

ТЕМА НА БРОЯ – РЕТИНА

HOT TOPIC – RETINA

УСЛОЖНЕНИЯ СЛЕД ANTI-VEGF ТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВЛАЖНА ФОРМА НА МДСВ

Д. Антонова, Х. Видинова, Л. Войнов

Очна клиника, ВМА – София

Резюме. Anti-VEGF терапията е основен метод на лечение при пациентите с влажна форма на МДСВ. Макар и успешна в повечето случаи, продължителното прилагане на интравитреалната терапия може да доведе до сериозни усложнения. **Целта** на настоящото изложение е да представим възможните дългосрочни усложнения от анти-VEGF терапията при пациенти с влажна форма на МДСВ, както и начините за тяхното предотвратяване. **Методи:** В нашето проучване ние включихме 32 пациенти с влажна форма на МДСВ. Те всички бяха подробно офталмологично изследвани за VA, цветна фотография на очното дъно, OCT (Revue, Optovue) и OCT-A (Angiophlex, Zeiss). Всички пациенти бяха лекувани с aflibercept (Eylea) по схемата Treat and Extend за период от 2 години. Те бяха проследявани за усложнения за този период. **Резултати:** В дългосрочен план наблюдавахме следните усложнения, изразени в %: тахифилаксия към лекарственото вещество – 20%; разкъсвания на РПЕ – 10%; фиброза и формиране на цикатрикси – 45%; ретинална атрофия – 25%. При 20% от наблюдаваните пациенти имаме развитие на тахифилаксия след първата година, което водеше до намаляване на ефективността на лечението. При 10% от случаите наблюдавахме разкъсване на РПЕ. Това се случваше най-вече при пациенти с предшестващо отлепване на РПЕ с голяма площ и височина. Ретинална фиброза се развиваше при пациенти с макулни хеморагии, ниска 30, рефрактерни ретинални кисти или случаи на РАП. Ретиналната фиброза обичайно се появяваше след 10-ата инжекция. Това са пациентите с ниска първоначална зрителна острота, тънка хориоидея, особено субфовеоларно, и обичайно се случваше след малък брой интравитреални инжекции. **Заключение:** Усложненията след anti-VEGF терапията са сравнително редки, но винаги свързани с много сериозни увреждания на зрението. Колкото по-силно е действието на anti-VEGF препаратите, толкова по-чести са усложненията особено фиброзата на ретината. Ранното откриване на рисковите фактори като ниско начално зрение, рефрактерни ретинални кисти, макулни хеморагии, голяма по площ неоваскуларна мембрана, са основна предпоставка за успешна профилактика и лечение на тези усложнения.

Ключови думи: МДСВ, фиброза, разкъсване на РПЕ

COMPLICATIONS AFTER ANTI-VEGF THERAPY IN PATIENTS WITH WET FORM OF AMD

D. Antonova, H. Vidinova, L. Voynov

Clinic of Eye Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Abstract. Anti-VEGF therapy is the main treatment in patients with the wet form of AMD. Although successful in most cases, prolonged use of intravitreal therapy can lead to serious complications. **The aim** of this study is to present the possible long-term complications of anti-VEGF therapy in patients with the wet form of AMD, as well as the ways to prevent them. **Methods:** In our study, we included 32 patients with a wet form of AMD. They were all examined ophthalmologically in detail for VA, fundus color photography, OCT (Revue, Optovue) and OCT-A (Angiophlex, Zeiss). All patients were treated with aflibercept (Eylea) - according to the Treat and Extend scheme for a period of 2 years. They were followed for complications for a period of 2 years. **Results:** In the long run we observed the following complications expressed in %: tachyphylaxis to the drug substance - 20%; tears of RPE-10%; fibrosis and scarring - 45%; retinal atrophy 25%. In 20% of the observed patients we found tachyphylaxis after the first year, which led to a decrease in the effectiveness of treatment. In 10% of cases we observed rupture of RPE. This

occurred mainly in patients with previous detachment of RPE with a large area and height. Retinal fibrosis developed in patients with macular hemorrhage, low VA, refractory retinal cysts, or cases of RAP. Retinal fibrosis usually appeared after 10 injections. These are patients with low initial visual acuity, thin choroid especially subfoveal and usually occurred after a small number of intravitreal injections. **Conclusion:** Complications after anti-VEGF therapy are relatively rare, but always associated with very serious visual impairment. The stronger the effect of the anti-VEGF drug, the more common the complications, especially retinal fibrosis. Early detection of risk factors such as low initial vision, refractory retinal cysts, macular hemorrhage, large neovascular membrane, are a prerequisite for successful prevention and treatment of these complications.

Key words: AMD, fibrosis, rupture of RPE

Макулната дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ), е заболяване с голямо социално значение поради възможността от значително увреждане на зрителната острота. Различават се две форми – “суха” форма, протичаща бавно, прогресивно и завършваща с географска атрофия на ретинния пигментен епител, и ексудативна, или “влажна” форма, протичаща бързо и водеща до образуване на субретинна неоваскуларна мембрана. Епидемиологичните проучвания показват, че заболяването се среща в около 11% при пациенти над 65-годишна възраст и честотата му нараства с възрастта [3, 5, 9]. В 85% от случаите се среща сухата форма на МДСВ и едва в 15% ексудативната форма. Патологичните механизми на заболяването са все още обект на дискусии и различни теории. Най-общо се приема, че множество фактори повлияват процесите на стареене, като нарушават функционалната цялост на системата от фоторецепторни клетки, ретинен пигментен епител и брехова мембрана [1, 5]. Според една от най-вероятните теории – тази на стареенето, патологичните промени са свързани с дегенеративни изменения в ретинните пигментноепителни клетки – РПЕ1, и натрупването на липофуцинови гранули в тяхната цитоплазма [2, 4]. В резултат на това те не могат да изпълняват своята фагоцитарна функция спрямо мембранните дискове на фоторецепторните клетки и между РПЕ и бреховата мембрана се натрупват неразградени отпадни продукти, известни като базални ламинарни депозити, които се визуализират офталмоскопски като друзи. Тези депозити проникват и в бреховата мембрана, променяйки нейната структура, като се появяват кавитети и празни пространства, и нейната бариерна функция за вещества и съдове от хориокапиляриса се компрометира [6, 7]. Създават се условия

за прорастването на неосъдове от хориокапиляриса в субретинното пространство, с последващо отлепване на РПЕ и увреждане на зрението. Тази теория, макар най-пълно да обяснява патогенезата на ексудативната форма на МДСВ, не е единствената. От значение са също така и фактори като оксидативен стрес, хронично възпаление, исхемия и др.

Съвременните методи на лечение на влажната форма на МДСВ включват прилагането на анти-VEGF препарати интравитреално. Това е една селективна високоефективна терапия, със сравнително малко странични ефекти [8]. Макар и успешна в повечето случаи, продължителното прилагане на интравитреалната терапия може да доведе до сериозни усложнения.

Целта на настоящото изложение е да представим възможните дългосрочни усложнения от анти-VEGF терапията при пациенти с влажна форма на МДСВ, както и начините за тяхното предотвратяване.

МЕТОДИ

В нашето проучване ние включихме 32 пациенти с влажна форма на МДСВ. Те всички бяха подробно офталмологично изследвани за VA, цветна фотография на очното дъно, OCT (Revue, Optovue) и OCT-A (Angiophlex, Zeiss). Всички пациенти бяха лекувани с aflibercept (Eylea) – по схемата Treat and Extend за период от 2 години. Те бяха проследявани за усложнения за същия период.

РЕЗУЛТАТИ

Усложненията след анти-VEGF терапията могат да се разделят на две големи групи:

– Усложнения, дължащи се на самата инжекция:

- Ендокталмит
- Отлепване на ретината
- Повишено ВОН
- Кръвоизлизи – субконюнктивни, ретинни
- Системни странични ефекти.
 - Усложнения, дължащи се на развитието на МДСВ:
 - Резистентност на терапията
 - Разкъсване на РПЕ
 - Атрофия на ретината
 - Фиброза.

При разглежданата от нас извадка усложненията, дължащи се на поставянето на интравитреалните медикаменти (ИВМ) бяха под 7%. От тях основно наблюдавахме субконюнктивни хеморагии и повишаване на ВОН. При 1 от изследваните пациенти се получи ендокталмит. Не сме наблюдавали пациенти с отлепване на ретината или ретинални кръвоизливи.

Субконюнктивните хеморагии бяха доста чести – при около 10% от всички пациенти, лекувани с интравитреални медикаменти, като по-често се срещаха при тези от тях, които бяха на антикоагулантна терапия. Обикновено тези кръвоизливи са бенигнени и сами изчезват след около 7 дни. Много рядко се наблюдава по-изразен кръвоизлив при засягане на някои от по-големите съдове.

Повишаването на ВОН след интравитреалната инжекция беше често срещана компликация, която наблюдавахме при 30% от инжектираните пациенти. Най-често повишаването на налягането се наблюдаваше при пациенти, суспектни за глаукома или с доказана глаукома, и се случваше към 30-ата мин след инжекцията докъм първия час. Вариациите на ВОН бяха в диапазона 23-26 mm Hg, като при нито един от пациентите ни не се наблюдава налягане над 30 и не се наложи терапевтична парацентеза. При 25 от наблюдаваните пациенти се установи трайно повишаване на ВОН и нужда от включване на антиглаукомна терапия. Ние го обясняваме с постоянното въвеждане на допълнително количество вещество в стъкловидното тяло, което при предразположени пациенти с промени в преднокамерния ъгъл води до развитие на глаукома.

Не наблюдавахме усложнение от разкъсване и отлепване на ретината при нашите пациенти. Такива усложнения се развиват много рядко и се дължат на неправилна техника на интравитреалната инжекция, най-вече грешно място на поставяне и различно от ретламентираното отстояние от лимба.

От по-голямо значение бяха усложненията, дължащи се на развитието на МДСВ.

Най-тежкото и неприятно от тях беше развитието на субретинна фиброза, свързана с необратимо увреждане на зрителната острота. За съжаление, това усложнение не беше много рядко и в повечето случаи се свързваше с използването на по-силно действащи анти-VEGF препарати. В дългосрочен план ние наблюдавахме следните усложнения, изразени в %:

- Тахифилаксия към лекарственото вещество – 20%
- Разкъсвания на РПЕ – 10%
- Фиброза и формиране на цикатрикси – 45%
- Ретинална атрофия – 25%.

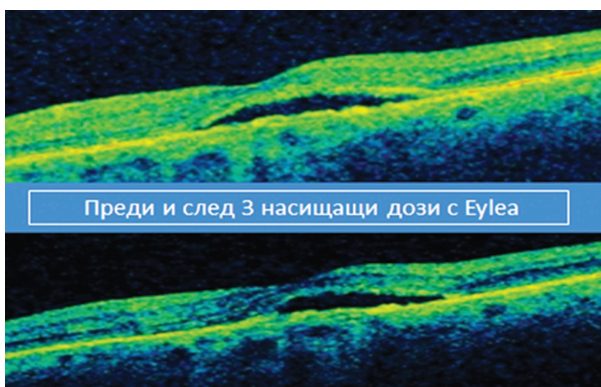
НЕПОВЛИЯВАНЕ ОТ ТЕРАПИЯТА

Макар изключително рядко имаме случаи на неповлияване от проведената терапия. Често след 3-та насищаща доза състоянието оставаше непроменено или дори течността в ретината се увеличаваше.

Под неповлияване на състоянието разбираме не само липсата на положителна промяна, като намаляване на количеството течност, на големината на отлепването на РПЕ, но и запазване на състоянието, както е било преди терапията. Ако 4 седмици след последната инжекция на анти-VEGF се запазва същото количество течност в ретината, то тогава имаме работа с рефрактерна на терапия макулна дегенерация. Нашите изследвания показаха, че при сравнително малък процент – 7% от изследваните 126 пациенти с влажна форма и 9 с РАП, се наблюдава липса на ефект от провежданата анти-VEGF терапия.

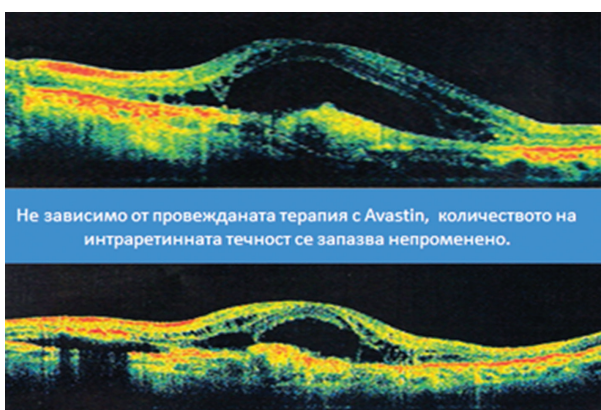
Нашите изследвания показаха, че най-често неповлияване от терапията имаме при:

- Пациенти с хроничен едем и кисти в макулата в резултат на него.



Преди и след 3 насищащи дози с Eylea

Фиг. 1. Пациент с влажна форма на МДСВ и неповлияващо се от терапията състояние



Не зависимо от провежданата терапия с Avastin, количеството на интравитреалната течност се запазва непроменено.

Фиг. 2. Пациент с влажна форма на МДСВ, кистовиден оток и хиперрефлексивна зона на ниво РРЕ. Виждаме, че не се постига ефект от провежданата терапия

– Пациенти с налични хиперрефлексивни отлагания на ниво РРЕ, особено такива, които са централно разположени или ясно отграничени.

– Пациенти с хеперрефлексивно отлепване на РРЕ, което е с голяма височина.

Освен пациентите с рефрактерен на терапия интравитреален оток, особен проблем са и тези с резистентни на лечение отлепвания на РРЕ. Обичайно при тях наблюдавахме хиперрефлексивни зони и отлагания на мястото на отлепването. При изброените групи пациенти лечението трябва да започне максимално рано и при най-къси възможни интервали, за да се очаква запазване на състоянието в неговия първоначален вид.

РАЗКЪСВАНЕ НА РРЕ

Разкъсването на РРЕ е описано за първи път през 1981 г. от Hoskin et al. като усложнение на МДСВ. Разкъсването може да бъде

резултат от естественото развитие на заболяването при окултна форма на МДСВ, РАП или да се провокира от провежданата терапия за МДСВ – най-вече интравитреални инжекции. Това усложнение се среща в 5-25% от случаите. Спонтанното разкъсване на васкуларните отлепвания на РРЕ се среща в 10% от случаите. По-големият процент е свързан с продължително поставяне на анти-VEGF медикаменти. Още през 2006 г. има описани случаи за разкъсване на РРЕ след поставяне на Avastin. Разкъсването на РРЕ може да се получи спонтанно като стадий на болестта или да е резултат от множеството повтарящи се интравитреални инжекции. Доказано е, че анти-VEGF препаратите предизвикват съкращаване на неоваскуларните мембрани и това е основната причина да акселерират процеса на разкъсване на РРЕ. Смята се, че основният механизъм на разкъсването е свързан с контракция на намиращи се по вътрешната повърхност на васкуларното отлепване фиброваскуларни мембрани. Така на границата отлепване/нормална ретина действат две взаимно противодействащи си сили – контракция на мембрана и адхезивните сили между РРЕ, което води до разкъсване на РРЕ.

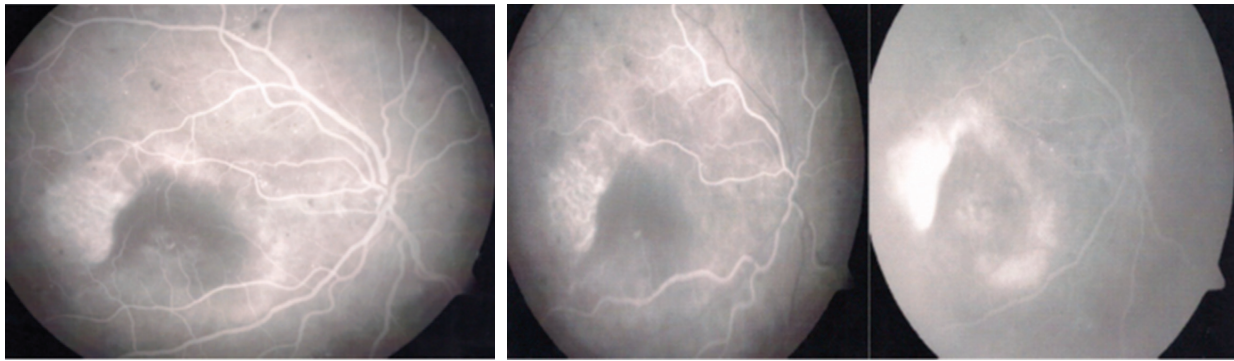
Отлепването на РРЕ е свързано с рязък спад на зрителната острота.

В наблюдаваната от нас извадка имаме 3 случая на разкъсване на РРЕ.

В един от случаите ставаше дума за 65-годишен пациент с изразено серозно отлепване на РРЕ, с изразена височина. Пациентът е лекуван с Avastin в продължение на 1 година – 8 инжекции. След 8-та апликация зрителната острота внезапно се влошава от 0.2 на 0.01, а при ОСТ изследването се наблюдава разкъсване на РРЕ – фиг. 3.

Наличие на хиперрефлексивност на отлепването на РРЕ, видимо на ОСТ, говори за активна неоваскуларизация на отлепването и като цяло повишава риска от разкъсвания. Напукванията на РРЕ се визуализират на ФА с преминаване на багрило в субретинното пространство и леко размазване на границите на лезията, което също е рисков фактор за разкъсване.

Най-интересна е връзката между риска от разкъсване и давността на отлепването. По



Фиг. 3. Пациент с разкъсване на РПЕ след терапия с анти-VEGF

наши наблюдения отлепвания с по-малка давност, сравнително пресни, са с по-голям риск от развитие на това усложнение, най-вероятно поради наличието на млада неоваскуларна мембрана, която по-лесно се контрахира. Обратно, по-старите отлепвания обичайно са фиброваскуларни, с по-малко активни неосъдове и по-малко възможности за контрактилни сили.

Най-вероятно към рисковите фактори за развитие на разкъсване на РПЕ трябва да се причисли и дозата на прилагания медикамент. В нашето проучване нямаме пациенти с различни дози на един и същи медикамент, но резултатите на други автори показват, че повишената доза от някое анти-VEGF вещество може да доведе до засилване на контрактилните сили в неоваскуларната мембрана и да увеличи риска от развитие на разкъсване на РПЕ.

Индивидуалната терапия на пациентите с МДСВ изисква лечение на различните пациенти с различни препарати. При пациенти с висок риск от разкъсване е добре да се премине към терапия с друг препарат. При разкъсване на РПЕ ние препоръчваме да се прекрати поставянето на интравитреалните инжекции и да се мониторира по-често състоянието. При активност на неоваскуларната мембрана е по-добре да се продължи терапията, като се прилага по-ниска от обичайната доза. Препоръчително е използването на 0.5 mg Lucentis. При всички случаи мониторирането на високорискови пациенти е много важно.

ФИБРОЗА НА РПЕ

Фиброзата на макулата е последният стадий на МДСВ. Състоянието е описано от Pagenstecher, 1875. Макулната фиброза води

до унищожаване на РПЕ, фоторецепторите и до сериозно увреждане на зрителната острота. Спонтанно като естествен ход на заболяването фиброзата се развива в 39% от случаите, но след въвеждането на интравитреалните инжекции този процент нараства на 55%. Клинично фиброза наблюдавахме при 12% от изследваните от нас пациенти. На офталмоскопия фиброзните участъци се наблюдаваха като добре отграничени жълто-белезникави лезии на нивото на ретината. Фиброзните цикатрикси на ФА показват начална хипофлуоресценция в ранните фази и последваща хиперфлуоресценция по граничната повърхност. ОСТ диагностиката показваше субфовеоларна хиперрефлексивност, с ясно очертани граници. Субфовеоларната фиброза преминава през 3 стадия – като 3-ият стадий е свързан с пълна атрофия на надлежащите слоеве на невросензорната ретина. В този случай активната и обратима неоваскуларизация се превръща в невъзвратима фиброза. Основните рискови фактори, които можем да обобщим, са следните:

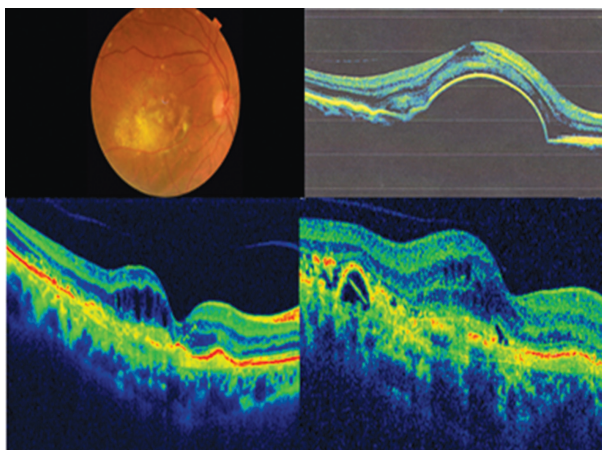
- Наличие на макулна хеморагия
- РАП или ПРВ
- Наличие на рефрактерни на терапия интратретинални кисти
- ОСТ изследване, показващо субретинално натрупване на хиперрефлексивен материал, който е централно разположен.

Най-често фибротични промени наблюдавахме при пациентите, лекувани с bevacizumab и aflibercept. Като цяло по-силно действащите анти-VEGF препарати след продължително прилагане – 2 години, водят до развитие на фиброза, в порядъка от 12-14%. Повечето пациенти с фиброза бяха като по-

казания по-долу клиничен случай. Касае се за 64-годишна жена с рефрактерно на терапия отлепване на РПЕ, лекувана с 3 апликации на Avastin без резултат. При преминаване на лечение с Eylea се наблюдава бързо изглаждане на отлепването още след първите 3 насищащи дози. След 1 година се наблюдава рецидив на заболяването и ново отлепване на РПЕ, с натрупване на хиперрефлексивен материал субфовеоларно. През втората година се наблюдаваха повторни рецидиви и в крайна сметка се стигна до развитие на фиброза с намаляване на зрителната острота. Резултатите от нашите няколкогодишни изследвания показват, че с най-голям риск от развитие на фиброза са пациентите с отлепване на РПЕ, съчетано с интравитреални кисти.

Тези пациенти се повлияват бързо с aflibercept и се получава бързо изглаждане на отлепването. В повечето случаи обаче се наблюдават рецидиви и в крайна сметка се развива фиброза със загуба на зрение.

Пациентите, развиващи фиброза, са обикновено с ниска първоначална зрителна острота, тънка хориоида, особено субфовеоларно, и обичайно се случва след малък брой интравитреални инжекции.



Фиг. 4. Пациент с МДСВ след лечение с Eylea

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усложненията след anti-VEGF терапията са сравнително редки, но винаги свързани с много сериозни увреждания на зрението. Колкото по-силно е действието на anti-VEGF препарата, толкова по-чести са усложненията, особено фиброзата на ретината. Ранното

откриване на рисковите фактори, като ниско начално зрение, рефрактерни ретинални кисти, макулни хеморагии, голяма по площ неоваскуларна мембрана, са основна предпоставка за успешна профилактика и лечение на тези усложнения [10].

Субретинната фиброза е сериозно усложнение на интравитреалната терапия при МДСВ, което води до значително намаляване на зрителната острота. *Основните рискови фактори за появата на това усложнение са: ниска зрителна острота под < 60; възраст над 50 години; увеличена ретинна дебелина MI > 20; голяма площ на неоваскуларизацията и значително изтичане на флуоресцеин от лезията* [11, 12]. Развитие на субретинна фиброза е и много по-често при пациенти с миопия, при които са много по-чести рецидивите на заболяването. Предотвратяването на развитието на фиброза е доста трудно постижимо.

Виждаме, че терапията с блокиращите растежните фактори вещества не е перфектна. Необходимо е подобряване на тази терапия, което е свързано с две основни направления:

- комплексна терапия с блокиране на повече и различни растежни фактори и протеини освен анти-VEGF.

- удължаване на ефекта на действие на медикаментите и намаляване на честотата на инжектиране чрез използване на нови системи за въвеждане на лекарствени вещества в око като long lasting delivery systems, port delivering systems, refilling systems [13].

В същото време е необходимо и своевременно разпознаване на рисковите фактори за усложнения с цел тяхното предотвратяване.

БЪДЕЩЕТО НА ЛЕЧЕНИЕТО НА МДСВ

Възможностите и ползите от използването на биомаркери и познаването на рисковите фактори за развитието на МДСВ са огромни и най-вероятно в недалечно бъдеще ще бъдат включени в активни скрининг програми за откриване и превенция на заболяването. В последно време се смята, че именно рисковите фактори (генетични и от външната среда) водят до развитие на хронично възпаление, анатомични промени и дисфункция, което

впоследствие води до развитието на неоваскуларна мембрана. Важно е познаването на рисковите фактори и клиничните биомаркери, които биха ни помогнали да прогнозираме хода на заболяването и да предприемем едно или друго лечение [5, 11, 13].

Въпреки предложената терапия на МДСВ получените резултати са субоптимални. Интравитреалните инжекции подобряват състоянието, но са инвазивни, повтарящи се процедури, свързани с продължително мониториране на пациентите и риск от множество компликации. Ето защо в разработка са множество нови препарати и продукти [12]. Част от решението на проблемите на МДСВ са свързани с нов ефективен скрининг на риска от заболяването, но и с нови терапии на бъдещето.

КНИГОПИС

1. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*, 2005; 25:111-8.
2. Bressler NM, Bressler SB. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 1988; 32:375-413.
3. Chakravathy U, Adamis AP, Cunningham Et. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2006; 113:1508-25.
4. Friedman DS, O'Colmain BJ. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 2004; 122:564-72.
5. Gremigni E, Falleni A, Belting C. Choroidal neovascular membranes after photodynamic therapy: ultrastructural analysis of two surgically excised membranes. *Eur J Ophthalmol*, 2004; 14:555-61.
6. Hartnett ME, Weiter JJ. Deep retinal vascular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1996; 103:2042-53.
7. Heier JS, Antoszyk AN. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*, 2006; 113:642-4.
8. Kuhn D, Meunier I. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113:1392-8.
9. Laft BA, Aisenbrey S. Clinicopathological correlation of deep retinal vascular anomalous complex in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmology* 2000; 84:1269-74.
10. Martinez GS, Campbell AJ. Prevalence of ocular disease in population study of subjects 65 years old and older. *Am. J Ophthalmol Suppl*, 1987; 182:40-43.
11. Pieramici DJ, Bressler SB. Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularization in the fellow eye. *Curr Opin Ophthalmol*, 1998; 9:38-46.
12. Slakter JS, Yannuzzi LA. Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2000; 107:742-53.
13. Yannuzzi LA, Negrao S. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*, 2001; 21:416-34.