

Zapora centralne vene mrežnice na edinem funkcionalnem očesu: učinek zdravljenja z bevacizumabom

Central retinal vein occlusion in the only functional eye: the effect of bevacizumab treatment

Polona Jaki Mekjavič

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

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Polona Jaki
Mekjavič, dr. med.
Očesna klinika, UKC
Ljubljana
Grablovičeva 46,
Ljubljana
e mail: polona.jaki@
guest.arnes.si

Ključne besede:

mrežnica, zapora
centralne vene,
bevacizumab

Key words:

retina, central vein
occlusion, bevacizumab

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81: 1-105-110

Prispelo: 7. feb. 2012,
Sprejeto: 20. mar. 2012

Izvleček

Namen: Prikazati skupino sedmih bolnikov, pri katerih je prišlo do zapore centralne mrežnične vene (OVCR) na edinem funkcionalnem očesu in smo jih zdravili z bevacizumabom (Avastin®).

Metode: Diagnoza je bila postavljena na podlagi značilne klinične slike. Pred zdravljenjem smo bolnikom določili vidno ostrino po ETDRS in posneli optično koherentno tomografijo (OCT). Vsi bolniki so dobili tri zaporedne injekcije bevacizumaba (Avastin®) v presledku enega meseca. Učinek zdravljenja smo ugotavljali vsak mesec eno leto; če je bil edem v makuli še prisoten, smo dajanje zdravila ponovili.

Rezultati: Pri vseh bolnikih se je vidna ostrina izboljšala, prišlo je tudi do izrazitega morfološkega učinka: zmanjšala sta se tako centralna debelina mrežnice kot prostornina mrežnice, izmerjena z OCT.

Zaključki: Zdravljenje zapore centralne vene mrežnice z bevacizumabom (Avastin®) v edinem funkcionalnem očesu ima dober morfološki in funkcionalni učinek. K temu lahko prispeva tudi začetek zdravljenja, ki je hitrejši kot pri ljudeh, ki imajo dobro vidno funkcijo na drugem očesu kot tudi motivacija teh bolnikov za skrbnejši srčno-žilni nadzor.

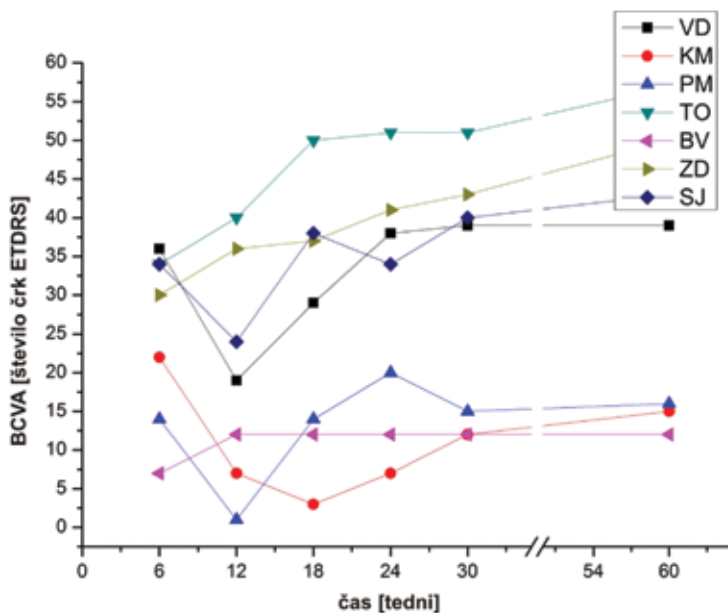
Abstract

Aim: Presentation of a group of a seven patients, who all developed central retinal vein occlusion (CRVO) in the only functional eye, and were treated with bevacizumab (Avastin®).

Methods: The diagnosis was established on the basis of a significant clinical picture. Prior to the treatment, we determined visual acuity (ETDRS) and performed optic coherence tomography (OCT). All patients received three serial injections of bevacizumab (Avastin®) at monthly intervals. We evaluated the effect of the treatment every month, over a period of one year. In the case of persistent oedema in the macula, bevacizumab was injected again.

Results: The visual acuity improved in all patients. A significant morphological change was observed: a reduction in the thickness of the central retina and the volume of the retina, as determined by OCT.

Conclusions: The treatment of central retinal vein occlusion with bevacizumab (Avastin®) in patients with only one functional eye resulted in a good morphological and functional outcome. This may be partly due to the fact that patients with only one functional eye are much more sensitive to changes in visual acuity in that eye, and are much more likely to seek treatment earlier than would such patients with both functional eyes. Also, patients with one functional eye are more motivated to diligently monitor their cardiovascular risk factors than those with both functional eyes.



Slika 1: Relativna sprememba vidne ostrine med zdravljenjem.

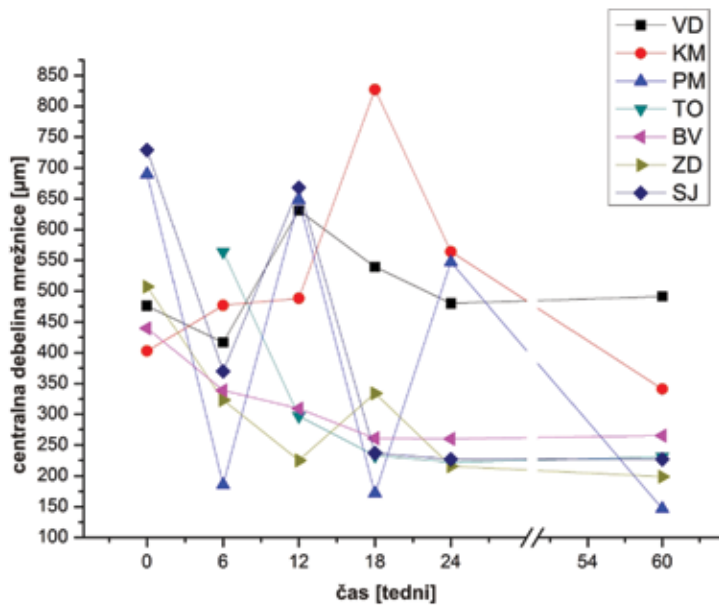
Uvod

Zapora centralne mrežnične vene (CRVO – *angl.* central retinal vein occlusion) je povezana s pomembno okvaro vida. Pojavlja se pogosteje pri starejših, zlasti po šestdesetem letu, lahko pa se pojavi tudi pri mlajših od 50 let.¹ Prevalenca CRVO, prilagojena na spol in starost, je pri belcih 0,8 na 1.000 oseb.² CRVO nastane na poti vene ob vidnem živcu ali pa, zlasti kadar je povečan tlak v očesu, v lamini cribrosi vidnega živca. Pri CRVO je prizadet celoten venski sistem mrežnice. Zaradi zapore mrežnične vene je moten odtok krvi iz očesa, zato se poveča tlak v veni. Če je dovolj visok, povzroči v skladu s Starlingovim zakonom difuzijo tekočine in beljakovin v okolno mrežnico. Beljakovine povečajo onkotski tlak v intersticiju, kar vzdržuje edem, ki še dodatno slabi pretok krvi v kapilarah in vodi v ishemijo.³ Glede na prizadetost kapilarne mreže v mrežnici CRVO delimo na neishemično in na ishemično obliko. Poleg patogeneze se tidve obliki razlikujeta po klinični sliki, napovedi izida in načinu zdravljenja. Neishemična oblika se pojavi pogosteje, v 70 % primerov, pri tej obliki vidna ostrina ne pade pod 0,1 in se v 50 % spontano popravi; v 16 % primerov napreduje v ishemično obliko. Ishemična oblika se pojavi v 30 %, zanjo je značilna slaba vidna ostrina (manj kot 0,1) in prisotnost RAPD, na očesnem ozadju vidimo številne

globoke krvavitve v mrežnico, mehke eksudate in s fluoresceinsko angiografijo obsežna področja brez kapilarne mreže (področje večje kot 10 površin papile).¹ Pri 34 % oči neishemična oblika CRVO v treh letih postane ishemična.⁴ Pri CRVO najdemo spremembe na očesnem ozadju v vseh štirih kvadrantih. V akutni fazi vidimo: razširjene in zvijugane vene, številne krvavitve v mrežnico, mehke eksudate, edem v makuli in na papili. Znaki kronične CRVO so: kolaterale na papili vidnega živca in na mrežnici, široke in zvijugane vene, obloge ob venah, neenakomerno zožene arterije in spremembe v makuli, kot so kronični makularni edem in spremembe pigmentnega epitela.⁵

CRVO je torej vid ogrožujoča bolezen. Izguba vida nastane predvsem zaradi makularnega edema in ishemije makule. Vid ogrozijo tudi pozni zapleti, ki so posledica neovaskularizacije mrežnice (krvavitev v steklovino, traksijski odstop mrežnice), neovaskularizacije šarenice in neovaskularnega glavkoma.¹

Pri zdravljenju bolnikov s CRVO imamo več ciljev. Odkriti moramo lokalne (glavkom) in sistemske dejavnike tveganja (povišan krvni tlak, krvni sladkor in maščobe v krvi) in jih ustrezno zdraviti, saj s tem lahko pospešimo zdravljenje oz. preprečimo napredovanje bolezni in morebitne tromboembolične dogodke.⁶ V akutni fazi želimo zmanjšati okvaro mrežnice, da preprečimo trajno izgubo vida. Z zdravljenjem edema in krvavitev v makuli preprečujemo trajno izgubo centralnega vida, želimo tudi preprečiti tvorbo novih žil zaradi ishemičnega dražljaja, saj le-te vodijo v neovaskularni glavkom in krvavitve v steklovino. V zadnjih letih je vse več raziskav pokazalo dober učinek intravitrealnega farmakološkega zdravljenja, glukokortikoidov in zaviralcev rastnega dejavnika za endotelij žil (anti-VEGF). V raziskavi SCORE so po tramcinolon acetoniidu (Kenalog), danem v steklovino, ugotovili pomembno izboljšanje vidne ostrine pri 25 % bolnikov s CRVO. Zdravljenje je spremljal trajno povišan očesni tlak pri 20 % zdravljenih bolnikov.⁵ V raziskavi CRUISE so po zdravljenju z zdravilom anti-VEGF ranibizumab (Lucentis) ugotovili pomembno



Slika 2: Spreminjanje centralne debeline mrežnice med zdravljenjem.

izboljšanje vida pri 48 % bolnikov s CRVO brez pomembnih stranskih učinkov.⁷

Namen

Naš namen je bil ugotoviti učinkovitost zdravljenja z zdravilom anti-VEGF bevacizumab (Avastin) pri bolniki, ki imajo CRVO na edinem funkcionalnem očesu.

Metode

V našo raziskavo smo zajeli bolnike, ki so imeli CRVO na edinem funkcionalnem očesu, vidno ostrino 0,5 ali manj in so se odločili za zdravljenje z zdravilom anti-VEGF bevacizumab (Avastin) na Očesni kliniki od julija 2008 do julija 2010. Diagnozo CRVO smo postavili s kliničnim pregledom na podlagi značilne klinične slike. Ugotavljali smo morfološki in funkcionalni učinek zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja in ob vsaki nadaljnji kontroli (na 4 do 6 tednov) smo določili najboljšo korigirano vidno ostrino (BCVA) s tabelami ETDRS, posneli optično koherentno tomografijo (OCT, Topcon) in z njo ugotovili prisotnost edema v makuli, debelino mrežnice, prostornino foveje in cele makule. Spremljali smo jih eno leto.

Bolnike smo zdravili z injekcijami bevacizumaba (1,25 mg v 0,05 ml) v steklovino po standardnem postopku za intravitrealne injekcije.⁸ Vbrizganje zdravila smo ponovili

ob vsaki kontroli (na 4–6 tednov), če je bil še prisoten edem v makuli, viden na OCT.

Avastin ni registriran za to indikacijo niti za dajanje v steklovino; od vseh zdravljenih bolnikov smo dobili pisno soglasje po pojasnitvi. Bolniki so zajeti v raziskavi »Avastin (bevacizumab) za intravitrealno rabo«, ki jo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije.

Rezultati

V raziskavo je bilo vključenih 7 bolnikov, pet moških in dve ženski. Povprečna starost bolnikov je bila 71 let (od 30 do 87 let).

Pri vseh zdravljenih bolnikih od nastanka zapore centralne vene mrežnice do začetka zdravljenja ni minilo več kot 4 tedne.

Povprečna začetna BCVA je bila 31,6 ETDRS (9–63), po 6 mesecih 63,4 ETDRS (45–84) in po enem letu 65,1 ETDRS (44–85). Spreminjanje vidne ostrine med zdravljenjem glede na BCVA pred zdravljenjem je prikazano na Sliki 1.

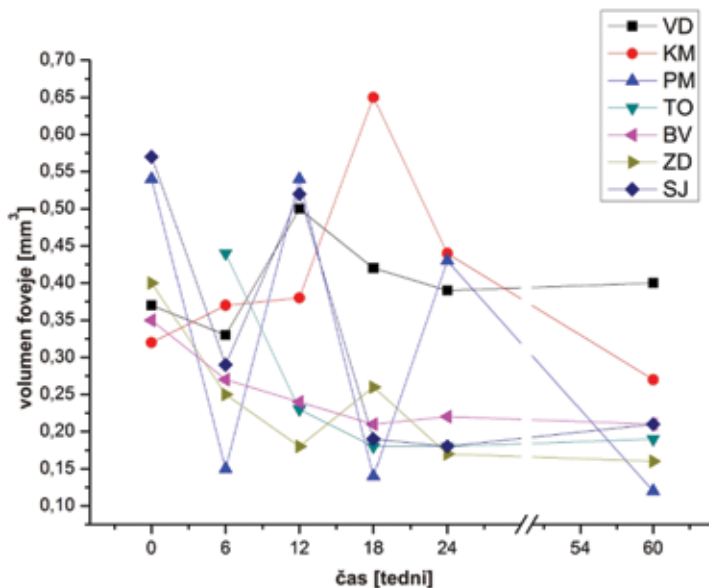
Debelina mrežnice, prostornini foveje in makule so se med zdravljenjem zmanjševali (Slike 2, 3 in 4).

V enem letu so bolniki potrebovali od 4 do 9 injekcij Avastina (povprečno 6,7). Zdravljenje smo zaključili le pri eni bolnici, pri ostalih je zaradi ponavljanja edema potrebno nadaljne spremljanje in zdravljenje.

Večjih stranskih učinkov zdravljenja ni bilo, tako ne morebitnih poznanih sistemskih stranskih učinkov zdravila kot tudi ne večjih stranskih učinkov zaradi načina dajanja zdravila. Pri dveh bolnikih je prišlo do prehodno povišanega očesnega tlaka neposredno po dajanju zdravila.

Razpravljanje

Bolniki, zajeti v naši raziskavi, so poslabšanje vida opazili takoj, saj je postalo prizadeto njihovo edino funkcionalno oko. Kmalu so poiskali zdravniško pomoč in pri vseh smo zdravljenje začeli prej kot v štirih tednih od začetka težav. Pri vseh bolnikih je bila na začetku vidna ostrina slabša kot 63 ETDRS (0,5 po Snellenu), pri štirih je bila celo slabša kot 30 ETDRS (0,1 po Snellenu), pri vseh se je že po prvem vbrizganju zdravila vidna



Slika 3: Spreminjanje volumna foveje med zdravljenjem.

ostrina izboljšala in sicer od 6 do 37 črk (Slika 4). Pri treh bolnikih je med zdravljenjem prišlo do prehodnega poslabšanja vida. Poslabšanje je dobro koreliralo s ponovnim povečanjem debeline mrežnice in ponovnim povečanjem prostornine makule, kot je poročal tudi Scott s sod.⁵ Pri teh bolnikih smo skrajšali interval med dajanjem zdravila iz šest tednov na pet oz. štiri tedne. Temu je sledilo ponovno izboljšanje vidne ostrine in zmanjšanje edema v makuli; postopno smo interval med injkcijami podaljšali. Le pri eni bolnici od sedmih bolnikov smo po enem letu lahko zaključili zdravljenje, saj na več zaporednih kontrolnih pregledih ni imela več edema v makuli in ni več potrebovala injkcij zdravila anti-VEGF. Verjetno je imela ta bolnica tiste vrste neishemično CRVO, ki se spontano popravi.¹ Vse ostale bolnike še spremljamo, saj občasno ali redno še potrebujejo zdravljenje.

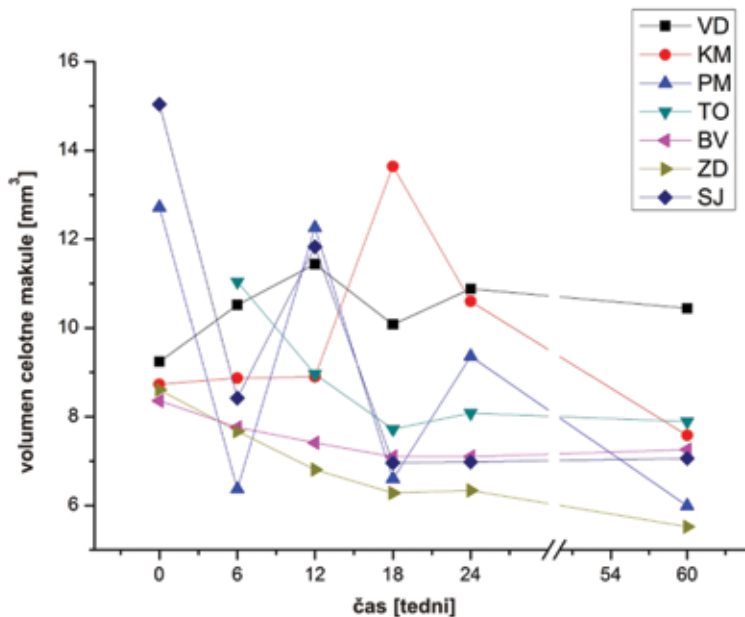
Če bi upoštevali le vidno ostrino kot merilo za diagnozo ishemična oblika CRVO, bi jo v naši skupini bolnikov pričakovali pri štirih, ki so imeli BCVA manj kot 30 ETDRS. Ko smo po resorbiciji krvavitev naredili fluoresceinsko angiografijo, te trditve nismo potrdili; ishemična oblika je bila vidna le pri dveh bolnikih, ki pa kljub zdravljenju nista dosegla bralne vidne ostrine. Bolnike še naprej spremljamo in do sedaj nismo opazili novih žil na šarenici ali na mrežnici niti pri teh dveh bolnikih niti pri ostalih; po literaturi namreč 16–34 % bolnikov z neishemič-

no CRVO s časom dobi ishemično obliko CRVO in z njo povezane pozne zaplete.^{1,4} Seveda je naša skupina bolnikov premajhna, da bi lahko nanjo neposredno aplicirali statistične podatke iz literature. Ob upoštevanju dejstva, da je prizadeto edino funkcionalno oko, je še toliko bolj pomembno preprečiti morebitne usodne zaplete ishemične CRVO in ohraniti čim večje vidno polje, češar pa lasersko zdravljenje ishemične CRVO ne omogoča.

Od stranskih učinkov zdravljenja smo beležili le povišan očesni tlak neposredno po dajanju zdravila pri dveh bolnikih, ki sta že prej imela glavkom; tlak se je po topičnem antiglavkomskega zdravljenju znižal in bolnika dodatnega trajnega antiglavkomskega zdravljenja nista potrebovala. Obema bolnikoma smo v nadaljevanju zdravljenja uro pred vbrizganjem zdravila v oko znižali očesni tlak s sistemskim antiglavkomskega zdravilom (Acetazolamid); po tem očesni tlak po dajanju Avastina v steklovino ni bil več previsok.

CRVO je bolezen, ki je močno povezana s sistemskimi dejavniki tveganja, zato je v zdravljenju vsekakor ključnega pomena prepoznavanje in zdravljenje le-teh.⁹ Pet od naših sedmih bolnikov je imelo povišan krvni tlak, eden od njih je že utrpel CVI, dva od bolnikov z višjim krvnim tlakom sta imela tudi povišane maščobe v krvi. Ena bolnica je imela potrjen fosfolipidni sindrom, en bolnik mutacijo v genu za protrombin v heterozigotni obliki; oba bolnika sta izgubila vid na drugem očesu zaradi zapore centralne vene v njem. Naš najmlajši bolnik (30 let) je imel kombinirano hiperlipidemijo, drugih sistemskih dejavnikov tveganja pa pri njem nismo našli. Po nastanku CRVO v edinem funkcionalnem očesu so bili vsi bolniki zelo motivirani za skrben nadzor srčno-žilnih dejavnikov tveganja.

V našo študijo zajete bolnike smo začeli lokalno zdraviti zgodaj. Morda smo s tem prehiteli morebitno spontano resorbicijo edema, do katere lahko pride pri 30 % bolnikov z neishemično CRVO.^{10,11} Znano pa je, da dolgotrajni edem v makuli povzroči nepopravljive spremembe fotoreceptorjev, ki jih vidimo na OCT kot stanjšanje zunanega sloja jeder fotoreceptorjev in prekinitvev zu-



Slika 4: Spreminjanje volumna makule med zdravljenjem.

nanje mejne membrane. Verjetno je ravno zgodnje zdravljenje pomembno prispevalo k zelo dobremu rezultatu zdravljenja glede izrazitega izboljšanja vidne ostrine. V raziskavi Geneva, v kateri so za zdravljenje CRVO uporabljali intravitrealni vsadek deksametazona Ozurdex, se je tudi bolj izboljšala vidna ostrina pri bolnikih, ki so zdravljenje začeli zgodaj.¹²

Pred kratkim (junij, 2011) so izšle evropske smernice oz. dogovor o zdravljenju zapore mrežničnih ven. Priporočajo, da se najprej ugotovijo in zdravijo sistemski dejavniki tveganja. Bolnike s CRVO zdravimo lokalno, če imajo vidno ostrino manj kot 0,5, in edem v makuli. Prvi izbor zdravljenja je z vsadkom kortikosteroida (in po potrebi ponoviti zdravljenje s ponovnim vsadkom), ki je za to indikacijo registriran tudi v Evropi. Druga možnost je zdravljenje z mesečnimi injekcijami zdravila anti-VEGF, čeprav še ni registrirano za to indikacijo.¹³ Do leta 2010, ko smo zajemali bolnike v našo raziskavo, intravitrealni vsadek kortikosteroida še ni bil registrirano zdravilo za CRVO; žal ga tudi še sedaj nimamo na voljo.

Zaključek

Zdravljenje z mesečnimi injekcijami Avastina je bilo pri naših bolnikih uspešno, saj se jim je vidna ostrina pomembno izboljšala. K temu je verjetno prispevalo zgodnje zmanjšanje edema v makuli kot tudi dosledno zdravljenje sistemskih dejavnikov tveganja. Odprto pa ostaja vprašanje, kako dolgo je potrebno bolnike s CRVO spremljati in zdraviti z injekcijami zdravila s steklovino.

Zahvala

Zahvaljujem se mag. Darku Perovšku, dipl. biol., za grafični prikaz rezultatov.

Literatura

- Hayreh S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retinal Eye Res* 2005; 24: 493–519.
- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P et al. International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117: 313–9.
- Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clinical Ophthalmology* 2010; 4: 809–16.
- McIntoch RL, Roger SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117: 1113–23.
- Scott IU, VanVeldhuisen PC, Olden NL, Ip MS, Blodi BA, Jumper JM, et al. SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009; 116: 504–12.
- The Royal College of Ophthalmologists. Retinal Vein Occlusion (RVO): Interim Guidelines, December 2010. Dosegljivo na: http://www.rcophth.ac.uk/docs/publications/published-guidelines/RVO_Guidelines
- Brown DM, Compachiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117: 1124–33.
- Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW Jr, et al. Evolvig guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004; 24: (1Suppl): 3–19.
- Jaki Mekjavič P, Mavri A, Štalc M. Zapora mrežničnih ven. *Zdrav vestn* 2011; 80: 805–19.
- The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Retinal Vein Occlusion Study Group N Report. *Ophthalmology* 1995; 102: 1434–44.
- Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *American Journal of Ophthalmology* 1990; 110: 118–23.
- Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gilles M, Heier J, et al. Randomised, Sham-Controlled Trial Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Maculae Edema Due to Retina Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117: 1134–46.
- Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Oarodi MB, Lanzetta MP, et al. Management of Retinal Vein Occlusion – Consensus Document. *Ophthalmologica* 2011; 226: 4–28.