

Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisinde İntravitreal Bevacizumab

Intravitreal Bevacizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema

İbrahim KOÇAK¹, Hacı KOÇ², Ali AYDIN³, Hakan BAYBORA¹, Faruk KAYA¹

ÖZ

Amaç: Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) olgularında intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyon tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: DMÖ nedeniyle İVB tedavisi yapılan olguların dosyaları retrospektif olarak taranmış, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ve optik koherens tomografiyle elde edilen merkezi maküla kalınlığı (MMK) değişiklikleri istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: DMÖ nedeniyle takip edilen ve İVB enjeksiyonu yapılan yirmi dört hastanın 34 gözü çalışmaya alındı. İVB tedavisi sonrası ortalama takip süresi 14.3±5.2 ay olarak hesaplandı. Tedavi öncesi EDGK 0.99±0.59 logMar (snellen ile 0.1) seviyesinden 0.73±0.52 (snellen ile 0.2) seviyesine ulaştı (p=0.0018). MMK ise 505±142 µm seviyesinden 427±156 µm seviyesine geriledi (p=0.0016). Yedi gözde (%20) son kontrolde tedavi öncesine göre EDGK değişikliği olmadı. Sekiz gözde (%23) bir sıra veya daha fazla EDGK artışı oldu. Üç gözde (%8) bir sıra veya daha fazla EDGK azalması oldu. On dokuz gözde (%56) ≥%10 MMK azalması görüldü. Altı gözde (%18) ≥%10 MMK artışı görüldü. Retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, endoftalmi gibi intravitreal enjeksiyonlar sonrası görülebilen komplikasyonlar görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre İVB'in DMÖ tedavisinde etkin ve güvenli bir yöntem olduğu söylenebilir. Her geçen gün daha yaygın bir şekilde kullanılan bu tedavi yöntemi, laser fotokoagülasyon gibi klasik tedavi yöntemlere ek olarak veya alternatif olarak tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, maküla ödemi, bevacizumab.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab (IVB) injection in the treatment of diabetic macular edema (DME).

Materials and Methods: The charts of the cases who had İVB for DME were reviewed retrospectively, and the changes of best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) measured by using optical coherence tomography were analyzed statistically.

Results: Thirty-four eyes of 24 patients with DME who had İVB were included in the study. At the end of the mean follow-up time of 14.3±5.2 months, mean BCVA improved to 0.73±0.52 logMar (snellen: 0.2) from the baseline value of 0.99±0.59 logMar (snellen: 0.1) (p=0.0018). CMT decreased to 427±156 µm from the baseline value of 505±142 µm (p=0.0016). BCVA didn't change in seven eyes (20%). BCVA improved one or more lines in eight eyes (23%). In three eyes (8%), there was loss of one or more lines. There was ≥10% CMT decrease in 19 eyes (56%). CMT increased by ≥10% in six eyes (18%). There was no complication such as retinal detachment, vitreous hemorrhage, endophthalmitis which may occur after intravitreal injections.

Conclusion: It may be concluded that İVB is an effective and safe method in the treatment of DME based on our results. This method which has been gaining popularity by the time can be used as an adjunctive treatment to laser photocoagulation or as an alternative.

Key Words: Diabetic retinopathy, macular edema, bevacizumab.

- 1- M.D. Special Nisa Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
KOÇAK I., ibrahimkocak@msn.com
BAYBORA H., byretina@gmail.com
KAYA F., drfarukkaya@yahoo.com
- 2- M.D. Special Kent Hospital, Eye Clinic, Kutahya/TURKEY
KOC H., hacikoc@gmail.com
- 3- M.D. Associate Professor, Medipol University, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
AYDIN A., aliydin67@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 25.08.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 19.03.2015
Ret-Vit 2015;23:120-123

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., İbrahim KOÇAK
Special Nisa Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 212 486 25 15
E-mail: ibrahimkocak@msn.com

GİRİŞ

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) diyabetli hastalardaki görme kaybının en sık nedenlerindedir.¹ DMÖ'li hastaların yaklaşık %50'sinde iki yıl içinde iki sıradan fazla en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) azalması görülmektedir.² The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) çalışmasında DMÖ, maküla merkezine bir disk çapı mesafe içinde kalan alanda retinal kalınlaşma ve/veya sert eksüda varlığı olarak tanımlanmıştır. Lazer fotokoagülasyon fokal maküla ödemi tedavisinde nispeten iyi sonuçlar verse de, yaygın kan-retina bariyeri tahribatı nedeni ile oluşan diffüz maküla ödemi tedavisinde başarı oranı daha düşüktür.³⁻⁵ İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu (İVTA) ile erken dönemde olumlu sonuçlar alınsa da katarakt ve göz içi basıncı (GİB) yükselmesi gibi sıklıkla görülen yan etkileri nedeni ile tedavi seçenekleri arasında geri planda kalmaktadır.^{6,7} İntravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonlarını konu alan birçok araştırmada umut verici sonuçlar bildirilmiştir.⁸⁻¹² Bu nedenle DMÖ tedavisinde anti-VEGF enjeksiyonları giderek daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada kliniğimizde DMÖ tedavisi amacıyla intravitreal bevacizumab (İVB) uygulanan olgular retrospektif olarak analiz edilerek İVB enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Nisan 2009-Aralık 2013 tarihleri arasında DMÖ nedeniyle İVB uygulanan diffüz DMÖ olgularının bulguları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmaya alınma kriteri diffüz DMÖ varlığı olarak belirlenmiştir. Buna göre maküla merkezine bir optik disk mesafe içinde bulunan diffüz retinal kalınlaşma ve/veya sert eksüda varlığı, optik koherens tomografide (OKT) merkezi maküla kalınlığında (MMK) artış ve retinal kistlerin varlığı söz konusu olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışma dışında bırakılma kriterleri ise; maküla iskemisi, makülar epiretinal membran (ERM) ve vitreomakülar traksiyon (VMT) varlığı olarak belirlenmiştir. Tedavi uygulamaları Helsinki İnsan Hakları Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür. Hastalara tedavi öncesi, bilgilendirilmiş onam formu okutularak imzalatılmıştır. Çalışma için lokal etik kurul onayı alınmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasındaki kontrollerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ve göz içi basıncı (GİB) ölçülmüş, biyomikroskop ile ön ve arka segment muayenesi yapılmış, OKT (Cirrus, Zeiss, Almanya) ile DMÖ tetkik edilmiştir.

Tedavi Yöntemi: Enjeksiyonlardan önce topikal anestezi için beş dakika ara ile dört kez proparakain damla (Alcaine, Alcon, Belçika) ve pupillayı dilate

etmek için tropikamid %1 (Tropamid, Bilim İlaç, Türkiye) damla damlatıldı. Enjeksiyonlar ameliyathane ortamında, ameliyat örtüsü ile göz kapakları kirpikler içeride kalacak şekilde örtülüp, %5 povidonyot solüsyonu ile konjonktiva kesesi yıkandıktan sonra yapıldı. Psödo fak hastalarda limbusa 3.5 mm, fakik hastalarda 4 mm mesafeden 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab (Altuzan 100 mg flakon, Roche, İsviçre) vitreus boşluğuna injekte edildi. Uygulama sonrası bir hafta müddetle topikal antibiyotik ve steroid kullanıldı. Hastalar aylık kontrollerle takip edildi. DMÖ'de düzelme görüldüğü sürece aylık enjeksiyonlara devam edilmesi hastalara önerildi. Değişme görülmediği takdirde enjeksiyona devam edilmedi. Enjeksiyon yapılmadığı ay sonrasındaki kontrollerde DMÖ'de artış olursa tekrar enjeksiyon önerildi. OKT'de MMK'da \geq %10 artış ve EDGK'de bir sıradan fazla kayıp DMÖ'de artış olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analiz için Statplus programı (Analysoft, A.B.D.) kullanılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar; normal dağılım söz konusu ise eşleştirilmiş t testi ile, normal dağılım yoksa Wilcoxon eşleştirilmiş çiftler testi ile yapılmıştır. P değerleri hesaplanırken çift yönlü p değeri esas alınmıştır. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya DMÖ nedeni ile İVB yapılan 24 hastanın 34 gözü alındı. Sekiz erkek, 16 kadın hastanın yaş ortalaması (\pm SD) 63 ± 7 yıldır. Ortalama \pm SD takip süresi 14.3 ± 5.2 aydır. Tedavi öncesi ortalama \pm SD EDGK 0.99 ± 0.59 logMar (Snellen: 0.1), ortalama \pm SD MMK ise 505 ± 142 μ m seviyesindeydi. On iki gözde proliferatif, 22 gözde non-proliferatif diyabetik retinopati vardı. 21 gözde daha önceden argon lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştı. (15 gözde panretinal+makülar, 6 gözde makülar) 22 hasta fakik, 12 hasta psödo fakikti. Ortalama enjeksiyon sayısı 2.21 ± 1.07 idi. Takip süresi boyunca 11 göze (%32) bir, dokuz göze (%25) iki, 11 göze (%32) üç, iki göze (%6) dört, bir göze (%3) beş enjeksiyon yapılmıştı.

Yedi gözde (%20) son kontrolde tedavi öncesine göre EDGK değişikliği olmadı. Sekiz gözde (%23) bir sıra veya daha fazla EDGK artışı oldu. Üç gözde (%8) bir sıra veya daha fazla EDGK azalması oldu. On dokuz gözde (%56) \geq %10 MMK azalması görüldü. Altı gözde (%18) \geq %10 MMK artışı görüldü. EDGK ve MMK ile ilgili tedavi sonrası değişiklikler tablo'da gösterilmiştir.

Retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, endoftalmi gibi intravitreal enjeksiyonlar sonrası görülebilen komplikasyonlar görülmedi. Sekiz gözde takip süresi içinde katarakt operasyonu yapıldı.

Tablo: Tedavi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ve merkezi maküla kalınlığı (MMK) değışiklikleri.

Ortalama±S.D.	Tedavi öncesi	3. ay	Son kontrol (ort. 14.3 ± 5.2 ay)	P değeri*
EDGK (logMar)	0.99±0.59	0.72±0.51	0.73±0.52	0.0018
Snellen	0.1	0.2	0.2	
MMK (µ)	505±142	423±147	427±156	0.0016

*: Tedavi öncesi ve son kontrollerdeki ortalama EDGK VE MMK değeri için hesaplanan P değeri (Wilcoxon matched pairs testi).

TARTIŞMA

VEGF, tip A, B, C ve D olmak üzere dört grupta sınıflandırılmıştır. Oküler inflamatuvar patolojilerde Tip A VEGF önemli yer tutmaktadır. Tip A VEGF'nün altı ana izoformu vardır: 121, 145, 165, 183, 189, 206.13 VEGF-A 165, DMÖ patogeneğinde en önemli faktörlerden biridir.^{14,15} VEGF, endotel hücreleri, perisitler ve nöronal hücreler tarafından üretilir. Hipoksi, hiperglisemi, interlökin-6 ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 gibi sitokinler VEGF aktivasyonunu tetikler. VEGF artışı; anjiyogenez, inflamasyon, kemo-taksis ve damar geçirgenlik artışına neden olarak DMÖ'ne neden olur.^{16,17} VEGF'nün DMÖ gelişimindeki bu önemli rolü dikkate alındığında anti-VEGF ajanların DMÖ tedavisindeki önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Bevacizumab VEGF'nün bütün alt tiplerine bağlanan protein yapısında bir antikordur. Son yıllarda merkezi retina ven tıkanıklığı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, proliferatif diyabetik retinopati gibi nedenlerle oluşan maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar dikkat çekmektedir.¹⁸⁻²⁰

Özkiris²¹ 5.6 aylık ortalama takip süresi sonrasında İVB ile EDGK'nin 1.09±0.23 logMar seviyesinden 0.90±0.17 seviyesine ilerlediğini bildirmiştir. Khan²² İVB sonrası üçüncü ayda %96 oranında floressein sızıntısında kaybolma ve EDGK'de 0.726 logMar seviyesinden 0.452 seviyesine düzelme bildirmiştir. Kumar²³ laser fotokoagülasyona cevap vermeyen olgularla yaptığı çalışmada İVB sonrası üçüncü ayda MMK'da azalma ve EDGK'de düzelme olduğu sonucuna varmıştır. Arevalo²⁴ 24 aylık takip süresi sonrasında İVB tedavisi ile EDGK, OKT ve FFA bulgularında düzelme sağlandığını bildirmiştir. Bu çalışmada da elde edilen sonuçlara göre MMK ve EDGK'de istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme görülmüştür. Buna göre yukarıda belirtilen çalışmalar ile bu çalışmada elde edilen sonuçlar uyumluluk göstermektedir.

DMÖ tedavisinde kullanılan diğeri bir anti-VEGF ajan da ranibizumabdır. (Lucentis, Genentech, A.B.D.) Napumoceno yaptığı çalışmada hem bevacizumab hem de ranibizumab ile EDGK'de anlamlı düzelme olduğu ve MMK azalmasında iki ajan arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varmıştır.²⁵ Bevacizumab ve

ranibizumab gibi antikor yapısında anti-VEGF ajanlardan başka VEGF Trap-eye olarak tanımlanan aflibercept de (Eylea, Bayer, Almanya) DMÖ tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Da Vinci çalışmasında 24 aylık faz II sonuçlarına göre laserden sonra 10 harf kazanım oranı %32 iken, intravitreal aflibercept tedavisi ile bu oran %64 olarak bulunmuştur.²⁶

Bevacizumab, kullanımda olan en ekonomik anti-VEGF ajan olsa da sosyal güvenlik kurumlarının kapsam dışında tutması nedeni ile tedavi giderleri bir dezavantaj oluşturmaktadır. Nitekim Napumoceno'nun yaptığı prospektif çalışmada 48 haftalık takip süresince ortalama enjeksiyon sayısı 9.84 iken, bizim retrospektif çalışmamızda bu değer 2.21 olarak bulunmuştur.²⁵ Kanımızca bu farkın nedeni, enjeksiyon için endikasyon kriterleri oluştuğunda enjeksiyon önermemize rağmen hastaların maliyet nedeni ile tedaviden kaçınmasıdır. Kronik bir patolojinin tedavisinde defalarca aylık enjeksiyon uygulaması hastada hem ekonomik olarak, hem de psikolojik olarak bıkınlık oluşturmaktadır. Prospektif planlama olmadığı için enjeksiyon sayısının az olması bu çalışmamızın en zayıf yönüdür. Yine de düşük enjeksiyon sayısına rağmen tedavi etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması bu tedavi yöntemi açısından olumlu bir bulgudur.

Bu çalışmada muhtemelen düşük olgu sayısı nedeniyle retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, endoftalmi gibi intravitreal enjeksiyonlar sonrası görülebilen komplikasyonlar görülmedi. Olgu sayısı daha fazla olan prospektif çalışmalarla komplikasyonlar hakkında daha ayrıntılı veriler elde etmek mümkün olabilir. En sakınılan komplikasyonlardan birisi de endoftalmidir. Biz endoftalmiyi önlemek amacıyla İVB yapılacak hastalara aynı gün randevu verip, ameliyathanede aseptik koşullarda bevacizumabı enjektörlere çekip enjeksiyonu yine ameliyathane koşullarında yapmaktayız. Tek kullanımlık formda sunulan ranibizumab flakonları daha kolay kullanım sağlamaktadır, ancak maliyeti daha yüksektir. Bu çalışmada istatistiksel olarak döküman edemesek de klinik tecrübemizde İVB'in diyabetik membranlardaki fibrotik aktiviteyi artırdığını gözlemlemekteyiz. Bu nedenle vitreusa uzanan neovasküler membranı olan olgularda traksiyonel retina dekolmanı gelişebileceği düşüncesi ile kliniğimizde İVB uygulaması yapmamaktayız.

Sonuç olarak, İVB'in DMÖ tedavisinde etkin ve güvenli bir yöntem olduğu söylenebilir. Her geçen gün daha yaygın bir şekilde kullanılan bu tedavi yöntemi, lazer fotokoagülasyon gibi klasik tedavi yöntemlerinin yanında veya alternatif olarak tercih edilebilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32
- Meyer CH. Current treatment approaches in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2007;221:118-31.
- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
- Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986;93:938-50.
- Mc Donald HR, Schatz H. Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina* 1985;5:65-72.
- Thompson JT. Cataract formation and other complications of intravitreal triamcinolone for macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;141:629-37.
- Quiram PA, Gonzales CR, Schwartz SD. Severe steroid-induced glaucoma following intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2006;141:580-2.
- Uslu C, Gülkılık Gİ, Oba E, et al. Diffüz diyabetik makula ödeminde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu: erken dönem sonuçlar. *TOD Derg* 2010;40:145-50.
- Sağdıkm HM, Alpay A, Uğurbaş SC, ve ark. Dirençli diyabetik makula ödemi tedavisinde tek doz intravitreal triamsinolon ve bevacizumab'ın görme düzeyi ve komplikasyonlar açısından karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2012;17:210-4.
- Bandello F, Berchicci L, La Spina C, et al. Evidence for anti-VEGF treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmic Res* 2012;48:16-20.
- Ho AC, Scott IU, Kim SJ, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for diabetic macular edema: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2012;119:2179-88.
- Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:167-78.
- Romero-Aroca P. Current status in diabetic macular edema treatments. *World J Diabetes* 2013;4:165-9.
- Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2010;33:2484-5.
- Lang GE. Diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2012;227:21-9.
- Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signalling-in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:359-71.
- Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001;158:147-52.
- Thapa R, Poudyal G. Short term results of Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Nepal J Ophthalmol* 2013;5:63-68.
- Robert L, Avery MD, Dante J, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
- Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695-705.
- Ozkiris A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for primary treatment of diabetic macular edema. *Eye* 2009;23:616-20.
- Khan A, Amir AC, Zahid C. Intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema. *Pak J Ophthalmol* 2012;28:3-9.
- Kumar A, Sinah S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diffuse diabetic macular edema in an Indian population. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:451-5.
- Arevalo JF, Fromow G, Quiroz MH, et al. Pan-American collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from Pan-American Collaborative Retina Study group at 24 months. *Ophthalmology* 2009;116:1488-97.
- Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013;156:502-10.
- Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819-26.