

Intravitreal Ranibizumab'ın Farklı İki Konsantrasyonda Uygulamasının Eşik Prematüre Retinopatisinde Etkinliği

The Effect of Intravitreal Ranibizumab Application at Two Different Concentrations on Threshold Retinopathy of Prematurity

Damla ERGİNTÜRK ACAR¹, Mehmet Cüneyt ÖZMEN², Özdemir ÖZDEMİR¹, Zuhâl ÖZEN TUNAY¹, Uğur ACAR³

ÖZ

Yirmialtı hafta, 870 gram ağırlığında doğan erkek bebeğin 34. postkonsepsiyonel haftasında indirekt binoküler oftalmoskopi ile yapılan muayenesinde; her iki gözde zon 2 posterior'da evre 2 prematüre retinopatisi (PR) ile birlikte plus hastalık tespit edilmesi üzerine intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü uygulamasına karar verildi. Sağ göze yarı doz (0.25 mg/0.025 ml) intravitreal ranibizumab uygulandıktan bir gün sonra sol göze yanlış doz ayarlaması nedeniyle çeyrek dozda (0.125 mg/0.0125 ml) uygulandı.

Tedavi sonrası 3. günde her iki gözde de plus hastalığın gerilediği görüldü. Yapılan 4. hafta kontrollerinde her iki gözde plus hastalığın tekrar oluşması ve zone 2 evre 3 PR gelişmesi üzerine her iki göze diod lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Lazer sonrası 2. haftada her iki gözde de plus hastalığın gerilediği gözlemlendi. Olguda 9 aylık takip süresince herhangi bir oküler veya sistemik yan etki izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü, prematüre retinopatisi, ranibizumab.

ABSTRACT

Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor was decided to perform to a premature boy who was born at 26 weeks gestational age weighing 870 g, upon detection of bilateral zone 2 posterior, stage 2 retinopathy of prematurity (ROP) with plus disease in ophthalmic examination with binocular indirect ophthalmoscopy of him at postconceptual age of 33 weeks. Intravitreal semi-dose (0.25 mg/0.025 ml) ranibizumab was administered to the right eye of premature infant. After one day, quarter dose (0.125 mg/0.0125 ml) was administered to the left eye because of incorrect dose adjustment of drug. At third day of treatment, plus disease recovered. However, we performed diod laser photocoagulation bilaterally, because of plus disease and zone 2, stage 3 ROP were determined after 4 weeks of initial intravitreal ranibizumab treatment. At second week of laser treatment, plus disease disappeared again. He has been followed up for 9 months and no ocular or systemic side effect was identified.

Key Words: Anti-vascular endothelial growth factor, ranibizumab, retinopathy of prematurity.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) miadından önce doğan, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde retina damarlarının anormal proliferasyonu ile seyreden bir hastalıktır. İlk kez 1942 yılında Terry¹ tarafından lensin arkasında damarların ve fibroblastik dokunun gelişmesi olarak tanımlanmıştır. PR, özellikle gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı tedavi edilebilir en sık körlük nedenlerinden birisidir ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin etkin neonatal yoğun bakım desteği sayesinde yaşatılabilmesi ve çoğul gebeliklerin artması ile görülme sıklığı artış göstermektedir. CRYO-ROP (The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) ve ET-ROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışmalarında, periferik avasküler retinanın ablasyon tedavisi ile yapısal ve işlevsel istenmeyen sonuçlarda iyileşme olduğu ortaya konulmuştur.^{2,3} Ancak ET-ROP çalışmasında yüksek riskli eşik öncesi gözlemlere uygulanan lazer fotokoagülasyon tedavisine rağmen yaklaşık %10 olguda istenmeyen anatomik sonuçlar bildirilmiştir.³ Bu nedenle günümüzde PR tedavi etkinliğini arttırmak için anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) kullanımı ile yeni adımlar atılmaya başlanmıştır.

- 1- M.D. Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ERGİNTÜRK ACAR D., erginturk@yahoo.com
ÖZDEMİR O., ozdemirozdemir@yahoo.com
ÖZEN TUNAY Z., zuhaltunay@gmail.com
- 2- M.D. Asistant Professor, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
ÖZMEN M.C., mcozmen@gmail.com
- 3- M.D Associate Professor, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
ACAR U., druguracar@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 18.12.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 29.01.2016
Ret-Vit 2016;24:333-336

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Damla ERGİNTÜRK ACAR
Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY

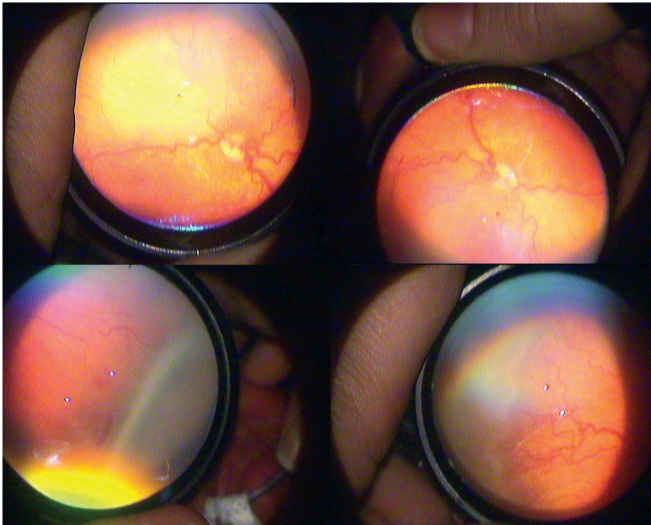
Phone: +90 312 223 02 01
E-mail: erginturk@yahoo.com

Litaratürde PR tedavisinde anti-VEBF kullanımının, güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.⁴⁻¹⁰ Fakat, verilecek anti-VEBF'in dozu, uygulama sıklığı, tedavinin zamanlaması, takip süresi ve belki de en önemlisi bebeğin henüz gelişimini tamamlamamış retina ve diğer organlarına uzun dönemde olası yan etkileri konusundaki soru işaretleri pediatrik oftalmologları endişelendirmektedir.

Bu olgu sunumumuzla, yüksek riskli eşik öncesi PR tanısı ile, her iki gözüne farklı dozda intravitreal (İV) ranibizumab (Lucentis®; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) uygulanan prematüre infantın klinik seyrini sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

İkiz eşi olarak sezaryan yöntemi ile 26 hafta 870 gram ağırlığında doğan erkek bebeğin postkonsepsiyonel 34. haftasında +20 diyoptrik lens kullanılarak indirekt binoküler oftalmoskopi ile yapılan muayenesinde; her iki gözde zon 2 posterior'da 12 saat kadranı evre 2 PR ile birlikte tüm kadrarlarda plus hastalık tespit edildi (Resim 1). Beraberinde her iki gözde temporal kadrarlarda hat kenarı boyunca neovaskülarizasyonlar izlendi. PR hattı zon 1 ve zon 2 arasında olduğu ve maküla gelişimi tamamlanmadığı için olguya İV ranibizumab tedavisi planlandı. İlacın kullanımının endikasyon dışı olduğu özellikle belirtilerek, ebeveynlerinden İV anti-VEBF uygulaması için bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.



Resim 1: Olgunun, intravitreal anti-VEBF tedavisi öncesi arka segment görüntüsü.

Sağ göze, ranibizumab'ın yetişkinlere klinikte uygulanan dozun yarısı kadar (0,25mg/0,025ml) İV olarak uygulandıktan bir gün sonra sol göze yanlış doz ayarlaması nedeniyle çeyrek dozda (0.125 mg/0.0125 ml) uygulandı.

İV Ranibizumab Uygulanması: Pupilla dilatasyonunun ardından, hasta monitörizasyon altında iken, topikal proparakain HCl %0.5 (Alcaine®, Alcon, Türkiye) damlası alt fornikse damlatıldı. %10'luk povidon iyot ile kapak ve kirpik temizliği sonrası, steril drape ile örtüldükten sonra tel blefarosta yerleştirildi. Ardından göze %5'lik povidon iyot damlatılarak 3 dakika beklendi.

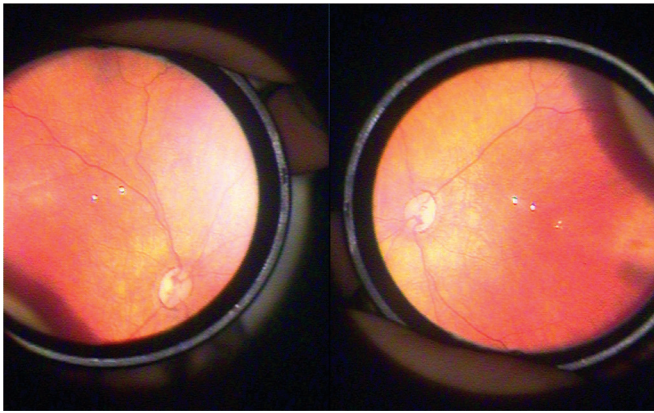
Limbusun 1 mm gerisinden üst nazal kadrandan 27 gauge iğne uçlu insülin enjektörü ile ranibizumab vitreus içine enjekte edildi. Pamuk uçu aplikatör ile enjeksiyon bölgesine hafif masaj yapılarak ilaç ve vitreus reflüsünün önüne geçilmeye çalışıldı. Beş gün boyunca günde 5 defa topikal moxifloksasin %0.5 damla (Vigamox®, Alcon, Türkiye) damlatıldı.

İV enjeksiyon uygulamasını takiben 3. günde her iki gözde de plus hastalığın gerilediği görüldü (Resim 2). Yapılan 4. hafta kontrollerinde her iki gözde plus hastalığın tekrar oluşması ve evre 3 hastalık gelişmesi üzerine (Resim 3) her iki göze genel anestezi altında 810 nm diod lazer ile 140-180 mV gücünde sağ göze 1550 atım, sol göze 1438 atım lazer fotokoagülasyon uygulandı. Peroperatif ve postoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Lazer sonrası 2. haftada her iki gözde de plus hastalığın gerilediği gözlendi (Resim 4). Hastamızın 1., 3. ve 9. ay kontrol muayenelerinde ön segment muayenelerinin doğal, arka segment muayenelerinde 360o periferde lazer skarlarının mevcut olduğu, retina ve koroidin yatışık, optik disk ve makülanın normal olduğu gözlendi. Herhangi bir sistemik ve oküler yan etki izlenmedi.

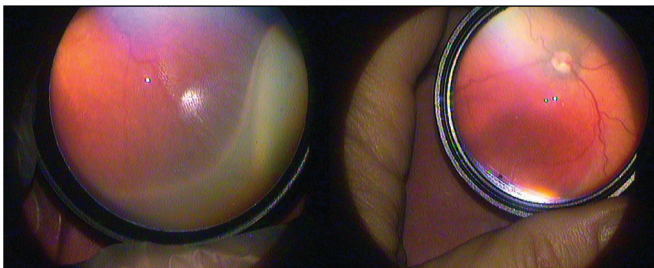
TARTIŞMA

Günümüzde çocuklarda önlenemez körlük nedenlerinin başında gelen PR'nin tedavisinde; avasküler retinanın lazer ile ablasyonu esas tedavi şekli olarak önerilmektedir.³ Ancak lazer ablasyonu sonrası oluşan komplikasyonlar ve hastalığın patogenezinde VEBF rolünün anlaşılmasıyla tedavide anti-VEBF ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir.¹¹ PR'de İV anti-VEBF uygulamasının popüler hale gelmesinin en önemli sebebi BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışmasıdır.¹⁰ Prospektif, kontrollü, randomize ve çok merkezli bu çalışmada tedavi seçeneği olarak yarı doz (0.625 mg) İV bevacizumab uygulanan 75 prematüre infantın 150 gözü ile diod lazer fotokoagülasyon uygulanan 75 prematüre infantın 150 gözü postmenstrüel 54. haftada karşılaştırıldı. Zone 1 olgularda lazer fotokoagülasyon ile görülen %22 rekürrens oranına karşılık, İV anti-VEBF ile sadece %4 rekürrense rastlandı. Takip süresinin daha uzun süre olması gerektiği ve bu çalışmanın en çok eleştirilen eksikliğini oluşturmaktadır.

PR tedavisinde anti-VEBF'lerin etkin ve güvenilir olan en düşük dozu bilinmemektedir. Genel kabul görmüş doz miktarı erişkin dozunun yarısı kadardır. 34 haftalık bir bebek ile yetişkini karşılaştırdığımızda; vücut ağırlığı bebekte yetişkinin yaklaşık ellide biri kadardır. Vitreus hacmi yetişkinde 4 ml iken, 34 haftalık bebekte 1,6 ml, retinal yüzey alanı erişkinde yaklaşık 1240 mm² iken, bebekte 450 mm² kadardır.¹² Bu değerler; acaba daha az doz ile tedavi mümkün olabilir mi sorusunu aklımıza getirmektedir. Üstelik ülkemizden yapılan vaka serisine göre 2 gün ara ile bilateral İV bevacizumab (Avastin®, Genetech/Roche, San Francisco, CA) uygulaması planlanan zone 1 ve zone 2'de PR olan 4 prematürenin birinci gözlerine yarı doz bevacizumab uygulamasını takiben diğer gözlerindeki retinopatinin gerilemesi ve İV anti-VEBF uygulaması gerektirmemesi daha düşük dozların da PR'de etkili olabileceğini düşündürmektedir.¹³



Resim 2: Olgunun, intravitreal anti-VEBF tedavisi sonrası arka segment görüntüsü.



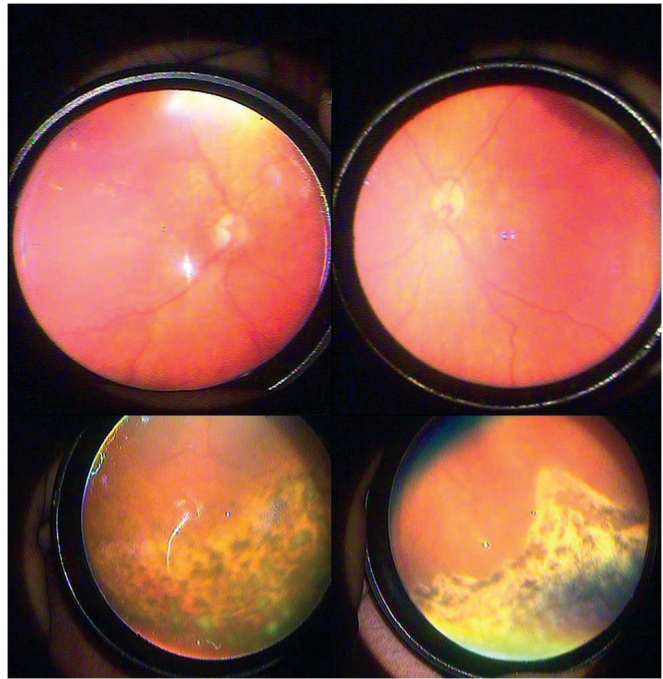
Resim 3: Olgunun, lazer fotokoagülasyon tedavisi öncesi arka segment görüntüsü.

Harder ve ark.,¹⁴ ortalama 30.4 hafta takip ettikleri 20 hastanın 23 gözüne çeyrek doz (0.375 mg) İV bevacizumab uyguladıklarında PR'nin regrese olduğunu ve hiçbir hastada ek bir tedaviye ihtiyaç kalmadığını belirtmişlerdir. Kim ve ark.,¹⁵ zon 1 anterior olgularda lazer ile kombine 0.25 mg bevacizumab uygulamışlar ve tedavide etkili olduğunu belirtmişlerdir. Özmen ve ark.,¹⁶ 14 prematüre hastanın 25 gözüne PR nedeniyle 0.5 mg tek doz İV bevacizumab uygulamışlar, olguların %92'sinde hastalığın gerilediğini ve ortalama 12 ay takip süresince hastalığın tekrar etmediğini belirtmişlerdir.

Castellanos ve ark.,¹⁷ 6 gözü dahil ettikleri bir olgu serisinde tek doz 0.25 mg İV ranibizumab uygulamışlar ve hastaları 3 yıl takip etmişlerdir. Tüm hastalarda tamamen retinal vaskülarizasyonun tamamlandığını ve PR'nin gerilediğini göstermişlerdir.

Ancak Jang ve ark.,¹⁸ zon1'de plus hastalığı olan bebeğe kombine lazer ve 0.3 mg İV ranibizumab tedavisi uygulamışlar ve geç dönemde her iki gözde retina dekolmanı gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Biz kliniğimizde hastalarımıza ilk tedavi seçeneği olarak lazer fotokoagülasyon tedavisini uygulamaktayız; ancak kornea bulanıklığı, pupil dilatasyonun yetersizliği, vitreus bulanıklığı, vitreus hemorajisi gibi lazer fotokoagülasyon uygulayamadığımız durumlarda ve özellikle maküla vaskülarizasyonun tamamlanmadığı zon 1 ve zon 2 posteriorda PR tespit edilen olgularda, ilk tedavi seçeneği olarak İV anti-VEBF planlamaktayız. Prematüre bebeklerin doku ve organ gelişimlerinin VEBF bağımlı olduğunu göz önünde bulundurarak sistemik dolaşıma daha az geçtiğini bildiğimiz ve oküler uygulama için açık etiketli olan ranibizumab tedavisini tercih etmekteyiz.¹⁹



Resim 4: Olgunun, lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrası arka segment görüntüsü.

Olgumuzda her iki göze farklı doz ranibizumab tedavisi uyguladık ve 4. haftada her iki gözde rekürrens olduğunu gördük. Dokuz aylık takibimiz sonucunda ise herhangi bir sistemik ve oküler yan etki gözlemedik.

Sonuç olarak lazer uygulayamadığımız ve maküla vaskülarizasyonu tamamlanmayan olgularda İV ranibizumab tedavisinin hekime zaman kazandırıp makülanın gelişiminin tamamlanmasına izin vererek, fonksiyonel başarıyı arttırdığını düşünmekteyiz. İV ranibizumab uygulamasının etki ve yan etkisinin daha iyi belirlenmesi ve doz miktarının belirlenmesi için daha uzun takip süreli, geniş olgu sayılı prospektif klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I.Preliminary report. Am J Ophthalmol 1942;98:203-4.
2. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol. 1988;106:471-79.
3. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group: Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol. 2003;121:1684-94.
4. Kusaka S, Shima C, Wada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. Br J Ophthalmol 2008;92:1450-5.
5. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. Retina. 2008;28:831-8.

6. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, et al. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:6-10.
7. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008;28:13-8.
8. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina* 2010;30:24-31.
9. Lee JY, Chae JB, Yang SJ, et al. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1257-62.
10. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3 retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
11. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:10457-61.
12. Darlow BA, Eills AL, Gilbert CE, et al. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:170-4.
13. Karaca C, Oner AO, Mirza E, Polat OA, Sahiner M. Bilateral effect of unilateral bevacizumab injection in retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1099-101
14. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, et al. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:577-81.
15. Kim J, Kim SJ, Chang YS, Park WS. Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone I retinopathy of prematurity. *Retina*. 2014;34:77-82.
16. Özmen MC, Karaatlı S, Köklü E. İntravitreal bevacizumab ile prematüre retinopatisinde maküla koruyucu tedavi. *Ret-Vit*. 2013;21:205-8.
17. Castellanos MA, Schwartz S, Garcia-Aguirre G, et al. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:816-9.
18. Jang SY, Choi KS, Lee SJ. Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2010;14:457-9.
19. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119:1399-411.