

Retina Ven Dal Tıkanıklığına Bağlı Gelişen Maküla Ödemi Tedavisinde İntravitreal Bevacizumab: 12 Aylık Takip Sonuçları*

Intravitreal Bevacizumab Treatment for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: 12 Month Results

Mehmet Cüneyt ÖZMEN¹, Şengül ÖZDEK², Fulya YAYLACIOĞLU TUNCAY³, Gökhan GÜRELİK², Berati HASANREİSOĞLU²

ÖZ

Amaç: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı gelişen maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulanan hastaların uzun dönem görme keskinliği ve anatomik sonuçlarının ve tedavinin uzun dönemde etkinliğinin incelenmesi.

Gereç ve Yöntemler: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olan ve bu nedenle intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan, en az 12 aylık takibi bulunan 23 hastanın 23 gözüne ait hasta dosyalar, flöresein anjiyografi (FA) ve optik koherens tomografi (OKT) verileri geriye dönük incelendi. FA'da maküla iskemisi olan, retina veya optik diskte neovaskülarizasyonu bulunan, son 6 ayda maküla ödemi için tedavi alan (intravitreal triamsinolon, grid laser), vitreoretinal cerrahi geçiren olgular ve son 6 ayda katarakt cerrahisi geçirmiş olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Ortalama yaşı 58.5 (30-81) olan 13 erkek ve 10 kadından oluşan toplam 23 olgunun 23 gözü çalışmaya dahil edildi. Ortalama takip süresi 14 ay (12-22 ay) idi. Enjeksiyon öncesi ortalama maküla kalınlığı 610 µ (300-930 µ), ortalama görme keskinliği değeri 1.1 logMAR (0.3-2 logMAR) olduğu izlendi. Son kontrollerinde olguların ortalama santral retina kalınlıkları (SRK) 240 µ, görme keskinlikleri ise 0.6 logMAR (0.0-1.6 logMAR) olarak izlendi. İlk ve son muayene arasındaki görme keskinliği ve SRK değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme olduğu izlendi (p<0.05). Görme keskinliğinin olgularda ortalama 0.5 logMAR arttığı izlendi. Ortalama 14 aylık takip süresinde göz başına 2 enjeksiyon (minimum 1, maksimum 6 enjeksiyon) uygulandığı izlendi.

Sonuç: Olguların çoğunda (%65) intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile maküla ödeminde ve görme keskinliğinde uzun süreli düzelme sağlanabilmektedir. Çoklu enjeksiyonlar ile düzelme olmayan olgularda vitrektomi veya diğer ajanlar ile tedavi denenebilir.

Anahtar Kelimeler: Retina, ven dal tıkanıklığı, maküla ödemi, bevacizumab.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the long-term visual acuity and anatomical results of intravitreal bevacizumab injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion.

Materials and Methods: Twenty-three eyes of 23 patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion who had intravitreal bevacizumab injections and had at least 12 months of follow-up were included. Patient charts were reviewed retrospectively, and fluorescein angiography and optical coherence tomography data were evaluated. Patients who had macular ischemia, optic nerve neovascularization, retinal neovascularization, treatment for macular edema in the 6 months before bevacizumab treatment, vitreoretinal surgery and cataract surgery in the 6 months prior to bevacizumab treatment were excluded.

Results: Twenty-three eyes of 23 patients with a mean age of 58.5 (30-81) years were included. Mean follow-up time was 14 months (12-22). Preinjection mean macular thickness was 610 µ (300-930 µ), mean best corrected visual acuity (BCVA) was 1.1 logMAR (0.3-2 logMAR). At the last visit, mean macular thickness was 240 µ and BCVA was 0.6 logMAR (0.0-1.6 logMAR). The comparison of preinjection and last visit values of mean macular thickness and BCVA was statistically significant (p<0.05). BCVA was improved by a mean 0.5 logMAR. During the mean 14 months follow-up period, the injection per eye value was only 2 (1-6).

Conclusion: Most of the cases (65%) had long-term anatomical and functional improvement with single or multiple intravitreal bevacizumab injections. A minority of the cases did not improve even with multiple injections. Unresponsive macular edema cases might benefit from other intravitreal agents or vitrectomy.

Key Words: Retinal, vein occlusion, macula, macular edema, bevacizumab.

* Bu çalışma "2010, 4th Mediterranean Retina Meeting, İstanbul'da sunulmuştur.

- 1- M.D., Necip Fazıl State Hospital, Eye Clinic, Kahramanmaraş/TURKEY
ÖZMEN M.C., mcozmen@gmail.com
- 2- M.D. Professor, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
ÖZDEK S., sozdek@gazi.edu.tr
GÜRELİK G., gurelik@rocketmail.com
HASANREİSOĞLU B., berati@gazi.edu.tr
- 3- M.D. Asistant, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
YAYLACIOĞLU TUNCAY F., drfulya83@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 16.08.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 23.10.2012
Ret-Vit 2012;20:291-294

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D., Mehmet Cüneyt ÖZMEN
Necip Fazıl State Hospital, Eye Clinic, Kahramanmaraş/TURKEY

Phone: +90 532 242 03 67
E-Mail: mcozmen@gmail.com

GİRİŞ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) diabetik retinopatiden sonra en sık izlenen retina damar hastalığıdır ve ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir.¹ Retina ven dal tıkanıklığında (RVDT) en sık görme kaybı maküla ödemeine bağlı gelişmektedir. RVDT'ye bağlı gelişen maküla ödemi tedavisinde Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubunun sonuçlarına göre yıllardır grid laser fotokoagülasyon uygulanmaktaydı.² Grid laser tedavisinin etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen parasantral skotom gibi fonksiyonu etkileyen ciddi yan etkilerinin olması yeni tedavi arayışlarını da beraberinde getirmişti.

Sonraki yıllarda intravitreal veya subtenon triamsinolon uygulamaları ise göz içi basınç artışı gibi ciddi bir komplikasyonları olması nedeniyle dikkatle kullanılmaktaydı.³ Bu yan etkilerin daha az görüldüğü intravitreal bevacizumab uygulaması, son yıllarda RVDT sonucu gelişen maküla ödemi tedavisinde farklı protokollerde yaygın olarak kullanılmıştır.⁴⁻¹⁰

Bu çalışmada RVDT'ye sekonder maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulanan hastaların uzun dönem görme keskinliği ve anatomik sonuçlarının bildirilmesi ve tedavinin uzun dönemde etkinliğinin araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olan ve bu nedenle intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan, en az 12 aylık takibi bulunan 23 hastanın 23 gözüne ait hasta dosyalar, flöresein anjiyografi (FA) ve optik koherens tomografi (OKT; Stratus, OCT 3, Zeiss, Almanya) verileri geriye dönük incelendi.

FA'de maküla iskemisi olan, retina veya optik diskte neovaskülarizasyonu bulunan, daha önce maküla ödemi için tedavi alan (intravitreal triamsinolon, grid laser), vitreoretinal cerrahi geçiren olgular ve son 6 ayda katarakt cerrahisi geçirmiş olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hasta dosyalarında aydınlatılmış onam bulunan olgular dahil edildi.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu (1.25 mg/0.05 ml), ameliyathane şartlarında, proparakain ile topikal anesteziyi takiben %10 povidon iyot ile cilt temizliği ve konjonktivaya %5 povidon iyot uygulaması sonrası fakik gözlerde 3.5 mm, psödo-fakik gözlerde 3 mm limbus gerisinden olacak şekilde uygulandı. Tüm hastalara enjeksiyon sonrası 48 saat su ile temas yasaklanmış, beş gün 7x1 ofloksasin damla önerildi.

Hasta dosyalarından enjeksiyon öncesi ve kontrol muayenelerindeki ETDRS (logMAR) ile görme keskinliği değerlendirmesi, biyomikroskopi, göz içi basınç ölçümü değerleri kaydedildi.

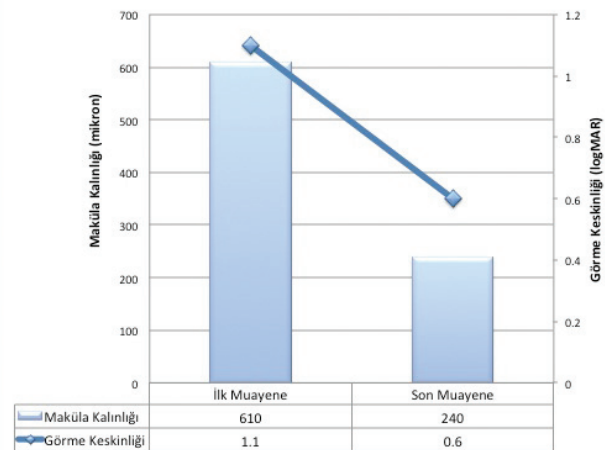
FA ve OKT sonuçları, cihazlarda değerlendirilip maküla iskemisi varlığı ve maküla kalınlığı kaydedildi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası maküla ödemi ve görme keskinliği sonuçları wilcoxon paired sample test ile değerlendirildi. Olumlu yanıt alınan (son muayenede santral retina kalınlığı $\leq 250 \mu$) ve olumsuz yanıt alınan (son muayenede santral retina kalınlığı $>250 \mu$) olgular arasındaki istatistiksel analizler Mann-Whitney U kullanılarak gerçekleştirildi. (SPSS 20.0)

BULGULAR

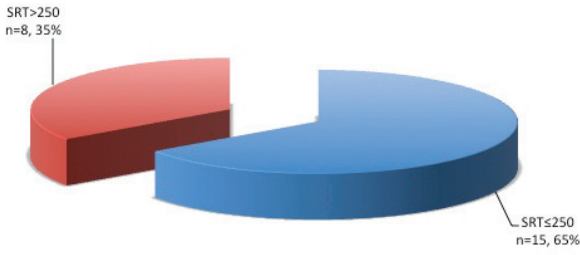
Ortalama yaşı 58.5 (30-81) olan 13 erkek ve 10 kadından oluşan toplam 23 olgunun 23 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamında maküla iskemisi olmayan retina ven dal tıkanıklığı olduğu izlendi. Ortalama takip süresi 14 ay (12-22 ay) idi. Dosya bilgilerinden RVDT'ye bağlı maküla ödemi nedeniyle görme keskinliği düşen hastalardan, maküla kalınlığı 250 μ üzerinde olan hastalara ilk enjeksiyonun yapıldığı izlendi.

Enjeksiyon öncesi ortalama maküla kalınlığı 610 μ (300-930 μ) olduğu kaydedildi (Grafik 1). Enjeksiyon öncesi ortalama görme keskinliği değeri 1.1 logMAR (0.3-2 logMAR) olduğu izlendi. Son kontrollerinde olguların ortalama santral retina kalınlıkları (SRK) 240 μ , görme keskinlikleri ise 0.6 logMAR (0.0-1.6 logMAR) olarak izlendi (Grafik 1). İlk ve son muayene arasındaki görme keskinliği ve SRK değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme olduğu izlendi ($p < 0.05$).

Görme keskinliğinin olgularda ortalama 0.5 logMAR arttığı izlendi. Hastalık başlangıcı ile ilk enjeksiyon arası ortalama sürenin 3 ay (1-12 ay) olduğu bulunmuştur. 14 hastada hipertansiyon (%61), 4 hastada diabetes mellitus (%17), 5 hastada diabetes mellitus ile birlikte hipertansiyon (%22) olduğu izlendi.



Grafik 1: Olguların intravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve son muayenedeki görme keskinlikleri ve maküla kalınlıklarının karşılaştırılması izlenmektedir ($p < 0.05$).



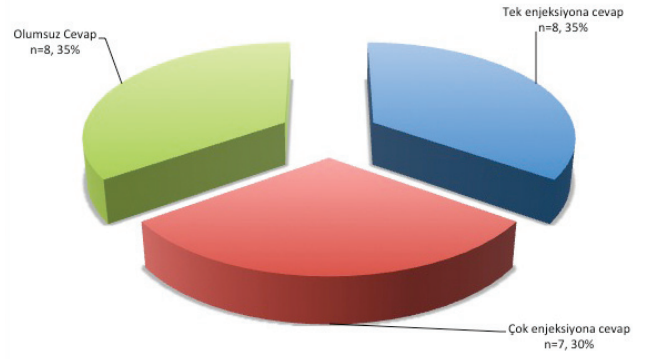
Grafik 2: Olguların son muayenedeki santral retina kalınlıkları (SRK) izlenmekte. Enjeksiyona rağmen son muayenede olguların %39'unda ödemin tamamen gerilemediği izlenmektedir.

İlk enjeksiyon sonrası takiplerinde SRK değerleri 250 μ ve altında olan olguların takip edildiği, 250 μ üzerinde maküla ödemi olan olgulara tekrar enjeksiyon uygulandığı izlendi. Son muayenedeki SRK değeri 250 μ üzerinde olan olgular olumsuz yanıt olarak değerlendirildi (n=8, %35) ve olumlu yanıt alınan (son muayenede SRK \leq 250 μ , n=15, %65) olgularla karşılaştırıldı (Grafik 2). Olumlu ve olumsuz yanıt alınan olgular arasında yaş, enjeksiyon öncesi görme keskinliği ve enjeksiyon öncesi SRK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Enjeksiyona yanıtları değerlendirildiğinde, olguların 8'inde (%35) tek enjeksiyon ile olumlu sonuç alınarak, enjeksiyonsuz ortalama 14 aylık takiplerinde maküla ödeminin tekrar etmediği izlendi. 7 olguda (%30) çoklu enjeksiyonlar ile enjeksiyonsuz ortalama 4 aylık takiplerinde maküla ödeminin tekrar etmediği izlendi. 8 olguda (%35) ise çoklu enjeksiyonlara rağmen maküla ödeminin kontrol altına alınmadığı gözlemlendi (Grafik 3). Ortalama 14 aylık takip süresinde göz başına 2 enjeksiyon (minimum 1, maksimum 6 enjeksiyon) uygulandığı izlendi. Tedavi süresince herhangi bir sistemik veya lokal yan etki veya komplikasyona rastlanmadı.

TARTIŞMA

Bevacizumab, 2004 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 2004 yılında metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde intravenöz uygulaması için onay verilmiş, insanlaştırılmış monoklonal VEGF antikorudur. Mayıs 2005'ten beri endikasyon dışı ilaç olarak yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun tedavisinde intravitreal olarak kullanılmaktadır. RVT'ye bağlı gelişen maküla ödemi tedavisinde intravitreal anti-VEGF kullanımı, moleküler düzeyde ödemin nedenine yönelik bir tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır.¹ Ağustos 2005'te Rosenfeld ve arkadaşlarının yayınladıkları makaleden sonra RVT'ye bağlı maküla ödeminde dünya çapında endikasyon dışı ilaç olarak intravitreal olarak kullanılmaya başlanmıştır.¹¹



Grafik 3: Olguların tedaviye yanıtı. Çoklu enjeksiyona rağmen maküla ödeminin devam ettiği olgular olumsuz yanıt olarak değerlendirildi (%30). Çoklu enjeksiyona yanıt veren ve maküla ödemi geçen olgular %35 izlendi. Tek enjeksiyon ile maküla ödemi geçen olgular, olumlu yanıt olarak değerlendirildi ve tüm olguların %35'ini oluşturdu.

RVDT tedavisindeki bilgilerimiz büyük ölçüde ven dal tıkanıklığı çalışmasına (BVOS) dayanmakta ve grid laser standart tedavi protokolü olarak uygulanmaktaydı. BVOS sonuçlarına göre grid laser uygulanan olgular, tedavi almayan olgulara göre oldukça başarılı olmuş ve ortalama 7 harf görme kazancı sağlamışlardı.² Halbuki RVDT'ye bağlı maküla ödeminde intravitreal bevacizumab uygulanan makaleler tarandığında, görme keskinliğinin ortalama 3 sıra artış gösterdiği izlenmektedir.¹

Ülkemizden yapılan çalışmalardan Limon ve ark.,¹⁰ yapmış olduğu çalışmada 11 RVDT olgusuna tek doz bevacizumab enjeksiyonu yapılmış ve 6 aylık takiplerindeki maküla ödemi ve görme keskinlikleri takip edilmiştir. İlk 3 ayda enjeksiyonun etkinliğinin devam ettiği, 6. Ayda ise ilacın etkisinin kaybolduğu izlenmiştir.

Nohutçu ve ark.,⁸ çalışmasında 3 kez enjeksiyon yapılan RVDT olgularında 6 ay boyunca foveal kalınlık-taki azalmanın korunduğu izlenmiştir. Eken ve ark., 11 RVDT olgusu bulunan çalışmasında ise enjeksiyon yapılan olguların ortalama 7.4 aylık takipleri yapılmıştır. Olguların %70'inde görme keskinliğinde artış izlenmiştir.⁹

Çalışmamızda ortalama 14 aylık takip sonucunda, olguların ortalama görme keskinliklerindeki artış yaklaşık 25 harf olarak izlendi. Olgularımızda intravitreal bevacizumab, daha önce bildirilen rebound maküla ödemi⁶ göz önünde bulundurularak lüzumu halinde (250 μ üzerinde maküla ödemi olan olgular-da) uygulanmıştır.

Tek enjeksiyon ile maküla ödeminde kalıcı düzelme sağlanan olgular olduğu gibi çoklu enjeksiyonlara (en çok 6 enjeksiyon) rağmen maküla ödeminde kalıcı düzelme sağlanamadığı da gözlemlenmiştir.

Hoeh ve ark.,¹⁷ yapmış oldukları, santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) ve RVDT olgularında intravitreal bevacizumab uyguladıkları çalışmanın sonuçları da bizim sonuçlarımıza benzer izlenmiştir. 6 aylık takiplerinde RVDT olgularının %65'inde tek veya çoklu enjeksiyonlar ile düzelme sağlandığı; %35'inde ise çoklu enjeksiyonlara rağmen maküla ödeminde düzelme olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda görme keskinliğinin sadece maküla ödemi ile ilişkisinin incelenmesi planlanarak iskemi izlenen gözler çalışma dışı bırakılmıştır ancak intravitreal bevacizumabın retina iskemisine belirgin etkisi olmadığı literatürde bildirilmiştir.¹⁷ Terui ve ark.,¹⁸ yapmış oldukları çalışmada iskemisi olan gözlerde enjeksiyon sonrası iskemide artış olmadığı, iskemi olmayan gözlerin ise sadece %8'inde ortalama yarım disk alanından daha az bir iskemi alanı geliştiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda olgu sayısının az olması nedeniyle parametrik istatistiksel değerlendirmelerin yapılması ve geriye dönük inceleme yapılması gibi eksik yönleri olsa da uzun takip süresi çalışmaya değer katmaktadır.

Sonuç olarak intravitreal bevacizumab, retinanın diğer vasküler patolojilerinde olduğu gibi maküla ödeminin patogenezinin yönelik bir tedavi olması nedeniyle RVDT'de etkin olarak kullanılmaktadır. 14 aylık takip sonucunda intravitreal bevacizumab tedavisi ile olguların %65'inde maküla ödeminde kalıcı düzelme sağlanabildiği görülmüştür. Olguların %35'inde ise çoklu enjeksiyonlara rağmen maküla ödeminin gerilemediği izlenmiştir. Bu olguların erken tanımlanması ve diğer ajanlarla (ranibizumab veya steroid) tedavi edilmesi¹²⁻¹⁶ veya erken dönemde vitrektomi ile maküla ödeminin tedavisi seçeneğine gidilmesi fonksiyonel başarı için önemli olabilir.¹⁹

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Özmen M., Özdek Ş. Retina ven tıkanıklığına bağlı gelişen maküla ödeminde güncel tedavi yöntemleri. *Ret-Vit* 2008;1:1-8.
- Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
- Özdek S, Tiftikçioğlu Y, Gurelik G, et al. Posterior subtenon triamcinolone, intravitreal triamcinolone and grid laser photocoagulation for the treatment of macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2008;40:26-31.
- Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:419-25.
- Spandau U, Wickenhauser A, Rensch F, et al. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:118-9.
- Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, et al. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 2007;27:426-31.
- Wu L, Arevalo JF, Roca JA et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of Follow-Up. *Retina* 2008;28:212-9.
- Nohutçu A, Yanyalı A, Ayтуğ B. Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab T *Oft Gaz* 2009;39:121-8.
- Eken V, Batioğlu F, Özmert E, ve ark. Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliği. *Ret-Vit* 2009;17:171-5.
- Limon U, Ceylan E, Yeniad B. ve ark. Retinal ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliği. *Ret-Vit* 2011;19:27-31.
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-9.
- Özdek S, Tiftikçioğlu Y, Gurelik G, et al. Posterior subtenon triamcinolone, intravitreal triamcinolone and grid laser photocoagulation for the treatment of macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2008;40:26-31.
- Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkiliç K, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of persistent macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eye* 2006;20:13-7.
- Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:851-5.
- Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkiliç K, et al. The efficacy of intravitreal triamcinolone acetate on macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:96-101.
- Campachio PA. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusions. *Ophthalmologica* 2012;227:30-5.
- Hoeh AE, Ach T, Schaal KB, et al. Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:1635-41.
- Terui T. et al. Changes in areas of capillary nonperfusion after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with branch retinal vein occlusion *Retina* 2011;31:1068-74.
- Baharivand N, Hariri A, Javadzadeh A, et al. Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1089-93.