formele exsudative de DMLV au reacționat instantaneu la medicația anti-VEGF, astfel încât la a 10-a zi de la debutul tratamentului doar 12,82% ochi ( $n=5$ ) nu au prezentat nici o dinamică în ceea ce privește AV. Mai mult, peste 10% ochi au prezentat o îmbunătățire de 0,2-0,3. Cea mai reprezentativă grupă, din punct de vedere numeric, a fost grupa cu valorile cuprinse între 0,03-0,05, numărând puțin peste 36% ( $n=14$ ).

Tabelul 3.

### Valorile AV la o lună după debutul tratamentului în lotul cu Bevacizumab și lotul de Control cu DMLV forma exsudativă

Majorarea acuității vizuale (o lună)	Lotul martor, nr.ochi (%) (Anti VEGF)	Lotul de control, nr.ochi (%) (tratament tradițional)
0,4-0,5	-	-
0,2-0,3	12 (30,77%)	-
0,09-0,1	8 (20,51%)	1 (5,0%)
0,06-0,08	14 (35,89%)	2 (10,0%)
0,03-0,05	2 (5,13%)	3 (15,0%)
fără modificări	3 (7,69%)	14 (70,0%)
Total ochi	39 (100%)	20 (100%)

A treia verificare a AV a avut loc la 3 luni de la debutul

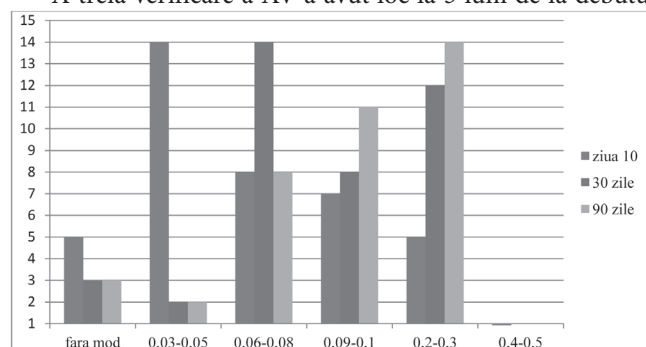


Fig. 1. Evoluția AV după 10, 30 și 90 zile în lotul cu Bevacizumab (DMLV forma exsudativă).

La examenul CVC, scotoma centrală a fost depistată la 100% ochi cu DMLV forma exsudativă. La determinarea CVC s-au luat în considerație erorile pacientului în timpul examinării. Dacă numărul de erori depășea limita minimă admisibilă, investigația se repeta. În scopul aprecierii eficacității tratamentului, perimetria computerizată a fost repetată la o lună (Fig.2). Ca urmare s-a monitorizat o diminuare a scotomei centrale în lotul martor la 23 ochi ceea ce constituie 62,16% comparativ cu lotul de control unde am observat o diminuare scotomei centrale doar în 5% cazuri.

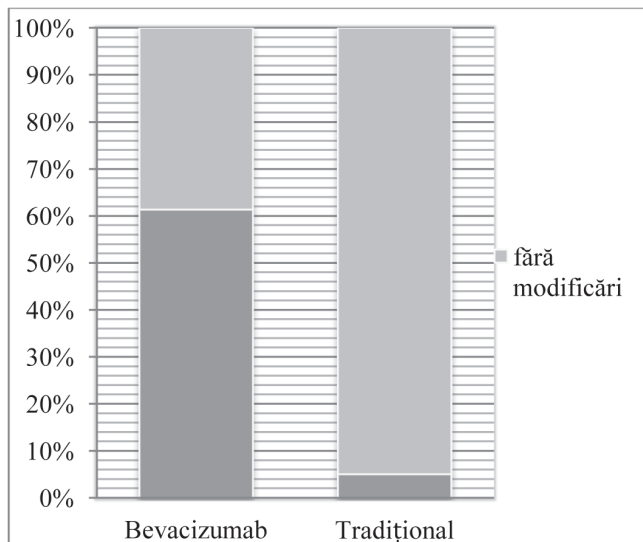


Fig. 2. Representarea grafică a cotei părți de cazuri cu micșorarea scotomei centrale după o lună de la debutul tratamentului cu Bevacizumab în lotul II și a DMLV forma exsudativă din lotul martor.

Din 39 ochi (100%) cu DMLV forma exsudativă, la 25 ochi (64,1%) am determinat o sensibilitate a retinei sub valoarea de 7 dB ( $M \pm m = 6,3 \pm 0,58$ ), până la tratament, ceea ce poate fi considerat o sensibilitate sub limitele normei admisibile. După tratament sensibilitatea retinei s-a majorat în medie cu  $4,5 \pm 0,92$  dB și, astfel valoarea medie a sensibilității devenind  $10,8 \pm 1,1$  dB (Fig. 3).

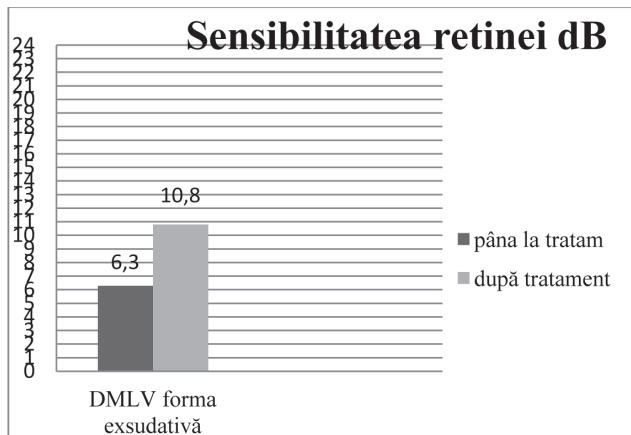


Fig. 3. Dinamica modificării sensibilității retinei în lotul cu Bevacizumab. TCO

Tomografia în coerență optică ne-a permis să evaluăm starea reală a retinei la ochii cu DMLV de până și după tratamentul cu Bevacizumab intravitriean. Datorită examinării repetate în dinamică a tomografiei în coerență optică am efectuat măsurările retinei cu până la 50 scanuri cu precizia dimensiunii de până la un micron. Valorile obținute în lotul I le-am comparat cu valorile de până la tratament și cu cele din lotul martor.

La examenul TCO am examinat:

- Profilul foveolar
- Grosimea retinei în regiunea foveolară
- Dimensiunile decolării de EPR și neuroepiteliu.
- Prezența membranelor neovasculare (clasice, oculte)

La 100% ochi din lotul I, profilul foveolar (foveea centralis) nu s-a determinat în forma anatomică corectă. La efectuarea măsurărilor foveei centrale am obținut o grosime a retinei ce

depășea cu mult grosimea normală de 170-180 microni. Până la aplicarea tratamentului anti-VEGF, grosimea retinei la ochii din lotul martor (II) cu DMLV forma exsudativă varia între 510 și 560 microni cu o medie de  $544 \pm 18,2$ . Grosimea retinei la ochii cu DMLV forma atrofică, din lotul II, a variat între 510 și 561 cu o medie de  $539 \pm 22,1$ . În lotul de control grosimea retinei a variat între 502 și 550 cu o medie de  $538 \pm 20,4$  microni (Fig. 4).

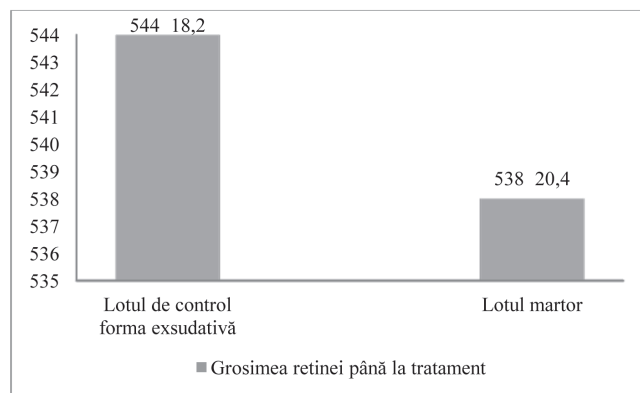


Fig. 4. Representarea grafică a valorii medii a grosimii retiniene în loturile martor și de control

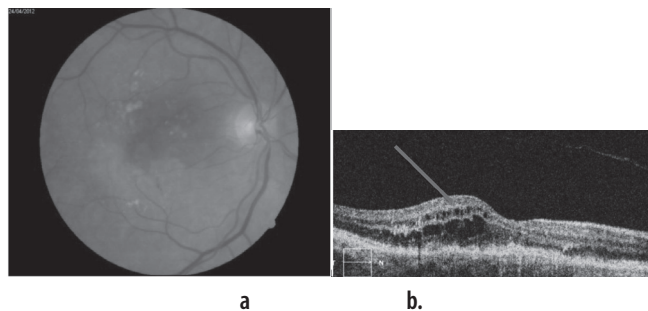
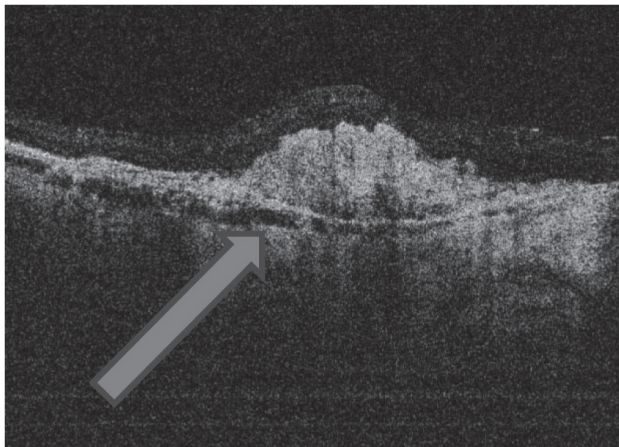


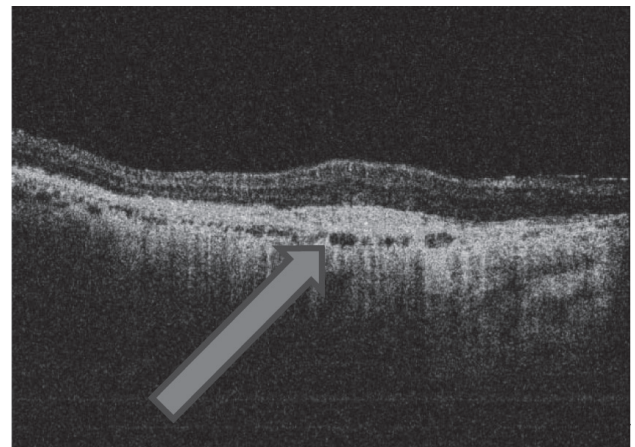
Fig. 5.a,b. DMLV forma exsudativă până la tratament. Se observă edem în regiunea maculară cu plasare juxtafoveolară temporală. Imagine oftalmoscopică (a). Cu săgeata este indicat edemul macular cistoid. Se observă includerea microchisturilor în retina neurosenzorială. Imagine TCO (b).

Am efectuat măsurarea grosimii zonei centrale a retinei după repetarea fiecărei injecții intravitriene cu Bevacizumab. Din 39 ochi cu forma exsudativă (100%) la 3 ochi (7,69%) grosimea retinei a rămas nemodificată chiar și după 3 injecții intravitriene, valorile fiind cuprinse între 310-350 microni cu o medie de  $339 \pm 25,5$ . La 36 ochi (92,31%) grosimea retinei a diminuat după fiecare din cele trei injecții cu Bevacizumab. Astfel, după prima injecție grosimea retinei a diminuat în mediu cu  $90 \pm 10$  microni, după a doua injecție cu  $160 \pm 12,1$  microni, iar după injecția a treia cu  $302 \pm 19,4$  microni. Astfel grosimea medie a retinei după a treia injecție intravitrieană cu Bevacizumab a ajuns la valoarea medie de  $242 \pm 33,3$  microni. La compararea datelor AV la o lună și la 3 luni cu grosimea retiniană la aceleași intervale de timp, am obținut o relație statistic semnificativă între acești 2 indici la formele exsudative de DMLV la luna a treia ( $p=0,041$ ).

Pe lângă cuantificarea grosimii retinale, am monitorizat evoluția dimensiunilor membranelor neo-vasculare. Am observat micșorarea în grosime a membranelor neo-vasculare și diminuarea edemului cistoid cu  $130 \pm 12$  microni (Fig. 6.a,b). În lotul de control membranele neo-vasculare s-au micșorat în mediu cu  $34 \pm 11$  microni.



a,



b.

**Fig. 6. (a,b).** Imagine preluată până la tratament. Se vede prezența de membrană neo-vasculară, cu decolare de neuroepiteliu (a). Imagine după tratament – micșorarea în dimensiuni a membranei neo-vasculare cu aplanarea de neuroepiteliu și diminuarea edemului cistoid.

### Concluzii:

1. Bevacizumab (Avastin) reprezintă un inhibitor anti-VEGF ce duce la inhibiția factorului endotelial de creștere vascular, inhibă efectiv proliferarea celulelor endoteliale, neovascularizația retinei, duce la diminuarea edemului macular și micșorarea membranei neovasculare coroidiene.
2. Aplicarea tratamentului intravitriean cu Bevacizumab (Avastin) reprezintă o metodă modernă și patogenetic efectivă în terapia degenerescenței maculare legate de vârstă forma exudativă.
3. La pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă forma exudativă supuși tratamentului intravitriean cu Avastin (Becavizumab) s-a monitorizat o majorare a acuității vizuale cu 1-3 rânduri s-a micșorat suprafața scotomei centrale în 62% cazuri și diminuarea grosimei maculei în 92,31% cazuri în comparație cu lotul martor unde nu s-au urmărit stfel de modificări .

### Bibliografie

1. Avery R. L., Pieramici D. J., Rabena M. D. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. — 2006. — Vol. 113. — P.363–372.
2. Afshari FT et al. Integrin activation or alpha 9 expression allows retinal pigmented epithelial cell adhesion on Bruch's membrane in wet age-related macular degeneration. *Brain*. Feb;133(Pt 2):448-64, 2010.
3. 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 // *Ophthalmology*. - 1995. Vol.39, p.367-374.
4. Bird A.C. Bruch's membrane change with age // *Br.J.Ophthalmology.*, 1992. Vol.76, p.166-168.
5. 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 vertoporphin therapy for choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration: TAP and VIP report number 1 // *Am.J.Ophthalmol*, 2003, Vol.136, p.407-418.
6. Bressler N.M., Bressler S.B., Childs A.L. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesion of age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. — 2004 Vol.111. — p.1993-2006.
7. Cai J.,Nelson K.C., Wu M., Sternberg P.Jr., Jones D.P. Age-related macular degeneration, 2000, Vol.19, №.2, p.205-221.
8. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C. C. et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States // *Ophthalmology*. — 2004. — Vol. 122. — P. 477–4
9. Holz F., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.C. Age-related macular degeneration. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004, 238 p.
10. Friedman D. S., O'Colmain B. J., Munoz B. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States // *Arch. Ophthalmol*. — 2004. — Vol. 122. — P. 564–572.
11. Klein R., Klein B. E., Linton K. L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study // *Ophthalmology*. — 1992. — Vol. 99. — P. 933–943.
12. Michels S., Rosenfeld P. J., Puliaito C. A. et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-la-bel clinical study // *Ophthalmology*. — 2005. — Vol. 112. — P. 1035–1047.
13. O'Shea J.G. Age-related macular degeneration // *Postgrad. Med.J.*, 1998, vol.74, №.840, p.203-207.
14. Vedula S., Krzystolik M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. 2008.
15. Ying G.S. Age related macular degeneration – the recent advances in basic research and clinical care. ISBN 978-953-307-864-9, p.273-288, 2012.

Andronic Sergiu, doctor oftalmolog

Clinica oftalmologie nr.2, Catedra oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str.A.Ruso 11 (IMSP SCM „Sf.Treime”)

Tel.069169043, E-mail: andronic.ey@gmail.com