

Učinek podvezničnega bevacizumaba na pterigij

Efficiency of subconjunctival bevacizumab on pterygium

Alenka Lavrič, Brigita Drnovšek Olup

Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Grablovičeva 46, 1525
Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

mag. Alenka Lavrič,
dr. med., Očesna
klinika, UKC Ljubljana,
Grablovičeva 46,
1000 Ljubljana.
Tel.: 01 522 19 00
Email: lavricalenka@
gmail.com

KLjučne besede:

pterigij, bevacizumab,
anti-VEGF, vaskularizacija

Key words:

pterygium,
bevacizumab, anti-VEGF,
vascularisation

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81: 1-83-8

Prispelo: 1. feb. 2012,
Sprejeto: 15. maj 2012

Izvleček

Izhodišča: Oceniti učinek in zaplete podvezničnega bevacizumaba (Avastin®) na primarni in ponavljajoči se pterigij.

Metode: Prospektivna študija je vključevala 16 bolnikov s pterigijem, ki so prejeli injekcijo bevacizumaba pod očesno veznico (1,25 mg/0,1 mL). Ožiljenost pterigija 1 teden, 1 mesec in 6 mesecev po injekciji smo ocenili s primerjavo digitalnih fotografij.

Rezultati: V študijo je bilo vključenih 16 bolnikov s pterigijem (9 moških in 7 žensk), starih med 41 in 74 let. Pterigij je bil primaren pri devetih bolnikih in ponavljajoči se pri 7 bolnikih. Pri vseh bolnikih, zdravljenih z bevacizumabom, smo opazili hitro poenjanje ožiljenosti pterigija en teden po zdravljenju. Ponovitev vaskularizacije smo opazili pri dveh bolnikih 1 mesec in pri desetih bolnikih 6 mesecev po injekciji. Sprememb v vidni ostrini, sistemskih ali očesnih škodljivih učinkov nismo opazili.

Zaključki: Podveznični bevacizumab (Avastin®) je bil varen in učinkovit pri kratkotrajni regresiji vezničnih žilic v pterigiju.

Abstract

Background: To evaluate the effect and complications of subconjunctival bevacizumab (Avastin®) on primary and recurrent pterygium.

Methods: This prospective study included sixteen patients with pterygium, who received subconjunctival injection of bevacizumab (1.25 mg/0,1 mL). Digital photography was used to evaluate vascularization of pterygium at 1 week, 1 month and 6 months after injection.

Results: Sixteen patients (9 men and 7 women), aged between 41 and 74 years, with pterygium were included in the study. The pterygium was primary in nine patients and recurrent in seven patients. A rapid regression of vascularisation of pterygium was noted one week after treatment in all patients treated with bevacizumab. The recurrence was observed in two patients 1 month and in ten patients 6 months after injection. No change of visual acuity was noted and no systemic or ocular adverse events were observed.

Conclusions: Subconjunctival bevacizumab (Avastin®) was safe and effective in providing a short-term regression of conjunctival vessels in the pterygial bed.

Uvod

Pterigij je kronična bolezen očesne površine, za katero je značilno vraščanje fibrovaskularnega tkiva iz veznice zrkla na roženico. Pojavlja se intrapalpebralno, pogosteje nazalno kot temporalno in pogosto obojestransko. Ime izhaja iz grške besede *ptery*, kar pomeni krilo. Prevalenca pterigija je ocenjena različno v različnih delih sveta in se giblje med 1 in 33 %.^{1,2} Pogosteje se pojavlja pri moških³ in v toplejšem podnebjju.⁴

Patogeneza pterigija še vedno ni popolnoma razjasnena. V preteklosti so pterigij opisovali kot degenerativni proces, čeprav je tesneje povezan z vnetjem in napredujočo fibrovaskularno proliferacijo. Opisane so povezave s številnimi dejavniki tveganja, med katere prištevamo ultravijolično (UV) in infrardeče sevanje, poškodbo, vnetje, kronično draženje zaradi vročine ali suhosti.⁵

Zdravljenje pterigija je operativni izrez in preventiva ponovitve. Kirurška odstranitev vključuje osnovno ekscizijo (tehnika z odkrito beločnico) ali ekscizijo s presadkom (avtologna veznica ali amnijska membrana). Raven ponovitev pri prvi tehniki je zelo visoka, med 20 in 89 %.^{6,7} Za preventivo napredovanja in ponovitve pterigija je nujna blokada fibrovaskularne aktivnosti. Poznamo številna dodatna zdravljenja z beta radiacijo, mitomicinom C, 5-fluorouracilom, kortikosteroidi in tiotepo, ki pa jih spremljajo možni stranski učinki kot so punktfornno vnetje roženice, povišan očesni tlak, ulceracija beločnice.⁸

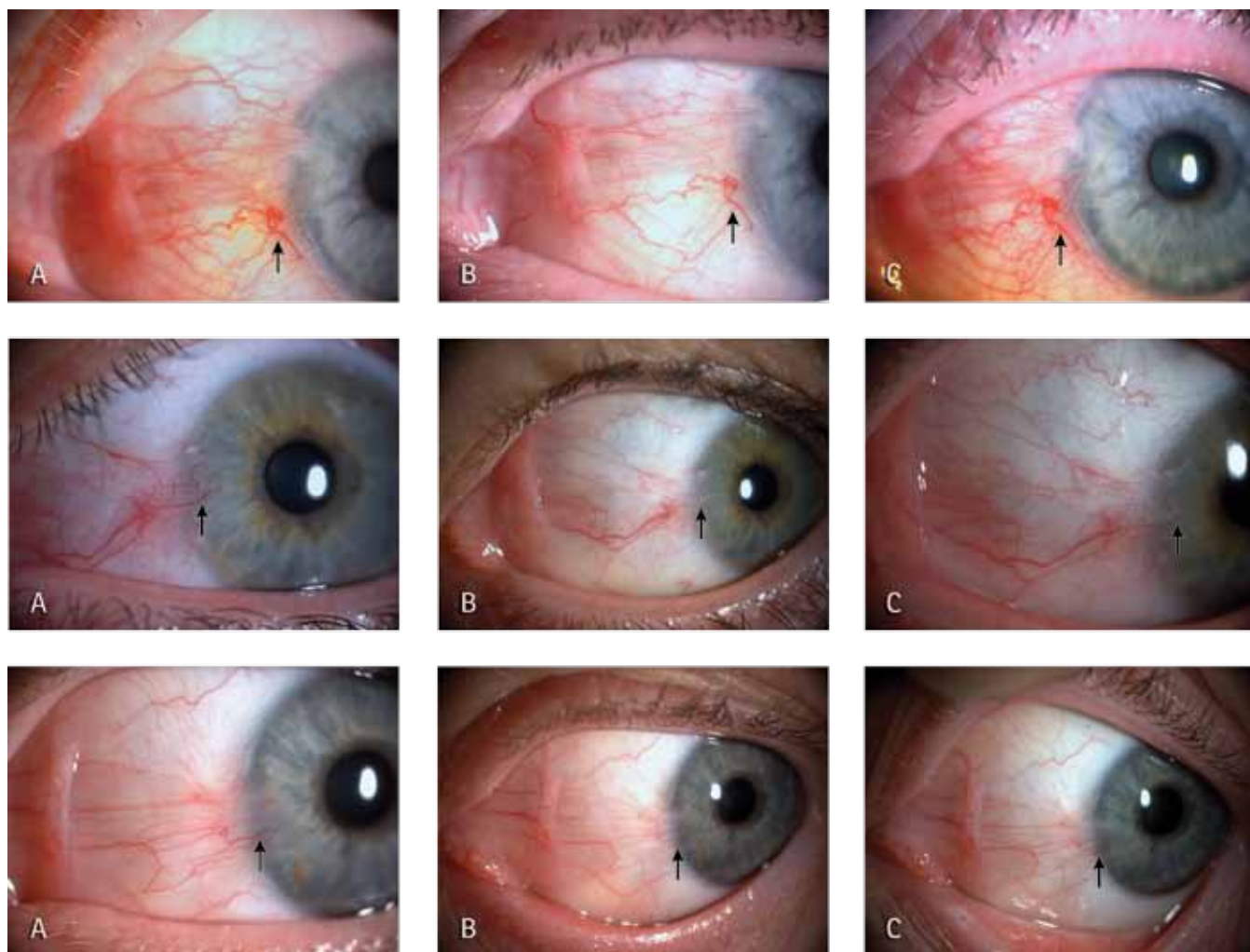
Študije so pokazale, da ima pterigij povišane ravni fibroangiogenih rastnih dejavnikov, kot so bazični fibroblastni faktor (bFGF), rastni dejavnik za endotelij žil (VEGF), tumor nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α), transformirajoči rastni faktor beta (TGF- β).⁹ Verjetno je najpomembnejši in najmočnejši med njimi VEGF, ki so ga našli v epitelnih celicah pterigija in stromalnih žilnih epitelih celicah.^{10,11,12} Znižanje angiogenih inhibitorjev in povišanje stimulatorjev je torej vpleteno v nastanek in napredovanje pterigija.¹¹ Zaviralec VEGF (anti-VEGF) lahko zmanjša neovaskularizacijo (NV) pri pterigiju in na ta način ustavi napredovanje ali prepreči ponovitve pterigi-

ja. Z našo študijo smo želeli določiti klinični učinek in varnost podveznično vbrizganega bevacizumaba pri zdravljenju pterigija.

Metode

Prospektivna študija je vključevala 16 oči s pterigijem pri 16 zaporedno zdravljenih bolnikih s podvezničnim bevacizumabom. Vse bolnike smo zdravili na Očesni kliniki v Ljubljani in so bili pred začetkom zdravljenja pregledani v Ambulanti za okuloplastično kirurgijo. Vključitvena merila so bila: starost nad 18 let, bolniki s pterigijem roženice. Izključitvena merila so bila: infekcijske (bakterijsko vnetje roženice) ali vnetne (rozacea, periferne ulceracije roženice) bolezni roženice, noseče ali doječe bolnice, bolniki z anamnezo o srčno-žilnih ali možgansko-žilnih dogodkih. Bolnike smo obvestili o neregistrirani uporabi zdravljenja z bevacizumabom in od njih pridobili pisno soglasje.

Bolnike smo pregledali pred začetkom zdravljenja z bevacizumabom in nato en teden, en mesec in šest mesecev po zdravljenju. Vsi so imeli ob prvem in kontrolnih pregledih narejen očesni pregled, ki je vključeval: najboljšo korigirano vidno ostrino (BCVA), očesni tlak, pregled sprednjega segmenta s špranjsko svetilko. Ob vsakem pregledu smo površino roženice fotografirali z digitalno kamero (Topcon DC-1, Tokyo, Japan), pritrjeno na špranjsko svetilko pri 16-kratni povečavi. V operacijski dvorani smo injicirali bevacizumab (1,25 mg/0,1 mL) pod veznico ob bazo pterigija. Oko smo pred tem omrtničili s kapljičnim 4-odstotnim lidokainom. Ob vseh kontrolnih pregledih smo beležili možne očesne (bolečina, poškodbe epitela, zmanjšana vidna ostrina) in sistemske (visok krvni tlak, srčni ali možgansko-žilni zapleti) stranske učinke zdravljenja. Zmanjšanje ožiljenosti pterigija smo ocenili s primerjavo digitalnih fotografij. Regresijo žil smo potrdili, če se je po bevacizumabu zmanjšala hiperemija pterigija: zmanjšal premer žile in/ali je izginila prej vidna žila. Hiperemijo smo ocenili kot 1 – nizko, 2 – zmerno in 3 – močno ob vsakem pregledu posebej. Ponovitev ožiljenosti pterigija ob drugem in tretjem kontrolnem pregledu smo potrdili, če je bila



Slika 1: Trije bolniki s pterigijem pred injekcijo Avastina (A), 1 teden (B) in 1 mesec (C) po zdravljenju. Opazno je zmanjšanje premera žil po enem tednu. Pri prvem bolniku se ožiljenost po 1 mesecu povrne.

hiperemija pterigija večja kot ob prvem kontrolnem pregledu.

Rezultati

V študijo je bilo vključenih 16 oči 16 bolnikov, 9 moških in 7 žensk. Povprečna starost bolnikov \pm standardni odklon (SD) je bila $56,38 \pm 9,15$ let, razpon med 41 in 74 leti. Pterigij je bil primaren pri 9 in ponavljajoč se pri 7 bolnikih.

En teden po dajanju bevacizumaba pod veznico smo pri vseh bolnikih opazili zmanjšano ožiljenost pterigija. Ponovitev ožiljenosti se je en mesec po injekciji pojavila pri dveh bolnikih in znotraj šestih mesecev po zdravljenju pri desetih bolnikih (Slika 1). Povprečna ocena hiperemije pterigija \pm SD je bila pred zdravljenjem $2,56 \pm 0,63$, en teden po injekciji $1,31 \pm 0,48$, en mesec po injekciji $1,56 \pm 0,73$ in šest mesecev po injekciji bevacizumaba $2,13 \pm 0,62$

(Slika 2). Sprememb v BCVA in očesnem tlaku nismo opazili.

Stranski učinki

Pri štirih bolnikih (25 %) smo opazili podveznično krvavitev po injekciji bevacizumaba. Sistemskih stranskih učinkov ni bilo.

Razpravljanje

Za pterigij, ki je povezan s kroničnim izpostavljanjem UV svetlobi, je histološko značilna elastoza degeneracija kolagena s fibrovaskularno proliferacijo. Coroneo s sodelavci je mnenja, da poteka patogeneza pterigija v dveh stopnjah. V prvi stopnji pride do prekinitve limbalne roženično-veznične pregrade. V drugi stopnji pa sledi aktivna napredovala "konjunktivizacija" roženice s tkivom, ki vključuje obsežno celično proliferacijo.



Slika 2: Povprečna ocena hiperemije pterigija pred zdravljenjem z bevacizumabom in po njem.

racijo, vnetje, preoblikovanje vezivnega tkiva in angiogenezo.⁵

Angiogeneza je fiziološki proces razraščanja novih žil iz že prej obstoječih žil. Domnevajo, da je razvoj pterigija odvisen od sprememb v razmerju med stimulatorji in inhibitorji angiogeneze. Ugotovitve, da so inhibitorji angiogeneze, kot sta trombospondin-1 in pigmentni epitelni faktor, pomembno znižani v pterigiju v primerjavi z normalno veznico to potrjujejo.^{10,11}

Ker vemo, da VEGF povzroča razraščanje novih žil, lahko sklepamo, da bo podveznični bevacizumab povzročil regresijo krvnih žil pterigija in zmanjšal pterigij. Naša preiskava je domnevo potrdila, vendar so bili učinki bevacizumaba na ožiljenost kratkotrajni. V večini primerov (75 %) se je ožiljenost pterigija znotraj šestih mesecev ponovila.

Do sedaj je bilo objavljenih 17 študij, ki opisujejo učinkovitost anti-VEGF pri zdravljenju pterigija. Trenutno si podatki o uporabi anti-VEGF pri zdravljenju pterigija nasprotujejo in še niso dokončni. Anti-VEGF je bil v objavljenih študijah uporabljen v različnih oblikah (kapljično ali podveznično), v različnih koncentracijah in ob različnem času (pred ali po operativni odstranitvi pterigija), s čimer lahko delno pojasnimo neenotne rezultate.

Prvi je uporabo bevacizumaba pri zdravljenju pterigija opisal Camilo leta 2007 in ugotovil, da podveznična injekcija bevacizumaba po izrezu pterigija ni znižala ravni ponovitev.¹³ Podobne ugotovitve brez učinka

bevacizumaba na regresijo žil in/ali odstotek ponovitev so objavili tudi drugi avtorji.^{14,15} Na drugi strani pa so nekateri raziskovalci objavili rezultate o regresiji ožiljenosti (večinoma kratkotrajni) in o kasnejši ponovitvi pterigija po operaciji kot v kontrolni skupini, ki ni prejela bevacizumaba.^{16,17} Nedavno je Lekhanont s sodelavci opisala uporabo bevacizumaba različnih koncentracij pri 80 bolnikih s ponavljajočim se pterigijem in ugotovila, da je regresija ožiljenosti odvisna od odmerka vbrizganega zdravila.¹⁸

Pomankljivost naše študije je bilo nizko število bolnikov in da so zdravljenje bolnikov ter oceno učinkovitosti izvajale iste osebe. V študiji sistemskih stranskih učinkov nismo beležili, 4 bolniki pa so imeli podveznično krvavitev. Tudi do sedaj objavljene raziskave o zdravljenju pterigija niso ugotovljale stranskih učinkov bevacizumaba. Galor je pri enem bolniku po operaciji pterigija in uporabi fibrinskega lepila ugotovila dehiscento presadka. Domnevali so, da je lahko ranibizumab, ki so ga vbrizgali pred operacijo, zavrl normalen pooperacijski fibrotični odgovor in spremenil celjenje rane.¹⁹ Opisana sta tudi 2 primera o stranskih učinkih bevacizumaba pri zdravljenju NV roženice. Kim opisuje pojav epitelopatije pri šestih od desetih oči znotraj drugega meseca zdravljenja z 1,25-odstotnimi kapljicami bevacizumaba, ki so jih uporabljali dvakrat dnevno.²⁰ Galor pa je objavila zaplet stopljene roženice po uporabi bevacizumaba pri bolniku po penetrantni keratoplastiki, narejeni zaradi predrtja roženice.²¹ Pri zdravljenju NV očesne površine se moramo zavedati, da so stranski učinki kapljičnih in podvezničnih anti-VEGF možni.

Na rast pterigija vplivajo številni mediatorji in citokini, kot so bFGF, TGF- β in znižana raven trombospondina-1, ki igrajo mogoče večjo vlogo kot VEGF. Predvidevamo, da je potrebno za znižanje ponovitev pterigija izrez pterigija opraviti kmalu po vbrizganju bevacizumaba, še v času regresije žilic. V naši študiji je učinek 1,25 mg bevacizumaba pri vseh bolnikih trajal vsaj en teden, kar je prej potrdila tudi Lekhanont.¹⁸ Svetujemo torej, da se operacija pterigija opravi v okviru enega tedna po podvezničnem dajanju 1,25 mg bevacizumaba v bazo pterigija

in se nato nadaljuje zdravljenje s protivnetnimi in imunomodulatornimi zdravili, kot so kortikosteroidi. Med novejšimi zdravili, ki se bodo v prihodnosti lahko izkazala za učinkovita v preventivi ponovitve pterigija, je potrebno omeniti ciklosporin A, interferon α -2a in trans-retinojsko kislino (tretinoin). Vsa tri zdravila imajo poleg protivnetnih lastnosti dokazane tudi antiangiogene in antiproliferativne lastnosti.²² Objavljenih je že nekaj študij s spodbudnimi rezultati.^{23,24,25} Potrebne bodo še dodatne prospektivne, randomizirane študije z večjim številom bolnikov in daljšim sledenjem za razjasnitev vloge anti-VEGF pri zdravljenju pterigija. Za učinkovito zdravljenje pterigija bo verjetno potrebna kombinacija anti-VEGF in zdravil, ki delujejo na mediatorje vnetja in fibrozo.

Zaključek

Podveznično vbrizgan bevacizumab je bil varen in učinkovit pri delni in kratkotrajni regresiji ožiljenosti pterigija.

Literatura

1. Norn MS. Prevalence of pinguecula in Greenland and in Copenhagen, and its relation to pterygium and spheroid degeneration. *Acta Ophthalmol* 1979; 57(1): 96–105.
2. Wu K, He M, Xu J, Li S. Pterygium in aged population in Doumen County, China. *Yan Ke Xue Bao* 2002; 18(3): 181–4.
3. Panchapakesan J, Hourihan F, Mitchell P. Prevalence of pterygium and pinguecula: The Blue Mountains eye Study. *Am J Ophthalmol* 1998; 26 Suppl: 2–5.
4. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC; Barbados Eye Studies Group. Nine-year incidence and risk factors for pterygium in the barbados eye studies. *Ophthalmology* 2008; 115(12): 2153–8.
5. Coroneo MT, Girolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Current Opinion in Ophthalmology* 1999; 10: 282–8.
6. Sing G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology* 1988; 95: 813–21.
7. Mikaniki E, Rasolinejad SA. Simple excision alone versus simple excision plus mitomycin C in the treatment of pterygium. *Ann Saudi Med* 2007; 27(3): 158–60.
8. Kraut A, Drnovsek Olup B. Instillation of mitomycin C after recurrent pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol* 1996; 6(3): 264–7.
9. Kria L, Ohira A, Amemiya T. Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, transforming growth factor, and tumor necrosis factor α in primary pterygium. *Acta Histochem* 1996; 98: 195–201.
10. Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, Ioachim E, Skyras A, Stefanidou M, et al. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye* 2006; 21(8): 1095–101.
11. Jin J, Guan M, Sima J, Gao G, Zhang M, Liu Z, et al. Decreased pigment epithelium-derived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea* 2003; 22(5): 473–7.
12. Lee DH, Cho HJ, Kim JT, Choi JS, Joo CK, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea* 2001; 20: 738–42.
13. Camilo ER, Paes JP, Godinho TC, Rassi MT, Ferreira LG, Angotti H, et al. The use of intra-operative Avastin as a coadjuvant in the surgical treatment of recurrence pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 40 Suppl: 5295–506.
14. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slovic A. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curr Eye Res* 2008; 33(1): 23–8.
15. Razeghinejad MR, Hosseini H, Ahmadi F, Rahat F, Eghbal H. Preliminary results of subconjunctival bevacizumab in primary pterygium excision. *Ophthalmic Res* 2010; 43(3): 134–8.
16. Mansour AM. Treatment of inflamed pterygia or residual pterygial bed. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(7): 864–5.
17. Teng CC, Patel NN, Jacobson L. Effect of subconjunctival bevacizumab on primary pterygium. *Cornea* 2009; 28(4): 468–70.

18. Lekhanont K, Patarakittam T, Thongphiew P, Suwan-Apichon O, Hanutsaha P. Randomized Controlled Trial of Subconjunctival Bevacizumab Injection in Impending Recurrent Pterygium: A Pilot Study. *Cornea*. V tisku 2011.
19. Galor A, Yoo SH, Piccoli FV, Schmitt AJ, Chang V, Perez VL. Phase I study of subconjunctival ranibizumab in patients with primary pterygium undergoing pterygium surgery. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(6): 926–31.
20. Kim SW, Ha BJ, Kim EK, et al. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Ophthalmology* 2008; 115: 33–8.
21. Galor A, Yoo SH. Corneal melt while using topical bevacizumab eye drops. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 9: 1–3.
22. Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. The Pathogenesis of Pterygium: Current Concepts and Their Therapeutic Implications. *The Ocular Surface* 2008; 6(1): 24–43.
23. Wu H, Chen G. Cyclosporine A and thiotepa in prevention of postoperative recurrence of pterygium. *Yan Ke Xue Bao* 1999; 15: 91–2.
24. Hercules LA, Viveiros MM, Schellini SA, Chandias J, Padovani CR. Exposure of Tenon's capsule fibroblasts of pterygium to cyclosporin 0.05 %. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69: 831–5.
25. Esquenazi S. Treatment of early pterygium recurrence with topical administration of interferon alpha-2b. *Can J Ophthalmol* 2005; 40: 185–7.