

# Patolojik Miyopiye Bağlı Subfoveal Koroid Neovaskülarizasyonu Olgularında İntravitreal Bevacizumab Tedavisi

## Intravitreal Bevacizumab Therapy in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia

Serra ARF KARAÇORLU<sup>1</sup>, Fevzi ŞENTÜRK<sup>2</sup>, Hakan ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Murat KARAÇORLU<sup>3</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, patolojik miyopi sonucu gelişen subfoveal koroid neovaskülarizasyonlarında (KNV) intravitreal bevacizumab tedavi (İVB) uygulamasının sonuçlarını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** İntravitreal bevacizumab tedavi sonuçları değerlendirilirken olguların her kontrolde görme keskinliği ve sistemik oftalmolojik muayenesi yapıldı; renkli fundus fotoğrafları, fundus florescein anjiyografileri (FFA) ve optik koherens tomografileri (OKT) çekildi. Tedavi sonrası olguların altıncı hafta, üçüncü ve altıncı ay kontrolleri yapıldı. Tekrar tedavi endikasyonları görme keskinliğinde azalma ile birlikte FFA'da aktif sızıntı olması ve OKT'de subretinal sıvı tespit edilmesi şeklindeydi.

**Sonuçlar:** Patolojik miyopiye bağlı subfoveal KNV'si olan 8 olgunun 8 gözü değerlendirildi. Takip süreleri 6 ile 22 ay arasında değişmekteydi ve ortalama  $11 \pm 6$  aydı. İVB tedavisi sonrası son kontrol muayenelerinde hiç bir olguda KNV'de sızıntı görülmedi. Kontrollerde hiç bir olguda görme kaybı gözlenmedi. Son kontrol muayenesinde yedi gözde (%88) en az 1 sıra görme artışı, bunların dördünde ise (%50) en az iki sıra görme artışı saptandı. Başlangıç tedavisi (altı hafta ara ile üç doz 1.25 mg İVB) sonrası hiç bir olguda tekrar tedaviye ihtiyaç duyulmadı. İVB tedavisi sonrası herhangi bir sistemik ya da oküler yan etkiye rastlanmadı.

**Tartışma:** Patolojik miyopiye bağlı olarak gelişen subfoveal yerleşimli KNV olgularında İVB tedavi uygulaması ile görme keskinliği artmış veya korunmuş ve KNV'de gerileme kaydedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** patolojik miyopi, subfoveal koroid neovaskülarizasyonu, intravitreal bevacizumab tedavisi.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the results of intravitreal bevacizumab (IVB) therapy in patients with subfoveal choroidal neovascularization (CNV) due to pathologic myopia.

**Materials and Methods:** Visual acuity testing, systemic ophthalmologic examination, color photographs, fluorescein angiography (FFA), and optical coherence tomography (OCT) were used to evaluate the results of IVB therapy. Follow-up examinations were scheduled at 6 weeks, and at 3 and 6 months. Indications for retreatment were active leaking CNV shown by FFA and the presence of subretinal fluid by OCT in combination visual disturbance.

**Results:** Eight eyes of 8 patients with subfoveal CNV due to pathologic myopia were examined. Follow up ranged from 6 to 22 months with a mean of  $11 \pm 6$  months. At the last follow up all patients showed no leakage from CNV. No deterioration in visual acuity was observed in any case during follow-up. At the last follow-up examination, 7 eyes (88%) had gained at least 1 line of vision, 4 eyes of which had gained at least 2 lines of vision. Retreatments were not required in any patient after the initial treatment (6 weeks apart 3 times 1.25 mg IVB injection). IVB therapy did not cause any systemic or ocular complications.

**Conclusion:** Treatment of CNV related to pathologic myopia with IVB therapy achieves cessation of fluorescein leakage from CNV and stabilizes or improves visual acuity.

**Key Words:** pathologic myopia, subfoveal choroidal neovascularization, intravitreal bevacizumab therapy.

Ret-Vit 2008;16:29-32

Geliş Tarihi : 24/01/2008

Kabul Tarihi : 08/02/2008

Received : January 24, 2008

Accepted : February 08, 2008

1- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Doç. Dr.  
2- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Uz. Dr.  
3- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Prof. Dr.

1- M.D. Associate Professor, İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY  
KARAÇORLU S.A., retina@pobox.com  
2- M.D., İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY  
ŞENTÜRK F., retina@pobox.com  
ÖZDEMİR H., retina@pobox.com  
3- M.D. Professor, İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY  
KARAÇORLU M., retina@pobox.com  
**Correspondence:** M.D. Professor, Murat KARAÇORLU  
İstanbul Retina Institute, Inc. UNIMED CENTER, Hakkı Yeten Cad. No:8/7 Sisli  
İstanbul/TURKEY

## GİRİŞ

Patolojik miyopi göz küresinin ilerleyici ve aşırı şekilde ön arka çapının uzaması sonucu sklera, koroid, Bruch membranı, retina pigment epiteli (RPE) ve nöral retinada dejeneratif değişikliklerin görülmesi ile karakterize bir durumdur. Bu aşırı uzama sonucunda fundus muayenesinde arka stafilom gibi patolojik değişiklikler oluşur. Oluşan diğer patolojik değişiklikler; koroid ve RPE'nin coğrafik atrofisi, Bruch membranında lake çatlakları, subretinal kanama ve koroid neovaskülarizasyonudur (KNV). Bunlar arasında görmeyi en fazla etkileyen KNV'dir. Klinik ve histopatolojik çalışmalarda yüksek miyop olan gözlerin %4 ile %11'inde KNV görülebileceği bildirilmiştir.<sup>1</sup> KNV en çok subfoveal yerleşim göstermektedir ve merkezi görmenin korunması için KNV'nin tedavi edilmesi gerekmektedir.

"Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP)" çalışmasında fotodinamik tedavi ile subfoveal yerleşimli KNV'nin tedavisinin yapılabileceği ve görmenin korunabileceği ile ilgili sonuçlar bildirilmiştir.<sup>2</sup> Son yıllarda intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEBF) enjeksiyonu da KNV tedavisinde kullanılan başka bir tedavi seçeneği olmuştur.<sup>3-5</sup> Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Fransisco, CA) vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEBF) tüm izoformlarını engelleyen ve kolorektal kanser tedavisinde kullanılan monoklonal antikör özelliğinde bir ilaçtır. İntravitreal bevacizumab (İVB) uygulamasının yüksek miyopiye bağlı subfoveal KNV tedavisinde etkili olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur.<sup>6-8</sup>

Bu çalışmanın amacı patolojik miyopi sonucu gelişen subfoveal KNV'si olan olgularda İVB tedavi uygulamasının sonuçlarını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Patolojik miyopiye bağlı olarak gelişen subfoveal KNV nedeniyle İVB uygulanan ve en az 6 ay süre ile takip edilen 8 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. -6.00 dioptri ve üzerindeki miyopik refraksiyon kusuru tespit edilen, patolojik miyopi ile uyumlu retina değişiklikleri olan ve foveal avasküler zonu da içine alacak şekilde subfoveal KNV bulunan olgular çalışma kapsamına alındı. Katarakt cerrahisi dışında daha önce oküler cerrahi

geçirmiş, yoğun lens kesafeti, glokom ya da başka bir retina patolojisi izlenen olgular değerlendirilmedi. Olguların sistemik göz muayenelerinin yanı sıra standart fundus kamera ile renkli fundus fotoğrafları, Heidelberg tarayıcı laser oftalmoskop (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile floresein anjiyografileri (FFA) çekildi. Optik koherens tomografi (OKT) çekimlerinde Zeiss OKT 3 (OKT Model 3000, Carl Zeiss Ophthalmic System Inc., Humphrey Division, Dublin, CA, USA) kullanıldı. OKT çekimleri "macular thickness map" programı ve 6 mm'lik fovea merkezli 6 adet radyal kesit ile yapıldı.

Literatürdeki benzer çalışmalarda tanımlandığı gibi olgulara başlangıçta altı hafta ara ile üç kez İVB enjeksiyonu yapıldı.<sup>3,5,8</sup> Bu uygulama ile KNV'nin gerilemesi sağlandı ve tekrar etme riski en aza indirilmeye çalışıldı. Üç doz İVB enjeksiyonu sonrası yapılan kontrollerde klinik muayenede veya OKT incelemesinde subretinal sıvısı devam edenler, FFA'da aktif sızıntısı olanlar ya da görme azalması olup geç faz FFA'da sızıntı tespit edilenlere tekrar tedavi uygulandı.

İVB enjeksiyonu topikal anestezi ile yapıldı. Tedavi uygulanacak göze %0.5 proparakain hidroklorid (Alcaine Alcon, Couvreur) damlatıldıktan sonra steril 27 gauge iğne ile 1.25 mg bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Fransisco, CA) limbusun 4 mm gerisinden enjekte edildi. Uygulama sonrası indirekt oftalmoskop ile ilacın vitreustaki yayılımı ve optik sinir perfüzyonu kontrol edildi.

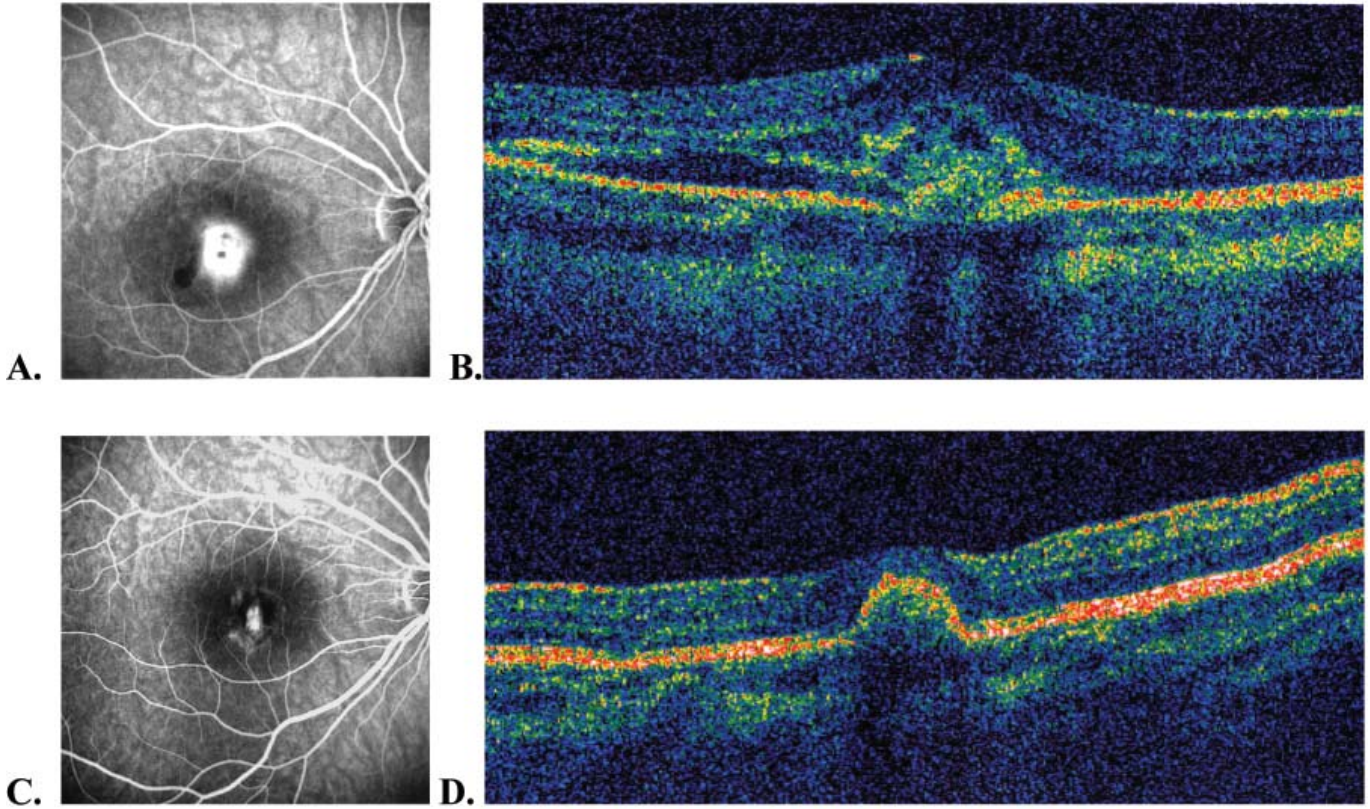
Tedavi sonrası 3 gün süre ile sistemik ve bir hafta süre ile topikal antibiyotik tedavisi uygulandı. Olgular her enjeksiyon sonrası birinci gün ve birinci haftada kontrol muayenelerine çağrıldı. Olguların altıncı hafta, üç ve altıncı ay kontrollerinde ETDRS eşeli ile tashihli görme keskinlikleri değerlendirildi, aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümleri yapıldı ve OKT ile fovea kalınlık ölçümleri tekrarlandı.

## BULGULAR

Patolojik miyopiye bağlı subfoveal KNV bulunan 8 olgunun 8 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların 5'i bayan 3'ü erkekti. Olguların yaşları 21 ile 62 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $46 \pm 17$  yıldır. Olgulardaki refraksiyon kusuru -7.00 dioptri ile -20.00

**Tablo:** Olgularımızın özellikleri ve tedavi sonuçları.

Olgu no	Yaş	Cinsiyet	Refraksiyon	Takip (ay)	İlk görme	Son görme	Son FFA'da sızıntı
1	56	K	-15.00	10	2 mps (0.5/10)	1/10	YOK
2	67	K	-8.00	6	2/10	3/10	YOK
3	21	K	-8.00	10	4/10	10/10	YOK
4	36	K	-7.00	22	5/10	10/10	YOK
5	58	K	-13.00	20	3/10	6/10	YOK
6	43	E	-7.00	6	3/10	8/10	YOK
7	27	E	-20.00	12	1/10	2/10	YOK
8	62	E	-8.00	6	1/10	1/10	YOK



**Resim:** Üç numaralı olguya ait intravitreal bevacizumab tedavisi öncesi; (A) FFA ve (B) OKT görüntüsü ve tedavi sonrası 6. aydaki (C) FFA ve (D) OKT görüntüsü gösterilmektedir.

dioptri arasında değişmekte olup ortalama refraksiyon kusuru  $-11.00 \pm 4.00$  dioptriydi. Tüm olgularda subfoveal yerleşimli klasik KNV bulunmaktaydı. Olguların ilk görme keskinliği 2 metreden parmak sayma (mps) ile 5/10 arasında değişmekteydi. Çalışma kapsamındaki olguların takip süreleri 6 ay ile 22 ay arasında değişmekte olup, ortalama takip süresi  $11 \pm 6$  aydı. Altı aylık takip süresince olgulara 3 kez İBV injeksiyonu yapıldı. Takip süresi altı aydan uzun olan beş olguda (10-22 ay arası) takiplerde KNV'de sızıntı saptanmadı ve OKT'de subretinal sıvının tüm olgularda azaldığı veya kaybolduğu gözlemlendi. Hiç bir olguda takip süresince sistemik veya oküler yan etki gözlenmedi. Takip süresince hiç bir olguda görme keskinliğinde azalma izlenmedi. Altıncı haftada görme keskinliği 3 (%38) olguda aynı kalırken, bir olguda (%13) 1 sıra, bir olguda (%13) 3 sıra, bir olguda (%13) 4 sıra, iki olguda (%26) 5 sıra artış oldu. Üçüncü ayda görme keskinliği altıncı haftaya göre beş olguda (%63) korunurken başlangıç görmesi korunan iki olguda (%26) 1 sıra artış saptandı. Görme keskinliğinde artış olan bir olguda da (%13) 1 sıra daha artış gözlemlendi. Altıncı ayda ise olgularda üçüncü ayda tespit edilen görme keskinliği sonuçları korundu, değişiklik gözlenmedi. Altıncı ayda 8 olgunun 7'sinde (%88) görme keskinliğinde 1 sıra ve daha fazla artış vardı, 4 olguda (%50) ise 2 sıra ve üstü görme keskinliğinde artış saptandı (Tablo).

Santral retina kalınlığı başlangıçta  $370 \pm 60 \mu$  iken altıncı haftada  $290 \pm 54 \mu$ , üçüncü ayda  $277 \pm 34 \mu$ , altıncı ayda  $255 \pm 55 \mu$  olarak ölçüldü. Resim'de 3 numaralı ol-

guya ait başlangıç ve tedaviden 6 ay sonraki FFA ve OKT görüntüleri gösterilmektedir.

## TARTIŞMA

Patolojik miyopiye bağlı gelişen KNV'lerde kendini sınırlayan lezyonlar olmasına rağmen uzun süreli takiplerde RPE atrofisine bağlı olarak görme keskinliği sonuçları kötüdür.<sup>9</sup> Patolojik miyopiye bağlı görülen subfoveal KNV'nin tedavi edilmesi gerekmektedir. Lazer fotokoagülasyon tedavisi KNV tedavisinde bir seçenektir ancak retinada tam kat yanık sonucu geri dönüşümsüz skotoma neden olduğu için subfoveal lezyonların tedavisinde kullanılamamaktadır.<sup>9</sup> KNV'nin cerrahi tekniklerle çıkarılması ise RPE kayıplarına neden olmakta ve bu da yetersiz fonksiyonel sonuçlara yol açmaktadır.<sup>10</sup> Fotodinamik tedavi patolojik miyopi sonucu gelişen KNV'lerde etkinliği ispatlanmış bir tedavi yaklaşımıdır.<sup>2,11</sup> VIP çalışma grubu 2001 yılında patolojik miyopiye bağlı olarak gelişen subfoveal KNV olgularında fotodinamik tedavinin 1 yıllık sonuçlarını yayınlamıştır. Bu çalışmada fotodinamik tedavi uygulanan 81 olgu ile plasebo uygulanan 39 olgu karşılaştırılmış ve 12 aylık takip sonuçlarında, 3. ayda tedavi uygulanan grupta %2 olguda görme keskinliğinde 3 sıra ve üstü artış, 12. ayda ise %5 olguda 3 sıra görme keskinliği artışı bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Son yıllarda anti-VEBF ajanlar KNV tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Fransisco, CA) VEBF'nün tüm izoformlarını en-

gelleleyen ve kolorektal kanser tedavisinde kullanılan monoklonal antikor özelliğinde bir ilaçtır.<sup>3</sup> İntravenöz bevacizumab tedavisinin patolojik miyopiye bağlı gelişen KNV tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>12</sup> Özellikle ileri yaş, kardiyovasküler hastalık, kanser gibi risk faktörleri içeren olgularda sistemik yoldan bevacizumab uygulaması hipertansiyon ve tromboembolik olayların görülmesi riskini arttırmaktadır.<sup>12</sup> Bevacizumab'ın sistemik yoldan değil de çok daha düşük dozda intravitreal verilmesi potansiyel sistemik yan etkilerden kaçınmaya yardımcı olabilir. İVB ilk kez yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda Rosenfelt ve arkadaşları tarafından uygulanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>5</sup> Yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada bir çok merkezde 7000'den fazla İVB uygulaması sonucunda bevacizumabın kısa dönemde ilaca bağlı sistemik veya oküler yan etkisinin olmadığı bildirilmektedir.<sup>13</sup> İVB'nin güvenilir, etkili bir ilaç olması ve diğer tedavi seçeneklerine göre daha ucuz olması hızla yaygın biçimde kullanılmasına neden olmuştur.

Patolojik miyopiye bağlı gelişen KNV tedavisinde İVB uygulaması ile Yamamoto ve arkadaşları 153 günlük takip süresinde 11 gözün 8'inde (%72.7) 20/50 ve daha iyi görme keskinliği sonucu bildirmektedir.<sup>6</sup> Sakaguchi ve arkadaşları ise miyopik KNV'si olan 8 olguya İVB tedavisi sonucunda 3 ile 7 aylık takip süresinde %75 olguda 2 sıra ve daha fazla görme artışı bildirmektedirler. Ancak standart tedavi protokolünün oluşmaması nedeniyle 5 göze bir kez, 2 göze ise iki kez injeksiyon uygulamışlardır.<sup>7</sup> Chan ve ark. çalışmasında ise miyopik KNV'si olan 22 olguya İVB injeksiyonu sonrası 15'inde (%68.2) 2 sıra veya daha fazla görme artışı, ortalama görme artışı ise 2.6 sıra şeklinde bildirmektedirler.<sup>8</sup> Bizim çalışmamızda 6. ayda 8 olgunun 7'sinde (%88) görme keskinliğinde 1 sıra ve daha fazla artış vardı, 4 olguda (%50) ise 2 sıra ve üstü görme keskinliğinde artış saptandı. Çalışmamızda diğer çalışmalardaki gibi 0.05 ml'de 1.25 mg şeklinde tedavi uygulandı. Uygulanan bevacizumab dozu daha önceki çalışmalarla dozu belirlenmiş olan 0.5 mg ranizumab ile kabaca eşit miktarda protein molekülüne denk geldiği düşünülmektedir.<sup>14</sup>

Çalışmamızın sonuçları miyopik subfoveal KNV olgularında İVB injeksiyonunun güncel tedavi yaklaşımlarına önemli bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Takip süresince herhangi bir komplikasyon gelişmemesi, tedavi ile görme keskinliğinde korunma ve bazı olgularda artış sağlanması üstünde durulması gereken noktalar. Ancak literatürde henüz herkes tarafından kabul edilen standart bir tedavi protokolü oluşmamıştır. Bizim teda-

vi uygulamamız KNV'in tüm olgularda gerilemesi, nüks görülmemesi gibi nedenlerle uygun olarak değerlendirilebilir. Ayrıca çalışmamızdaki olgu sayısının az oluşu ve takip süresinin nispeten kısıtlı oluşu diğer eksik noktalarımızdır. Gerek literatürdeki diğer çalışmalarda ve gerekse de serimizde elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında patolojik miyopi nedeniyle subfoveal KNV gelişen olgulardaki İVB tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için daha çok sayıda olguların kontrollü ve uzun süreli sonuçlarının görülmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Curtin BJ, Karlin DB.: Axial length measurement and fundus changes of the myopic eyes. *Am J Ophthalmol.* 1971;71:42-53.
2. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin.: One-year results of a randomized clinical trial-VIP Report no 1. 2001;108:841-852.
3. Rosenfeld PJ, Moshfegni AA, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Laser Imaging.* 2005;36:331-335.
4. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al.: Pegaptanib for neovascular age related macular degeneration. *N Eng J Med.* 2004;351:2805-2816.
5. Rosenfeld PJ.: Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis ? *Am J Ophthalmol.* 2006;142:141-143.
6. Yamamoto I, Rogers AH, Reichel E, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:157-160.
7. Sakaguchi H, Ikuno Y, Gomi F, et al.: Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularization associated with pathologic myopia. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:161-165.
8. Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2007;114:2190-2196.
9. Ruiz Moreno JM, Montero JA.: Visual acuity results after argon green laser photocoagulation of juxtafoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes: long term results. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12:117-122.
10. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, et al.: Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology.* 1994;101:1384-1396.
11. Karacorlu S, Özdemir H, Karacorlu M.: Patolojik miyopiye bağlı subfoveal koroid neovaskülarizasyonu olgularında fotodinamik tedavi. *T Off Gaz.* 2002;32:769-774.
12. Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, et al.: Bevacizumab suppresses choroidal neovascularization caused by pathologic by pathologic myopia. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1368-1370.
13. 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.
14. 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.