

Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Fotodinamik Tedavi ile Kombine İntravitreal Pegaptanib*

Intravitreal Pegaptanib Combined with Photodynamic Therapy in Age-related Macular Degeneration

Burak TURGUT¹, Murat KAYA², Ülkü ÇELİKER³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) ile ilişkili koroidal neovaskülarizasyonlu (KNV) olgularda verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavi (FDT) ile kombine intravitreal pegaptanib enjeksiyonu sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Retina polikliniğimize Eylül 2007 ile Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran ve FDT ile kombine intravitreal pegaptanib uygulanan 41 hastanın medikal kayıtları incelendi. YBMD'na ikincil subfoveal KNV'u nedeniyle fundus florescein anjiyografi (FFA)'de sızıntısı ve optik koherans tomografi (OKT)'de subretinal ya da intraretinal sıvısı olan 21 hastanın 24 gözü çalışmaya alındı. Hastalara verteporfin ile FDT uygulandıktan sonra enjeksiyonlara başlandı. En az üç enjeksiyon yapılan ve en az altı ay takibi olan hastalar çalışmaya alındı. Son kontrollerinde görme keskinlikleri not edilip kontrol FFA ve OKT tetkikleri yapıldı. Görme keskinlikleri Snellen eşeli ile değerlendirilerek log-MAR skalasında eşdeğerlerine dönüştürüldü.

Bulgular: Hastaların 7'si kadın 14'ü erkek, yaş ortalaması 69.38 ± 8.04 yıl idi. Tedavi sonrası en iyi görme keskinliği (EİGK), 16 gözde (%66.7) aynı kaldı ya da arttı, 8 gözde (%33.3) azaldı. Üç ya da daha fazla sıra görme artışına sadece 4 gözde (%16.7) ulaşılabildi. Tedavi öncesi EİGK ortalama 1.34 ± 0.45 (logMAR) iken tedaviden 6 ay sonraki takiplerinde 1.37 ± 0.42 (logMAR) olarak bulundu ($p=0.26$ eşleştirilmiş örnek t-testi) ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Hastaların hiçbirinde ciddi oküler ya da sistemik probleme rastlanmadı.

Sonuç: Bizim serimizde FDT ile kombine intravitreal pegaptanib, subfoveal KNV'u olan YBMD'li olgularda görme kaybını azaltabilmektedir. Bu tedavi yeni geçirilmiş inme ve koroner arter hastalığı olanlar, finansal ya da medikolegal kaygılar nedeniyle uygulanamayan tüm izoformlara etkili diğer anti-VEGF ilaçlara alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejeneresansı, fotodinamik tedavi, intravitreal pegaptanib.

ABSTRACT

Purpose: To assess the results of photodynamic therapy (PDT) combined with intravitreal pegaptanib (IVP) in the treatment of choroidal neovascularization (CNV) due to age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: 24 eyes of 21 consecutive patients received IVP combined with PDT treatment between September 2007 to December 2008 were included in this retrospective study. The patients underwent ophthalmological examinations consisting VA, fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT) at baseline. PDT was administered and then intravitreal injections were started. Best corrected Snellen visual acuity (BCVA) of the patients converted to log MAR. FFA and OCT analysis was performed at the last visit.

Results: Seven patients were female and ten were male, with a mean age of 69.38 ± 8.04 years. BCVA increased or remained stable in 16 eyes (66.7%) and decreased in 8 eyes (33.3%). Four eyes (16.7%) gained three lines or more. At 6 months, mean BCVA improved from 1.34 ± 0.45 (log MAR) to 1.37 ± 0.42 ($p=0.26$ paired sample t-test). There was no statistically significant BCVA after treatment. No serious ocular or systemic adverse events were observed.

Conclusion: The use of IVP combined with PDT in the treatment of subfoveal CNV due to AMD is effective to prevent vision loss. Our data support that this treatment can be alternative because of potential side effects of the drugs that inhibit all VEGF isoforms in the patients recently had stroke or coronary heart diseases and also because of medicolegal or financial problems.

Key Words: age-related macular degeneration, photodynamic therapy, intravitreal pegaptanib.

Ret-Vit 2010;18:225-228

Geliş Tarihi : 01/03/2010

Kabul Tarihi : 16/06/2010

Received : March 01, 2010

Accepted : June 16, 2010

* Bu çalışma TOD. 43. Ulusal Oftalmoloji Kongresi Antalya 2009'da sunulmuştur.
1- Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Elazığ, Yrd. Doç. Dr.
2- Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Elazığ, Asist. Dr.
3- Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Elazığ, Prof. Dr.

1- M.D. Asistant Proffessor, Firat University School of Medicine, Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY
TURGUT B., drburakturgut@yahoo.com
2- M.D. Asistant, Firat University School of Medicine, Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY
KAYA M., drmuratkaya@gmail.com
3- M.D. Proffessor, Firat University School of Medicine, Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY
ÇELİKER Ü., ulkucelik@yahoo.co.uk

Correspondence: M.D. Asistant, Murat KAYA
Firat University School of Medicine, Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY

GİRİŞ

Yaş'a bağlı makula dejeneresansı (YBMD), Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri en sık legal körlük nedenidir. Yaşlı popülasyonun giderek artıyor olması nedeniyle hastalığın insidansı her geçen gün daha da artmaktadır.¹ YBMD'nin iki tipi vardır; kuru tipte giderek artan santral ve perisantral görme kaybı gelişirken, yaş ya da eksudatif tipte subretinal alanda hemoraji veya sıvı toplanması ve subretinal neovaskülarizasyona bağlı fibrozis nedeniyle görme kaybı gelişir. YBMD'li hastaların büyük bir çoğunluğunda kuru tip patoloji görülmekle birlikte, eksudatif tip ciddi görme kaybıyla birlikte klinikte kendini koroid neovaskülarizasyonu (KNV) olarak göstermektedir. Eksudatif tip tüm vakaların sadece %10-15'i olmasına rağmen ciddi görme gelişenlerin %80'inden fazlasını oluşturur.²

Fotodinamik tedavi (FDT), KNV'a bağlı görme azalmasını durdurucu veya en azından yavaşlatıcı bir tedavi yöntemidir.³ FDT'nin sık tekrarlanma gereksinimi ve bir yan etki olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını arttırarak anjiyogenik uyarı ve damar geçirgenliğinde artışa yol açması nedeniyle yan etkilerini ortadan kaldıracak ilaçlarla kombine edilmesi düşünülmüştür.⁴

Pegaptanib sodyum (Macugen®), YBMD'e sekonder neovaskülarizasyon ve vasküler kaçak gelişiminde baskın rol oynayan VEGF165 izoformuna selektif olarak bağlanıp hem kan damarlarındaki büyümeyi hem de vasküler kaçığı inhibe eden sentetik bir oligonükleotiddir. VISION (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization) çalışmasında, intravitreal (ITV) pegaptanib ile görme kaybının istatistiksel anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Altı haftada bir intravitreal 0.3 mg pegaptanib uygulamasının etkili en düşük doz olduğu bulunmuştur.⁵⁻⁶

Bu çalışmanın amacı YBMD ile ilişkili KNV'lu olgularda verteporfin kullanılarak yapılan FDT ile kombine intravitreal pegaptanib enjeksiyonu sonuçlarını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversite Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği Retina Birimi'ne Eylül 2007 ile Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran ve FDT ile kombine intravitreal pegaptanib uygulanan 41 hastanın medikal kayıtları geriye dönük olarak incelendi. YBMD'na ikincil subfoveal KNV nedeniyle fundus floresein anjiyografi (FFA)'de sızıntısı ve optik koherans tomografi (OKT)'de subretinal ya da intraretinal sıvısı ve KNV ile uyumlu görüntüleri olan 21 hastanın 24 gözü çalışmaya alındı. Bevasizumabın medikolegal riskler taşıması ve o dönemde sosyal güvenlik kurumlarınca ödemesi yapılmadığından finansal nedenlerle ranibizumab enjeksiyonu yapılamayan ya da son 6 ayda serebrovasküler veya kardiyovasküler hastalık geçirme öyküsü olanlar çalışmaya dahil edildi.

Hastalara verteporfin ile FDT uygulandıktan sonra aynı hafta içerisinde enjeksiyonlara başlandı. Altı hafta arayla en az üç enjeksiyon yapılan ve en az altı ay takibi olan hastalar değerlendirmeye alındı. Altıncı aydaki kontrollerinde hastaların görme keskinlikleri Snellen eşeli ile değerlendirilerek logMAR skalasında eşdeğerlerine dönüştürüldü, ayrıca kontrol FFA ve OKT tetkikleri yapıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 11.0 (Statistical Package for the Social Sciences 11) paket programı ile yapıldı. Verinin normal dağılıma uyması nedeniyle bağımlı gruplarda eşleştirilmiş örnek t-testi kullanıldı ve p değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 7'si kadın 14'ü erkek olup, yaş ortalaması 69.38 ± 8.04 (yaş aralığı 57-85 arasında) idi. Gözlerden 15'i (%62.5) fakik iken 9'u (%37.5) psödofovak ve birinde glökom vardı. Sistemik özgeçmişlerine bakıldığında, olguların birinde (%4) geçirilmiş serebrovasküler ve 8'inde (%38) geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı. Geri kalan 12 (%57) hasta ise kurum ödemesi olmadığından ranibizumab tedavisini ödeyemeyecek olanlardan oluşmaktaydı.

Membran tipleri FFA bulgularına göre sınıflandırıldığında; 13 gözde (%54.2) ağırlıklı klasik, 6 gözde (%25) saf okült ve 5 gözde (%20.8) minimal klasik KNVM mevcuttu ve membranların tümü subfoveal yerleşimliydi.

Kombine tedavi sonrası en iyi görme keskinliği (EİGK), 16 gözde (%66.66) aynı kaldı ya da arttı, 8 gözde (%33.34) ise azaldı. Üç sıra ya da daha fazla görme artışına sadece %16.7 gözde ulaşılabilirdi. Hastaların tedavi öncesi Snellen EİGK; 1 metreden parmak sayma (mps) ile 0.5 arasında ve ortalama 0.09 ± 0.17 (1.34 ± 0.45 ; logMAR) iken tedaviden 6 ay sonraki takiplerinde 1 mps ile 0.8 arasında ve 0.09 ± 0.18 (1.37 ± 0.42 ; logMAR) olarak tesbit edildi ($p=0.26$ eşleştirilmiş t-test) ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Hastaların hiçbirinde verteporfin veya pegaptanibe bağlı ciddi oküler ya da sistemik probleme rastlanmazken 12 (%16.6) enjeksiyon sonrasında subkonjonktival hemoraji tesbit edildi.

TARTIŞMA

Verteporfin ile FDT, YBMD'ye bağlı subfoveal KNV tedavisinde etkinliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. FDT'de KNV üzerinde kısa süreli ama güçlü bir antianjiyogenik etki sağladığı bildirilmiştir. FDT sonrası birinci haftada parsiyel oklüzyon oluşturması ile neovasküler kompleksin perfüzyonunda belirgin azalma gözlenmekte ancak kısa süre içinde reperfüzyon oluşması ve neovasküler dokunun yeniden ortaya çıkması ile tekrar tedaviye gereksinim duyulmaktadır.⁷

Tablo: Hastaların demografik karakteristikleri ve sonuçlar

Hasta Sayısı	21 Hastanın 24 Gözü
Kadın erkek oranı (K/E)	1/2
Ortalama yaş+SD	69.38±8.04
Tedavi öncesi ortalama EİGK	1.34±0.45 (LogMAR)
Tedavi sonrası 6. ayda ortalama EİGK	1.37±0.42 (LogMAR)
Tedavi sonrası GK artan ya da stabil kalanların oranı	16/24 (%66.7)
3 sıra ya da daha fazla GK artışı	4/24 (%16.7)

SD; Standart Sapma, EİGK; En İyi Görme Keskinliği, GK; Görme Keskinliği.

TAP (Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) çalışmasına göre ilk 3 aylık zaman içinde tekrar gereksinimi %90.8, VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy) çalışmasında %68.9 olarak bulunmuştur.⁸

FDT'ye maruz kalan sahada oksidasyon veya iske-miye bağlı VEGF salgınlmaktadır. Bu durum ise anjiyo-genezisi uyararak, lezyondan sızdırma ve inflamasyon artışına neden olmaktadır.⁹ Bu nedenle neovasküler YBMD'nin güncel tedavisinde, FDT ile kombine intravitreal anti-VEGF ilaç enjeksiyonları gündeme gelmiştir. Anti-VEGF ajanlardan pegaptanib ve ranibizumab, FDA onayı alarak eksudatif YBMD hastalarında kullanılmaktadır. Şu an için intravitreal uygulama için ruhsat verilmeyen bevasizumabın ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir.

Faz III VISION çalışmasında YBMD olan hastalara 48 hafta boyunca her altı haftada bir pegaptanibin üç farklı dozundan biri veya taklit (sham) enjeksiyonu ITV yapılmış ve pegaptanibin YBMD'a sekonder KNV'nun tüm subtiplerinde yararlı olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Guyer ve arkadaşlarının yaptığı faz II çalışmada 21 hastaya, ya sadece pegaptanib veya FDT ya da bu iki tedavi kombine olarak uygulanmış ve üç aylık takip sonrası sadece pegaptanib uygulananların %87.5'inde ve sadece FDT uygulananların %50.5'inde görme keskinliğinin arttığı veya aynı kaldığı bulunmuştur. Üç ya da daha fazla sıra görme artışı; pegaptanib uygulananlarda %25 ve FDT uygulananlarda %2.2 iken kombine şekilde tedavi edilenlerde bu oran %60 olarak tespit edilmiştir.¹¹

Bizim serimizde ise %66.7 gözde görme keskinliği aynı kalırken ya da artarken, sadece %16.7 gözde üç sıra ya da daha fazla görme artışı olduğu görüldü. Kombine tedavi için bu oranlar, Guyer ve ark. serisine göre daha düşük olsa da aynı serideki sadece FDT uygulanan grup göz önüne alınınca sonuçların daha başarılı olduğu görülmektedir.

Ranibizumabın aylık intravitreal uygulandığı faz III MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular

AMD) ve ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) çalışmalarında görme keskinliği hastaların %90'nının üzerinde stabil olduğu tesbit edilmişken üç ya da daha fazla sıra görme artışı; MARINA çalışmasında %33.8 ve ANCHOR çalışmasında %40.3 olarak bildirilmiştir. Tek başına ranibizumabın subfoveal KNVM'ın tüm tiplerinde FDT ile kombine pegaptanibten daha etkili olduğu görülmekle birlikte her iki çalışmada da %4 civarında arteriyel tromboembolik olaylara rastlandığı rapor edilmiş olması tüm izoformlara etkili ilaçların ciddi sistemik yan etki risklerini akla getirmektedir.¹²

Çeşitli VEGF-A izoformları dokularda genişçe dağılırlar. Yaygın VEGF-A izoformlarının inhibisyonu yüksek non-spesifite gösterir. Pegaptanib, diğer iki anti-VEGF'den farklı olarak retinada ve başka yerlerde normal damar gelişiminde kritik bir izoform olan VEGF121'e önemli derecede bağlanmaz.¹³ Bocco ve ark. İTV olarak 1179 pegaptanib enjeksiyonu sonrası herhangi bir sistemik yan etki görülmediğini bildirmişlerdir.¹⁴ Bu nedenle sistemik vasküler hastalığı olanlarda anti VEGF tedavi planlanıyorsa pegaptanib özellikle tercih edilmelidir. Pegaptanibin ITV enjeksiyonundan sonra serum yarılanma ömrü 10 gün ve monoklonal antikor bevasizumabın ise 17-21 gündür.¹⁵ Uzamış serum yarı ömrü artmış sistemik riskler taşır.

Klinik ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki; İTV uygulanmış küçük dozlardaki bevasizumab kan dolaşımına geçerek sistemik yan etkilere yol açabilir. Shima ve arkadaşlarının 707 vakalık serisinde sistemik yan etki oranı %1.28 olarak bildirilmiştir. Bu seride bir vakada serebral enfarkt görülürken, iki vakada sistemik kan basıncında yükselme tesbit edilmiştir.¹⁶ Yine başka bir olgu sunumunda ITV tek doz bevasizumab sonrası akut retinal iskemik değişiklikler ve inme bildirilmiştir.¹⁷

Tüm izoformlara etkili anti-VEGF ilaçların sistemik yan etki potansiyellerinin olması, ranibizumabın o dönemde sosyal güvenlik kurumlarınca ödenmiyor olması nedeniyle hastaya getirdiği finansal sorunlar ve bevasizumabın intravitreal kullanımının endikasyon dışı olması nedeniyle hekime getireceği yasal sorumluluklar bizi bu kombine tedaviye yöneltmiştir.

SONUÇ

Bu sınırlı vaka serimizde FDT ile kombine ITV pegaptanib enjeksiyonu, subfoveal KNVM bulunan YBMD'lı olgularda görme kaybını azaltabilmektedir. Bu tedavi yeni geçirilmiş inme ve koroner arter hastalığı olanlarda finansal ya da medikolegal kaygılar nedeniyle tüm izoformlara etkili diğer anti-VEGF ilaçların uygulanamadığı olgularda iyi bir alternatif olabilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al.: Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-849.
2. Jager RD, Mieler WF, Miller JW.: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2008;358:2606-2617.
3. The Eye Diseases Prevalence Research Group.: Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:477-485.
4. Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al.: Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4473-4480.
5. Gryziewicz L.: Regulatory aspects of drug approval for macular degeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005;57:2092-2098.
6. Zhou B, Wang B.: Pegaptanib for the treatment of age related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2006;83:615-619.
7. Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, et al.: Photodynamic effects on choroidal neovascularisation and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:830-841.
8. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult no classic choroidal neovascularization-Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:541-560.
9. Chan WM, Lai TY, Tong JP et al.: Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for treatment of subfoveal choroidal neovascularization in agerelated macular degeneration. A Comparative study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:337-341.
10. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, et al.: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-2816.
11. Guyer DR, Fish G, Haller JA et al.: Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology*. 2003;110:979-986.
12. Emerson MV, Lauer AK.: Current and emerging therapies for the treatment of age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2008;2:377-388.
13. Ruckman J, Green LS, Beeson J, et al.: 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF165). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem*. 1998;273:20556-20567.
14. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E.: The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-1349.
15. Hudson PJ, Souriau C. Engineered antibodies. *Nat Med*. 2003;9:129-134.
16. Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, et al.: Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:372-376.
17. Huang ZL, Lin KH, Lee YC, et al.: Acute Vision Loss after Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin) Associated with Ocular Ischemic Syndrome. *Ophthalmologica*. 2010;224:86-89.