

Diabetik Retinopati Tedavisinde İntravitreal Bevacizumab'ın Etkinliği

Burcu POLAT*, Figen BATIOĞLU**, Neslihan ASTAM***, Emin ÖZMERT**

ÖZET

Amaç: Laser ışık koagülasyonu ve/veya intravitreal triamsinolon asetata cevapsız diabetik makula ödemli (DMÖ) veya proliferatif diabetik retinopati (PDR) olgularda intravitreal Bevacizumab tedavisinin kısa dönem etkinliğini değerlendirmek.

Gereç-Yöntem: Diabetik retinopati nedeniyle Retina biriminde takip edilen ve 1.25 mg intravitreal Bevacizumab uygulanan 23 olgunun 30 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Gözlerin 17'sinde DMÖ (5'i proliferatif, 12'si nonproliferatif DR), 13'ünde ise PDR bulguları mevcuttu. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu PDR'li gözlerde kanama ve yeni damar oluşumlarının gerilemesi, makula ödemli gözlerde ise ödemin tedavisi amacıyla uygulandı. Tüm olgular logMAR görme keskinliği (GK), klinik bulgulara gerileme ve DMÖ'lü olgular ayrıca merkezi makula kalınlığı (MMK) açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Diabetik makula ödemi olan gözlerde tedavi öncesi, 3.ay ve son kontroldeki ortalama logMAR GK; 0.76 ± 0.29 , 0.82 ± 0.43 ve 0.77 ± 0.45 , MMK ise sırasıyla $533 \pm 117 \mu$, $433 \pm 120 \mu$ ve $436 \pm 170 \mu$ idi. Tedavi öncesi, 3.ay ve son kontrolde ortalama logMAR GK değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken ($p > 0.05$), ortalama MMK değerleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). Üçüncü ay ve son kontroldeki ortalama logMAR GK ile MMK değişimi birbiriyle uyumlu idi. Proliferatif retinopati bulguları olan gözlerde enjeksiyon sonrası yeni damar oluşumlarında gerileme ve kanamalarda azalma saptandı.

Sonuç: İntravitreal Bevacizumab tedavisi ile diabetik makula ödemli olgularda, kısa dönemde merkezi makula kalınlığındaki düzelmenin görme keskinliğine oranla daha belirgin olduğu, proliferatif lezyonlarda ise belirgin gerileme olduğu tespit edilmiştir. Ancak daha geniş hasta grupları ile uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler:

Diabetik makula ödemi, Bevacizumab, Proliferatif diabetik retinopati

Efficacy of Intravitreal Bevacizumab in the Treatment of Diabetic Retinopathy

SUMMARY

Aim: To evaluate the short-term efficacy of intravitreal bevacizumab injection for proliferative diabetic retinopathy and for refractory diabetic macular edema unresponsive to previous laser photocoagulation or intravitreal triamcinolone acetate.

Material and Method: Thirty eyes of twenty-three patients who underwent 1.25 mg intravitreal bevacizumab injection for diabetic retinopathy were evaluated retrospectively. Seventeen eyes had signs of diabetic macular edema (5 eyes with proliferative, 12 eyes with nonproliferative diabetic retinopathy) and thirteen eyes had signs of proliferative diabetic retinopathy (PDR). Intravitreal bevacizumab injection was performed for regression of hemorrhages and new vessel formation in eyes with PDR and for treatment of macular edema. All patients were evaluated with visual acuity, regression of clinical findings and central macular thickness in patients with diabetic macular edema.

Results: The mean logMAR visual acuity and central macular thickness before treatment, three months after and at the last visit were 0.76 ± 0.29 and $533 \pm 117 \mu$; 0.82 ± 0.43 and $433 \pm 120 \mu$; 0.77 ± 0.45 and $436 \pm 170 \mu$, respectively. There was no significant difference between the visual acuity before treatment and the visits at 3 and 6 months. ($p > 0.05$). On the other hand, statistically significant difference was found between the central macular thickness before treatment and the visits at 3 and 6 months ($p < 0.05$). The macular thickness changes correlated with the increase in visual acuity at 3 and 6 months. After injection in eyes with PDR, new vessels regressed, and hemorrhages decreased.

Conclusion: Intravitreal bevacizumab treatment improves the central macular thickness more than visual acuity in the short-term in cases with diabetic macular edema. The treatment resulted in marked regression of proliferative lesions. Further prospective studies and longer follow-up is indicated.

Key Words:

Diabetic macular edema, Bevacizumab, Proliferative diabetic retinopathy

Giriş

Diabetes mellitus, insulin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya dokular tarafından kullanılamaması sonucu oluşan bir multisistem hastalıktır. Diabetik retinopati (DR), diabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biri olup, günümüzde görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biridir.

Diabette en sık görme kaybı nedeni diabetik makülopatidir. Genel olarak 20 yıl ve üzerinde diabeti olan hastalarda makula ödemi %29 oranında görülmektedir.¹ Diabetik makula ödeminin (DMÖ) etyopatogenezinde prostoglandin, IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin artışı, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi damarsal geçirgenlik faktörlerinin artışı, endotelial sıkı bağlantı proteinlerinin kaybı ve kan-retina bariyerinde bozulma yer almaktadır. Diabetik makülopati herhangi bir evrede tabloya eşlik edebilmektedir.

ETDRS'ye göre klinik anlamlı makula ödemi olan gözlerde laser ışık koagülasyon görme kaybını %50 oranında azaltmaktadır.² Bununla beraber tedavi uygulanan gözlerin %12'sinde 3 yıllık takipte 15 ve daha fazla harf kaybı görülmüştür. Bazı olgularda diffüz diabetik makula ödeminin laser ışık koagülasyonuna dirençli olması sebebiyle alternatif tedavi seçeneklerine başvurulmaktadır.³

Günümüzde damar kökenli büyüme faktörlerinin (VEGF), özellikle VEGF 165 izoformunun diabetik retinopatide vitreus ve hü-mör aközde yükseldiği belirlenmiştir⁴ ve antianjiogenetik tedavi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Bevacizumab, insan monoklonal antikor olup VEGF-A'nın tüm izoformlarına etkilidir. Antianjiogenik etkisi nedeniyle koroid neovaskülarizasyonu olan yaşa bağlı makula dejeneresansı olgularında başarıyla uygulanmıştır.^{5,6} Diabetik retinopatide kullanım endikasyonları; makula ödemi, iris neovaskülarizasyonu, retina ve disk neovaskülarizasyonu, vitrektomi sonrası reprojeksiyon ve tekrar kanamadan korunmaktır.

Bu çalışmada laser ışık koagülasyonu ve/veya intravitreal triamsinolon asetatı cevapsız diabetik makula ödemli veya proliferatif diabetik retinopatili (PDR) olgularda intravitreal bevacizumab tedavisinin kısa dönem etkinliği değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimiz Retina biriminde diabetik retinopati nedeniyle takip edilen 23 olgunun 30 gözü çalışmaya alındı. Gözlerin 17'sinde laser ışık koagülasyonu ve/veya intravitreal triamsinolona cevapsız DMÖ (5'i proliferatif, 12'si nonproliferatif DR), 13'ünde ise PDR bulguları mevcuttu. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu PDR'li gözlerde kanama ve yeni damar oluşumlarının gerilemesi, makula ödemli gözlerde ise ödemin tedavisi amacıyla uygulandı. Geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü veya kontrolsüz hipertansiyonu olan ve proliferatif diabetik retinopatili olgulardan neovaskülarizasyonlara bağlı traksiyonel retina dekolmanı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Enjeksiyon, steril ameliyathane koşullarında topikal anestezi ile uygulandı. 1.25mg / 0.05ml bevacizumab (Altuzan) limbusun 3-3.5 mm gerisinden pars plana içine transkonjonktival olarak enjekte edildi. Enjeksiyon alt temporal kadrandan ve 30 gauge iğne ile yapıldı. Tüm hastalara 5 gün boyunca günde dört defa topikal anti-biotik verildi.

İntravitreal enjeksiyon öncesi tüm olgulardan imzalı onam alındı.

Tüm olgulara enjeksiyon öncesi, 1., 3. 6. ve sonrasında 3 ay

aralıklarla tam oftalmolojik muayene yapıldı, optik koherens tomografi ile merkezi makula kalınlığı ölçüldü. Gereken olgulara flöresein anjiyografi çekildi. Olguların tedavi öncesi, 3. ve 6 aydaki ortalama logMAR görme keskinliği ve merkezi makula kalınlığı değişimleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Proliferatif DR'li olgularda neovaskülarizasyonlardaki değişiklikler kaydedildi. Ortalama izlem süresi 6.44±3.1 aydı.

Çalışmanın istatistiksel analizinde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, posthoc testi ve paired t testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 23 olgunun 30 gözü dahil edildi. Olguların 13'ü kadın, 10'u erkek olup ortalama yaş 53.5±7.8 (36-68) idi. Olgulara ortalama 1.17 (1-3) enjeksiyon uygulandı. İzlem süresi sonunda diabetik makula ödemi olan gözlerde tedavi öncesi, 3.ay ve son kontroldeki ortalama logMAR GK ve MMK sırasıyla 0.76±0.29 ve 533±117µ; 0.82±0.43 ve 433±120µ; 0.77±0.45 ve 436±170µ idi.

Tedavi öncesi, 3.ay ve son kontrolde ortalama logMAR görme keskinliği değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Buna karşın tedavi öncesi ile 3.ay ve 6.ay ortalama MMK değerleri arasında anlamlı fark saptandı (p<0.05). Üçüncü ay ve son kontroldeki ortalama logMAR GK ile MMK değişimi birbiriyle uyumlu idi.

Proliferatif retinopati bulguları olan gözlerde enjeksiyon sonrası yeni damar oluşumlarında gerileme, fibröz dokuda artış ve kanamalarda azalma saptandı. Hiçbir olguda artan fibrozise karşın retinada çekinti izlenmedi. Enjeksiyona bağlı hiçbir olguda bir komplikasyon olmadı. Ortalama izlem süresi 6.44±3.1 aydı.

Tartışma

Bevacizumab, insan monoklonal antikor olup VEGF-A'nın tüm izoformlarına etkilidir. Yapılan preklinik çalışmalarda retinada internal limitan membranı geçmediği belirtilse de,⁷ güncel çalışmalarda 24 saat içinde retinayı tam olarak geçtiği saptanmıştır.⁸ 2004 yılında metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanımı için FDA onayı alınmıştır.

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla vitreus içinde damar kökenli büyüme faktörünün artmasına sebep olan yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diabetik retinopati ya da santral retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi gibi durumlarda ilacın etkinliği gösterilmiştir. Haritoglou ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada laser fotokoagülasyon, intravitreal triamsinolon ya da vitrektomiye dirençli 51 diabetik retinopati olgusunda intravitreal bevacizumab tedavisi ile görme keskinliğinde düzelmeye ve merkezi makula kalınlığında azalma sağlanmıştır.⁹

Proliferatif diabetik retinopatide bevacizumab kullanımına ilişkin olarak yapılan bir olgu sunumunda ise 1.25 mg'lık tek enjeksiyon ile bir ay içinde hızlı bir şekilde neovaskülarizasyonların gerilediği tespit edilmiştir.¹⁰ Jorge ve ark. tarafından yapılan prospektif, nonrandomize çalışmada laser tedavisine dirençli yeni damar oluşumları olan 15 diabetik hastada 1.5 mg tek doz intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu uygulanmıştır.¹¹ Sonuçta yeni damar oluşumlarında hızlı bir gerileme ve 3. ayda görme keskinliğinde artış saptanmıştır. Bununla beraber floresein anjiyografi bulguları ile ilaç etkisinin geçici olduğu görülmüştür.

Çalışmamız sonucunda intravitreal bevacizumab tedavisi ile diabetik makula ödemli olgularda, kısa dönemde merkezi makula kalınlığındaki düzelmenin görme keskinliğine oranla daha belirgin olduğu, proliferatif lezyonlarda ise belirgin gerileme olduğu tespit edilmiştir.

Bevacizumab (Avastin®, Genentech, San Francisco, CA) gibi anti-VEGF inhibitörleri ile yapılan çalışmalar farklı retina hastalıklarında kullanım ve uzun dönemde görme keskinliğinin daha doğru değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle daha geniş hasta grupları ile uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy, IV: diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmology* 1985;103:1796-806.
3. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98; 1594-602.
4. Qaum T, Xu Q, Jousen AM, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:2408-13.
5. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26:383-90.
6. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
7. Mordenti J, Thomsen K, Licko V, et al. Intraocular pharmacokinetics and safety of a humanized monoclonal antibody in rabbits after intravitreal administration of a solution or a PLGA microsphere formulation. *Toxicol Sci* 1999; 52:101- 6.
8. Shahar JS, Avry RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 2006;26:262-9.
9. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 999-1005.
10. Franzco TW, Fops CB. Rapid resolution of severe disc new vessels in proliferative diabetic retinopathy following a single intravitreal injection of bevacizumab (Avastin): a case report. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34: 802-5
11. Jorge R, Costa RA, Calucci D et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE STUDY). *Retina* 2006;26:1006-13

Kimlik

Geliş Tarihi: 26.11.20067

Kabul Tarihi: 28.12.2007

*Arş. Gör., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

*** Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

☞: Bu çalışma 41.Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde serbest bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Figen Batioğlu, Angora Evleri Sarmaşdolaş Sk. No: 30 Betsukent, Ankara

fbatioglu@gmail.com