ОПТИЧНА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЯ АНГИОГРАФИЯ (ОСТА) ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ДЕТЕ, ЛЕКУВАНО С АФЛИБЕРЦЕПТ ПО ПОВОД НА МИОПИЧНА ХОРОИДАЛНА НЕОВАСКУЛАРНА МЕМБРАНА (МХНВ)

Илиян Шандурков, Боряна Томова, Яна Николаева

СОБАЛ „Вижън“ – София

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY AS A FOLLOW-UP METHOD IN A CHILD TREATED WITH AFLIBERCCEPT DUE TO MYOPIC CHOROIDAL NEOVASCULAR MEMBRANE

Ilian Shandurkov, Boryana Tomova, Yana Nikolaeva

VISION Eye Hospital, Sofia

Адрес за кореспонденция:

Илиян Шандурков
СОБАЛ „Вижън“ – София
ул. Виктор Григорович 8
e-mail: ilianshandurkov@abv.bg

РЕЗЮМЕ

Въведение: Оптичната кохерентна томография ангиография е метод за диагностика, базиран на технология, позволяваща получаване на образи с висока резолюция, чрез които ретиналната и хориоидалната циркулация се онагледяват, без инжектиране на контрастен агент. Този метод е полезен при случаи, когато искаме да избегнем прилагането на венозен контраст, но в същото време, има съдови изменения в макулата, които трябва да се анализират.

Цел: Да представим ОСТ-ангиографията като метод за диагностика и проследяване на лечението при дете с миопична хориоидална неоваскуларизация (МХНВ). Да обсъдим индикациите за интравитреално приложение на афлиберцепт при деца.

Материали и методи: Представяме клиничен случай на 13-годишно момиче с високостепенна миопия (-6.5 Dsph) и внезапна загуба на зрение поради формиране на миопична ХНВ. Клиничната диагноза беше потвърдена чрез ОСТ и ОСТ-ангиография. След писмено получаване на информирано съгласие от двамата родители, предприехме лечение с интравитреална апликация на афлиберцепт (Eylea). Инжектирането на медикамента беше повторено след 4 седмици поради наличие на ОСТА данни за активност на миопичната ХНВ.

Резултати: Използвахме ОСТ-ангиографията като неинвазивен метод за диагностика на патологичните изменения в макулата. Методът демонстрира както обратно развитие на хориоидалната мембрана, така и редукция в централната фовеална дебелина като резултат от проведеното лечение. Използваният медикамент беше афлиберцепт (Eylea), който е единственото регистрирано лекарствено средство за лечение на миопична ХНВ в България. Изходната зрителна острота при нашата пациентка беше 0.2. След първата инжекция тя достигна стойност от 0.8, и се възстанови до 1.0, след втората апликация на афлиберцепт. Оттогава, за период на проследяване от 15 месеца, не бе наблюдаван рецидив на заболяването.

Заклучение: ОСТ-ангиографията е неинвазивен метод на изследване, изключително подходящ за многократни измервания на макулатата циркулация. Това изследване може напълно да измести класическата флуоресцеинова ангиография (ФА) при случаи на диагностика и проследяване на миопична ХНВ сред деца. Така бихме могли да избегнем нежеланите странични реакции при ФА на деца и млади пациенти. Въпреки липсата на достатъчно литературни данни за лечение на деца с афлиберцепт, нашата мисия на лекари е да използваме познанията си, за да осигурим на най-доброто възможно лечение за пациентите.

Ключови думи: ОСТ-ангиография при деца, афлиберцепт при миопична ХНВ при деца

Address for correspondence:

Ilian Shandurkov
VISION Eye Hospital
8 Viktor Grigorovich St
1606 Sofia
e-mail: ilianshandurkov@abv.bg

ABSTRACT

Introduction: Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a diagnostic method, based on high resolution imaging technology by which the retinal and choroidal circulation is visualized without injection of a contrast agent. This method is useful in cases, we want to avoid intravenous injection, but pathological vascular changes in macula have to be analyzed.

Aim: The aim of this article is to present OCTA as a method of diagnostics and follow-up in the treatment of a child with myopic choroidal neovascular membrane (mCNVM). In addition to this we aim to discuss the indications for intravitreal application of afliberceptin children.

Materials and Methods: We present a case report of a 13-year-old girl with high myopia (-6.5 Dsph) and sudden decrease of visual acuity, due to formation of mCNVM. The clinical diagnosis was confirmed by OCT and OCTA. After obtaining a written informed consent from both parents of the child, we performed an intravitreal injection of aflibercept (Eylea). The injection was repeated in 4 weeks due to OCTA data for mCNV.

Results: We used OCTA as a noninvasive method for diagnostics of pathology changes in the macula. This method demonstrated both regression of the choroid membrane and reduction of central foveal thickness, as a result of the performed treatment. The medicine used was aflibercept (Eylea), which is the only officially registered drug in Bulgaria for treatment of mCNV. The initial visual acuity of our patient was 0.2. After the first injection it reached 0.8 and in the end recovered to 1.0, after the second application of aflibercept. Since then, for a follow-up period of 15 months, no recurrence of the disease has been observed.

Conclusion: OCTA is a noninvasive method suitable for repeated examinations of macular circulation, which can replace fluorescein angiography (FAG) in establishment of diagnosis mCNV in children. Thus we can avoid all side effects and risks of FAG in young patients. Although there is no sufficient clinical data for the use of afliberceptin children, our mission as physicians is to use our knowledge for best available treatment for all patients.

Keywords: OCTA, afliberceptin cases with mCNV in children

ВЪВЕДЕНИЕ

Оптическата кохерентна томография ангиография или ОСТ ангиография (ОСТА или ангио-ОСТ) е сред последните достижения за диагностика в съвременната офталмология (1). Ангио-ОСТ е метод за диагностика, базиран на технология, позволяваща получаване на образи с висока резолюция, чрез които ретиналната и хориоидалната циркулация се наблюдават, без инжектиране на контрастен агент (2). Основа за технологията, която изгражда ангио-ОСТ образите, е отчитане на движението на кръвните клетки в кръвоносните съдове. Тази методика позволява да се изгради картина на съдовото русло в ретината (3).

Екссивна миопия е рефрактивна аметропия, по-голяма от -6.0 диоптъра. Често тя е патологична, което ще рече, че има морфологични изменения като обективна причина за намалено зрение (4,5). Патологичната находка при пациенти с намалено зрение, в следствие на дегенеративна миопия, включва: хориоретинална атрофия, руптури на Бруховата мембрана, миопична хориоидална неоваскуларизация (миопична ХНВ), задна стафилома на ретина, хориоидея и склера, миопична фовеосхиза, макулна гунка (6).

ЦЕЛ

Да представим ОСТ-ангиографията като метод за поставяне на точна диагноза и дългосрочно проследяване

INTRODUCTION

Optical coherence tomography angiography (OCTA) is among the latest achievements in diagnostics in modern ophthalmology (1). OCTA is a diagnostic method based on high resolution imaging technology by which the retinal and choroidal circulation is visualized without injection of a contrast agent (2). The basis of the technology, which constructs OCTA images is detection of the movement of blood cells in the blood vessels. This method allows an image of the retinal circulation to be obtained (3).

Excessive myopia is a refractive ametropia, which is greater than -6.0 dpt. It is often pathological, which means that there are morphological changes as an objective reason for reduction of visual acuity (4,5). The pathological findings in patients with reduced vision due to degenerative myopia include: chorioretinal atrophy, ruptures of Bruchs' membrane, myopic choroidal neovascularization (mCNV), posterior staphyloma of the retina, choroid and sclera, myopic foveoschisis, macular hole (6).

AIM

The aim of this article is to present OCTA as a method of accurate diagnosis and long-term follow-up of the results in the treatment of a child with myopic choroidal neovascular membrane (mCNVM), resulting in hemorrhage in the foveal area. To discuss the indications and results of intravitreal application of aflibercept (Eylea) in children.

на резултатите от проведено лечение при дете с миопична хороидална неоваскуларизация, довела до поява на хеморагия във фовеоларната област. Да обсъдим индикациите и резултатите от интравитреално приложение на афлиберцепт (Eylea) при деца.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на 13-годишно момиче с внезапна безболкова загуба на зрение на едното око. Детето е с високостепенна миопия -6.5 Dsph на двете очи. Зрителната острота, изследвана от нас два дни след инцидента, беше както следва: VOD =0.05 с -6.5 Dsph =1.0 VOS =0.01 с -6.5 Dsph =0.2. Обективно в очното дъно на ляво око установихме прясна хеморагия (Фиг. 1).

От събраната анамнеза и извършените лабораторни изследвания категорично бяха отхвърлени травма и хематологично заболяване като причина за ретинална хеморагия.

Анамнестичните данни на родителите дадоха информация за алергия към неясен причинител, ето защо в диагностичен план игнорирахме възможността за провеждане на флуоресцеинова ангиография.

Методите, на които разчитаме за поставяне на диагноза, бяха индиректна бинокулярна биомикроскопия на очни дъна, оптична кохерентна томография (ОСТ) и оптична кохерентна томография ангиография (ОСТА). Поставената от нас диагноза беше ретинална хеморагия, следствие от формиране на миопична ХНВ (Фиг. 2 и 3).

След писмено получаване на информирано съгласие от двамата родители, предприехме лечение с интравитреална апликация на афлиберцепт (Eylea), като единствен в България регистриран медикамент за лечение на миопична хороидална неоваскуларизация.

CASE REPORT

We present a case of a 13-year-old girl with a sudden painless loss of vision in one eye. The child has high myopia -6.5 Dsph of both eyes. The visual acuity examined by us two days after the incident was as follows: visual acuity of right eye =0.05 with -6.5 Dsph =1.0; visual acuity of left eye =0.01 with -6.5 Dsph =0.2. Objectively, we found a fresh hemorrhage in the fundus of the left eye (Fig. 1).

Fig. 1. Color fundus photography – hemorrhage in macula due to myopic CNV

Judging by the medical history and the laboratory tests, trauma and hematological disease were categorically rejected as a cause of retinal hemorrhage.

The anamnestic data obtained from the parents gave information about an allergy to an unclear agent, so we ignored the possibility of performing fluorescein angiography on a diagnostic basis.

The methods we relied on for diagnosis were indirect binocular ophthalmic biomicroscopy, optical coherence tomography (OCT), and OCTA. Our diagnosis was retinal hemorrhage due to the formation of myopic CNV (Fig. 2 and 3).

Fig. 2. OCT of the macula – edema and hyperreflective lesions over the retinal pigment epithelium

Fig. 3. OCTA of the macula – well defined neovascular membrane

РЕЗУЛТАТИ

Четири дни след инцидента и два дни след поставяне на окончателната диагноза – миопична хороидална неоваскуларизация с ретинална хеморагия, приложихме интравитреална инжекция на 2 mg афлиберцепт (Eylea). Изходната зрителна острота при нашата пациентка беше 0.2. При проведения контролен преглед на 3-та седмица, зрението вече беше достигнало 0.8, с оптичната корекция на болната (-6.5 Dsph). Освен изследване на зрителна острота, проведохме ОСТ и ОСТ-ангиография (Фиг. 4 и 5), като неинвазивни методи за обективно проследяване на заболяването. Двете изследвания демонстрираха редукция в централната фовеална дебелина спрямо изходните стойности и частично обратно развитие на хороидалната неоваскуларна мембрана.

Fig. 4. OCT – reduction of the macular edema

Fig. 5. OCTA – constriction of the neovascular membrane

Поради персистиране на миопичната ХНВ, въпреки намалената ѝ площ и подобреното зрение, взехме решение за втора апликация на афлиберцепт.

Четири седмици след първата инжекция поставихме втора доза от медикамента, интравитреално в засегнатото око. Три седмици по-късно отново изследвахме зрението и проведохме ОСТ и ОСТ-ангиография.

Зрителната острота с корекция от -6.5 Dsph при пациентката беше възстановена изцяло до 1.0. Повърхностният профил на макулата на ОСТ беше като при здравето око, с типичната фовеална депресия, но на ниво ретинален пигментен епител (РПЕ) все още се забелязваше лека парацентрална елевация (Фиг. 6). Данните от ОСТ-ангиографията не показваха активна хороидална мембрана (Фиг. 7), която беше обект на лечение и се визуализираше на ОСТ-ангиографиите преди терапията и на 3-та седмица след първата инжекция афлиберцепт.

Тази обективна находка ни помогна да вземем решение за преустановяване на лечението.

After obtaining a written consent from both parents, we performed an intravitreal injection of aflibercept (Eylea), as the only one officially registered drug in Bulgaria for treatment of mCNV.

RESULTS

Four days after the incident and two days after the final diagnosis: myopic choroidal neovascularization with retinal hemorrhage, we performed an intravitreal injection of 2 mg aflibercept (Eylea). The initial visual acuity of our patient was 0.2. At the 3-week follow-up, visual acuity had already reached 0.8 with the optic correction of the patient (-6.5 Dsph). In addition to examining visual acuity, we performed OCT and OCTA (Fig. 4 and 5) as non-invasive methods for objective follow-up of the disease. Both examinations demonstrated a reduction in central foveal thickness in comparison to baseline and partial regression of the choroidal neovascular membrane.

Due to the persistence of mCNV, despite reduced area and improved vision, we decided to perform a second application of aflibercept.

Four weeks after the first injection, we performed a second dose of the drug intravitreally in the affected eye. Three weeks later, we examined the visual acuity again and performed OCT and OCTA.

The best corrected visual acuity with -6.5 Dsph of the patient was completely restored to 1.0.

On OCT the macular surface profile was similar to that of the healthy eye, with typical foveal depression, but slight paracentral elevation was still observed at the retinal pigment epithelium (RPE) level (Fig. 6). OCT-angiography data did not show an active choroidal membrane (Fig. 7), which was treated and visualized in OCT - angiography before the treatment and at week 3 after the first injection of aflibercept.

This objective finding helped us to make a decision to stop the therapy. For a 15-month follow-up, no recurrence of the disease has been observed and the patient's visual acuity remained unchanged.

Fig. 6. OCT – small residual elevation of retinal pigment epithelium under the fovea

Fig. 7. OCTA – regression of neovascular membrane, after the treatment

За период на проследяване от 15 месеца досега не е наблюдаван рецидив на заболяването и зрителната острота на пациентката остана непроменена.

ОБСЪЖДАНЕ

Ексцесивната дегенеративна миопия често включва: хориоретинална атрофия, руптури на Бруховата мембрана, миопична хороидална неоваскуларизация, задна стафилома, миопична фовеосхиза и макулна дупка (6,7). Част от изброените изменения са прогресиращи и необратими, но има и такива, които подлежат на медикаментозно или хирургично лечение. Пример за това е миопичната хороидална неоваскуларизация. Продуктът афлиберцепт (Eylea), който е официално регистриран в България, има няколко индикации за приложение. Според кратката му характеристика именно „миопична хороидална неоваскуларизация“ е една от индикациите.

Препоръчителната доза Eylea при това конкретно заболяване е единична интравитреална инжекция на 2 мг афлиберцепт, еквивалентни на 50 микролитра. Може да се приложат допълнителни дози, ако зрителните и/или анатомичните резултати показват, че заболяването персистира. Рецидивите трябва да се приемат като нова проява на заболяването. Графикът за наблюдение се определя от лекуващия лекар. Интервалът между две дози не трябва да бъде по-кратък от един месец (8).

За приложението на Eylea при деца не са правени големи клинични проучвания по обясними причини. Преценката за лечение с този лекарствен продукт е отговорност единствено на лекуващия лекар, на база неговия клиничен опит (9). През 2014 Европейската медицинска агенция (EMA) дава своето становище по отношение проучване на Eylea при деца с миопична ХНВ (10).

Що се отнася до ОСТ-ангиографията, тя е неинвазивен метод, който може многократно да се провежда, без това

DISCUSSION

Excessive degenerative myopia often includes: chorioretinal atrophy, ruptures of Bruch's membrane, mCNV, posterior staphyloma, myopic foveoschisis and macular hole (6,7). Some of these changes are progressive and irreversible, but there are those that respond well to medical or surgical treatment. An example of this is mCNV.

The product aflibercept (Eylea), which is officially registered in Bulgaria, has several indications of application. According to its characteristics, mCNV is one of the indications.

The recommended dose of Eylea in this particular disease is a single intravitreal injection of 2 mg of aflibercept, equivalent to 50 microliters. Additional doses can be applied if the visual and/or anatomical results indicate that the disease persists. Recurrent events should be considered as a new disease manifestation. The schedule for observation is determined by the attending physician. The interval between two doses should not be less than one month (8).

Due to understandable reasons there are no wide clinical trials for the use of Eylea in children. The assessment of the treatment with this medical product is a responsibility only of the attending physician, based on his clinical experience (9). In 2014, the European Medical Agency (EMA) gave its opinion on an Eylea study in children with mCNV (10).

As far as OCTA is concerned, it is a non-invasive method that can be repeated many times without having any side effects in regards to the child's organism. With good patient collaboration, the study can be performed even without dilatation of the pupils (2).

Repeated OCTAs, in the follow-up of mCNV, give us an accurate idea of the therapeutic effect of the treatment being conducted, and are also an objective method for determination of the number of injections of an intravitreal medication needed.

OCTA is a valuable method of assessing activity of pathological choroidal membranes (11). Thanks to the objective results, we could increase the number of injections over the recommended in the product brochure. An example of this is our clinical case in which we

да има станични ефекти върху детския организъм. При добра колаборация от страна на пациента, изследването може да се извърши дори без разширение на зениците (11).

Многократно провежданите ОСТ-ангиографии, при проследяването на миопична хороидална неоваскуларизация, ни дават точна представа за терапевтичния ефект на провежданото лечение, а освен това са обективен метод за преценка по отношение определяне броя на необходимите инжекции с интравитреален медикамент.

ОСТ-ангиографията е ценен метод за оценка на активността на патологични хороидални мембрани (12). Благодарение на обективните резултати бихме могли да модифицираме бройката на приложените инжекции над препоръчаните в кратката характеристика на продукта. Пример за това е нашият клиничен случай, при който постигнахме пълно обратно развитие на патологичния процес и стабилизиране на функционалното и анатомично състояние на макулата при лекуваната пациентка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОСТ-ангиографията е неинвазивен метод на изследване, който може напълно да измести класическата флуоресцеинова ангиография (ФА) при диагностика и проследяване на пациенти с миопична ХНВ. Този метод ни дава възможност да избегнем нежеланите странични реакции при ФА на деца и алергични пациенти.

Въпреки липсата на достатъчно литературни данни за лечение на деца с афлиберцепт, нашата мисия на лекари е да използваме познанията си за осигуряване на най-доброто възможно лечение за пациентите.

В представения клиничен случай не наблюдавахме никакви нежелани реакции, свързани с интравитреалното приложение на Eylea.

have achieved a complete regression of the pathological process and stabilization of the functional and anatomical condition of the macula in the treated patient.

CONCLUSION

OCTA is a non-invasive method of examination that can completely replace classical fluorescein angiography (FA) in the diagnosis and follow-up of patients with myopic CNV. This method enables us to avoid the undesirable side effects during FA in children and allergic patients.

Despite the lack of sufficient literature about the treatment of children with aflibercept, our mission as physicians is to use our knowledge to provide the best possible treatment for patients.

In the reported clinical case, we did not notice any adverse reactions associated with the intravitreal administration of Eylea.

REFERENCES

1. Shandurkov I, Sredkova M. Atlas of optic coherence tomography angiography. Medinform; 2016. pp. 3-7. (in Bulgarian).
2. Lumbroso B, Huang D, Fujimoto J, Rispoli, Jia Y. Clinical guide to angiography-OCT: Non invasive, dyeless OCT angiography. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. pp. 1-4.
3. Hendargo HC, McNabb RP, Dhalla AH, Shepherd N, Izatt JA. Doppler velocity detection limitations in spectrometer-based versus swept-source optical coherence tomography. Biomed Opt Express. 2011;2(8):2175-88. doi: 10.1364/BOE.2.002175.
4. Krumpaszkzy HG, Ludtke R, Mickler A, Klaus V, Selbmann HK. Blindness incidence in Germany. A population-based study from Wurttemberg-Hohenzollern. Ophthalmologica. 1999;213(3):176-82. doi: 10.1159/000027415.
5. Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y, et al. Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population: the Tajimi Study. Ophthalmology. 2006;113(8):1354-62. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.04.022.
6. Spaide RF. Staphyloma. Part I. In: Spaide RF, Ohno-Matsui K, Yannuzzi LA, eds. Pathologic myopia. New York: Springer; 2014. pp.167-76.
7. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. Ophthalmology. 2010 Aug;117(8):1595-611, 1611.e1-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.11.003.
8. Eylea КХП: 07.2018 ИАА-46808/29.10.2018
9. Klufas MA, Chan RV. Intravitreal anti-VEGF therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2015;52(2):77-84. doi: 10.3928/01913913-20150216-01.
10. P/0165/2014: EMA decision of 27 June 2014 on the granting of a product specific waiver for aflibercept (Eylea), (EMA-000236-PIP04-14).
11. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. JAMA Ophthalmol. 2015;133(1):45-50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.