

Üç Yıllık Anti-VEBF Tedavisi Sonrası Klinik Değiştiren Bir Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Hastası

A Neovascular Age Related Macular Degeneration Patient Who Showed a Clinical Transformation after Three Years of Anti-VEGF treatment

Abdullah ÖZKAYA¹

1. M.D., Beyoglu Eye Training and Research Hospital, Istanbul/TURKEY
ÖZKAYA A., abdozkaya@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 15.05.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 25.05.2015
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:78-82

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D., Abdullah ÖZKAYA
Beyoglu Eye Training and Research Hospital,
Istanbul/TURKEY

Phone: +90 212 251 59 00
E-Mail: abdozkaya@gmail.com

ÖZ

Bu olgu sunumunda üç yıl boyunca ranibizumab tedavisine iyi cevap veren ve 3. yılın başında ciddi klinik değişikliği gösterip anti-VEBF tedaviye dirençli hale gelen bir yaş tip YMBD hastasının takip ve tedavi sonuçları özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ranibizumab, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

SUMMARY

In this case report, we presented the clinical and therapeutic outcomes of a wet AMD patient who was a well-responder to ranibizumab treatment for three years and who showed a serious clinical picture at the beginning of the third year and had become anti-VEGF non-responder.

Key Words: Ranibizumab, age related macular degeneration.

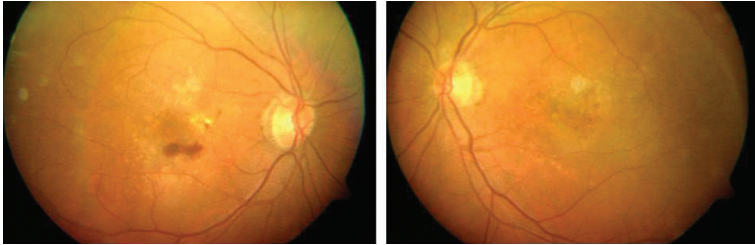
GİRİŞ

Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), ileri yaşlarda görülen ağır görme kaybının en sık nedenlerinden birisidir.¹⁻³ Tüm YBMD hastalarının %90 kadarını kuru tip YBMD, %10 kadarını ise yaş tip YBMD hastaları oluşturmaktadır. Yaş tip YBMD tüm hastalarda görülen ciddi görme kayıplarının %75-80' inden sorumludur.³ Anti-vasküler endotelial büyüme fakörü (anti-VEBF) ajanlar keşfedilmeden önce çeşitli tedavi yöntemleriyle ancak hastaların belli bir kısmında ancak görme kaybı engellenebilirken, bevacizumab ve ardından ranibizumabın geliştirilmesiyle hastaların büyük bir çoğunluğunda görme korunabilmekte ve önemli bir kısmında da görme artışı sağlanabilmektedir.⁴⁻¹³ İntravitreal ranibizumab tedavisinin yaş tip YBMD' deki etkinliği ve güvenilirliği birçok çok merkezli çalışmada gösterilmiştir.^{11,12} İlk çalışmalarda hastaların %5 civarında anti-VEBF ajanlarla tedavide başarısızlık olduğu gözlenmiş, son yıllarda da bu hasta grubuyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.¹¹⁻¹⁵ Bu hasta grubunu; tedaviye cevapsız hastalar, baştan yanlış tanı konulmuş hastalar ve değişik klinik seyirli hastalar oluşturmaktadır. Biz bu makalede üç yıl boyunca ranibizumab ile başarılı bir şekilde takip ve tedavisi yapılan ve 3. yılın başında klinik değiştirerek anti-VEBF cevapsız hale gelen bir hastayı sunmayı amaçladık.

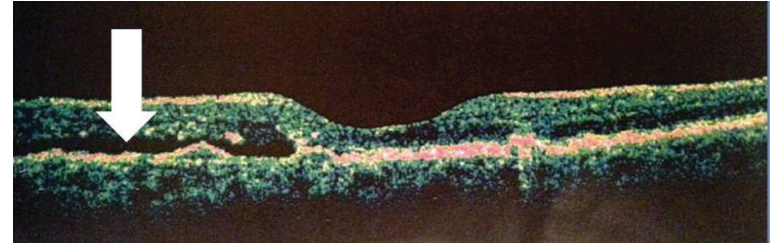
OLGU SUNUMU

Seksen yaşında kadın hasta Mart 2011'de sağ gözde görme azlığı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hastanın sağ gözünde kuru tip YBMD, sol gözünde ise yaş tip YBMD öyküsü vardı ve son bir yılda sol göze üç kez ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştı. Muayenede, sağ göz görme keskinliği 0.6, sol göz görme keskinliği ise 0.3 düzeyindeydi. Ön segment muayenesi olağan, göz içi basınçları normal sınırlardaydı. Fundus muayenesinde; sağ gözde fovea alt kısmında birbirine komşu iki adet retina içi kanama odağı ve fovea temporalinde eksudasyon mevcuttu (Resim 1). Sol gözde ise fovea bölgesinde koroidal neovaskülarizasyon skarı ile uyumlu kirli gri bir refle vardı (Resim 1). Optik koherens tomografide (OKT), sağ gözde ince bir retina pigment epitel dekolmanına eşlik eden retina altı sıvı görüldü (Resim 2).

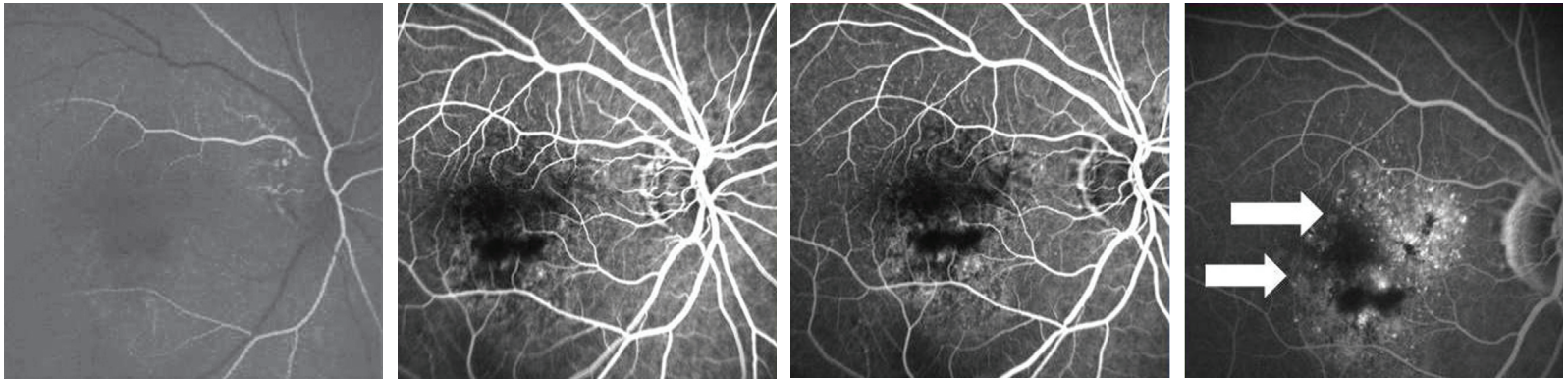
Florosein anjiyografide de sağ gözde fovea çevresinde granüler hiperfloresan alanlar görülmekteydi (Resim 3). Bu bulgularla sağ göze yaş tip YBMD'ye bağlı aktif gizli KNV geliştiği düşünüldü ve hastaya aylık ardışık 3 doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu önerildi. Bu tedavinin ardından Haziran 2011'de görme keskinliği 1.0 seviyesine çıktı ve retina altı sıvı tamamen kayboldu (Resim 4). Hasta gerektiğinde tedavi rejimi uygulanmak amacıyla aylık takiplere çağrıldı. 2011 yılını ikinci yarısında Ekim ve Aralık aylarında 2 ek ranibizumab enjeksiyonu gerekti ve 2011 sonunda görme keskinliği 0.8 seviyesindeydi. 2012 boyunca hastaya Nisan, Kasım ve Aralık aylarında 3 ek doz ranibizumab uygulandı ve yılsonunda görme keskinliği halen 0.8 seviyesindeydi. Yine 2013'te toplam 3 doz ranibizumab enjeksiyonu yapıldı, görme keskinliği 0.8 seviyesindeydi.



Resim 1: Sağ ve sol göz renkli fundus fotoğrafları.



Resim 2: Sağ göz optik koherens tomografide retina altı sıvı (beyaz ok).



Resim 3: Sağ göz florosein anjiyografide gizli koroidal neovasküler membranla uyumlu sınırları belirsiz noktasal hiperfloresans (beyaz oklar).

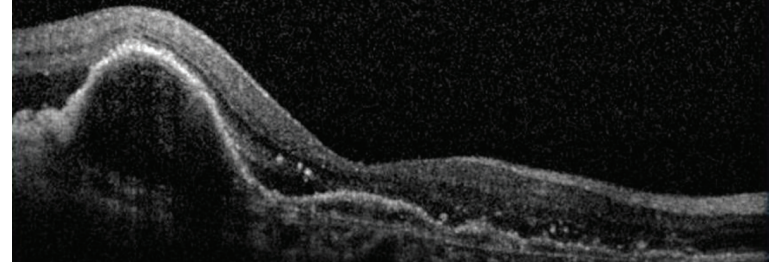
Mart 2014'e gelindiğinde ise hastada ciddi bir klinik değişiklik oldu. Fovea temporalinde yüksek bir PED oluştu (Resim 5), ve görme keskinliği 0.6 düzeyine geriledi. Bu ani klinik değişiklik nedeniyle aylık ranibizumab tedavisine geçildi, floresein anjiyografinin tekrar edilmesi ve indosiyanin yeşil anjiografi çekilmesi planlandı. Mart 2014'te çekilen floresein anjiyografide fovea temporalinde yeni bir hiperfloresans sahası oluştuğu görüldü (Resim 6), Mayıs 2014'te çekilen indosiyanin yeşil anjiyografide ise bu alanda polip benzeri bir lezyonun olduğu izlendi (Resim 7). Bu polip benzeri lezyonun tespit edilmesi ve hastanın bu dönemde aylık ranibizumab tedavisine cevap vermemesi üzerine Temmuz

2014'de fovea temporalindeki yeni lezyon üzerine fotodinamik tedavi (FDT) uygulandı ve aylık ranibizumab enjeksiyonlarına devam edildi. Fotodinamik tedavi sonrası 1. ayda retina altı sıvıda azalma olduğu (Resim 8a) ve 4. ayda ise tamamen kaybolduğu izlendi (Resim 8b). Bu nedenle Kasım 2014' te aylık ranibizumab enjeksiyonlarına ara verildi. Takip eden 4 ay boyunca yeni kanama veya retinal altı sıvı oluşumu meydana gelmedi ve Şubat 2015' te görme keskinliği 0,6 düzeyindeydi (Resim 8c).

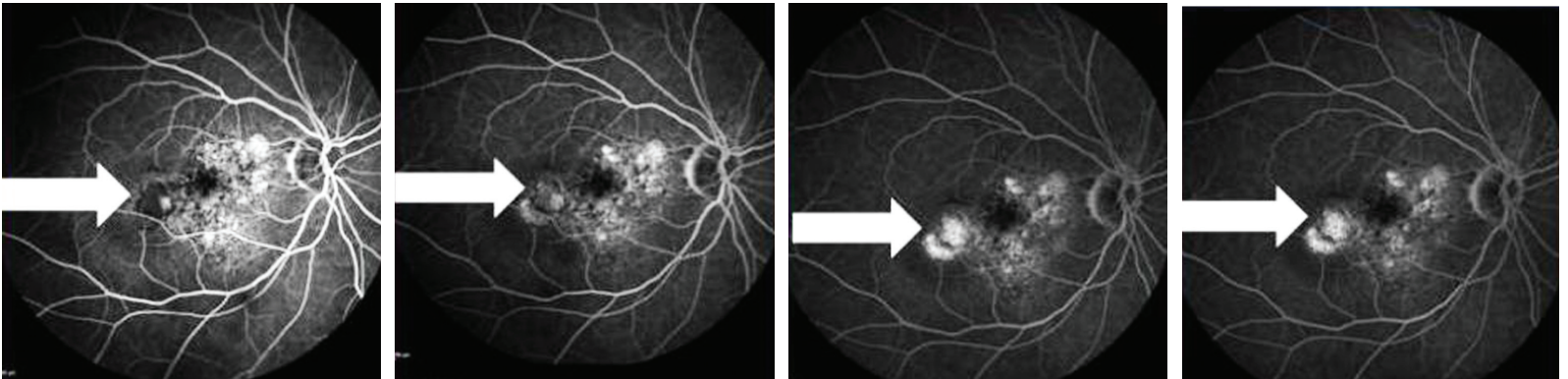
Bu makalede sağ göz detaylı anlatıldı, sol göze ise yaklaşık 4 yıllık süre zarfında 20 ek ranibizumab enjeksiyonu uygulandı ve görme keskinliği 0,3 seviyesinde sabit kaldı.



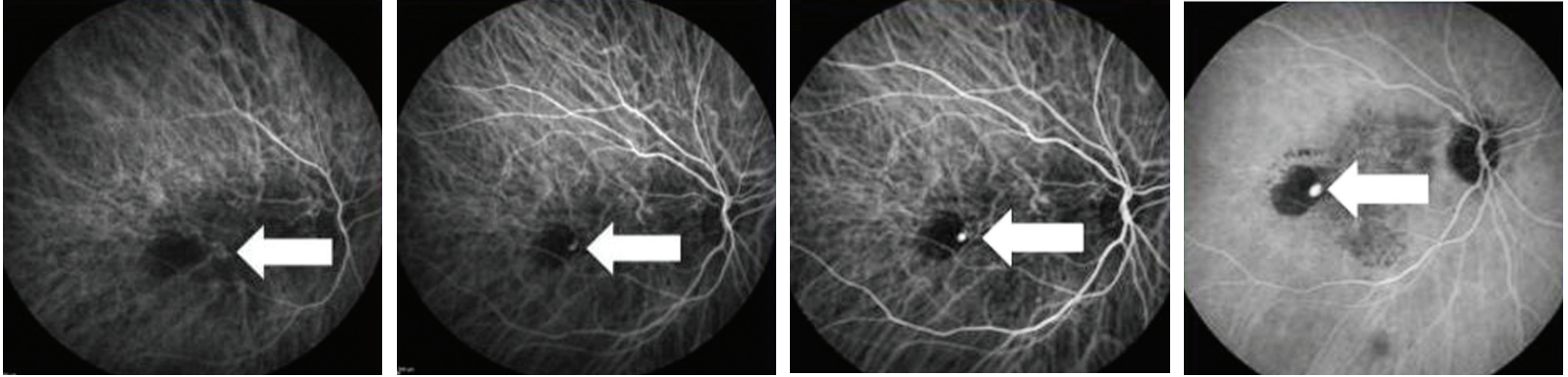
Resim 4: Sağ göz optik koherens tomografide retina altı sıvı ve yüksek pigment epitel dekolmanı.



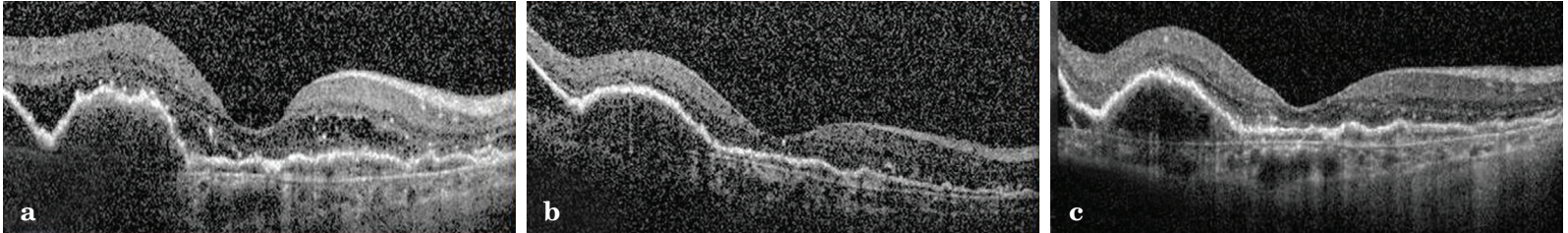
Resim 5: Sağ ve sol göz renkli fundus fotoğrafları.



Resim 6: Sağ göz floresein anjiyografide maküla alt temporalde yeni oluşan hiperfloresan lezyon (beyaz oklar).



Resim 7: Sağ göz indosiyenin yeşil anjiyografide maküla alt temporalde polip benzeri lezyon (beyaz oklar).



Resim 8a-c: Sağ göz optik koherens tomografide retina altı sıvı ve yüksek pigment epitelı dekolmanının fotodinamik tedavi ve aylık ranibizumab enjeksiyonu sonrası gerilemesi.

TARTIŞMA

Yaş tip YBMD tedavisi anti-VEGF ajanların geliştirilmesi ile beraber yeni bir döneme girmiştir. Daha önce tedavide çok başarısız olunan ve ciddi görme kayıpları ile karşılaşılan bu hasta grubunda anti-VEGF tedavi sonrası dönemde iyi bir takip ve tedavi ile beraber %90-95 oranındaki hastalarda görme seviyelerinin korunabileceği bildirilmiştir.¹⁰⁻¹² Fakat anti-VEGF tedavinin yaygınlaşması ile yeni sorular ve sorunlar ortaya çıkmıştır. Bu soruların en önemlisi hangi takip rejiminin en uygun olduğu, sorunlardan en önemlisi ise anti-VEGF tedaviye iyi cevap vermeyen hastalara ne tedavi verileceğidir.¹³⁻¹⁵ En uygun tedavi rejimi çeşitli klinik çalışmalar ile değerlendirilmiştir.^{11,12}

Anti-VEBF cevapsızlığı ise çeşitli aşamalarda değerlendirilmektedir. Öncelikle erken dönemde mi ve geç dönemde mi tedavi cevapsızlığı olduğu değerlendirilip sonra diğer safhalara geçilebilir. Ardından ilk tanının doğruluğu değerlendirilmelidir, bu sebeple yaş tip YBMD ile karışabilecek hastalıklar olan santral seröz retinopati, retinal anjiomatöz proliferasyon ve polipoidal koroidal vaskülopati araştırılmalıdır. Bu hastalıkların ayırıcı tanısında indosiyenin yeşil anjiyografi ve optik koherens tomografi ile koroid kalınlığı ölçümleri oldukça faydalı görüntüleme yöntemleridir.¹⁵ Ardından hastanın takiplere uyumu ve tedavi sıklığı değerlendirilmelidir. Takip ve tedavi aralarının gereğinden uzun olması da tedavi başarısızlığına neden olacaktır. Tanı doğrulanırsa ve hastanın tedavi ve takipleri düzenli ise ancak o zaman gerçek bir anti-VEBF cevapsızlığından söz konusu olabilir.

Bu durum kanıtlandığında ise anti-VEBF ilaçlar arasında çapraz değişimler ve FDT ile kombine tedavi gibi yöntemler bu hastalarda uygulanabilmektedir.¹³⁻¹⁵ Bu makalede sunduğumuz hastada ise geç dönemde gelişen lezyon karakteristiğinde ciddi bir değişim olması sonucu anti-VEBF cevapsızlığı geliştiğini düşünmekteyiz. Polipoidal koroidal vaskülopati benzeri lezyon aylık anti-VEBF tedaviye cevap vermediği için ek olarak FDT uygulandı ve lezyon tedavi edilebildi. Bu hastadan örnekle; takipleri esnasında ciddi klinik değişiklik gösteren ve/veya anti-VEBF tedavi cevabı değişen hastalarda vakit kaybetmeden florosein anjiyografi ve indosiyanın yeşil anjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri ile ara değerlendirmeler yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Leveziel N, Delcourt C, Zerbib J, et al. Epidemiology of age related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol* 2009;32:440-451.
2. Rasier R, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E ve ark. Senil makula dejenerasyonunun edinsel ve kişisel risk faktörleri ile ilişkisi. *Ret-Vit* 2007;15:273-5.
3. Chen Y, Bedell M, Zhang K. Age-related macular degeneration: genetic and environmental factors of disease. *Mol Interv* 2010;10:271-1.
4. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220-31.
5. Aktaş ZP, Özdek ř, Gürel G ve ark. Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı gelişen gizli koroidal neovasküler membran tedavisinde transpiller termoterapi: Uzun dönem sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2006;14:95-100.
6. Özkeya A, Gürcan Z, Yiğit U ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında fotodinamik tedavi sonuçları. *Ret-Vit* 2010;18:289-96.
7. Kapran Z, Ozkaya A, Uyar OM. Hemorrhagic age-related macular degeneration managed with vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, gas tamponade, and upright positioning. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44:471-6.
8. şekeryapan B, Özdek ř, Özman MC ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı koroidal neovaskülarizasyon tedavisinde tek başına bevacizumab veya fotodinamik tedavi ile kombinasyon: 12 ay sonuçları. *Ret-Vit* 2011;19:97-102.
9. Ozkaya A, Alkin Z, Yazici AT, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab in phakic and pseudophakic neovascular age-related macular degeneration patients with good baseline visual acuity. *Retina* 2014;3:853-9.
10. Özkeya A, Alkin Z, Karaküçük Y, ve ark. Dönüşümlü olarak kullanılan Anti-VEGF ilaçlarla yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisi sonuçları. *Ret-Vit* 2014;22:99-102.
11. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTOn Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.
12. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;36:1897-908.
13. Major JC Jr. Current concepts in managing wet AMD suboptimally responsive to anti-VEGF therapy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2013; 44:225-6.
14. Batıoğlu F, Demirel S, Bilici S, ve ark. Ranibizumab tedavisine dirençli yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı olgularında intravitreal aflibercept uygulamasının kısa dönem sonuçları. *Ret-Vit* 2014;22:179-83.
15. Kaynak S, Aydın R, Kaya M. Yaşa bağlı maküla dejeneresansında tedavi stratejileri: yeni terminoloji ışığında ne zaman ne yapalım? *Ret-Vit* 2015;23:1-14.