

**SILMÄNSISÄINEN BEVASITSUMABI TYYPIN 1 DIABEETIKON MAKULOPATI-
AN HOIDOSSA**

Virtanen, Olli
Syventävien opintojen tutkielma
OYS / Silmätautien klinikka
Oulun Yliopisto
5/2014
Hautala, Nina, Silmätautien ayl

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Virtanen, Olli: Silmänsisäinen bevasitsumabi tyypin 1 diabeetikon makulopatian hoidossa
Syventävien opintojen tutkielma: 22 sivua

Tarkoituksena on selvittää VEGF-estäjä bevasitsumabin (Avastin) tehoa diabeettisen makulopatian, erityisesti makulaturvotuksen (DME) hoidossa. Tutkimus keskittyy tyypin 1 diabeetikoihin, mutta olemassa olevaa tutkimustietoa tarkastellaan kaikkien diabeetikoiden osalta.

Tutkittavaan omaan potilaisaineistoon kuuluu 13 OYS:n silmätautien klinikassa vuoden 2011 aikana bevasitsumabihoitoa saanutta silmää, joissa on todettu makulopatia tyypin 1 diabeteksen komplikaationa. Potilaita aineistossa oli 9. Tiedot on kerätty potilaskertomuksista, ja näöntarkkuuden muutokset on arvioitu 6kk ja 12kk kuluttua hoidon aloittamisesta. Kirjallisuuskatsauksessa on kerätty tietoa bevasitsumabihoitoon tehosta ja turvallisuudesta DME-potilailla erilaisiin muihin hoitomuotoihin vertailtuna.

Tutkittavissa silmissä keskimääräinen näöntarkkuuden muutos seuranta-ajan lopussa oli 0.9 ETDRS-rivin huononeminen, std 4.2. 12kk kohdalla vähintään 1 rivin parannus todettiin 6 silmässä, vähintään 2 rivin parannus 2 silmässä. 5 silmässä näöntarkkuus huononi yhdellä tai useammalla rivillä 12kk aikana. Aineiston pienestä koosta johtuen tulokset eivät ole tilastollisesti merkittäviä. Yhtä lukuun ottamatta potilaat kokivat hyötyneensä hoidosta.

Näin pienellä aineistolla tehty tutkimus ei anna tilastollisesti merkittävää informaatiota. Laajemmissa tutkimuksissa on saatu hyviä tuloksia bevasitsumabin sopivuudesta DME:n hoidossa. Näitä tuloksia arvioiden bevasitsumabin käyttö tähän tarkoitukseen on perusteltua.

Avainsanat: diabeettinen makulaturvotus, diabeettinen retinopatia, lasiaisensisäinen bevasitsumabihoito, VEGF-estäjä

SISÄLLYS

1. JOHDANTO.....	1
2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA.....	1
2.1 Diabeettisen silmäsairauden tausta.....	2
2.1.1 Diabetes yleisesti.....	2
2.1.2 Diabeettinen retinopatia.....	2
2.1.3 Makulopatia.....	3
2.1.4 VEGF.....	4
2.2 Diabeettisen silmäsairauden hoito.....	5
2.2.1 Diabeteksen konservatiivinen hoito.....	6
2.2.2 Laserhoito.....	6
2.2.3 Kortikosteroidit.....	7
2.2.4 Kirurginen hoito.....	7
2.2.5 VEGF-estäjät.....	8
2.3 Katsaus bevasitsumabia käsitteleviin tutkimuksiin.....	8
2.3.1 Bevasitsumabin teho.....	8
2.3.2 Bevasitsumabin turvallisuus.....	12
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT.....	13
4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT.....	14
4.1 Aineiston keräys ja käsittely.....	14
4.2 Aineiston kuvaus.....	14
5. TULOKSET.....	15
5.1 Hoidon teho.....	15
5.2 Komplikaatiot ja kokemukset.....	15
6. POHDINTA.....	16
7. LÄHTEET.....	18

1. JOHDANTO

Diabetes on yksi kaikkein nopeimmin lisääntyvistä sairauksista maailmassa, myös Suomessa. Maailmanlaajuisesti sitä sairastaa jo yli 350 miljoonaa ihmistä (Boyer ym. 2013), Suomessa yli 500 000. Diabeteksessa plasman glukoosipitoisuus on kroonisesti suurentunut, mikä voi aiheuttaa monenlaisia komplikaatioita useissa eri elinjärjestelmissä. Kehittyneistä lääkehoidoista huolimatta taudinkuvan etenemistä ja komplikaatioiden kehittymistä ei useinkaan kokonaan onnistuta pysäyttämään. Muiden elinjärjestelmien ohella silmä, etenkin näkökyvyn kannalta kriittisen tärkeä verkkokalvo, on altis näille komplikaatioille (Summanen ym. 2006). Tässä tutkielmassa käsittelem diabeteksen aiheuttamia haitallisia verkkokalvomutoksia keskittyen makulan alueen muutoksiin eli makulopatiaan ja luodaan katsaus hoitovaihtoehtoihin, erityisesti lasiaisensisäisenä injektiona annosteltavaan bevasitsumabiin.

Bevasitsumabin käyttö tässä tarkoituksessa on herättänyt keskustelua Suomessa ja muuallakin; lääkkeellä ei ole ollut virallista indikaatiota diabeettisen silmäsairauden hoitoon, mutta sen käyttökustannukset ovat vain murto-osa tähän tarkoitukseen suunniteltujen lasiaisensisäisesti annosteltujen biologisten lääkkeiden kustannuksista (Stefanini ym. 2013). Bevasitsumabin valitseminen siis säästää hoitoresursseja, mutta sen käytön on oltava erittäin hyvin perusteltua.

Tutkielman teoreettisessa taustassa perehdyn diabeettisen silmäsairauden patogeneesiin, taudinkuvaan ja hoitoon diabeteksen tyypistä riippumatta. Omassa potilasaineistossani keskityn bevasitsumabin käyttöön nimenomaan tyypin 1 diabeetikoilla. Käytettävän aineiston pienestä koosta johtuen tutkielma kuitenkin nojaa enemmän olemassaolevaan tutkimustietoon.

2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

Seuraavassa osiossa perehdyn diabeettisen silmäsairauden epidemiologiaan, etiologiaan, bevasitsumabihoidon kannalta olennaiseen molekyylibiologiaan sekä olemassaolevaan tutkimustietoon kyseisen hoidon tehosta ja turvallisuudesta.

2.1 Diabeettisen silmäsairauden tausta

2.1.1 Diabetes yleisesti

Perinteisesti diabetes on luokiteltu etiologian mukaan tyyppeihin 1 ja 2. Tyypin 1 diabetestä (DM1) luonnehtii haiman insuliinia tuottavien beetasolujen tuhoutuminen autoimmuuniprosessin kautta. Insuliinin erityks lakkaa tai vähenee ratkaisevasti, mutta sen vaikutus elimistössä säilyy yleensä normaalina. Tyypin 2 diabetes (DM2) on enemmänkin ryhmä vaikeasti eroteltavia diabeteksen muotoja. Tavallisin näistä on aikuisiässä alkava sairaus, johon liittyy insuliiniresistenssi ja joissakin tapauksissa alentunut insuliinintuotanto. Tarkka jako näiden kahden tautityypin välillä kuitenkin on todellisuudessa vaikeaa; niitä voidaan ennemminkin pitää kahtena ääripäänä, joiden väliin jää erilaisia alaryhmiä. (Summanen ym. 2006)

Suomessa DM1:n osuus kaikista diabeetikoista on noin 10-15%. Sen ilmaantuvuus on meillä maailman suurin; vuonna 2008 ilmaantuvuus oli alle 15-vuotiailla 62/100 000, ja kasvaa edelleen. Edelleenkin ei tiedetä, mikä aiheuttaa haiman beetasolusaarekkeita tuhoavan autoimmuuniprosessin. Perimällä on joka tapauksessa voimakas vaikutus. Koska tyypin 1 diabeetikon oma insuliinintuotanto laskee olemattomiin, tarvitaan tässä taudin muodossa aina insuliinihoitoa. Hoidosta huolimatta komplikaatioita useimmiten kehittyy. Diabeettinen retinopatia on yleisin mikrovaskulaarinen komplikaatio ja samalla maailman tärkein sokeutumisen aiheuttaja työikäisillä kaikki diabetestyytit mukaan lukien (Boyer ym. 2013). 20 sairausvuoden kuluessa 80-100%:lle DM1-potilaista kehittyy diabeettinen retinopatia, ja DM2-potilaista joka kolmannella on retinopatia jo diagnoosivaiheessa (Summanen ym. 2006).

2.1.2 Diabeettinen retinopatia

Diabeettinen retinopatia jaetaan taustaretinopatiaan (tunnetaan myös non-proliferatiivisena retinopatiaana), proliferatiiviseen retinopatiaan sekä näiden väliin sijoittuvaan preproliferatiiviseen taustaretinopatiaan eli vaikeaan taustaretinopatiaan. Retinopatian aste arvioidaan erilaisien kliinisten muutosten esiintymisen perusteella. (Summanen ym. 2006)

Taustaretinopatian ensimmäisiä merkkejä ovat mikroaneurysmat. Jos havaittavissa on vain mikroaneurysmia, puhutaan lievästä taustaretinopiasta. Tilan edetessä voidaan todeta verkkokalvon sisäisiä verenvuotoja, verkkokalvon turvotusta, lipidikertymiä, intraretinaalinen mik-

rovaskulaarinen muutos (IRMA, poikkeavaa verkkokalvon hiussuonistoa), verkkokalvon mikroinfarkteja, venopatiaa (helminauhamaisia tai makkaramaisia laskimoita, laskimoiden silmuikoita tai kahdentumisia), sekä valtimoiden muutoksia kuten kaventumista, valtimon seinämäheijasteen korostumista, tai ns. risteysoireita eli kohtia joissa valtimo painaa laskimoa. Jos todetaan yli 20 verkkokalvon sisäistä verenvuotoa kaikissa silmänpohjan neljänneksissä, selvä venopatia vähintään kahdessa neljänneksessä, tai huomattavia intraretinaalisia mikrovaskulaarisia muutoksia vähintään yhdessä neljänneksessä, puhutaan vaikeasta taustaretinopatiasta. Kun muutoksia on edellä lueteltua vähemmän, voidaan tila luokitella kohtalaiseksi taustaretinopatiaksi. (Summanen ym. 2006)

Proliferatiivisessa retinopatiassa verkkokalvoon tai näköhermon päähän kasvaa uudissuonia. Kun taustalla on vaikea iskemia, uudissuonitusta voi kasvaa myös värikalvoon ja kammiokulmaan, mikä aiheuttaa vaikeahoitoisen uudissuoniglaukooman. Uudissuonet ovat hauraita, ja niistä voi vuotaa verta verkkokalvon pinnalle tai lasiaiseen. Lisäksi uudissuonten kasvaessa kehittyy arpikalvoa, joka voi aiheuttaa verkkokalvoon vetoirtauuman tai reikiä.

Hoitamaton proliferatiivinen retinopatia johtaa valtaosalla potilaista sokeutumiseen 5-10 vuoden kuluessa. (Summanen ym. 2006)

2.1.3 Makulopatia

Sekä taustaretinopatiassa että proliferatiivisessa retinopatiassa voi esiintyä makulan alueelle ulottuvia muutoksia, jolloin voidaan puhua makulopatiasta. Tämän tutkielman kannalta oleellinen makulopatian muoto on makulaturvotus (DME, diabetic macular edema). Kyseessä on kehittynyt diabeettisen retinopatian muoto, jossa verkkokalvon keskiosan turvotus aiheuttaa tarkan keskeisen näön menetyksen. DME on tärkein sokeuden aiheuttaja teollisuusmaiden nuorena aikuisväestössä, ja kansainvälisessä aineistossa sitä esiintyy 12 %:lla DM1-potilaista ja 28 %:lla DM2-potilaista. (Romero-Aroca 2011)

DME:n takana ovat kroonisen hyperglykemian aiheuttamat mikrovaskulaariset komplikaatiot, joihin kuuluu verkkokalvon hiussuonten endoteelisolujen vaurioituminen ja toimintahäiriö. Myös diabeetikolla yleisten metabolisten häiriöiden kuten dyslipidemian, hypertension ja vaskulaarisen inflammaation on ajateltu vaikuttavan makulaturvotuksen kehittymiseen. Ajan myötä mikrovaskulaariset vauriot laukaisevat tapahtumaketjun, johon kuuluu kapillaariper-

fuusion estyminen, verkkokalvon sisäosien iskemia, endoteelikasvutekijä A:n (VEGF-A) up-regulaatio, makulaturvotus ja verkkokalvon uudissuonimuodostus. (Boyer ym. 2013)

DME voidaan jakaa eri tyyppeihin. Paikallinen eli fokaalinen turvotus on peräisin tihkuvista mikroaneurysmista. Laaja-alainen eli diffuusi turvotus on peräisin laajentuneista hiussuonista tai IRMA-alueelta tai molemmista. Iskeemiseen makulaturvotukseen kuuluu vaikea suonitukos, ja turvotus tihkuu tukosalueella ja sen ympärillä jäljellä olevista suonista. Jos läsnä on turvotusta kaikista edellisistä lähteistä, puhutaan sekamuotoisesta makulaturvotuksesta. Kaikkiin turvotustyyppihin voi liittyä kystinen eli rakkulainen turvotus. DME:n vaikeusaste luokitellaan verkkokalvolöydösten mukaan (ks. taulukko 1). Hoitopäätöksen tueksi ETDRS-tutkimus määrittää kliinisesti merkittävän makulaturvotuksen tilaksi, jossa verkkokalvossa on enintään 500 µm etäisyydellä fovean keskustasta turvotusta tai lipidikertymiä, joihin liittyy turvotusta, tai verkkokalvon turvotusalue ulottuu papillin mitan päähän fovean keskustasta ja on läpimitaltaan vähintään yksi papillin läpimitta. (Summanen ym. 2006)

Taulukko 1. Makulaturvotuksen vaikeusasteen luokittelu verkkokalvolöydösten mukaan.

Vaikeusaste	Löydökset
Ei makulaturvotusta	Ei turvotusta verkkokalvolla eikä lipidikertymiä temporaalisten suoniarkadien välisellä alueella
Lievä makulaturvotus	Verkkokalvolla turvotusta tai lipidikertymiä temporaalisten suoniarkadien välisellä alueella, mutta ei fovean lähellä
Kohtalainen makulaturvotus	Verkkokalvolla turvotusta tai lipidikertymiä, jotka lähenevät foveaa mutta eivät ulotu siihen
Vaikea makulaturvotus	Verkkokalvolla turvotusta tai lipidikertymiä jotka affisioivat foveaa

2.1.4 VEGF

Endoteelikasvutekijä (VEGF, vascular endothelial growth factor) on dimeerinen glykoproteiini kooltaan n. 40 kDa. Se on potentti endoteelisolujen mitogeneeni joka stimuloi proliferaatiota, migraatiota ja putkimuodostusta johtaen uusien verisuonten kasvamiseen. Alkionkehityksessä VEGF on välttämätön; yhdenkin alleelin deleetio pysäyttää angiogeneesin ja johtaa alkion kuolemaan. Nisäkkäillä on 7 eri VEGF-tyyppiä: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ja PlGF (istukkakasvutekijä, placental growth factor). VEGF-A on retinopatian kannalta olennaisin, ja lyhenteellä VEGF viitataan yleisesti siihen. Verkkokalvolla ainakin viisi eri solutyyppiä kykenee tuottamaan ja erittämään VEGF:ää: verkkokalvon pig-

menttiepiteelisolut, astrosyytit, Müllerin solut, vaskulaarendoteelisolut ja gangliosolut. (Penn ym. 2008)

Kaikki VEGF-perheen molekyylit sitoutuvat kolmeen eri tyrosiinikinaasireseptoriin: VEGFR-1, VEGFR-2 ja VEGFR-3. Verisuonten endoteeli ilmentää VEGFR-2:ta, jonka kautta välittyvä suurin osa VEGF-A:n mitogeenisestä, angiogeenisestä ja vaskulaariseen hyperpermeabiliteettiin liittyvästä vaikutuksesta. VEGF toimii ligandina myös neuropiliineille, jotka ovat tuumorisolussa, hermostossa ja verisuonistossa kriittisiä funktioita välittäviä reseptoreita. Neuropiliini-1-reseptorin kautta VEGF stimuloi endoteelisolujen migraatiota ja adheesiota. Verkkokalvolla VEGF-reseptoreita on neuroneissa, gliasoluissa, mikroglia soluissa ja verkkokalvon pigmenttiepiteelisoluissa. (Penn ym. 2008)

Diabeetikolla krooninen hyperglykemia johtaa kudosiskemian, vapaiden radikaalien kertymisen ja tulehdusvälittäjäaineiden vaikutuksen kautta VEGF:n up-regulaatioon. Lasiainnäytteitä tutkimalla on todettu merkittävästi suurentuneita, retinopatian vaikeusasteeseen korreloivia VEGF-pitoisuuksia diabeetikoiden silmissä (Boyer et al). VEGF:n liiallinen esiintyminen ennen kaikkea edistää haitallista uudissuonimuodostusta. Toinen vaikutus on vaskulaarisen permeabiliteetin lisääntymiseen, mikä johtaa juuri DME:n syntymisen kannalta olennaiseen prosessiin - veri-verkkokalvoesteen (BRB, blood-retinal barrier) rikkoutumiseen. BRB:n häiriö johtaa sensorineuraalisen verkkokalvon epänormaaliin nesteen sisäänvirtaukseen, joka ylittää ulosvirtauksen ja näin saa aikaan nesteen kertymisen verkkokalvon sisäkerrokseen. BRB:n rikkoutumisen mekanismeja ovat tiiviiden soluliitosten muutokset, perisytytien ja endoteelisolujen kato, verkkokalvon verisuonten dilataatio ja leukostaasi sekä lasiaisen ja verkkokalvon välinen vetojännitys ja kitka. Lisäksi VEGF edistää inflammatoristen sytokiinien tuotantoa ja näin osaltaan ylläpitää vaskulaarista inflammaatiota verkkokalvolla. (Penn ym. 2008)

2.2 Diabeettisen silmänsairauden hoito

Seuraavaksi kuvaan hoitomahdollisuuksia nimenomaan potilailla, joilla on todettu DME. On huomioitava, että tutkimusten mukaan 33-35 % DME-tapauksista paranee ilman hoitoa puolen vuoden aikana (Romero-Aroca 2011).

2.2.1 Diabeteksen konservatiivinen hoito

Tärkeintä diabeettisen makulopatian, kuten muidenkin diabeteksen komplikaatioiden, ehkäisyssä ja hoidossa on diabeteksen hyvä kokonaisvaltainen konservatiivinen hoito. Hyvä glukoositasapaino vähentää retinopatian ilmaantumista ja etenemistä kaikissa diabetestyypeissä (Summanen ym. 2006). Myös kohonneen verenpaineen tehokas hoito vähentää silmänpohjajamuutosten ilmaantumista ja etenemistä ainakin DM2-potilailla, riippumatta käytettyjen lääkkeiden tyypistä (Boyer ym. 2013).

Rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden hoidon vaikutus DME:n ja muiden silmänpohjajamuutosten ilmaantumiseen ja etenemiseen on epäselvä. On kuitenkin esitetty, että lipidilääkkeet saattavat jouduttaa lipidikertymien häviämistä ja hidastaa retinopatian etenemistä niillä diabeetikoilla, joilla on merkittävää dyslipidemiaa. (Summanen ym. 2006)

2.2.2 Laserhoito

Laserhoito on proliferatiivisessa diabeettisessa retinopatiassa edelleen standardi (Boyer ym. 2013). Laserilla poltetaan yleensä perifeeriseen retinaan 400-500 μ m alueita samankokoisin välimatkoin, mikä edistää uudissuonien tuhoutumista. Kerralla tehdään yleensä noin 1000 polttoa, ja hoitokertoja on tarvittaessa useita 1-2 viikon välein (Summanen ym. 2006).

Hoito vähentää vaikeaa näön menetystä 5 0%:lla. Laserin tuhoavasta luonteesta johtuen haittavaikutuksina kuitenkin esiintyy mm. perifeerisen näön heikkenemistä, väri- ja hämäränäön häiriöitä, häikäistymistä, ja keskeisen näön tarkkuuden heikkenemistä samanaikaisen makulaturvotuksen vaikeutumisen myötä (Boyer ym. 2013).

Laserkäsittelyä on käytetty tyypillisesti myös DME:n hoitona. Potilailla, joilla on kliinisesti merkittävä DME, makulan laserhoidon on todettu vähentävän keskivaikeaa näönmenetystä 50 %:lla. Toistetut hoidot kuitenkin voivat aiheuttaa makulan arpeutumista ja siten näön heikkenemistä. (Boyer ym. 2013)

DME:ssä laserhoito annetaan paikallisesti tihkuviin mikroaneurysmiin 50-100 μ m kokoisina polttoina turvaetäisyydelle foveasta. Alueille, joilla on diffuusua suonten tihkumisvuotoa, tai suonitukosalueille annetaan seulahoitona 100-200 μ m kokoisia polttoja. Tulokset ovat parhaat paikallisessa makulaturvotuksessa. Diffuusissa turvotuksessa merkittävää hyötyä ei ole, ja

vakavassa iskeemisessä turvotuksessa keskeiseen näköön saadaan harvoin merkittävää vaikutusta. (Summanen ym. 2006)

Laserhoidon tarkka vaikutusmekanismi DME:n hoidossa ei vielä ole selvillä. On esitetty, että perifeerisen verkkokalvon happea kuluttavien fotoreseptorien tuhoutuminen laserpolton myötä parantaa makulan alueen fotoreseptorien hapensaantia. Toisen teorian mukaan happi pääsee laserarpien kautta sisemmälle verkkokalvolle. (Romero-Aroca 2013)

2.2.3 Kortikosteroidit

Kortikosteroidit ovat uudehko DME:n hoitovaihtoehto. Niiden teho perustuu anti-inflammatoriseen ja anti-proliferatiiviseen vaikutukseen sekä anti-VEGF-vaikutukseen, ja useissa tutkimuksissa on osoitettu mm. triamsinolonin ja deksametasonin suotuisa vaikutus verkkokalvon paksuuteen ja näöntarkkuuteen. Vaikutus kestää tavallisesti vain muutamia kuukausia, joten steroidia on DME:n ja muiden silmänpohjamuutosten hoidossa annosteltava injektioina tiheästi. Annostelutapoina on subtenon-, peribulbaariset ja lasiaisensisäiset injektiot. Triamsinolonin tavallinen käytötapa on liitännäishoitona laserhoidon tai kaihileikkauksen yhteydessä. Silmässä kortikosteroidien haittavaikutuksina esiintyy merkittävää silmänpaineen nousua ja harmaakaihin kehittymistä, sekä erityisesti lasiaisensisäisiin injektioihin liittyen endoftalmiittia, lasiaisverenvuotoa ja verkkokalvoirtaumaa. Käytössä on myös lasiaisensisäinen fluosinolonia tai deksametasonia tasaisesti vapauttava implantti, jonka on todettu vähentävän steroideihin liittyviä haittoja ja parantavan hoitotuloksia. (Al Dhibi & Arevalo 2013)

2.2.4 Kirurginen hoito

Vitrektomia on tärkeä proliferatiivisen diabeettisen retinopatian myöhäisten komplikaatioiden hoitomuoto. Yleisin aihe vitrektomialle on vaikea lasiaisverenvuoto, joka ei häviä spontaanisti. Toimenpiteessä lasiainen poistetaan kirurgisesti ja tilalle ruiskutetaan korvaavaa nestettä tai silikoniöljyä. Myös verkkokalvon vetoirtauma voidaan hoitaa vitrektomiolla, ja näin tehdään etenkin jos fovea on vaarassa. DME:tä voidaan menestyksekkäästi hoitaa kirurgisesti, jos mukana on makulaarista traktiota; traktiota aiheuttavien lasiaisrakenteiden poisto vähentää makulan paksuutta ja parantaa näöntarkkuutta. Ilman tällaista taustaa vitrektomiasta kuitenkin ei ole osoitettu olevan merkittävää hyötyä DME:n hoidossa. Hoitoon liittyviä haittoja ovat mm.

sarveiskalvon turvotus, silmänpaineen nousu, harmaakaihin kehittyminen, intra- ja postoperatiiviset verenvuodot sekä verkkokalvon vauriot. (Gupta & Arevalo 2013)

2.2.5 VEGF-estäjät

Bevasitsumabi (käytössä kauppanimellä Avastin) on 149kDa kokoinen täysipituinen rekombinantti humanisoitu monoklonaalinen VEGF –estäjä. Se sitoo kaikkia VEGF-A-muotoja. Bevasitsumabin varsinainen käyttökohde on metastasoineen kolorektaalisyövän, metastasoineen rintasyövän ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito, mutta sitä käytetään Suomessa ja muualla maailmassa ilman virallista indikaatioita lasiaisinjektiona silmän vaskulaaristen tautien, kuten DME:n, kostean silmänpohjarappeuman ja verkkokalvon keskuslaskimotukoksen hoitoon. Toisella Suomessa käytettävällä VEGF-estäjällä, ranibitsumabilla (kauppanimellä Lucentis), on virallinen indikaatio näiden sairauksien hoitoon, mutta se on huomattavasti Avastinia kalliimpi; yhden Lucentis-hoitokerran kustannukset ovat keskimäärin noin 20-kertaiset Avastin-injektioon verrattuna. Kolmannella markkinoilla olevalla VEGF-estäjällä, afliberseptillä (kauppanimellä Eylea), ei ole vielä virallista indikaatiota DME:n hoitoon. Sen kustannukset ovat Lucentiksen tasoa. (Stefanini ym. 2013)

2.3 Katsaus bevasitsumabia käsitteleviin tutkimuksiin

Bevasitsumabin tehosta DME:n ja muiden retinopatiamuutosten hoidosta on olemassa useita tuoreita tutkimuksia. Näissä on tavallisesti tarkasteltu vaikutusta hoidetun silmän parhaaseen korjattuun näöntarkkuuteen ja keskeisen makulan paksuuteen.

2.3.1 Bevasitsumabin teho

DRCR.net tutki bevasitsumabin vaikutusta 121 silmän satunnaistetussa tutkimuksessa 12 viikon ajan. Siihen kuului viisi hoitoryhmää: (1) laserhoito; (2) lasiaisensisäinen 1,25mg bevasitsumabi-injektio 0 ja 6 viikon kohdalla; (3) lasiaisensisäinen 2,5mg bevasitsumabi-injektio 0 ja 6 viikon kohdalla; (4) lasiaisensisäinen 1,25mg bevasitsumabi-injektio 0 viikon kohdalla ja plaseboinjektio 6 viikon kohdalla; sekä (5) 1,25mg lasiaisensisäinen bevasitsumabi-injektio 0 ja 6 viikon kohdalla yhdistettynä laserhoitoon 3 viikon kohdalla. 69 % tutkituista silmistä oli refraktorisia aikaisemmille DME:n hoidoille. Ryhmissä 2 ja 3, eli silmissä jotka saivat kaksi bevasitsumabi-injektiota ilman laserhoitoa, tapahtui merkittävää näöntarkkuuden

parannusta vain laserilla hoidettuihin 1 ryhmän silmiin verrattuna. Ero säilyi koko 12 viikon seuranta-ajan. Ryhmissä 2 ja 3 todettiin myös suurempi parannus keskeisen verkkokalvon paksuuden osalta 3 viikon kohdalla. Näiden kahden ryhmän kesken ei ollut eroa, eli 1,25mg hoitoannoksen vaikutus vastasi 2,5mg annosta. Yhden bevasitsumabi-injektion ryhmässä tulokset vastasivat pelkän laserhoidon ryhmää, samoin kuin ryhmässä 5, jossa yksi bevasitsumabi-injektiot yhdistettiin laserhoitoon. Tutkimus osoitti, että bevasitsumabi on tehokas lääke DME:n primäärihoidoksi, myös refraktorisissa silmissä, vaikkakin tässä tutkimuksessa ensimmäistä kertaa hoidettavissa silmissä tulokset olivat paremmat kuin refraktorisissa silmissä. 24 viikon seuranta-aikana ei todettu hoidon turvallisuuteen liittyviä ongelmia. (Scott ym. 2007)

DRCR.netin tutkimus ei havainnut eroa 1,25mg ja 2,5mg bevasitsumabiannosten välillä, ja vastaavia tuloksia on aiemmin raportoitu retrospektiivisissä tutkimuksissa. Yksi näistä käsitti 3 injektio kertaa kuukausittain ja puolen vuoden seurantajaksoa, toisessa hoidot annettiin samalla tavalla mutta seurantajakso kesti 12 kuukautta. Kumpikin tutkimus osoittivat merkittävää vähenemää keskeisen fovean paksuudessa ja merkittävää paranemista näöntarkkuudessa. Molemmissa lopputulos oli tilastollisesti samankaltainen 6 ensimmäisen kuukauden aikana, ja 12 kuukauden kohdalla oli todettavissa turvotuksen palaaminen. (Scott ym. 2007)

Lasiasensisäisen bevasitsumabin pitkäaikaisvaikutuksia kroonisessa diffuusissa DME:ssä tutkiessaan Kook et al totesivat laskua keskeisen makulan paksuudessa ja parhaan näöntarkkuuden paranemista toistettujen bevasitsumabi-injektioiden jälkeen. Tutkimuksessa oli 126 potilasta, jotka olivat aiemmin läpikäyneet laserhoitoa, vitrektomian tai lasiasensisäisiä triamsinoloni-injektioita. 6 kuukauden kohdalla todettu keskimääräinen -1.6 ETDRS-kirjaimen muutos ei ollut tilastollisesti merkittävä, mutta 12 kuukauden kohdalla todettiin merkittävä keskimääräinen 5.1 kirjaimen paraneminen. Keskimääräinen keskeisen verkkokalvon paksuus laski 463 μ m:stä 357 μ m:iin 12 kuukauden aikana. (Kook ym. 2008)

Bonini-Filho ym. (2009) tutkivat bevasitsumabin vaikutusta DME:ssä 10 silmässä jotka kärsivät vakavasta hiussuonikadosta. Tässä käytettiin 1,5mg hoitoannosta, ja kaikki 10 silmää saivat injektio tutkimuksen alussa. Uusintahoitaja annettiin OCT:ssä todettujen turvotuslöydösten mukaan. 54 viikon seuranta-ajan jälkeen sekä keskeisen makulan paksuudessa että parhaassa näöntarkkuudessa huomattiin merkittävää paranemista. Keskimääräinen parhaan näöntarkkuuden lähtötaso oli Snellen-asteikolla 20/125(+1), 54 viikon kohdalla 20/80(+2).

Tutkimuksen lopussa fluoresenssiangiografiassa ei todettu hiussuonikadon etenemistä. (Boni-Filho ym. 2009)

BOLT-tutkimus vertasi lasiaisensisäistä bevasitsumabia ja makulan laserhoitoa potilailla joilla oli kliinisesti merkittävä makulaturvotus vähintään yhden laserhoitokerran jälkeen. 80 silmää jaettiin satunnaisesti bevasitsumabiryhmään, jossa annettiin 3-9 injektiota 6 viikon välein, tai laserhoitoryhmään, jossa annettiin 1-4 hoitokäsittelyä 4 kuukauden välein. Vuoden jälkeen ETDRS-taululla mitattu paras näöntarkkuus parani bevasitsumabiryhmässä ja huononi laserhoitoryhmässä. Bevasitsumabiryhmän tulos oli parempi myös keskeisen makulan paksuuden osalta. Tämän ensimmäisen vuoden aikana injektiokertojen mediaani oli 9 ja laserhoitokertojen mediaani 3. (Michaelides ym. 2010)

BOLT-tutkimuksen 2 vuoden tulokset olivat samankaltaiset. Snellen-asteikolla näöntarkkuus oli keskimäärin 20/50 bevasitsumabiryhmässä ja 20/80 laserhoitoryhmässä. Edellinen ryhmä ryhmän tuloksen mediaani oli 9 ETDRS-kirjaimen paraneminen, jälkimmäisellä mediaani oli 2,5. Keskimäärin bevasitsumabiryhmä paransi tulosta 8,6 kirjaimella, laserryhmä 0,5 kirjaimella. 32% bevasitsumabilla hoidetuista silmistä paransi tulosta vähintään 15 kirjaimella, laserhoitoryhmässä vastaava parannus tuli 4% silmistä. 2 vuoden kohdalla keskeisen makulan paksuus väheni merkittävästi kummassakin ryhmässä. Injektiokertojen mediaani oli 13, laserhoitojen mediaani 4. (Rajendram ym. 2012)

Jotkut suurimmista bevasitsumabitutkimuksista ovat verranneet lasiaisensisäistä bevasitsumabia lasiaisensisäiseen triamsinoloniin. Ahmadieh ym. (2008) suorittivat 24 viikon tutkimuksen jossa 115 silmää jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään: pelkkä bevasitsumabihoito, bevasitsumabi-triamsinoloni-kombinaatiohoito, ja placebohoito. Kahdessa ensimmäisessä ryhmässä silmiin injisoitiin 1,25mg bevasitsumabia 6 viikon välein; kombinaatiohoitoryhmässä annettiin lisäksi 2mg triamsinoloni-injektio vain ensikäynnillä. Parhaassa näöntarkkuudessa tai keskeisen makulan paksuudessa ei havaittu eroa kahden hoitoryhmän välillä. Tilastollisesti merkitsevää paranemista molemmassa parametreissa placeboryhmään verrattuna oli kuitenkin kummassakin hoitoryhmässä. (Ahmadieh ym. 2008)

Faghihi ym. (2008) vertasivat bevasitsumabihoitoa bevasitsumabi-triamsinoloni-kombinaatiohoitoon ja laserhoitoon. Tutkittavana oli 130 silmää, joissa oli todettu DME. Bevasitsumabia annosteltiin 1,25mg, triamsinolonia 2mg, ja injektiot annettiin vain ensikäynnillä.

lä. Kontrollikäynnit ajoitettiin 6 ja 16 viikon kohdalle. Kaikissa kolmessa ryhmässä keskeisen makulan paksuudessa tapahtui merkittävää paranemista sekä 6 että 16 viikon kohdalla. Bevasitsumabiryhmässä makulan paksuus ja näöntarkkuus paranivat enemmän kuin laserhoitoryhmässä 6 viikon kohdalla, mutta 16 viikon kohdalla ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Yhdistelmähoitoryhmän tulokset olivat laserhoitoryhmää parempia molemmissa kontrolleissa, mutta 16 viikon kohdalla näöntarkkuuden ero muihin ryhmiin verrattuna oli marginaalinen. (Faghili ym. 2008)

Myös Soheilian ym. (2009) vertasivat pelkkää bevasitsumabia ja bevasitsumabitriamsinoloni-kombinaatiohoitoa laserhoitoon DME:n primaarihoitona. 150 silmää jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään: 1,25mg bevasitsumabi, 1,25mg bevasitsumabi / 2mg triamsinoloni, ja laserhoito. Tutkimus kesti 2 vuotta, ja hoitoväli oli 3 kk. Pelkän bevasitsumabin ryhmässä oli selkeästi parhaat tulokset 6 kk kohdalla, mutta 24 kk kohdalla tämä ei enää kestänyt. Keskimääräinen parhaan näöntarkkuuden parannus oli tässä ryhmässä parempi kuin muissa ryhmässä, ja myös kombinaatiohoitoryhmässä se oli laserhoitoryhmää parempi. Trendi oli samanlainen keskeisen makulan paksuuden kohdalla. Kuitenkaan ero ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävä, mikä voi liittyä tutkimusteknisiin seikkoihin, kuten puuttuvaan dataan 24,6 % potilastapauksista viimeisellä kontrollikäynnillä. (Soheilian ym. 2009)

Wu ym. (2012) yrittivät tunnistaa DME:n OCT-löydöksiä, jotka ennustaisivat lasiaisensisäisen bevasitsumabihoidon tuloksia. Tutkittavana oli 31 aiemmin hoitamatonta silmää, joissa oli kliinisesti merkittävä DME. Silmät luokiteltiin 4 ryhmään OCT-löydösten perusteella: diffuusaa verkkokalvon paksuuntumista, kystistä makulaturvotusta, seröösi verkkokalvon irtauma, ja vitreomakulaarisia poikkeavuuksia. Lyhin vaadittu seuranta oli 3 kk. Tarkastuksissa arvioitiin bevasitsumabi-injektoiden jälkeisiä muutoksia keskeisen makulan paksuudessa, makulan kokonaistilavuudessa ja parhaassa näöntarkkuudessa. Parhaat tulokset kaikissa näissä parametreissa saatiin potilailla, joilla OCT-löydöksenä oli kystinen makulaturvotus. Tutkimus näytti, että OCT-löydökset voivat olla hyödyllisiä parhaan hoidon valinnassa ja hoitotulosten ennustamisessa. Se myös osoitti, että lasiaisensisäinen bevasitsumabi voi toimia primaarisena hoitotoimenpiteenä kystisessä makulaturvotuksessa. (Wu ym. 2012)

Toisessa bevasitsumabihoidon tuloksia ennustavia OCT-löydöksiä käsittelevässä tutkimuksessa verrattiin kahden potilasryhmän hoitotuloksia. Yksi ryhmä käsitti silmiä, joissa oli diffuusaa DME:tä; toisen ryhmän silmissä oli kystistä makulaturvotusta. Tässäkin todettiin, että tulos oli

merkittävästi parempi kystisen makulaturvotuksen hoidossa sekä keskeisen verkkokalvon paksuuden että näöntarkkuuden osalta. (Roh ym. 2010)

Pan-American Collaborative Retina Study Group tutki lasiaisensisäistä bevasitsumabia diffuusin DME:n (DDME) primaarihoitona. Tutkimuksessa oli 11 yksiköstä 8 eri valtiosta kaikkiaan 139 silmää, joissa oli todettu DDME. Kaikkia silmiä hoidettiin vähintään yhdellä bevasitsumabi-injektiolla annoksen ollessa 1,25mg tai 2,5mg. Annos pysyi koko tutkimuksen ajan samana kuin ensikäynnillä. Tutkimuksesta suljettiin pois DDME-potilaat, joita oli hoidettu aiemmin laserilla tai lasiaisensisäisellä triamsinolonilla sekä potilaat, joilla oli makulan iskemia, silmänsisäinen inflammaatio, historiassa lasiaisen tai verkkokalvon kirurgiaa tai kaihikirurgiaa viimeisen 6 kk aikana, hallitsematon silmänpaine, tai verkkokalvon ryppykalvoa tai vitreomakulaarista traktiota. Kaikille potilaille tehtiin parhaan näöntarkkuuden tutkimus ETDRS-taululla, kliininen silmien tutkimus, ja OCT ensikäynnillä sekä 1, 3, 6, 12 ja 24 kk kohdalla. Fluoresenssiangiografia tehtiin tutkijan arvion perusteella, yleensä 6 kk välein. Potilaat saivat uusintainjektion aina kun DDME:n havaittiin palanneen. 1 kk ensimmäisen injektion jälkeen havaittiin parannusta näöntarkkuudessa ja keskeisen makulan paksuudessa, ja merkittävät muutokset jatkuivat 24 kk seurantajakson ajan. Parhaan näöntarkkuuden analyysi näytti, että 24 kk kohdalla 72 (51,8%) silmää paransi tulostaan 2 tai useammalla ETDRS-rivillä, 62 (44,6%) silmää pysyi samana, ja 5 (3,6%) silmässä tulos huononi 2 tai useammalla ETDRS-rivillä. Keskeisen makulan paksuus väheni tasolta $446.4 \pm 154.4 \mu\text{m}$ tasolle $279.7 \pm 80 \mu\text{m}$. Keskimääräinen bevasitsumabi-injektioiden määrä silmää kohti oli 5,8 keskimäärin 12.2 ± 10.4 viikon välein. Eroa 1,25mg ja 2,5mg annosten välillä ei havaittu. (Arevalo ym. 2009)

2.3.2 Bevasitsumabin turvallisuus

Lasiensisäisen bevasitsumabin turvallisuutta on tutkittu kattavasti. Laajin tutkimus oli retrospektiivinen 1173 potilasta käsittänyt tutkimus. Lasiaisensisäisesti bevasitsumabia saaneita potilaita seurattiin 12 kk. Tutkimuksessa havaittiin seuranta-aikana seuraavat haittavaikutukset: 7 akuuttia verenpaineen nousua, 6 aivoinfarktia, 5 sydäninfarktia, 5 kuolemaa, 7 bakteerirendoftalmiittia, 7 verkkokalvon traktioirtaumaa (tractional retinal detachment, TRD), ja 4 uveiittia. Luvut ovat samankaltaisia kuin prospektiivisissä muiden anti-VEGF-lääkkeiden tutkimuksissa. (Wu ym. 2008)

Bakteeriendoftalmiitin riski on kaikissa lasiaisensisäisissä injektioissa. Tämä infektio voi asianmukaisesta hoidosta huolimatta johtaa pysyvään vaikeaan näön menetykseen. Laajassa tutkimussarjassa bakteeriendoftalmiitin insidenssi lasiaisensisäisen bevasitsumabi-injektion jälkeen oli 0.019-0.099 %. Useita eri aiheuttajamikrobeita on todettu, mm. *Streptococcus viridans* ja *Staphylococcus epidermidis*. Infektion ehkäisyyn on suositeltu luomispekulan käyttöä injektiossa sekä profylaktisia povidoni-jodi-tippoja. Em. tutkimussarjassa todettiin, että useimmissa endoftalmiittitapauksissa luomispekulaa oli jätetty käyttämättä. (Al Rashaed & Rushood 2013)

Bevasitsumabi-injektion jälkeinen TRD proliferatiivisessa diabeetisessa retinopatiassa voi johtua luonnollisesta alttiudesta tai nopeasta uudissuonten involuutiosta ja kiihtyneestä fibroosista sekä lasiaiskalvon supistumisesta vasteena VEGF-tasojen laskuun. Arevalo et al toteivat 5,2% insidenssin TRD:n kehittymiselle tai enemiselle lasiaisensisäisen bevasitsumabi-hoidon jälkeen. Hoidossa on suositeltu noudatettavan varovaisuutta niiden potilaiden kohdalla, joilla on proliferatiivinen diabeettinen retinopatia ja DME, erityisesti kun potilaalla on kohonnut HbA1C, kyseessä on tyyppin 1 diabeetikon huono sokeritasapaino, potilaalla ei aikaisempaa laserhoitoa, potilas on refraktorinen tälle hoidolle, tai silmässä esiintyy isoituja TRD-alueita. (Arevalo ym. 2008)

Myös lasiaisensisäisesti annosteltu bevasitsumabi voi aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia. Potilailla, joilla on kolorektaalisyöpä tai jokin muu merkittävä systeeminen komorbiditeetti, tärkeimmät uhat hoitoon liittyen ovat valtimotukokset, gi-perforaatio, verenvuodot, hypertensiivinen kriisi ja nefroottinen syndrooma. Systeemisten sivuvaikutusten riski on kuitenkin todettu tutkimuksissa erittäin pieneksi. (Stefanini ym. 2013)

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Oulun yliopistollisen keskussairaalan (OYS) silmätautien klinikka käyttää bevasitsumabia lasiaisensisäisesti annosteltuna diabeettisten silmänsairauksien, mukaanlukien DME:n, hoidossa. Vuonna 2011 on alettu noudattaa hoitoprotokollaa, jossa injektioita annetaan 2 kuukauden välein. Tätä ennen pistosväli on ollut tiheämpi ja vaihtelevampi. Tutkimuksen tarkoitus on selvittää uuden hoitoprotokollan tuloksia.

Koska bevasitsumabilta on puuttunut virallinen indikaatio silmäsairauksien hoidossa, on Avastinin käyttöä tähän tarkoitukseen kritisoitu mediassa. Hoitokäytännöt vaihtelevat Suomen eri sairaaloissa; jotkut klinikat käyttävät VEGF-estäjistä vain Lucentista. Paljon pienemmät hoitokustannukset puoltavat Avastinin valintaa, mutta off-label -käytön tueksi on oltava vahva näyttö hoidon tehosta ja turvallisuudesta. Tutkimukseni pyrkii keräämään tällaista näyttöä.

4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

4.1 Aineiston keräys ja käsittely

Tutkimus on retrospektiivinen kliininen seurantatutkimus. Potilasaineisto on kerätty potilasraporteista OYS:n ESKO- ja Oberon-potilastietojärjestelmästä. Aineisto koostuu diagnoosi- ja hintaluokkanumeron perusteella poimituista potilaista, jotka ovat saaneet lasiaisensisäistä bevasitsumabihoitoa vuoden 2011 aikana, ja joiden diagnoosina on E10 (nuoruustyypin diabetes) ja joko H36.01 (diabeettinen makulopatia) tai H36.03 (proliferatiivinen diabeettinen retinopatia). Aineiston pienestä koosta johtuen tulokset on esitetty kuvailevasti ilman varsinaista tilastollista analyysiä. Tarkasteltavia tietoja olivat potilaiden ikä ja sukupuoli, aikaisemmat hoidot, hoitoindikaatiot, näöntarkkuus ja silmänpaine ennen hoitoja ja seurantakäynneillä, mahdolliset komplikaatiot sekä potilaan oma kokemus hoitovasteesta.

4.2 Aineiston kuvaus

Tarkasteltava potilasaineisto käsitti 9 bevasitsumabilla hoidettua tyypin 1 diabeetikkoa; hoidettuja silmiä oli yhteensä 13. Miehiä oli 5, naisia 4. Vuoden 2011 alussa nuorin potilas oli 27 vuotta, vanhin 59 vuotta, ja potilaiden keski-ikä oli 42,7 vuotta. Hoidetuista 4 sai injektioita molempiin silmiin. Kaikkiin silmiin oli edeltävästi annettu laserhoitoa, 7:ään niistä oli aiemmin tehty vitrektomia ja kahdesta oli leikattu kaihi – kummastakin noin vuosi vitrektomian jälkeen.

Silmistä 5 hoidettiin DME:n vuoksi, 5 lasiaisverenvuodon vuoksi, ja 3 silmään annettiin hoitoa ennaltaehkäisevästi proliferatiivisten retinopatiamuutosten vuoksi. Makulopatia oli todettu kaikissa hoidetuissa silmissä, ja toteamishetkellä potilaiden keskimääräinen ikä oli 38 vuotta.. Aika makulopatian toteamisen ja diabeteksen diagnoosin välillä jäi tuntemattomaksi, koska diabeteksen diagnoosin ajankohta ei useimmilla potilailla selvinnyt käytettävästä aineistosta.

Aika makulopatian toteamisen ja ensimmäisen bevasitsumabi-injektion välillä oli keskimäärin 2,6 vuotta. 4 potilasta 9:stä sai bevasitsumabia makulopatian toteamisvuonna tai sitä seuraavana vuonna. Pisin aika diagnoosin ja bevasitsumabihoidon välillä oli 5 vuotta.

5. TULOKSET

5.1 Hoidon teho

Hoitokertoja oli 1-6, keskimäärin 3.8. 5 silmässä paras korjattu näöntarkkuus 6kk kohdalla parani vähintään yhdellä Snellen E-taulun rivillä. 3 silmässä paranemista tapahtui vähintään 2 riviä. 12kk kohdalla vähintään 1 rivin parannus todettiin 6 silmässä, mutta vähintään 2 rivin parannus vain 2:ssa. 5 silmässä näöntarkkuus huononi 1 tai useammalla rivillä 12kk aikana; näistä 2:ssa oli tutkimushetkellä aktiivinen lasiaisverenvuoto. Paras tulos koko seuranta-ajalta oli 4 rivin paraneminen näöntarkkuudessa, epäsuotuisin tulos 11 rivin huononeminen. Keskimäärin muutos oli -0.9 riviä, std 4.2. Aineistosta puuttui näöntarkkuus 6kk kohdalla kahdesta silmästä, joten keskimääräistä muutosta tällä kohdalla ei voitu määrittää.

Paras keskimääräinen tulos oli niissä silmissä (5 silmää), joilla hoitoindikaatio oli DME. 6kk kohdalla parhaan näöntarkkuuden muutoksen keskiarvo oli 1.2 riviä, (± 1.3); 12kk kohdalla keskiarvo oli 0.8 riviä, (± 1.4). Proliferatiivisen retinopatian vuoksi ennaltaehkäisevästi hoidetuissa silmissä (3 silmää) näkö huononi keskimäärin 1 rivillä (± 2). Lasiaisverenvuodon vuoksi hoidetuissa silmissä (5 silmää) keskimääräinen tulos oli 2.6 rivin (± 1.4) huononeminen. Kahdessa jälkimmäisessä ryhmässä 6kk tuloksia ei voitu laskea puuttuvien tietojen vuoksi. Pienen aineiston vuoksi mitkään edellä mainitut tulokset eivät ole tilastollisesti merkittäviä.

5.2 Komplikaatiot ja kokemukset

Yhdessä silmässä ilmeni hoitojakson aikana TRD, joka alkoi sairaalan ulkopuolella. Muita komplikaatioita ei raportoitu. Uuden protokollan mukaisesti hoidetuista 9 potilaasta 8 sai hoidosta merkittävän positiivisen subjektiivisen vasteen. Jäljelle jäävä potilas ei kokenut merkittävää muutosta kumpaankaan suuntaan.

Silmänpaineen muutokset seurannassa olivat pieniä. 12kk kohdalla muutos koko aineistossa oli keskimäärin -0.6 mmHg (± 4). Suurin yksittäinen muutos oli 8 mmHg kohoaminen, mutta silmänpaine pysyi kuitenkin normaalirajoissa. Vain yhdessä silmässä todettiin seurannassa viitearvojen yläpuolella oleva silmänpaine, 23mmHg; tässä silmässä paine nousi seurantajakson aikana 3 mmHg.

6. POHDINTA

Koska käytettävissä ollut potilaisaineisto oli hyvin pieni, ei tilastollisesti merkittäviä tuloksia saatu. Tutkimusongelma OYS:n uuden hoitoprotokollan mukaisen bevasitsumabin käytön vaikuttavuudesta tyyppin 1 diabeetikoilla jäi näöntarkkuuden muutoksen osalta ratkaisematta; tutkimusaineiston potilaiden hoitoindikaationa oli DME:n ohella lasiaisverenvuoto ja proliferatiivisten muutoksien rauhoittaminen. Aineistosta ja tuloksista kuitenkin voidaan tehdä useita mielenkiintoisia havaintoja.

Hoidetut potilaat olivat suhteellisen nuoria, mikä sopii yhteen DM1:n varhaisen keskimääräisen puhkeamisiän kanssa. Joukossa oli potilaita, joiden näöntarkkuus oli hoidon alkaessa varsin hyvä, parhaimmillaan jopa 0.9/0.9; kaikilla ei ollut käytössä edes lasikorjausta. Silti bevasitsumabihoitoon oli päädytty melko pian makulopatian toteamisen jälkeen. Laserhoitoa oli annettu edeltävästi kaikille – hoito on myös OYS:n silmäklinikassa edelleen kultainen standardi diabeetisessa retinopatiassa. Hoitoindikaatiot ja pistoskertojen määrät olivat hyvin vaihtelevia; tähän ei ole muodostunut standardia, osittain seurantaryhmän potilaiden vaihtelevista hoitoindikaatioista johtuen.

Tässä aineistossa paras korjattu näöntarkkuus oli seurannan lopuksi hieman huonompi (0,9 ETDRS-riviä) kuin lähtötilanteessa. Kuten todettua, tulos ei ole tilastollisesti merkittävä. Yksittäisten potilaiden tuoreet lasiaisverenvuodot kontrollikäynnin aikana näkyivät graavina näöntarkkuuden huononemisena, ja näin pienessä aineistossa näiden tapausten vaikutus lopputulokseen on suhteettoman suuri. Lisäksi monenkaan potilaan kohdalla 12kk seuranta-ajan tulokset eivät varsinaisesti olleet heidän hoitonsa lopputuloksia, sillä heillä hoitojen oli tarkoitus vielä jatkua vuonna 2012.

Merkillepantavaa on hoidon hyvä subjektiivinen vaste. Kuten edempänä kuvattu, vain yksi potilas ei kokenut saaneensa bevasitsumabihoidosta hyötyä, ja hänkään ei katsonut hoidosta olleen haittaa. Pienikin parannus näöntarkkuudessa tai näkökentän kirkastumisessa voi olla ratkaiseva potilaan elämänlaadun kannalta, jos lähtötaso on huono. Tämäkään tutkimustulos ei tilastollisesti ole merkittävä näin pienessä aineistossa, mutta pitäisin sitä suuntaa antavana.

Muutokset silmänpaineissa olivat hyvin maltillisia, ja keskimääräinen lopputulos oli itse asiassa silmänpaineen aleneminen. Bevasitsumabin ei ole muissakaan tutkimuksissa todettu merkittävästi vaikuttavan silmänpaineeseen, toisin kuin esimerkiksi kortikosteroidien. Seurannan aikana raportoitu TRD yhdellä potilaalla on tässä aineistossa prosentuaalisesti suhteetoman yleinen komplikaatio, kun verrataan insidenssiin laajemmissa tutkimuksissa, mutta tämä epäsuhta luonnollisesti selittyy potilaiden vähäisellä määrällä.

OYS:n silmäklinikan 2kk pistosväliä noudattavasta hoitoprotokollasta tarvitaan laajempia tutkimuksia, jotta nähdään sen etu aiempaan menettelyyn verrattuna. Todennäköisesti hyödyllistä olisi vertailla tuloksia koko diabeetikko-aineistossa juuri DME:n hoidossa, ei pelkästään tiettyssä diabeteksen tyypissä.

Bevasitsumabin tehosta DME:n hoidossa on suurissa tutkimuksissa raportoitu varsin hyviä tuloksia, kuten edempänä kirjallisuuskatsauksessa on kuvattu. Myös raportit sen turvallisuudesta tukevat päätöstä käyttää sitä tähän tarkoitukseen. Tässä tutkielmassa ei vertailtu bevasitsumabia muihin VEGF-estäjiin, mutta jo pelkästään sen hoitotuloksia tarkastellen ja valtava hintaero ranibitsumabiin ja afliberseptiin huomioiden voidaan pitää bevasitsumabi-injektiohoitoa diabeettisen makulopatian hoidossa perusteltuna.

7. LÄHTEET

Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab* 12/2013; 4(6): 151-169.

Summanen P, Kallioniemi V, Komulainen J, Lamminen H, Levänen H, Orhanen E, Tulokas S, Virtamo T, von Wendt G. Käypä hoito -suositus: Diabeettinen retinopatia. *Duodecim* 2006; 122(11):1388-1401. Saatavissa:
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50043>

Stefanini FR, Arevalo JF, Maia M. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes* 4/2013; 4(2): 19-26.

Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes* 6/2011; 2(6): 98-104.

Penn JS, Bartoli M, Caldwell RB, Caldwell RW, Madan A, Hartnett ME. Vascular Endothelial Growth Factor in Eye Disease. *Prog Retin Eye Res* 7/2008; 27(4): 331-371.

Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema.. *World J Diabetes* 12/2013; 4(6): 295-302.

Gupta V, Arevalo JF. Surgical Management of Diabetic Retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 10-12/2013; 20(4): 283-292.

Scott IU, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Edwards AR, Elman MJ, Friedman SM, Greven CM, Maturi RK, Peramici DJ, ym. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 10/2007; 114: 1860-1867.

Kook D, Kampik A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, Wolf A, Haritoglou C. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26: 999-1005.

Bonini-Filho M, Calucci D, Costa RA, Jorge R, Melo LA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema associated with severe capillary loss: one-year results of a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 1022-1030, 1030.e1-5.

Michaelides M, Boos CJ, Egan C, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Kaines A, Rajendram R, Quhill F, Xing W, Peto T, ym. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010; 117: 1078–1086.e2.

Rajendram R, Bunce C, Egan C, Esposti SD, Fraser-Bell S, Hamilton RD, Kaines A, Michaelides M, Peto T, Leslie RD, ym. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 972–979.

Ahmadiéh H, Azarmina M, Bijanzadeh B, Keshavarzi G, Ramezani A, Shoeibi N, Soheilian M, Tabatabaei A, Mohebbi MR. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 483–489.

Faghihi H, Hojat-Jalali K, Lashay A, Mirshahi A, Mohammadi SF, Piri N, Roohipoor R, Faghihi S. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 941–948.

Soheilian M, Ahmadiéh H, Azarmina M, Bijanzadeh B, Dehghan MH, Obudi A, Ramezani A, Salehipour M, Yaseri M, Moradian S, ym. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 1142–1150.

Wu PC, Chen CL, Lai CH, Kuo CN. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012; 28: 59–64.

Roh MI, Kim JH, Kwon OW. Features of optical coherence tomography are predictive of visual outcomes after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2010; 224: 374–380.

Arevalo JF, Berrocal MH, Cardillo J, Farah ME, Fromow-Guerra J, Rodríguez FJ, Sanchez JG, Wu L. Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 735–743.

Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Roca JA, Rodríguez FJ. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 81–87.

Al Rashaed S, Rushood A. Acute bacterial endophthalmitis after intravitreal bevacizumab injection: Case report and literature review. *Saud J Ophthalmol* 1/2013; 27(1): 55-57.

Arevalo JF, Avery RL, Berrocal MH, Eid Farah M, Flynn HW, Maia M, Pieramici DJ, Saravia M, Wu L, Sanchez JG. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 213–216.