

## EFICIENȚA TRATAMENTULUI CU AVASTIN (BEVACIZUMAB) ÎN DEGENERESCENTA MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ

### EFFECTIVENESS OF AVASTIN (BEVACIZUMAB) AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Șef lucr.dr. Mircea Varga<sup>1,2</sup>, Paula-Simina Petric<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov,

Autor corespondent: *Paula-Simina Petric, paula\_petric@yahoo.com*

#### Abstract:

Age-related macular degeneration is one of the biggest problems of the modern society. Finding an optimal treatment that improves living conditions of the ones who suffer from the disease is one of the main purposes of many studies.

The aim of this study is to review systematically the effect of Bevacizumab (Avastin) and highlight the benefits of this treatment in Age-related macular degeneration. We have enrolled a number of 84 patients that fulfilled the criteria of the disease, and performed all the imaging examinations before and after the treatment in order to track the dynamic evolution of the patients.

**Key-words:** *Age-related macular degeneration, Avastin*

#### Introducere:

Degenerescenta maculară legată de vârstă reprezintă o afecțiune oculară degenerativă, progresivă a zonei centrale a retinei. Aceasta este cauza principală de pierdere ireversibilă a acuității vizuale la 18% din populația cu vârsta între 65 și 74 de ani și de 30% la cei peste 74 de ani. Implică o varietate de modificări fenotipice a polului posterior. Aceste constatări fenotipice se modifică dinamic cu trecerea timpului și nu sunt de obicei evidente dintr-un singur examen oftalmoscopic. [1, 2]

Numerose studii au încercat evidențierea unui tratament optim pentru această afecțiune și astfel s-a descoperit efectul favorabil al Avastinului în degenerescenta maculară legată de vârstă. Avastin (Bevacizumab) reprezintă un anticorp monoclonal cu greutate moleculară mare ce se leagă de VEGF-A. [3] Acesta a fost inițial folosit în tratarea carcinomului metastazat de colon și rect. La administrarea intra venoasă însă s-a observat o creștere considerabilă a presiunii sistolice. Acest efect secundar sistemic împreună cu rezultatele favorabile anatomice și vizuale au dus la opțiunea investigatorilor de a injecta medicamentul intravitrean.[4, 5]

Pentru administrarea intravitreană a Avastinului sunt necesare condiții de aseptie

riguroasă conform unei intervenții chirurgicale în sfera oculară (câmpuri sterile, instrumente sterile, mănuși sterile, etc.). În cazul în care pacientul este pe tratament anticoagulant acesta se întrerupe cu 2-3 zile preoperator. [6]. Pentru injectare se folosește ac de 27-30 de Gauge și scurt de 12,7mm atașat de o seringă de insulină și injectarea se realizează la 4 mm de limb la ochii facii și la 3,5mm de limb la cei pseudofacii în cadranele supero- sau inferotemporal. Cantitatea de substanță injectată este foarte mică, de 1.25 mg.[7, 8, 9]

#### Scopul și obiectivele cercetării:

Următorul studiu are ca scop evaluarea unui lot de 84 de cazuri de degenerescentă maculară legată de vârstă la care s-a administrat Avastin, examinate prin OCT, punerea în evidență a modificărilor morfologice de la nivelul straturilor retinei și grosimii maculare și urmărirea presiunii intraoculare, cei mai importanți parametri urmăriți în DMLV.

#### Metode:

Pentru acest studiu retrospectiv au fost culese Datele generale ale pacienților cum ar fi: vârsta, sexul și mediul de proveniență, dar și tipul de DMLV, data apariției afecțiunii, tipul de

tratament aplicat și existența afecțiunilor generale asociate, din registrele de consultație ale Clinicii de Oftalmologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Brașov pe o perioadă de 4 ani, 2011-2015.

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

- scăderea acuității vizuale de intensitate variabilă,
- persoane cu vârsta peste 50 de ani,
- modificări sugestive: scotom central, drusen macular, modificări ale formei maculei (acumulare de lichid și țesut cicatricial fibros), neovascularizație coroidiană, atrofie maculară,
- tratamentul pacienților cu Avastin.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- evidențierea la examenul obiectiv oftalmologic a altor afecțiuni oculare responsabile de scăderea acuității vizuale,
- pacienți ce nu au alte afecțiuni oculare responsabile cu scăderea acuității vizuale dar care nu urmează tratamentul cu Avastin.

**Rezultate:**

Au fost incluși în studiu 84 de pacienți ce au respectat criteriile de includere, în perioada 2011-2015.

Se poate observa o ușoară preponderență a

pacienților ce aparțin genului masculin (Figura 1) iar majoritatea pacienților provin din mediul urban, fapt ce poate fi pus pe seama accesului și adresabilității mai bune la serviciile de sănătate a populației din mediul urban față de populația rurală, precum și diferențele posibile legate de factorul stres între cele două medii de viață.

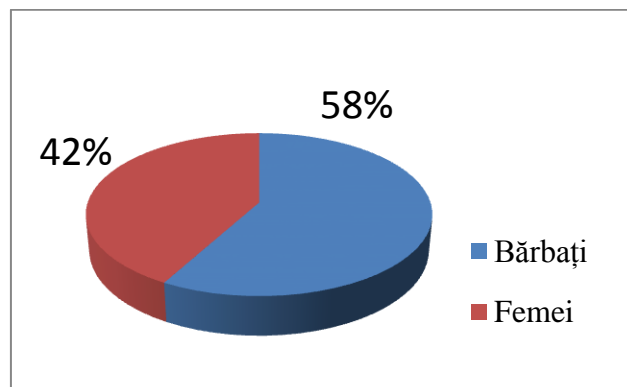


Figura 1 Repartiția după gen a pacienților

Incidența pe grupe de vârstă a fost maximă în intervalul de 60-79 ani (Figura 2). DMLV este o afecțiune cu o incidență de ~3% în România. Studiile OMS din 2010 arată că în România, până în anul 2030 vor fi peste 8 milioane de vârstnici, ceea ce ar însemna 240.000 de pacienți.

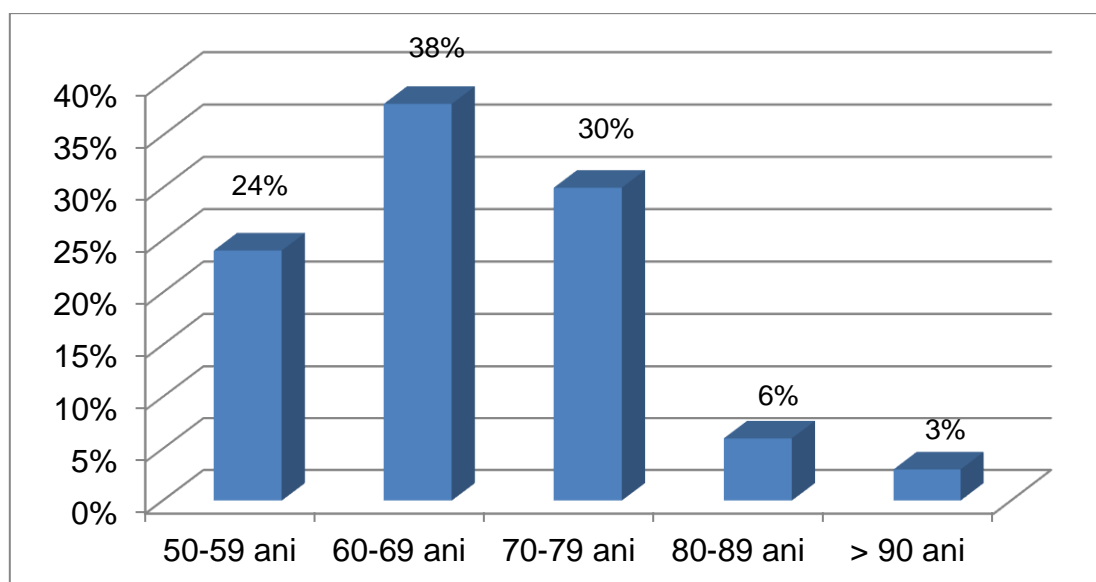
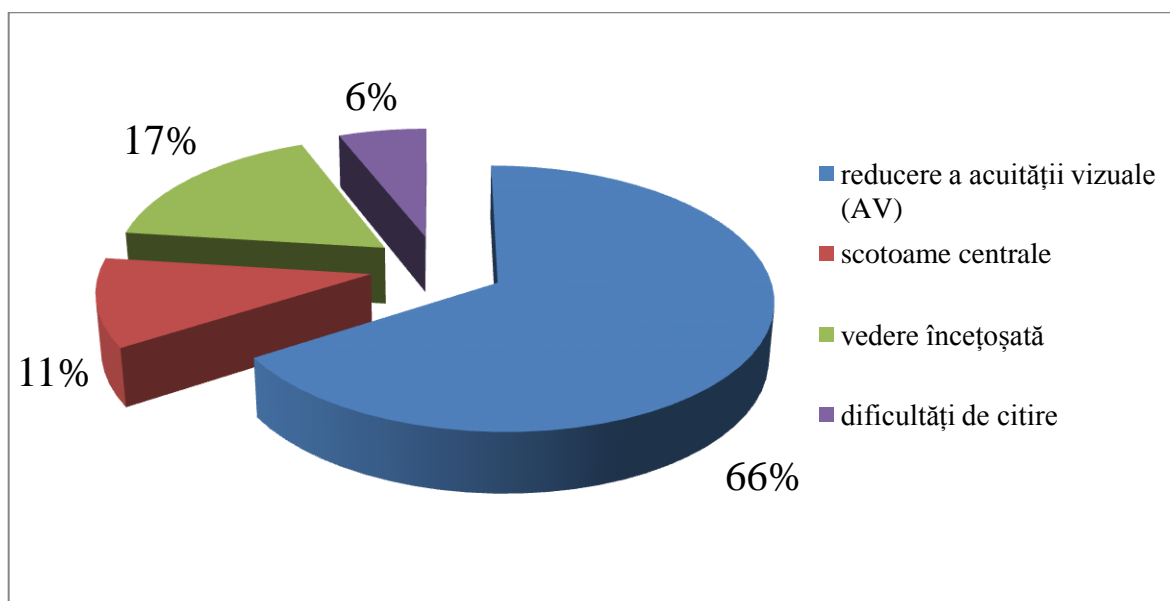


Figura 2: Repartiția pacienților pe grupe de vârstă

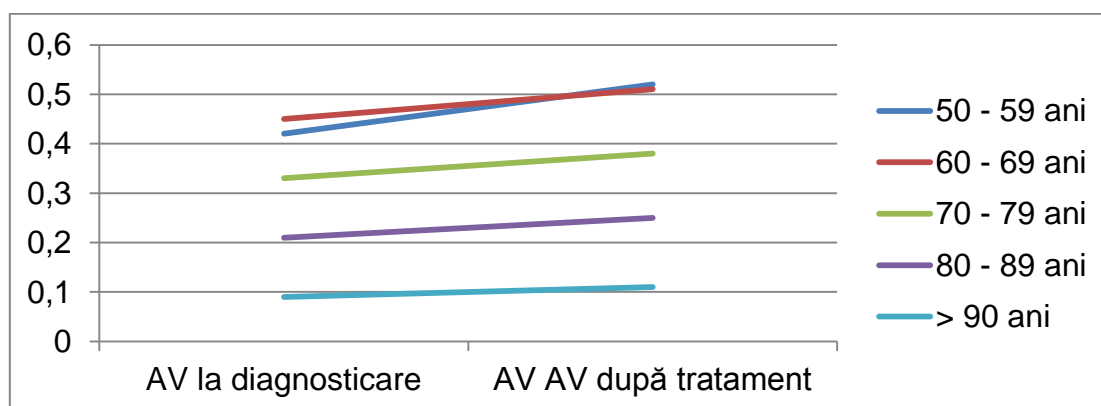
Motivul principal al prezentării la medic îl constituie scăderea majoră a acuității vizuale. Pacienții au acuzat însă și alte simptome, în

proporție net inferioară celor ce au acuzat scăderea acuității vizuale așa cum se poate observa și în Figura 3.



**Figura 3:** Repartiția pacienților în funcție de simptomatologie

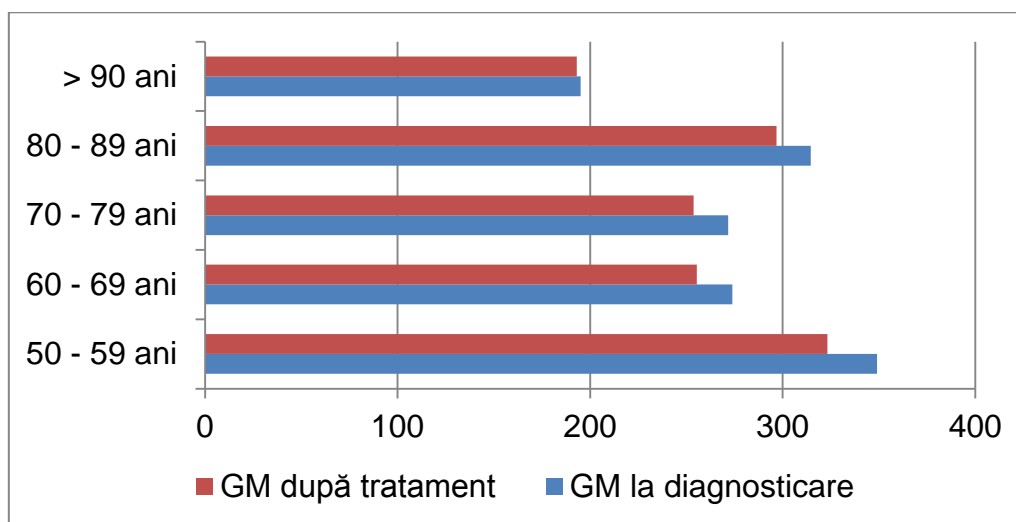
Privind acuitatea vizuală, aceasta s-a înregistrată cadrul grupei de vârstă 50-59 de ani îmbunătățit după tratament în cadrul tuturor (Figura 4) grupelor de vârstă, cea mai mare creștere fiind



	50 - 59 ani	60 - 69 ani	70 - 79 ani	80 - 89 ani	> 90 ani
<b>AV la diagnosticare</b>	0.42	0.45	0.33	0.21	0.09
<b>AV după tratament</b>	0.55	0.51	0.38	0.25	0.11

*Figura 4 și tabelul 1: Evoluția acuității vizuale medii grupelor de vârstă 50-59 de ani, 60-69 de ani, 70-79 de ani, 80-89 de ani și >90 de ani, înainte și după tratament.*

Privind grosimea maculară s-au înregistrat modificări favorabile la toți pacienții, cea mai importantă fiind la cei cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani(Figura 5).



	GM la diagnosticare	GM după tratament
50 - 59 ani	349.040	323.179
60 - 69 ani	273.831	255.467
70 - 79 ani	271.762	253.782
80 - 89 ani	314.571	296.771
> 90 ani	195.000	193.000

Figura 5 și tabelul 2: Evoluția grosimii maculare medii a grupelor de vârstă 50-59 de ani, 60-69 de ani, 70-79 de ani, 80-89 de ani și >90 de ani, după tratament față de momentul diagnosticului.

Toți pacienții au suferit modificări ale presiunii intraoculare în primele 5 minute de la injectare, dar acestea au revenit la valorile înregistrate anterior tratamentului la 7 zile de la injectare (Figura 6).

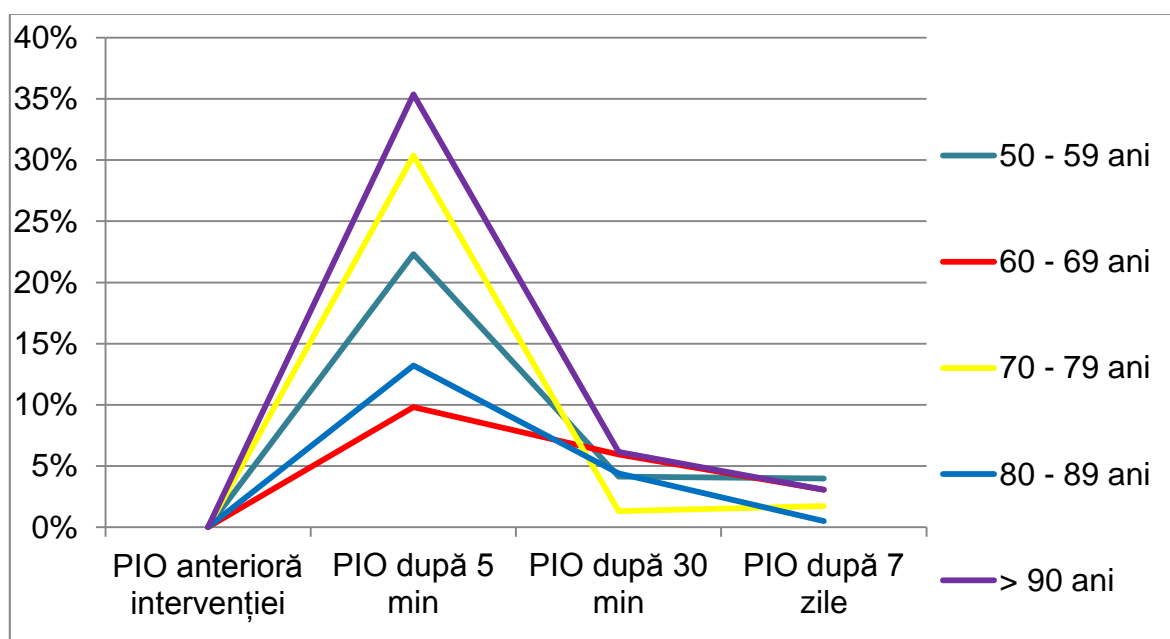


Figura 6: Modificarea presiunii intraoculare post față de pre intervenție pe grupe de vârstă

Particularitatea acestui lot este dată de existența unei paciente ce prezenta înainte intervenției obstrucția ramului temporal superior a retinei la ochiul stâng și angioscleroză retiniană stadiul II.

I s-au administrat injecții intravitreene, fără a se înregistra modificări marcate ale presiunii intraoculare sau ale aspectului fundului de ochi imediat după intervenție.

La controlul efectuat la o săptămână după intervenție s-a putut observa că obstrucția ramului temporal de la ochiul stâng se remisese însă la ochiul drept pacienta prezenta obstrucție de arteră centrală a retinei.

Afecțiunea oculară nou apărută nu a putu fi legată de tratamentul cu Avastin.

### Discuții:

Prezentul studiu este unul retrospectiv, efectuat pe un lot de 84 de pacienți investigați în cadrul Clinicii de Oftalmologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Brașov pe o perioadă de 4 ani.

Literatura de specialitate susține ca genul feminin are un risc ușor mai crescut de a dezvolta DMVL, însă datele obținute în prezentul studiu sunt în contradicție cu acest fapt, repartiția pe gen a lotului arătând o predominanță a bărbaților (58%) față de femei (42%). [10] DMLV devine o boală cu impact social și economic marcat în secolul 21. Cauza apariției este încă necunoscută însă diferite studii au identificat anumiți factori de risc, cum ar fi vârsta, HTA, fumatul și dieta săracă în antioxidanți. În acest studiu a fost realizată o împărțire care cuprinde vârste între 50 și 59 de ani, 60 și 69, 70 și 79, 80 și 89 de ani și mai mari sau egale cu 90 de ani. Se poate observa că DMLV la pacienții cu vârsta cuprinsă între 60-69 de ani și 70-79 de ani au fost predominante, având un procentaj de 38% (32 de pacienți) și respectiv 30% (25 de pacienți). Acest fapt evidențiază că vârsta este un factor de risc important în apariția și dezvoltarea DMLV. Acest lucru este susținut de teoria patogenetică a degenerării vasculare și demonstrat de toate studiile epidemiologice asupra DMLV efectuate în lume, dintre care amintim:

- SUA - Beaver Deam Eye Study: efectuat pe aproximativ 4000 persoane și s-a obținut o

incidență cumulativă pe 15 ani de 14.3% pentru DMLV incipient și de 3.1% pentru DMLV tardiv. Incidența cumulativă a fost mult mai mare la pacienții peste 75 ani pentru următoarele leziuni: drusen, leziuni pigmentare, degenerescență maculară exudativă și atrofie geografică [11].

- Europa – Olanda Rotterdam Study: efectuat pe aproximativ 5000 de pacienți s-a determinat incidența DMLV forma neovasculară și atrofică pe 2 ani. Incidența cumulativă a fost de 0.2%, crescând la 1.8% la subiecții de peste 85 ani. O pătrime din formele incipiente au avansat spre forme agravate [12].
- India: efectuat pe aproximativ 3000 de subiecți; prevalența DMLV a fost de 1.82%, din care 95% era la pacienții cu vârsta peste 60 ani [13].

Este cunoscut faptul că DMLV exsudativă este caracterizată prin apariția de neovascularizații la nivelul retinei ce afectează acuitatea vizuală și grosimea maculară. Diagnosticul a fost pus de către medicul oftalmolog pe baza manifestărilor clinice, a examenului fundului de ochi, a examenului cu grila Amsler și a explorărilor complementare (angiofluorografie, tomografie în coerență optică).

Tehnicile bidimensionale, ca angiofluorografia oferă o imagine topografică a retinei însă nu evidențiază modificările ce apar în interiorul structurilor retiniene. Pentru a completa informațiile oferite de biomicroscopie și de angiofluorografie s-a folosit examinarea OCT, ce reprezintă o tehnică obiectivă și precisă de diagnostic a DMLV, analizând cu acuratețe structura țesutului retinian.

Fiecărui pacient inclus în lotul studiat i s-au măsurat acuitatea vizuală și grosimea maculară atât înainte cât și după tratament. S-a putut observa o evoluție favorabilă a ambilor indici, înregistrându-se modificări pe fiecare grupa de vârstă astfel:

- În cazul acuității vizuale s-a observat o scădere a numărului pacienților unde acuitatea vizuală este grav afectată (valori între 0 și 0,2) și o creștere considerabilă a numărului de pacienți ce se regăsesc în categoria cu afectări minime ale acuității vizuale (valori între 0,5 și 0,9) de la 22 la 33 de pacienți;
- În cazul grosimii maculare s-a observat de asemenea o evoluție favorabilă post

tratament cu Avastin, cu o reducere a valorii medii a grosimii maculare de la 280,408 $\mu$ m la 264,439 $\mu$ m.

Aceste date sunt în concordanță cu alte studii. Kolb și colaboratorii săi au studiat 75 de ochi cu DMLV neovascular, pe care i-au tratat cu injecții intravitreene cu anti-VEGF. Grosimea retiniană medie a fost crescută față de normal, observându-se o reducere a acesteia și o îmbunătățire a acuității vizuale posttratament [14].

În ceea ce privește presiunea intraoculară post administrare, s-a putut observa că la 5 minute după injectare s-a înregistrat o creștere considerabilă a presiunii intraoculare care însă a revenit aproape de normal la o săptămână după injectare. Acest fapt este în concordanță cu studiul realizat de Lee K, pe un lot de 135 de pacienți ce a înregistrat aceleași modificări. [15]

În ceea ce privește informațiile obținute pe baza biomicroscopiei fundului de ochi înainte și după tratament s-a observat că pacienții au suferit spasme vasculare ce însă și-au revenit la 30 de minute post tratament. Au fost constatate și modificări vasculare mai importante ce însă nu pot fi legate direct de tratamentul cu Avastin întrucât pacienții prezentau numeroși alți factori de risc, fapt evidențiat și în alte studii de specialitate. [16]

DMLV duce la reducerea sau chiar pierderea vederii fapt ce afectează calitatea vieții în multe feluri, astfel că în stadiile avansate ale bolii apare pierderea independenței pacientului. Acest fapt duce la creșterea incidenței depresiei în rândurile lor. Este necesară o reeducarea ortoptică a acestor pacienți ce constă în învățarea și educarea folosirii vederii periferice în activitățile cotidiene, folosirea de lupe, telescoape și alte sisteme de mărire a imaginii cu scopul ca acești pacienți să capete o oarecare independență.

### Concluzii:

S-a putut observa o îmbunătățire a tuturor parametrilor urmăriți astfel:

- Acuitatea vizuală, din cei 84 de pacienți, 55 au prezentat o evoluție favorabilă, 23 au avut o evoluție staționară și 6 dintre ei au înregistrat scăderi minime ale acuității vizuale față de momentul luării în evidență;
- Grosimea maculară, din cei 84 de pacienți, 48 au avut o evoluție favorabilă, 28 dintre

pacienți au prezentat o evoluție staționară și 8 dintre ei au prezentat evoluție nefavorabilă;

- Presiunea intraoculară medie măsurată în cele trei momente post intervenție a înregistrat ușoare creșteri, cu o revenire la valori asemănătoare anterioare intervenției la 7 zile de la injectare.

### Bibliografie:

- [1] Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Archives of Ophthalmology*. 2010;128(6):750–758.
- [2] Jennifer I., Age-Related Macular Degeneration. Second Edition. Chicago, Illinois, USA: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007; 97-191
- [3] Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Lanchulev S, Adamis AP., Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol*. 2003, 257–293
- [4] Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, Chew EY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2008;372(9652):1835–1845
- [5] Frank G, Daniel P, Richard F, Alan C., Age-related Macular Degeneration. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2013; 87-173.
- [6] Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388–1398
- [7] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419–143
- [8] Luthra S, Narayanan R, Marques LE, et al. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina* 2006; 26:512–8.
- [9] Manzano RP, Peyman GA, Khan P, et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26:257–61.

- [10] Smith W, Assink J, Klein. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology*; 2001; 679-704.
- [11] Caroline C. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; 2001; 2237-2241
- [12] HTV Vu. Does dietary lutein and zeaxanthin increase the risk of age related macular degeneration? The Melbourne Visual Impairment Project; *Brit J. Ophthalmol*; 2006; 389-390.
- [13] Chung-Jung Chiu. Association between dietary glycemic index and age-related macular degeneration in nondiabetic participants in the Age-Related Eye Disease Study. *American Journal of Clinical Nutrition*; 2007; 180-188
- [14] Kolb S, Menghini M, Barthelmes D. The predictive value of OCT characteristics for the visual outcome in neovascular AMD. *Klin Monbl Augenheilkd*; 2012; 343-347.
- [15] Lee K, Yang H, Lim H, Lew HM. A prospective study of blood pressure and intraocular pressure changes in hypertensive and nonhypertensive patients after intravitreal bevacizumab injection, *Retina*, 2009
- [16] Ahmad M. Mansour, Leon A. Bynoe, John C. Welch, Richard Pesavento, Richard Pesavento, Focke Ziemssen, Sivakami A. Pai, Retinal vascular events after intravitreal bevacizumab, *Acta Ophthalmol*, 2009