

Yaş Tip Senil Maküla Dejenerasyonu Tedavisinde Tek Doz İntravitreal Bevacizumab Tedavisine Olumsuz Yanıt*

Poor Response to One Dose Intravitreal Bevacizumab Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Mehmet Cüneyt ÖZMEN¹, Şengül ÖZDEK², Berati HASANREİSOĞLU³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Eksudatif tip senil maküla dejenerasyonu (SMD) tedavisinde tek doz intravitreal bevacizumab (İVB) uygulamasına olumsuz yanıt veren olguların değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde eksudatif SMD tanısı ile tedavi edilen, subfoveal lezyonları olan ardışık 64 olgunun 67 gözü çalışmaya dahil edildi. Olguların İVB uygulaması öncesindeki ve 1. ay kontrollerindeki görme keskinlikleri (GK- logMAR), fundus muayeneleri, optik koherens tomografi (OKT) verileri ve flöresein anjiyografi (FA) bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Olumsuz yanıt olarak görme keskinliğinde değişme olmaması veya azalma olması kabul edildi. Olumsuz yanıt alınan ve iyi yanıt alınan olgular karşılaştırıldı. Grup içi değerlendirme için Wilcoxon, gruplar arası değerlendirme için Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

Bulgular: Gözlerin %51'inde olumsuz yanıt izlendi. Bu grupta anlamlı olarak tedavi öncesi görme keskinliği daha iyi idi ($p=0.012$). Gruplar arasında lezyon boyutu, lezyon tipi, OKT karakteristikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak olumsuz yanıt grubunda iyi yanıt grubuna göre OKT'de pigment epitel dekolmanı daha sık izlendi (sırasıyla %44, %27, $p=0.151$).

Tartışma: Eksudatif tip SMD için uygulanan İVB tedavisine alınan yanıtın önceden tahmin edilmesini sağlayacak kriterlerin belirlenmesi günümüzde retina uzmanlarının cevabını aradıkları sorulardan biridir. Her ne kadar tek İVB enjeksiyonu sonrası yanıtlar değerlendirilmiş olsa da bu çalışmada, enjeksiyon öncesi görme keskinliğinin tedavi yanıtının önceden belirlenmesinde önemli bir kriter olduğu ortaya konmuştur. Uzun süreli takipler ve geniş olgu serileri ile daha detaylı sonuçlar elde edilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF, yaş tip, senil maküla dejenerasyonu, olumsuz yanıt.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate patients with poor response to one-dose intravitreal anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: Sixty-seven eyes of 64 patients treated with intravitreal bevacizumab (IVB) for neovascular AMD were evaluated retrospectively. Best corrected visual acuity (BCVA), fundus photography, optical coherence tomography (OCT) results, and fluorescein angiography findings were reviewed. No improvement in BCVA were defined as poor response. Patients with poor response and good response to one dose IVB treatment were compared. Intragroup assessments were done by Wilcoxon, intergroup assessments were done with Mann-Whitney U tests.

Results: Fifty-one percent of eyes had poor response ($n=34$). Pretreatment mean BCVA was significantly better in poor response group compared to good response group ($p=0.012$). Lesion area, lesion type, and OCT characteristics were not different between groups. Although statistically not significant, pigment epithelium detachment was more frequent in poor response group compared to good response group. (44%, 27%, respectively, $p=0.151$)

Conclusion: Whether there is a criterion to predict the outcome of an anti-VEGF treatment for neovascular AMD is an important question among retina specialists. Although this study evaluates only the response for one dose IVB treatment, it shows the importance of pretreatment BCVA as a criterion. Studies with long term follow-up and larger sample size will be able to give us more precise results to predict the outcome of anti-VEGF treatments for neovascular AMD.

Key Words: Exudative, age-related macular degeneration, amd, wet, poor response.

Ret-Vit 2011;19:237-240

Geliş Tarihi : 01/06/2010

Kabul Tarihi : 15/09/2011

Received : June 01, 2010

Accepted : September 15, 2011

* Bu çalışma TOD. 43. Ulusal Oftalmoloji Kongresi 'nde sunulmuştur.
1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Asist. Dr.
2- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Doç. Dr.
3- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Prof. Dr.

1- M.D., Gazi University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY ÖZMEN M.C., mcozmen@gmail.com
2- M.D. Associate Professor, Gazi University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY ÖZDEK Ş., sozdek@gazi.edu.tr
3- M.D. Professor, Gazi University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY HASANREİSOĞLU B., berati@gazi.edu.tr

Correspondence: M.D., Mehmet Cüneyt ÖZMEN
Gazi University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Vasküler endotel kaynaklı büyüme faktörünün (VEGF) yaş tip senil maküla dejenerasyonu (SMD) patogenezindeki kritik rolü gösterildikten sonra, anti-VEGF tedavi koroid neovaskülarizasyonunun standart primer tedavisi haline gelmiştir. Anti-VEGF ajanlardan biri olan bevacizumabın (Avastin-Altuzan) intravitreal kullanımı, yaş tip SMD hastalarında iyi morfolojik ve fonksiyonel sonuçlar sağlamış ve bevacizumabın off-label kullanımı yaygınlaşmıştır.^{1,2} Önceki tedavi seçeneklerinden fotodinamik tedavi (FDT), hastalığın ilerlemesini yavaşlatmakla birlikte görme keskinliğinde yeterli artış sağlayamamaktaydı.³ Bununla birlikte anti-VEGF tedaviler görme keskinliğinde artışa neden olarak retina uzmanlarının yaş tip SMD tedavisindeki beklentilerini yükseltmişlerdir.^{4,5}

Yapılan çalışmalarda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu (İVB) sonrası görme keskinliğindeki artışın %28-43 olduğu bildirilmiştir.^{1,2} Ancak İVB sonrası, hastaların yarısından fazlasında görme keskinliğinin neden artmadığı bilinmemektedir.

Bu geriye dönük çalışmada, tek doz İVB uygulaması sonrası görme keskinliğinde artış olmayan yaş tip SMD olguları olumsuz yanıt veren grup olarak tanımlanmış ve olumsuz yanıtı neden olabilecek değişkenlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde yaş tip SMD tanısı ile tedavi edilen, subfoveal lezyonları olan ve primer tedavi olarak İVB uygulanmış ardışık 64 olgunun 67 gözü çalışmaya dahil edildi. İVB tedavisi, steril koşullarda pars planadan 1.25 mg/0.05 ml olacak şekilde uygulanan olgular incelendi. Retinanın anjiomatöz proliferasyonu olan olgular, skar geliştirmiş olgular, daha önceden FDT, argon lazer fotokoagülasyon veya intravitreal triamsinolon tedavisi uygulanmış olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların İVB uygulaması öncesindeki ve sonrasındaki ilk kontrollerindeki görme keskinlikleri (GK- logMAR), fundus muayeneleri, optik koherens tomografi (OKT) verileri ve flöresein anjiyografi (FA) bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Görme keskinlikleri, istatistiksel analizin kolaylaştırılması amacıyla dosyada kaydedilmiş olan ETDRS değerlerinden logMAR değerlerine çevrildi. OKT'de seri alınan altı foveal kesitte maksimum nörosensoryel retina kalınlığı, subretinal sıvı varlığı, pigment epitel dekolmanı (PED) varlığı değerlendirildi (Stratus- OCT3, Zeiss, Almanya). Renkli fundus fotoğrafı (RFF) görüntülemeleri incelenerek lezyon ile ilişkili hemoraji varlığı kaydedildi. Flöresein anjiyografi (FA) görüntüleri değerlendirilerek, lezyon alanı, sızıntı veya skar varlığı incelendi (Topcon retina görüntüleme cihazı ile bütünleşik yazılım Imagenet i-base, Topcon, Japonya).

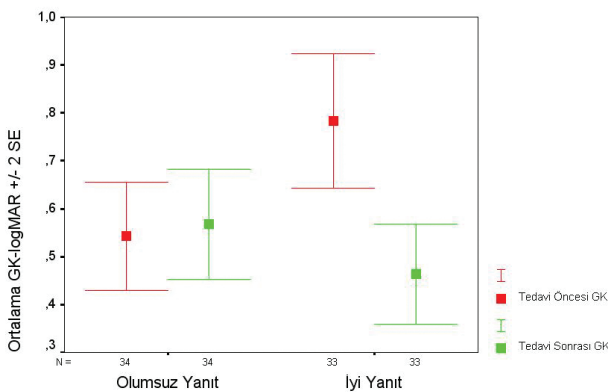
Olumsuz yanıt olarak görme keskinliğinde değişme olmaması veya azalma olması kabul edildi. Olumsuz yanıt alınan ve iyi yanıt alınan olgular, kaydedilen değişkenler açısından karşılaştırıldı. Grup içi değerlendirme için Wilcoxon, gruplar arası değerlendirme için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Oranlar ki-kare testi ile değerlendirildi. İVB tedavisine yanıt ile ilişkili olabilecek değişkenlerin duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirmek için ROC eğrisi analizi kullanıldı (SPSS for Windows 16.0, Chicago, ABD).

BULGULAR

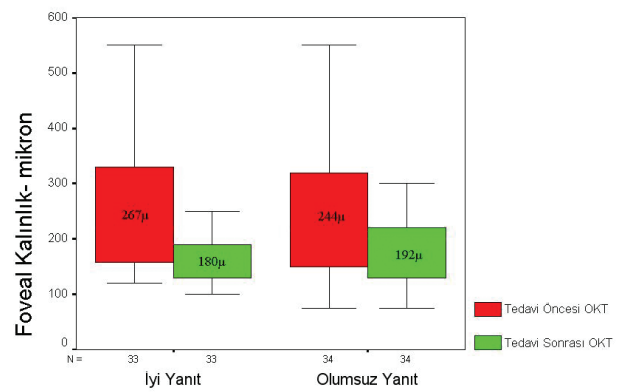
Değerlendirmeye alınan olguların tamamı incelendiğinde ortalama GK'nin İVB tedavisi öncesi 0.66'dan tedavi sonrası ilk kontrollerinde 0.51'e arttığı izlendi (logMAR, p=0.00). İVB sonrası ilk kontrole kadar geçen süre ortalama 5 haftaydı (4-6 hafta).

Değerlendirmeye alınan gözlerin %51'inde GK'nin sabit kaldığı veya azalma olduğu izlendi, bu grup olumsuz yanıt grubu olarak adlandırıldı (n=34). Olguların %49'unda ise GK'de artış izlendi ve bu grup iyi yanıt grubu olarak adlandırıldı (n=33). Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı ve yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (ortalama yaş- olumsuz yanıt: 85/ iyi yanıt: 89, p>0.05).

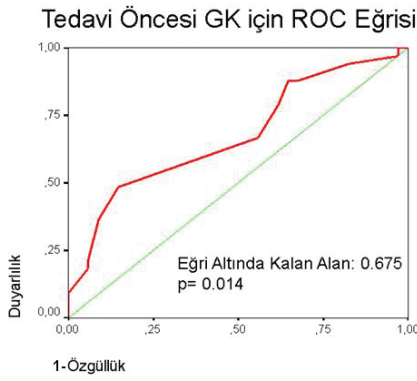
Olumsuz yanıt olan gözlerde tedavi öncesi görme keskinliği olumlu yanıt grubundan anlamlı olarak daha iyi idi (logMAR: 0.54 / 0.78, p=0.012, Grafik 1).



Grafik 1: Olumsuz yanıt ve iyi yanıt gruplarında tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri (logMAR, +/- 2 standart hata ile birlikte).



Grafik 2: İyi yanıt ve olumsuz yanıt gruplarının tedavi öncesi ve sonrası ortalama foveal kalınlıkları (uç değerler ile birlikte).



Grafik 3: Tedavi öncesi görme keskinliğinin görme keskinliğinde artışı tahmin edebilme duyarlılığı ve özgüllüğünü ortaya koyan ROC eğrisi analizi.

Her ne kadar olumsuz yanıt grubunda lezyon alanı daha büyük izlense de istatistiksel olarak iyi yanıt grubundan farklı değildi (sırasıyla 9.02 mm² ve 6.84 mm², p=0.206). RFF incelemelerine dayanan hemoraji değerlendirmesinde olumsuz yanıt grubunda iyi yanıt grubuna göre bir miktar daha az oranda hemoraji izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla %29 ve %39, p=0.39).

OKT incelemesinde ortalama başlangıç foveal kalınlıklar arasında fark izlenmedi (olumsuz yanıt: 244 µ, iyi yanıt: 267 µ, p=0.51). İVB tedavisi sonrası ortalama foveal kalınlıklardaki azalma olumsuz yanıt grubunda 52 µ olarak izlenirken, iyi yanıt grubunda 87 µ idi (p=0.069, Grafik 2). OKT karakteristikleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmese de olumsuz yanıt grubunda iyi yanıt grubuna göre OKT'de PED daha sık izlendi (sırasıyla %44, %27, p=0.151).

ROC eğrisi analizlerinde tedavi öncesi görme keskinliği tedavi yanıtı ile ilişkilendirildiğinde, eğri altında kalan alanın 0.675 olduğu izlendi (p=0.014, Grafik 3). Tedavi öncesi 0.75 logMAR (ETDRS: ~0.2) görme keskinliği değerinin limit noktası olarak en uygun değer olduğu izlendi ve bu değer tedaviye olumlu yanıt belirlemede duyarlılığı %50, özgüllüğü %85 düzeyinde idi. Yani, başlangıç görme keskinliğinin, belirlenen limit noktası için, daha kötü değerlere (<0.2 ETDRS, >0.75 logMAR) sahip olguların tedaviye olumlu yanıt vereceğini tahmin etmede başarısı %50 iken, aynı limit noktasından daha iyi değerlere (>0.2 ETDRS, <0.75 logMAR) sahip olguların tedaviye olumsuz yanıt vereceğini belirlemede başarısı %85 idi. Hiçbir olguda endoftalmi, retina yırtığı, retina dekolmanı, pigment epitel yırtığı veya göz içi basınç artışı izlenmedi.

TARTIŞMA

Yaş tip SMD tedavisinde VEGF inhibitörleri ile ilgili yapılmış geniş, randomize prospektif çalışmaların (MARINA ve ANCHOR gibi) sonuçları beklentileri artırmıştır ve tedavi başarısının değerlendirilmesi için artık görme keskinliğinde artış ön planda tutulmaktadır.^{4,6}

Bu nedenle çalışma kriteri olarak başlangıca göre görme keskinliğinde artış olmayan olgular olumsuz yanıt grubu olarak değerlendirilmiştir. Bu şekilde değerlendirildiğinde olguların %51'inin İVB tedavisine olumsuz yanıt verdiği ve başlangıç görme keskinliklerinin iyi düzeyde olduğu saptanmıştır. Tedavi başarısının değerlendirilmesinde önceki çalışmalarda olduğu gibi başarı kriteri olarak görmeyi stabilizasyonu veya 15 harften daha az kayıp yerine görmeye artışın kullanılması açısından bu çalışma özellik arz etmektedir.⁴⁻⁷

Anti-VEGF tedavinin yaş tip SMD'de kullanılması ile görmeye artışa neden olduğu anlaşıldıktan sonra bir çok yayın tedaviye yanıt veren hastalara ve bu tedavinin ne kadar başarılı olduğuna odaklanmıştır.⁸⁻¹⁰ Literatürde çok az çalışma olumsuz yanıt veren olguları incelemiştir.^{1,7}

Literatürde bildirilen uzun takip süreli çalışmaların tamamında anti-VEGF tedavi uygulanan gözlerde görme keskinliğindeki artış büyük oranda ilk ayda olmaktadır.⁴⁻⁶ Bu bilgi ışığında, takip süresindeki farklar ve tekrar enjeksiyon kriterlerindeki farklılıklar gibi değişkenlerin sonuçları etkilememesi için çalışmamızda sadece tedavi öncesi ve ilk kontroldeki değerler incelenmiştir. Benzer şekilde değişkenlerin en az sayıda tutulabilmesi için sadece subfoveal olgular değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmamızdaki olumsuz yanıt oranı Rich ve ark., yapmış oldukları çalışmadaki %50 oranı ile uyumludur.² Bu çalışmayı diğer çalışmalarla karşılaştırmak hastaların kabul kriterlerindeki farklılıklar ve daha önemlisi başarı kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle oldukça zordur. Özellikle MARINA ve ANCHOR gibi prospektif randomize çalışmalarla kıyaslamak mümkün değildir çünkü her iki çalışmada da iyi yanıt olarak 15 veya daha fazla harf kazancı belirlenmiştir. Bu oran MARINA çalışmasında %33.8, ANCHOR çalışmasında ise %40.3'tür (0.05 mg ranibizumab için).^{4,6}

Çalışmamızdaki veriler MARINA ve ANCHOR çalışmalarındaki kriterlere göre değerlendirildiğinde, 15 harf veya daha fazla kazanç %17.9 olguda izlenmiştir, olumsuz yanıt ise %82.1 oranındadır. Olumsuz yanıt oranları, MARINA ve ANCHOR çalışmalarına göre daha yüksek gibi görünse de bu çalışmada sadece tek enjeksiyona yanıtın değerlendirildiği hatırlanmalıdır. Buna rağmen, burada bildirilen oranlar, yakın zamanda Lux ve ark., yapmış oldukları 6 aylık takip süresi olan çalışma ile örtüşmektedir.¹

Çalışmamız, intravitreal bevacizumab tedavisinin başarısını etkileyebilecek en önemli faktörlerden birinin başlangıç görme keskinliği olabileceğini ortaya koymuştur. Görme keskinliği düşük olan olgularda tedavi başarısı artmaktadır. Bu sonuç, MARINA çalışmasının alt grup analiz sonuçlarıyla örtüşmektedir.⁷ ROC eğrisi analizine göre 0.75 logMAR için tedavi öncesi görme keskinliğinin duyarlılığı düşük olsa da (%50) özgüllüğü oldukça yüksektir (%85).

Buna göre 0.75 logMAR altında (ETDRS: ~0.2 üzerinde) başlangıç görme keskinliğine sahip olgularda olumsuz yanıt alma oranı %85 olarak belirlenmiştir.

Lezyon boyutu ve PED varlığı her ne kadar olumsuz yanıt alınan grupta iyi yanıt grubundan daha fazla izlenmiş olsa da istatistiksel bir fark gösterilememiştir (sırasıyla; boyut: 9.02 mm² ve 6.84 mm², p=0.206/PED: %44, %27, p=0.151). Bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalarda bu farkların da istatistiksel olarak anlamlı hale gelebileceği düşünülebilir. Dolayısıyla lezyon PED içeriyorsa ve lezyon boyutu büyük ise tedaviden sonra görmeye artış sağlama ihtimali daha düşük olabilir. Bu cümle şimdilik spekülatif olmakla birlikte hasta sayısının artırılması ile istatistiksel olarak da destek bulma ihtimali yüksektir.

Yaş tıp SMD için uygulanan İVB tedavisine alınan yanıtın önceden tahmin edilmesini sağlayacak kriterlerin belirlenmesi günümüzde retina uzmanlarının cevabını aradıkları sorulardan biridir. Her ne kadar tek İVB enjeksiyonu sonrası yanıtlar değerlendirilmiş olsa da, bu çalışma, enjeksiyon öncesi görme keskinliğinin iyi olmasının görmeye artış beklentisinin düşük olabileceğini gösteren bir kriter olduğunu ortaya koymuştur. Kötü yanıt grubunda FA'da lezyon boyutunun daha büyük olduğu ve OKT'de daha sık PED izlendiği gösterilmiş olsa da olgu sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel fark izlenmemiş olabilir. Uzun süreli takipler ve geniş olgu serileri ile daha detaylı ve anlamlı sonuçlar elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Lux, A., Llacer H., Heussen F.M., et al.: Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1318-1322.
2. Rich, R.M., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A., et al.: Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:495-511.
3. Barbazetto, I., Burdan A., Bressler N.M., et al.: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1253-1268.
4. Brown, D.M., Kaiser P.K., Michels M., et al.: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1432-1444.
5. Brown, D.M., Michels M., Kaiser,P.K. et al.: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;116:57-65.
6. Rosenfeld, P.J., Brown D.M., Heier J.S., et al.: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-1431.
7. Boyer, D.S., Antoszyk A.N., Awh C.C., et al.: Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007;114:246-252.
8. Abraham-Marin, M.L., Cortes-Luna C.F., Alvarez-Rivera G., et al.: Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:651-655.
9. Costa, R.A., R. Jorge, D. Calucci, et al.: Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4569-4578.
10. Lazic, R., Gabric N.: Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:68-73.