

Zdravljenje z bevacizumabom pri bolnikih z aktivno proliferativno diabetično retinopatijo po panretinalni laserski fotokoagulaciji

Bevacizumab therapy in patients with active proliferative diabetic retinopathy after panretinal laser photocoagulation

Mojca Urbančič

Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Mojca Urbančič, e: mojca.
urbancic@kclj.si

Ključne besede:

proliferativna diabetična
retinopatija; krvavitev v
steklovino; bevacizumab;
zdravila anti-VEGF;
panretinalna laserska
fotokoagulacija

Key words:

proliferative diabetic
retinopathy; vitreous
hemorrhage;
bevacizumab; anti-VEGF
therapy; panretinal laser
photocoagulation

Prispelo: 28. 6. 2019

Sprejeto: 8. 8. 2019

Izvleček

Namen: Oceniti rezultate zdravljenja z zaviralcem rastnega dejavnika za endotelij žil bevacizumabom pri bolnikih s proliferativno diabetično retinopatijo (PDR), pri katerih je bolezen še aktivna kljub intenzivnemu predhodnemu laserskemu zdravljenju.

Metode: Retrospektivni pregled dokumentacije bolnikov, ki so bili zdravljeni v eni od ambulant za anti-VEGF (zdravljenje z zaviralci rastnega dejavnika za endotelij žil) zdravljenje Očesne klinike od maja 2011 do maja 2019. Vključili smo bolnike, ki so bili zdravljeni z bevacizumabom zaradi aktivne PDR s krvavitvijo v steklovino in so že opravili panretinalno lasersko fotokoagulacijo. Bolnikov z aktivno PDR, ki so imeli diabetični makularni edem (DME) ali druge očesne bolezni, nismo vključili. Zabeležili smo starost, spol, tip sladkorne bolezni, predhodno zdravljenje, vidno ostrino ob začetku zdravljenja z bevacizumabom, morebitno prisotnost neovaskularizacij na šarenici, število prejetih injekcij bevacizumaba, trajanje spremljanja bolnikov, vidno ostrino ob zadnji kontroli. Preverili smo tudi morebiten nastanek zapletov zdravljenja.

Rezultati: Z bevacizumabom je bilo zdravljenih 11 bolnikov z aktivno PDR s ponavljajočimi se krvavitvami v steklovino. Vsem smo že opravili obsežno panretinalno lasersko fotokoagulacijo, enemu tudi vitrektomijo. Povprečna najboljša korigirana vidna ostrina ob začetku zdravljenja je bila $57,2 \pm 25,9$ črk ETDRS, ob kontroli 6–8 tednov po zadnji injekciji bevacizumaba pa $64,5 \pm 16,7$ črk ETDRS. Bolnike smo spremljali od 1 do 8 let. Povprečno število injekcij na enega bolnika na leto zdravljenja je bilo $2,1 \pm 1,1$. Pri 4 bolnikih v času spremljanja ni prišlo do ponovnega poslabšanja po prekinitvi zdravljenja, pri ostalih 7 bolnikih pa so se krvavitve ponovile. V času spremljanja pri nobenem od bolnikov nismo beležili napredovanja PDR ali zapletov zdravljenja.

Zaključek: Z uporabo bevacizumaba smo pri naših bolnikih dosegli regresijo neovaskularizacij in preprečili napredovanje PDR. Anti-VEGF zdravljenje je lahko učinkovito za preprečevanje napredovanja PDR pri bolnikih, pri katerih drugi načini zdravljenja niso dovolj učinkoviti ali niso izvedljivi.

Abstract

Purpose: to evaluate the results of treatment with bevacizumab in a group of patients with still active proliferative diabetic retinopathy (PDR) despite previous intensive laser treatment.

Methods: retrospective data review of patients managed in one of the anti-VEGF therapy clinics at the University Eye Hospital in the period from May 2011 to May 2019. Patients treated with bevacizumab due to active PDR with vitreous haemorrhage after panretinal laser photocoagulation

were included. Patients with active PDR and diabetic macular oedema (DME) or any other eye disease were excluded. Age and gender of patients, type of diabetes, previous ocular treatment, visual acuity at the beginning of treatment with bevacizumab, presence of iris neovascularization, number of injections received, follow-up period, visual acuity at the last follow-up examination and possible complications were all noted.

Results: Eleven patients with active PDR and recidivant vitreous haemorrhage were treated with bevacizumab. All patients had been treated by panretinal laser photocoagulation previously, one patient also had vitrectomy. Average best corrected visual acuity at the beginning of treatment was 57.2 ± 25.9 ETDRS letters and at the follow-up examination 6–8 weeks after the last injection it was 64.5 ± 16.7 ETDRS letters. Patients were followed from 1 to 8 years. An average number of injections per patient per year was 2.1 ± 1.1 . Four patients remained stable after discontinuing the injections, in the remaining 7 patients vitreous haemorrhage recurred. There was no progression of PDR and there were no complications of treatment during follow-up period.

Conclusion: Regression of neovascularization was achieved with the use of bevacizumab in our patients and progression of PDR was prevented. Anti-VEGF therapy can be an effective option to prevent the progression of PDR in patients in whom other treatment modalities are not sufficiently effective or feasible.

Citirajte kot/Cite as: Urbančič M. Zdravljenje z bevacizumabom pri bolnikih z aktivno proliferativno diabetično retinopatijo po panretinalni laserski fotokoagulaciji. *Zdrav Vestn.* 2020;89(7–8):424–31.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2968

1 Uvod

Proliferativna diabetična retinopatija (PDR) je napredovala oblika diabetične retinopatije, za katero je značilna prisotnost neovaskularizacij. Zapleti neovaskularizacij so krvavitve v steklovino ali trakcijski odstop mrežnice. Oboje lahko resno ogrozi vid. Približno 7 % bolnikov s sladkorno boleznijo ima PDR (1). Pri približno polovici bolnikov s PDR, če niso zdravljeni, se vid zelo poslabša (2).

Do nedavnega je bila panretinalna laserska fotokoagulacija prva in edina izbira za zdravljenje PDR. Rezultati študije DRS (*angl.* Diabetic Retinopathy Study) so pokazali, da se je pri bolnikih s PDR z visokim tveganjem, pri katerih je bila že narejena panretinalna laserska fotokoagulacija, za več kot 50 % zmanjšalo tveganje za hudo izgubo vida (2). Če je v prvih treh mesecih po panretinalni laserski fotokoagulaciji neovaskularizacij manj, je izid zdravljenja glede vida večinoma dober.

Z lasersko fotokoagulacijo termično poškodujemo ishemično mrežnico, s čimer zmanjšamo ishemično stimulus za angiogenezo in s tem razraščanje neovaskularizacij. S pravočasno in dovolj obsežno panretinalno lasersko fotokoagulacijo dosežemo regresijo neovaskularizacij, s tem pa se zniža možnost nastanka zapletov, kot so krvavitve v steklovino in trakcijski odstop mrežnice. Panretinalna laserska fotokoagulacija ima, kljub dokazanim pozitivnim učinkom, tudi nekatere neželene učinke in zaplete, kot so izguba perifernega vida, niktalopija, poslabšanje edema v makuli, uvealna efuzija, krvavitve v steklovino. Poseg je za nekatere bolnike lahko precej boleč (3). Panretinalne laserske fotokoagulacije ne moremo opraviti pri bolnikih, ki ne sodelujejo in/ali imajo motne optične medije, npr. gosto katarakto ali krvavitve v steklovino.

Če krvavitev v steklovino ne kaže znakov resorpcije, je potrebna vitrektomija; in sicer pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 v 3 mesecih od nastopa krvavitve, pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pa v 6 mesecih od nastopa krvavitve (4). Če vitrektomije ne opravimo v prvih mesecih po nastanku krvavitve, je večja verjetnost za napredovanje proliferativnih sprememb in razvoj trakcijskega odstopa mrežnice, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 (5). Po vitrektomiji se pri 13–40 % bolnikov krvavitve ponavljajo oziroma ostajajo. Gre za krvavitve iz preostalih ali na novo nastalih neovaskularizacij (6). Uspešnost vitrektomije je odvisna tudi od sistemskih, ne samo očesnih dejavnikov.

Pri razvoju PDR igra ključno vlogo rastni dejavnik za endotelij žil (*angl.* vascular endothelial growth factor – VEGF). Raven VEGF je pri bolnikih z diabetično retinopatijo zelo zvišana v mrežnici in steklovini (7). Študije, ki so proučevale učinkovitost in varnost zdravil, ki so zaviralci ravnega dejavnika za endotelij žil (zdravil anti-VEGF), za zdravljenje diabetičnega makularnega edema (DME), so pokazale, da se je pri bolnikih, ki so se z zdravili anti-VEGF zdravili zaradi DME, hkrati izboljšala tudi stopnja diabetične retinopatije oziroma je prišlo do regresije diabetične retinopatije (8,9).

Zdravila anti-VEGF se v vsakdanji klinični praksi lahko uporabijo kot dodatno zdravljenje, pri katerih kljub panretinalni laserski fotokoagulaciji ne pride do ustrezne regresije neovaskularizacij. (10). Če pri bolnikih s PDR in krvavitvijo v steklovino panretinalna laserska fotokoagulacija ni možna, prav tako lahko uporabimo zdravila anti-VEGF, večinoma še pred načrtovano vitrektomijo (11). Včasih se za zdravila anti-VEGF odločimo pri bolniku, ki odklanja vitrektomijo ali le-ta ni izvedljiva zaradi drugih zdravstvenih razlogov, ali pri bol-

niku, pri katerem je prišlo do ponovitve krvavitve po vitrektomiji.

Naš namen je oceniti rezultate zdravljenja z zdravilom anti-VEGF bevacizumabom pri bolnikih s PDR, pri katerih je bolezen še aktivna kljub intenzivnemu kljub intenzivnemu predhodnemu laserskemu zdravljenju.

2 Metode

Retrospektivno smo pregledali dokumentacijo bolnikov, ki so se zdravili v eni od ambulant za anti-VEGF zdravljenje od maja 2011 do maja 2019. 11 bolnikov je bilo zdravljenih zaradi aktivne PDR, zaradi katere je prihajalo do ponavljajočih se krvavitev v steklovino kljub že opravljeni panretinalni fotokoagulaciji, v enem primeru tudi kljub že opravljeni vitrektomiji. Bolnikov z aktivno PDR, ki so imeli DME ali druge očesne bolezni, nismo vključili.

Vse bolnike smo ob vsakem kontrolnem pregledu natančno oftalmološko pregledali. Opravili so sprednjo in zadnjo biomikroskopijo, določitev najboljše korigirane vidne ostrine s pomočjo tabele ETDRS. Standardizirano tabelo so uvedli v študiji ETDRS (*angl.* Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Omogoča natančnejšo določitev vidne ostrine kot običajna Snellenova tabela, saj se vidna ostrina izrazi kot število vseh prebranih črk. Bolnikom smo izmerili očesni tlak ter opravili slikanje z optično koherentno tomografijo (OCT) za oceno debeline in strukture mrežnice v makuli. Če se je zdravnik odločil za anti-VEGF zdravljenje, je bolnik po standardnem postopku prejel 1,25 mg bevacizumaba intravitrealno. Presoja glede ponovnega zdravljenja z bevacizumabom je bila odvisna od posameznega primera, upoštevajoč stopnjo regresije neovaskularizacije in/ali resorpcijo krvavitve.

Zabeležili smo starost, spol, tip sladkorne bolezni, dosedanje zdravljenje, vidno ostrino ob začetku zdravljenja z bevacizumabom, morebitno prisotnost neovaskularizacij na šarenici (rubeoza šarenice), število prejetih injekcij bevacizumaba, trajanje spremljanja bolnikov, vidno ostrino ob zadnji kontroli. Preverili smo tudi morebitne zaplete pri zdravljenju.

Bevacizumab ni registriran za intravitrealno uporabo. Za bolnike s PDR, ki nimajo DME, v Sloveniji nimamo na voljo registriranega zdravila. Bevacizumab uporabljamo v sklopu raziskave *Avastin za intravitrealno rabo*, ki jo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije. Vsi bolniki so pred začetkom zdravljenja prejeli ustrezna ustna in pisna pojasnila ter podpisali soglasje k zdravljenju. Raziskavo je odobrila KME (št. 69/11/13), datum odobritve: 20. 12. 2013.

3 Rezultati

Zaradi ponavljajoče se krvavitve v steklovino ob PDR brez DME je bilo z bevacizumabom v obdobju od maja 2011 do maja 2019 zdravljenih 11 bolnikov: 6 moških in 5 žensk. Pri vseh bolnikih smo z bevacizumabom zdravili samo eno oko. Bolniki so bili ob začetku zdravljenja stari od 40 do 87 let, povprečna starost bolnikov pa je bila $60,7 \pm 15,3$ let, 4 bolniki so imeli sladkorno bolezen tipa 1, ostali sladkorno bolezen tipa 2. Vsi so na zdravljenem očesu že prestali obsežno panretinalno lasersko fotokoagulacijo, eden tudi vitrektomijo. Prav tako so vsi imeli na zdravljenem očesu centralno debelino mrežnice manj kot 250 mikrometrov in normalen očesni tlak. Pri treh bolnikih je bila na zdravljenem očesu ob začetku zdravljenja prisotna rubeoza šarenice.

Bolnike smo spremljali na 4–12 tednov. Vsem smo zaradi ponavljajoče se krvavitve v steklovino, v skladu s strokovno doktrino, predlagali vitrektomijo, a se za operacijo iz različnih razlogov niso odločili (večinoma zaradi drugih zdravstvenih težav).

Pri vseh se je očesno stanje po injekcijah bevacizumaba izboljšalo. Za stabiliziranje stanja je bilo potrebnih 1–6 injekcij. Izboljšanje smo vrednotili z izboljšanjem vidne ostrine oziroma resorpcijo krvavitve in/ali regresijo neovaskularizacij. Zdravljenje smo prekinili, če so bile klinično vidne fibrozirane neovaskularizacije in ni bilo sveže krvavitve v steklovino. Pri 4 bolnikih v času spremljanja po prekinitvi zdravljenja ni prišlo do ponovnega poslabšanja (pri 2 bolnikih se je stanje stabiliziralo že po 1 injekciji bevacizumaba), pri ostalih 7 bolnikih pa so se krvavitve ponovile in je bilo treba zdravljenje ponovno uvesti. Povprečna najboljša korigirana vidna ostrina ob začetku zdravljenja je bila $57,2 \pm 25,9$ črk ETDRS, ob kontroli 6–8 tednov po zadnji injekciji bevacizumaba pa $64,5 \pm 16,7$ črk ETDRS. Bolnike smo spremljali 1–8 let. Povprečno število injekcij na enega bolnika na leto zdravljenja je bilo $2,1 \pm 1,1$.

Dva bolnika sta se na zadnji kontroli strinjala, da opravimo vitrektomijo, ostale spremljamo s kontrolnimi pregledi in jih po potrebi dodatno zdravimo še naprej. V času spremljanja pri nobenem od bolnikov ni bilo zapleta v povezavi s samim injiciranjem, prav tako se pri nobenem od bolnikov ni razvil trakcijski odstop mrežnice ali morebiten resen sistemski zaplet.

V Tabeli 1 so prikazane značilnosti bolnikov z aktivno PDR s krvavitvijo v steklovino, dosedanje zdravljenje, najboljša korigirana vidna ostrina ob začetku zdravljenja ter ob kontrolnem

Tabela 1: Značilnosti bolnikov z aktivno PDR s krvavitvijo v steklovino, dosedanje zdravljenje, najboljša korigirana vidna ostrina ob začetku zdravljenja ter ob prvem kontrolnem pregledu po prejemu zadnje injekcije, obdobje spremljanja in število injekcij bevacizumaba v obdobju spremljanja.

| Bolnik | Starost (leta) | Spol | Tip SB | Dosedanje zdravljenje | Rubeoza šarenice | BCVA ob začetku zdravljenja (črke ETDRS) | Število injekcij | Obdobje spremljanja | BCVA ob kontroli po zadnji injekciji (črke ETDRS) | Nadaljnji ukrepi |
|--------|----------------|------|--------|-----------------------|------------------|--|------------------|---------------------|---|---|
| 1 | 40 | m | 1 | PRP | ne | 68 | 20 | 2011–2019 | 55 | PPV |
| 2 | 41 | ž | 1 | PRP | ne | 20 | 13 | 2017–2019 | 53 | spremljanje in po potrebi dodatno zdravljenje |
| 3 | 43 | ž | 1 | PRP | ne | 74 | 1 | 2018–2019 | 71 | spremljanje in po potrebi dodatno zdravljenje |
| 4 | 48 | m | 1 | PRP | da | 81 | 8 | 2014–2018 | 84 | spremljanje in po potrebi dodatno zdravljenje |
| 5 | 64 | m | 2 | PRP | da | 80 | 5 | 2017–2019 | 81 | spremljanje in po potrebi dodatno zdravljenje |
| 6 | 66 | m | 2 | PRP | ne | 55 | 1 | 2018 | 24 | PPV |
| 7 | 67 | m | 2 | PRP, PPV | ne | g.p.o. | 6 | 2017–2019 | 60 | spremljanje in po potrebi dodatno zdravljenje |
| 8 | 70 | ž | 2 | PRP | ne | 45 | 6 | 2017–2019 | 67 | spremljanje in po potrebi dodatno zdravljenje |
| 9 | 71 | ž | 2 | PRP | ne | 77 | 5 | 2017–2019 | 78 | spremljanje in po potrebi dodatno zdravljenje |
| 10 | 71 | m | 2 | PRP | da | 70 | 2 | 2017–2019 | 66 | spremljanje in po potrebi dodatno zdravljenje |
| 11 | 87 | ž | 2 | PRP | ne | 58 | 4 | 2017–2019 | 71 | spremljanje in po potrebi dodatno zdravljenje |

Legenda: SB – sladkorna bolezen; m – moški spol; ž – ženski spol; BCVA – najboljša korigirana vidna ostrina; PRP – panretinalna fotokoagulacija; PPV – vitrektomija; g.p.o. – zaznavanje giba pred očesom.

pregledu 6–8 tednov po prejemu zadnje injekcije, obdobje zdravljenja in število injekcij bevacizumaba v tem obdobju.

4 Razpravljanje

Z injiciranjem bevacizumaba pri bolnikih s PDR, ki so že opravili obsežno panretinalno lasersko fotokoagulacijo in pri katerih se iz različnih razlogov vitrektomija ali ponovna vitrektomija ni opravila, smo v času spremljanja dosegli regresijo neovaskularizacij oziroma smo preprečili napredovanje PDR. Pri nobenem od bolnikov nismo beležili razraščanja vidnih neovaskularizacij in napredovanja v trakcijski odstop, prav tako nismo beležili razvoja neovaskularnega glavkoma.

Ponavljajoče se krvavitve v steklovino pomenijo prisotnost aktivnih neovaskularizacij in so indikacija za dodatno lasersko fotokoagulacijo. Jorge s sod. je ugotovil, da zdravila anti-VEGF pri bolnikih s PDR, pri katerih kljub intenzivni panretinalni laserski fotokoagulaciji ne dosežemo regresije neovaskularizacij, pomembno zmanjšajo področja, kjer je prisotno puščanje iz mrežničnega žilja, in izboljšajo vidno ostrino (12). S kombinacijo panretinalne laserske fotokoagulacije in zdravil anti-VEGF so pri bolnikih, ki prej še niso bili zdravljeni, dosegli večjo regresijo neovaskularizacij kot pri bolnikih, ki so bili zdravljeni samo s panretinalno lasersko fotokoagulacijo (13). Vsi naši bolniki so že prestali obsežno panretinalno lasersko fotokoagulacijo, eden tudi vitrektomijo, a so se jim kljub temu ponavljale krvavitve.

Če se krvavitev v steklovini ne resorbira oziroma se ponavlja, je potrebna vitrektomija. Panretinalna laserska fotokoagulacija pred tem zmanjša možnost krvavitev po posegu. V primerih, ko panretinalna laserska fotokoagulacija ali vitrektomija ni možna, lahko kot

začasno možnost uporabimo zdravila anti-VEGF. V Sloveniji za zdravljenje PDR nimamo registriranega zdravila. Bevacizumab je zdravilo anti-VEGF, ki sicer ni registrirano za očesno uporabo, a so njegovo učinkovitost in varnost potrdile številne študije, ki so proučevale učinkovitost in varnost zdravljenja pri bolnikih s starostno degeneracijo makule in diabetičnim makularnim edemom, pa tudi pri bolnikih s PDR (14-16).

Nekatere manjše študije so opisovale ugoden učinek bevacizumaba na resorpcijo krvavitve (17-20). V multicentrični dvojno slepi randomizirani študiji DRCR.net protokol N so primerjali dve skupini bolnikov z obsežno krvavitvijo v steklovino, zaradi katere panretinalna laserska fotokoagulacija ni bila izvedljiva. Prva skupina bolnikov se je zdravila z zdravilom anti-VEGF ranibizumabom, druga pa je intravitrealno prejela fiziološko raztopino. Po 16 tednih ni bilo pomembne razlike med skupinama v številu bolnikov, ki so potrebovali vitrektomijo (21), in prav tako tudi po enem letu ne (22). Toda pri več bolnikih, ki so prejeli ranibizumab, je bilo možno izvesti panretinalno lasersko fotokoagulacijo (22). Pri naših bolnikih smo med zdravljenjem ugotavljali resorpcijo krvavitve in regresijo neovaskularizacij, nismo pa v vseh primerih preprečili ponovitve krvavitve. Ugodni učinki na krvavitev v steklovini so odraz delovanja bevacizumaba na neovaskularizacije, ne na samo krvavitev. Bevacizumab kot zaviralec VEGF sproži regresijo neovaskularizacij. Učinek je opazen že po 24 urah, a je le prehodni (19). Do ponovne krvavitve pride ob ponovnem aktiviranju bolezni.

V zadnjih letih je potekalo več študij, ki so proučevale učinkovitost zdravila anti-VEGF za zdravljenje PDR v primerjavi s panretinalno lasersko fotokoagulacijo (23-25). Multicentrična študija

DRCR.net protokol S, v kateri so bili bolniki s PDR, zdravljeni ali z ranibizumabom ali s panretinalno lasersko fotokoagulacijo, je pokazala, da ranibizumab po učinkovitosti ni slabši od panretinalne laserske fotokoagulacije, kar zadeva izboljšanje vidne ostrine po 2 oziroma 5 letih. Po 2 letih je bila vidna ostrina pri bolnikih, zdravljenih z ranibizumabom, boljša v primerjavi z vidno ostrino pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s panretinalno lasersko fotokoagulacijo. Prav tako so bili pri teh bolnikih izpadi perifernega vidnega polja manjši, manj je bilo vitrektomij zaradi zapletov PDR (krvavitev v steklovino, odstop mrežnice), manjkrat se je razvil DME (24,26). Po 5 letih je bila vidna ostrina pri obeh skupinah bolnikov podobna. Hudo poslabšanje vida ali resni zapleti PDR so bili redki v obeh skupinah, vendar je bilo v skupini, ki se je zdravila z ranibizumabom, manj DME. V nasprotju s pričakovanji so izpadi v vidnem polju napredovali v obeh skupinah, tako da je bila razlika med skupinama po 5 letih manjša kot po dveh letih. Raziskovalci so zaključili, da sta tako ranibizumab kot panretinalna laserska fotokoagulacija dobri možnosti za zdravljenje PDR (25). Podobno je multicentrična študija CLARITY primerjala aflibercept s panretinalno lasersko fotokoagulacijo pri bolnikih s PDR. Ena skupina bolnikov s PDR je prejela aflibercept po predpisanem protokolu, druga skupina pa se je zdravila s panretinalno lasersko fotokoagulacijo. Tudi rezultati te študije so pokazali, da zdravilo anti-VEGF ni manj učinkovito v primerjavi s panretinalno lasersko fotokoagulacijo, kar zadeva vidno ostrino. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z afliberceptom, je prišlo do večje regresije diabetične retinopatije kot pri bolnikih, zdravljenih s panretinalno lasersko fotokoagulacijo. Pri 64 % oči, zdravljenih z afliberceptom, je prišlo do popolne re-

gresije neovaskularizacij, medtem ko je do popolne regresije neovaskularizacij prišlo le pri 34 % oči, zdravljenih s panretinalno lasersko fotokoagulacijo (23). Rezultati zdravljenja naših bolnikov se ujemajo z rezultati teh študij.

Glede na rezultate študij, kot so DRCR.net protokol S in CLARITY ter druge (10,23,25), so zdravila anti-VEGF učinkovita in varna za zdravljenje bolnikov s PDR. Kljub tem spodbudnim rezultatom pa se porajajo vprašanja v zvezi z dolgoročnimi učinki takega načina zdravljenja, tako sistemsko kot lokalno (27). Pri naših bolnikih nismo beležili pomembnih neželenih učinkov ali zapletov, vendar je bilo obdobje spremljanja v večini primerov kratko, število injekcij pa nizko.

Pri zdravljenju z zdravili anti-VEGF je zelo pomembno sodelovanje bolnika, saj so potrebni pogosti kontrolni pregledi in ponovne injekcije zdravila. V retrospektivni kohortni študiji, ki je zajela 2.302 bolnika, so ugotovili več kot 20-odstotni osip bolnikov v 4-letnem obdobju (28). V retrospektivni študiji, ki je zajela 59 bolnikov, ki po zdravljenju več kot 6 mesecev niso prišli na kontrolni pregled, sta bila anatomski in funkcionalni izid slabša pri tistih bolnikih, ki so se pred prekinitvijo spremljanja zdravili samo z zdravili anti-VEGF, v primerjavi z bolniki, ki so prestali panretinalno lasersko fotokoagulacijo (29). Redni kontrolni pregledi zmanjšajo tveganje za izgubo vida pri bolnikih s PDR. Tveganje je večje pri bolnikih, zdravljenih izključno z zdravili anti-VEGF, saj je učinek zdravil kratkoročen. Dobro sodelovanje je pri teh bolnikih zato še toliko bolj pomembno. Naši bolniki so bili motivirani in so redno hodili na kontrolne preglede. Zato poslabšanje stanja ni bilo odraz slabšega sodelovanja, temveč posledica aktivnosti bolezni.

Glede na majhno število in veliko raznolikost bolnikov, različno dolgo obravnavo ter zdravljenje po presoji zdravnika, natančnejša analiza uspešnosti zdravljenja naših bolnikov ni možna. Kljub temu naši podatki, ki kažejo na učinkovitost bevacizumaba pri preprečevanju napredovanja PDR, lahko prispevajo k oceni kakovosti dela v vsakdanji klinični praksi individualizirane obravnave bolnikov, pri katerih iz različnih razlogov ne moremo optimalno slediti trenutno veljavnim smernicam.

5 Zaključek

Z uporabo bevacizumaba smo pri naših bolnikih dosegli neovaskularizacij in preprečili napredovanje proliferativne diabetične retinopatije. Zdravila anti-VEGF so učinkovita pri zdravljenju proliferativne diabetične retinopatije. Optimalna obravnava bolnikov z diabetično retinopatijo zahteva individualiziran pristop, pri tem pa lahko igrajo zdravila anti-VEGF pomembno vlogo tudi pri bolnikih s proliferativno diabetično retinopatijo, pri katerih drugi načini zdravljenja niso dovolj učinkoviti ali niso izvedljivi.

Literatura

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al.; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
2. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology*. 1981;88(7):583-600.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98(5):766-85.
4. Globočnik Petrovič M, Lumi X, Urbančič M. Vitrektomija. In: Cvenkel B, Debelić V, Globočnik Petrovič M, Urbančič M, et al. Smernice za diagnostiko in zdravljenje diabetične retinopatije. Ljubljana: Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2017. pp. 43-9.
5. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Group. Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) report #1. Ophthalmology*. 1985;92(4):492-502.
6. Yan H, Cui J, Lu Y, Yu J, Chen S, Xu Y. Reasons for and management of postvitrectomy vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2010;35(4):308-13.
7. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-7.
8. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al.; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
9. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-85.
10. Mehanna CJ, Abdul Fattah M, Haddad S, Tamim H, Ghazi N, Salti H. Anti-VEGF Therapy for Persistent Neovascularization after Complete Panretinal Photocoagulation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(6):473-7.
11. El Annan J, Carvounis PE. Current management of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(2):141-53.
12. Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina*. 2006;26(9):1006-13.
13. Figueira J, Fletcher E, Massin P, Silva R, Bandello F, Midena E, et al.; EVICR.net Study Group. Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*. 2018;125(5):691-700.
14. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, Beck RW, Bhavsar AR, Bressler NM, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: A DRCR network phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(1):29-38.

15. Mekjavic PJ, Kraut A, Urbancic M, Lenassi E, Hawlina M. Efficacy of 12-month treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal bevacizumab based on individually determined injection strategies after three consecutive monthly injections. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(7):647-53.
16. Yang CS, Hung KC, Huang YM, Hsu WM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) and panretinal photocoagulation in the treatment of high-risk proliferative diabetic retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(6):550-5.
17. Sinawat S, Rattanapakorn T, Sanguansak T, Yospaiboon Y, Sinawat S. Intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy with new dense vitreous hemorrhage after full panretinal photocoagulation. *Eye (Lond).* 2013;27(12):1391-6.
18. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, Maia M, Diaz-Llopis M, Alezzandrini AA, et al.; Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: Results From the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 24 Months of Follow-up. *Retina.* 2017;37(2):334-43.
19. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2006;113(10):1695.e1-15.
20. Parikh RN, Traband A, Kolomeyer AM, VanderBeek BL, Kim BJ, Maguire AM, et al. Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Vitreous Hemorrhage Due to Proliferative Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2017;176:194-202.
21. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(3):283-93.
22. Bhavsar AR, Torres K, Glassman AR, Jampol LM, Kinyoun JL; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(7):889-90.
23. Sivaprasad S, Prevost AT, Bainbridge J, Edwards RT, Hopkins D, Kelly J, et al. Clinical efficacy and mechanistic evaluation of aflibercept for proliferative diabetic retinopathy (acronym CLARITY): a multicentre phase IIb randomised active-controlled clinical trial. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008405-008405.
24. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, et al.; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(20):2137-46.
25. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(10):1138-48.
26. Krick TW, Bressler NM. Recent clinically relevant highlights from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(3):199-205.
27. Hanna RM, Barsoum M, Arman F, Selamet U, Hasnain H, Kurtz I. Nephrotoxicity induced by intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: emerging evidence. *Kidney Int.* 2019;96(3):572-80.
28. Obeid A, Gao X, Ali FS, Talcott KE, Aderman CM, Hyman L, et al. Loss to Follow-Up in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation or Intravitreal Anti-VEGF Injections. *Ophthalmology.* 2018;125(9):1386-92.
29. Obeid A, Su D, Patel SN, Uhr JH, Borkar D, Gao X, et al. Outcomes of Eyes Lost to Follow-up with Proliferative Diabetic Retinopathy That Received Panretinal Photocoagulation versus Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Ophthalmology.* 2019;126(3):407-13.