

Unilateral Akut Non-Arteritik İskemik Optik Nöropatide İntravitreal Aflibersept Tedavisi

Intravitreal Aflibercept Treatment in Acute Unilateral Non-Arteritic Optic Neuropathy

Oya DÖNMEZ¹, Gamze KOCAOĞLU¹, Aylin YAMAN², Meltem SÖYLEV BAJIN³, A. Osman SAATCI³

ÖZ

Non-arteritik iskemik optik nöropati tek gözde ağrısız ani görme kaybı ile karakterize ileri yaşta en sık görülen optik nöropatidir. Halen altın standart olarak kabul edilmiş etkin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Kliniğimize sağ gözde 4 gündür görme keskinliğinde azalma şikayeti ile başvuran ve akut non-arteritik iskemik optik nöropati tanısı konan 58 yaşındaki erkek hastaya bir kez intravitreal 2 mg aflibersept tedavisi uygulanmıştır. Bu olgu sunumunun amacı intravitreal aflibersept tedavisi uygulanan olgu bağlamında akut non-arteritik iskemik optik nöropati tedavisinde intravitreal anti-VEGF uygulamasını tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Aflibersept, intravitreal enjeksiyon, iskemik optik nöropati.

ABSTRACT

Acute non-arteritic ischemic optic neuropathy is the most common optic neuropathy in the elderly population and characterised by unilateral painless sudden visual loss. Currently, there is not a well-established treatment modality. A 58-year-old man with sudden painless visual loss in his right eye of four days' duration was diagnosed to have acute non-arteritic ischemic optic neuropathy. 2 mg intravitreal aflibercept injection was given once. The aim of this case report is to present the intravitreal aflibercept injection in unilateral non-arteritic ischemic optic neuropathy and discuss the place of intravitreal anti-VEGFs.

Key Words: Aflibercept, intravitreal injection, ischemic optic neuropathy.

GİRİŞ

Akut non arteritik iskemik optik nöropati (ANAİON) ileri yaşta en sık görülen optik nöropatidir.¹ Genellikle ani ağrısız görme kaybı şikayeti ile başvuran 50 yaş üstü bireylerde görülür.² Multifaktöriyel bir hastalık olup arteriyel hipertansiyon, noktürnal arteriyel hipotansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olay ve arterioskleroz etiolojisinde yer alır.³ Küçük optik disk ve diskte çukurlaşma olmayan gözler ANAİON geliştirmeye daha yatkındır.⁴

Günümüzde ANAİON tedavisinde kabul edilmiş altın standart bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavide antikoagülan ilaçlar, antiplatelet ilaçlar, difenilhidantoin, hiperbarik oksijen, levodopa ve optik sinir kılıf fenestrasyonu denenmiş ancak hiçbirinde etkinlik gösterilememiştir.^{5,6}

Öte yandan, NAİON'nin akut döneminde anti-enflamatuar ve antiödem tedavi ile optik sinir başı ödeminde belirgin azalma sağlanarak diskteki sıkışma kısmen düzelir ve mikrovasküler dolaşım kolaylaşabilir.⁷ Sistemik veya intravitreal steroidler ile anti-VEGF'ler bu temel yaklaşımla ANAİON tedavisinde kullanılmıştır.⁷⁻¹²

Bu olgu sunumunun amacı aflibersept tedavisi uygulanan bir olgu bağlamında akut non-arteritik iskemik optik nöropatide anti-VEGF'lerin olası yararını tartışmaktır.

- 1- M.D. Asistant, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY
DONMEZ O., donmezoya@hotmail.com
KOCAOĞLU G., gamzekocaoglu06@msn.com
- 2- M.D. Associate Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY
YAMAN A., aylinyaman@gmail.com
- 3- M.D. Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY
SOYLEV BAJIN M., meltem.soylev@deu.edu.tr
SAATCI A.O., osman.saatici@deu.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 16.06.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 22.07.2014
Ret-Vit 2014;22:221-225

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Professor,
Ali Osman SAATCI
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Izmir/TURKEY

Phone: +90 232 412 30 56
E-Mail: osman.saatici@deu.edu.tr

OLGU SUNUMU

Elli sekiz yaşında erkek hasta son 4 gündür sağ gözde görme keskinliğinde ani azalma ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinden arteriyel hipertansiyonu olduğu öğrenildi.

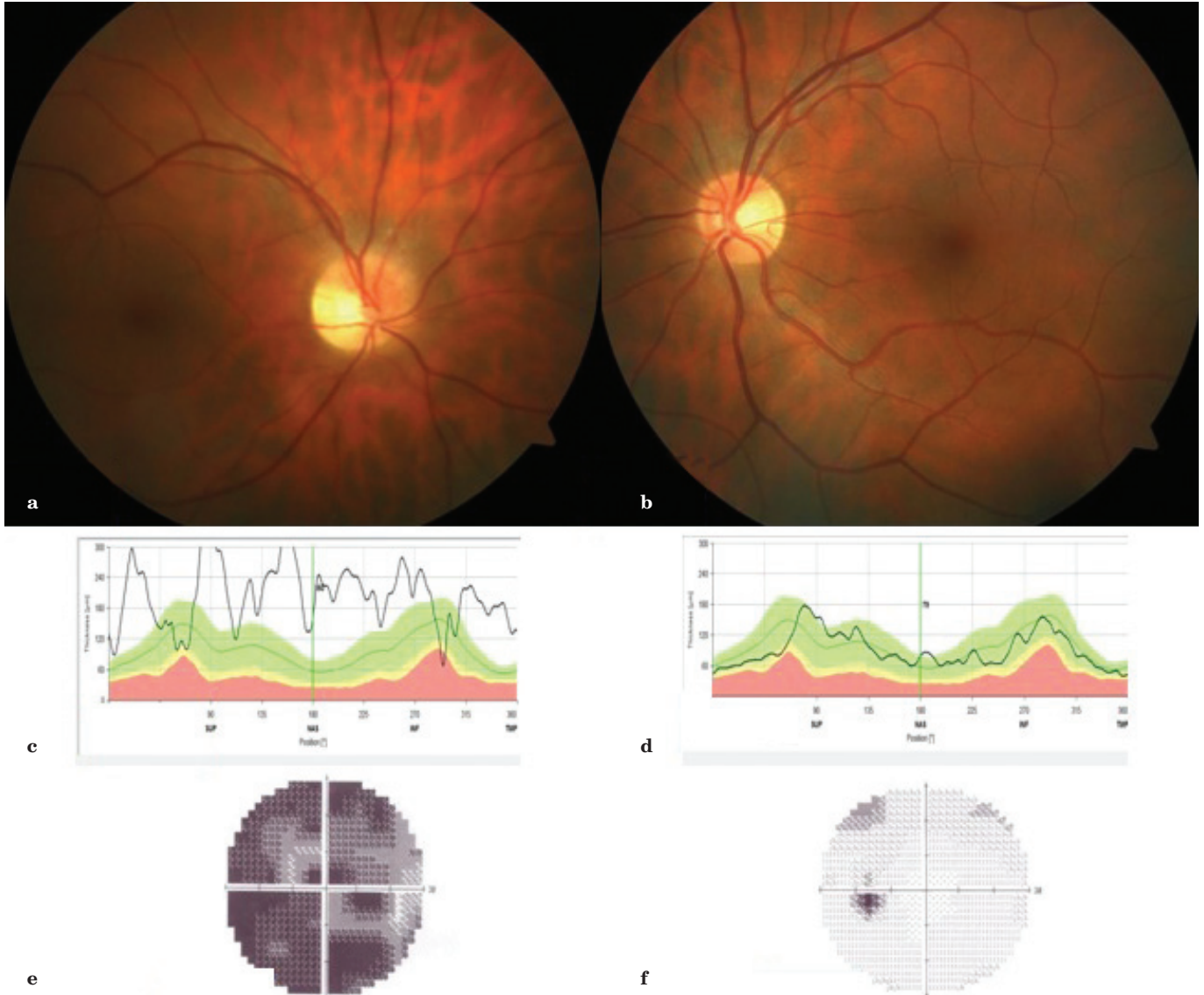
Yapılan oftalmolojik muayenede görme keskinliği sağda 3 metreden parmak sayma düzeyinde olup, sol gözde 10/10'du. Rölatif afferent pupilla defekti saptanmadı. Sağ gözde renkli görme İshihara plakları ile 0/21, sol gözde 21/21 düzeyindeydi.

Biyomikroskopik muayenede ön segment bulguları doğal olup göziçi basıncı normal sınırdıydı. Fundoskopik muayenede sağ gözde optik disk kısmen soluk ve sınırları silik ve maküla doğal iken solda optik disk ve maküla doğaldı (Resim 1a,b). HRA-2 spectralis optik koherans tomografi ile yapılan retina sinir lifi analizleri ve maküla bulguları Resim 1c ve 1d'de izlenmektedir.

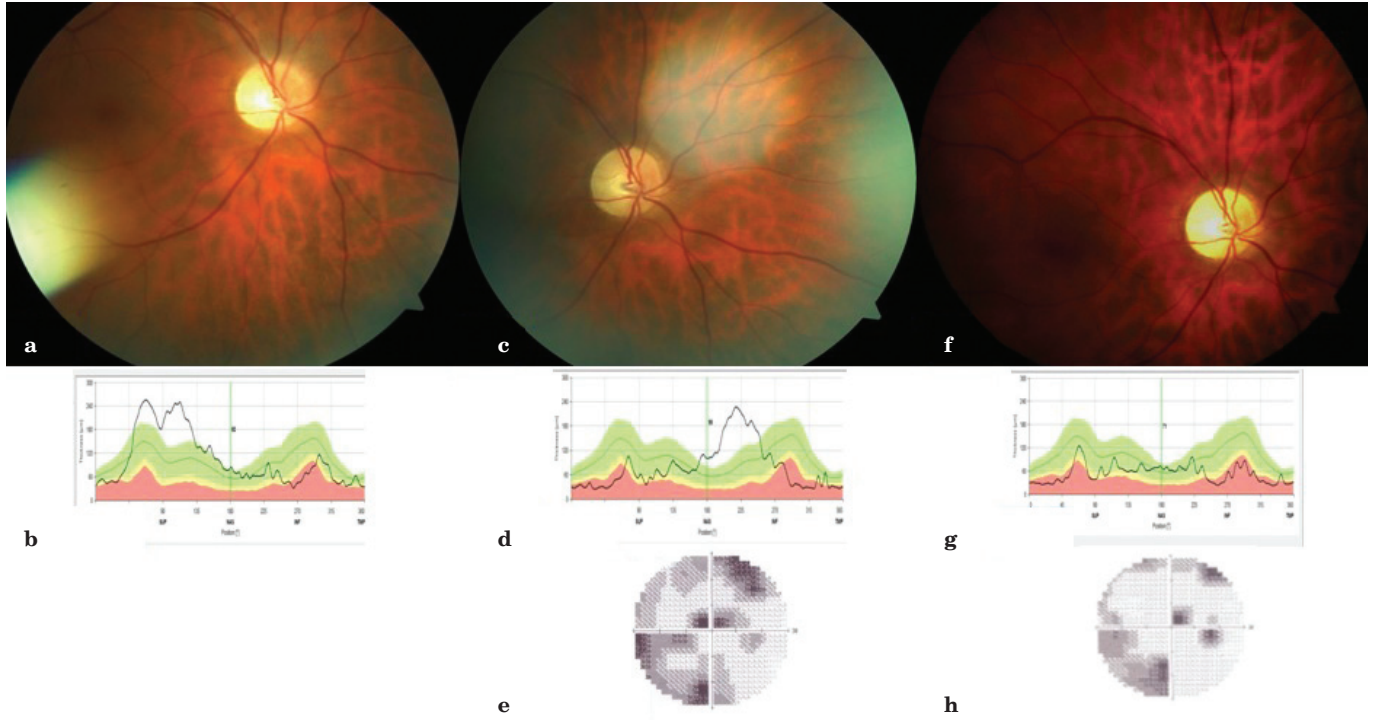
Görme alanında sağda konsantrik daralma varken sol görme alanı normaldi (Resim 1e,f). Eritrosit sedimentasyon hızı 10 mm/saat ve C-reaktif protein değeri 2.2 mg/L olarak saptandı.

Hastada sağ akut non-arteritik iskemik optik nöropati düşünüldü. Hasta ile doğal seyir ve tedavi seçenekleri tartışılarak semptomların başlamasını takiben 5. günde sağ göze intravitreal 2 mg aflibersept (Eylea®, Bayer, Berlin, Almanya) uygulandı. İntravitreal enjeksiyona bağlı bir komplikasyon gözlenmedi.

İntravitreal aflibersept tedavisi sonrasında görme keskinliği 1. haftada 3 metreden parmak sayma, 6. haftada 1/10 ve 9. haftada 2/10 olarak ölçüldü. Renkli görme düzeyleri İshihara plakları ile 1. haftada 0/21 iken 6. ve 9. haftada 2/21 olarak saptandı. Hastanın bu haftalardaki renkli fundus resmi, retina sinir lifi analizi ve görme alan bulguları resim 2a-g ve h'de görülmektedir.



Resim 1a-f: Renkli resim, sağ göz, disk sınırlarında silinme ve solukluk (a). Sinir lifi analizi, sağ göz, belirgin sinir lifi kalınlığında artma (b). Sağ gözdeki görme alanı defekti (c). renkli resim, sol göz, çukur/disk oranı 0.1 (d). Sinir lifi analizi, sol göz, normal sınırlarda (e). Sol gözde normal görme alanı (f).



Resim 2a-h: Renkli resim, sağ göz, postenjeksiyon 1. hafta (a). Sinir lifi analizi, sağ göz, postenjeksiyon 1. Hafta (b). Renkli resim, sağ göz, postenjeksiyon 6. hafta (c). Sinir lifi analizi, sağ göz, postenjeksiyon 6. Hafta (d). Görme alanı, sağ göz, postenjeksiyon 6. Hafta (e). Renkli resim, sağ göz, postenjeksiyon 9. hafta (f). Sinir lifi analizi, sağ göz, postenjeksiyon 9. Hafta (g). Görme alanı, sağ göz, postenjeksiyon 9. Hafta (h).

TARTIŞMA

Akut non-arteritik iskemik optik nöropatinin (ANAİON) patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte posterior kısa silier arter perfüzyonunda azalma ve optik sinir başı dolaşımının bozulmasıyla ortaya çıkan iskemik rol oynadığı düşünülmektedir.¹³ Flöresein anjiyografik çalışmalarda kısa posterior silier arterlerin paraoptik dallarındaki dolma yetersizlikleri ortaya konulmuştur.¹⁴

Günümüzde ANAİON tedavisinde kabul görmüş altın standart kabul edilen bir tedavi yöntemi yoktur. İskemik optik nöropati dekompresyon çalışmasında⁶ 6 aylık tedavisiz takip süresinde %43 hastanın görme keskinliğinde artış olduğu, %45 hastanın görme keskinliğinin değişmediği ve %12 hastanın ise görme keskinliğinde kötüleşme olduğu saptanmıştır. Görme kazanımını daha da iyileştirmek için birçok tedavi yöntemi denenmiştir.⁵⁻¹² 2008 yılında Hayreh ve Zimmerman⁸ yaptıkları nonrandomize kontrollü bir çalışmada ANAİON'nin erken döneminde oral 80 mg prednizolon tedavisinin görme keskinliği ve perimetri üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Steroid tedavisinin doku ödemi azaltarak prelaminer akımı arttırabileceği düşünülmüştür.^{5,15} Ancak steroid tedavisinin yaşlı hasta grubunda olası sistemik yan etkilerinden kaçınmak için bazı oftalmologlar tedavide intravitreal triamsinolon uygulamasını tercih etmiş ve küçük hasta gruplarında bazı olumlu sonuçlar bildirmiştir.^{9,10,16,17}

İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası katarakt ve glokom gibi oküler yan etkiler ile karşılaşılabilir olduğundan, intravitreal anti-VEGF ajanlar da alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülmüştür.⁴ Anti-VEGF tedavi, VEGF düzeyini azaltarak optik sinir başındaki ödemi teorik olarak azaltabilir. Ayrıca Hedges ve ark.,¹⁸ 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada ANAİON hastalarının %10'unda maküla eşlik eden subretinal sıvı olduğunu da göstermiş ve subretinal sıvının da görme kaybına katkısı olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu nedenlerle ANAİON hastalarında anti VEGF ajan kullanımının faydası olabilir. Bennet ve ark.,¹⁹ 3 haftalık hikayesi olan ANAİON tanılı 84 yaşında bir hastaya 1.25 mg intravitreal bevasizumab uygulamış ve optik sinir başında izlenen ödemin dramatik rezolüsyonu ile retina sinir lifi tabakasında inceleme ve görme keskinliğinde iyileşme saptamışlardır. Bu çalışmanın ışığında Prescott ve ark.,²⁰ 5 hastada, Rootman ve ark.,⁷ 17 hastada intravitreal bevasizumab uygulamış ancak tedavinin hastalığın doğal seyrini değiştirmediğini savunmuşlardır. Özellikle Rootman ve ark.,⁷ yaptıkları çalışma, 8 olguluk kontrol grubunun olması ve literatürdeki çalışmalara oranla daha geniş örneklem grubu barındırdığı için öne çıkmaktadır. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında görme keskinliği, görme alan bulguları ve retina sinir lifi analizleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışma da retrospektiftir ve randomize değildir.⁷

Çetin ve ark.,¹² tarafından ANAİON tanısı alan iki olguya intravitreal bevasizumab uygulanmış olup uzun takip süresinde intravitreal bevasizumab tedavisinin görsel sonuçlara olumlu bir etkisi saptanmamıştır.

Literatürde intravitreal ranibizumab uygulaması da ANAİON hastalarında tedavi amaçlı kullanılmıştır. Kliniğimizde yapılan ön çalışmada tek intravitreal ranibizumab enjeksiyon sonrası 4 ANAİON tanılı hasta üç ay boyunca perimetrik ölçüm, görme keskinlik ölçümleri ve retina sinir lifi analizi ile takip edilmiştir ve sonuçları umut verici bulunmuştur.⁴

Dört gözde de optik sinir başında ödemin dramatik olarak azaldığı sinir lifi analizi ile izlenmiştir. Aynı zamanda görme keskinliğinde de artış gözlenmiştir. Kliniğimizde yapılan ikinci bir çalışmada ise intravitreal ranibizumab uygulanan ANAİON tanılı 17 gözün 14'ünde bir yıllık takipte görme keskinliğinde artış saptanmış, 2 gözde görme keskinliği aynı kalmıştır.¹¹

Samant ve ark.,²¹ yaptıkları bir çalışmada 6 ANAİON tanılı hastada akut dönemde intravitreal ranibizumab uygulamış, enjeksiyonun 1. haftasında görme keskinliğinde artış ve 1. ayda peripapiller sinir lifi tabakasında incelleme olduğunu göstermiştir.

Afibersept, VEGF A, VEGF B ile Plasental Büyüme Faktörüne bağlanan ve VEGF reseptörü tip1 ve tip2 taklidini yapan rekombinan füzyon proteindir.²² Bilgilerimiz dahilinde intravitreal afibersept tedavisi ANAİON tedavisinde daha önce hiç bildirilmemiştir.

Olgumuzda intravitreal afibersept enjeksiyonu görme kaybını izleyen 5.günde uygulanmış ve takip sonucunda görme keskinliğinde hafif bir düzelme ve perimetrik bulgularda belirgin bir düzelme izlenmiştir.

ANAİON'da intravitreal anti-VEGF uygulamasında tartışmalı noktalar bulunmaktadır. Tartışmalı konulardan biri ANAİON hastalarına anti-VEGF uygulamasının zamanlamasıdır. Hastalığın doğal seyrinde ilk iki hafta içinde görme keskinliği kötüleştikten sonra stabil kalır.²³

Görsel kayıp ilk iki hafta içinde plato seviyesine ulaşır, ödem çözünür ve optik atrofi ardından gelir.²⁴ Hayreh ve Zimmerman sistemik steroid tedavisi için ilk 2 haftanın önemli olduğunu vurgulamıştır.⁸ Bu nedenle ilk iki hafta tedavi kararında belirleyici olabilir.

Bir diğer tartışmalı konu ise anti-VEGF ajanların bizzat kendilerinin ANAİON atağını indüklemeye olasılığıdır. Rootman ve ark.,⁷ yaptıkları çalışmada ANAİON tanılı 2 hastada intravitreal bevasizumab enjeksiyonu sonrası nöks NAİON atağı saptanmıştır. Aynı gözde ikinci atak olasılığı %6'dan az olarak bilindiği için^{2,28} bu nöks intravitreal enjeksiyona bağlanmıştır.

Nitekim literatürde değişik nedenlerle intravitreal bevasizumab enjeksiyon sonrası ANAİON geliştiren başka vakalar da rapor edilmiştir.²⁵⁻²⁷ Mansour ve ark.,²⁹ olası mekanizmalar olarak anti-VEGF ajanların vazokonstriktör etkisi, vitreus içine enjeksiyon sonrası intraoküler basıncın ani olarak yükselmesi ve prosedür esnasında sistemik tansiyon yükselmesi üzerinde durmuştur.

ANAİON tedavisinde, intravitreal anti-VEGF uygulamasının doğal seyire olan üstünlüğü tartışmalıdır. Ancak doğal seyirle karşılaştırmalı prospektif randomize kontrollü çalışmalar anti-VEGF'lerin ANAİON tedavisindeki yerini belirleyecektir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 1974;58:955-63.
2. Newman N, Scherer R, Kelman S et al. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2002;134:317-28.
3. Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA et al. Systemic disease associated with nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:766-80.
4. Bajin MS, Selver OB, Taskin O et al. Single intravitreal ranibizumab injection in eyes with acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Clin Exp Optom* 2011;94:367-70.
5. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy III. Treatment, prophylaxis and differential diagnosis. *Br J Ophthalmol* 1974;58:981-9.
6. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Optic nerve decompression surgery for the non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. *JAMA* 1995;273:625-32.
7. Rootman DB, Gill HS, Margolin EA. Intravitreal bevacizumab for the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective trial. *Eye* 2013;27:538-44.
8. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1029-46.
9. Yaman A, Selver OB, Saatci AO et al. Intravitreal triamcinolone acetate injection for acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Clin Exp Optom* 2008;91:561-4.
10. Kaderli B, Avci R, Yucel A et al. Intravitreal triamcinolone improves recovery of visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2007;27:164-8.
11. Saatci AO, Taskin O, Selver OB et al. Efficacy of intravitreal ranibizumab injection in acute nonarteritic ischemic optic neuropathy: a long-term follow up. *Open Ophthalmol J*. 2013;7:58-62.
12. Çetin EN, Akduman L. Non-arteritik iskemik optik nöropatide intravitreal bevasizumab tedavisi. *Ret-Vit* 2013;21:295-98.
13. Olver JM, Spalton DJ, McCarney ACE. Microvascular study of the retrolaminar optic nerve in man. The possible significance in anterior ischemic optic neuropathy. *Eye* 1990;4:7-24.
14. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy *J Neuro-Ophthalmol* 2003;23:157-63.
15. Menzi J, Korner F. Systemic corticosteroid therapy in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992;200:349-53.

16. Patel S, Lee Y. Non-arteritic ischemic optic neuropathy and intravitreal triamcinolone. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting November 2006 Las Vegas Program and Abstract Book. P:185.
17. Yaman A, Selver OB, Saatci AO et al. Letter: Visual acuity improvement in acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy treated with intravitreal triamcinolone acetate injection. Clin Exp Optom 2009;92:397.
18. Hedges TR, Vuong LN, Gonzalez-Garcia AO et al. Subretinal fluid from anterior ischemic optic neuropathy demonstrated by optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2008;126:812-5.
19. Bennett JL, Thomas S, Olson JL et al. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab. J Neuroophthalmol 2007;27:238-40.
20. Prescott CR, Sklar CA, Lesser RL, et al. Is intravitreal bevacizumab an effective treatment option for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy? J Neuroophthalmol 2012;32:51-3.
21. Samant PM, Samant HP, Saraiya KA. Single intravitreal ranibizumab injection in eyes with acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. J Clin Ophthalmol Res 2013;1:27-8.
22. Heier JS, Brown D, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 2012;119:2537-48.
23. Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, et al. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Surv Ophthalmol 2010;55:47-63.
24. Hayreh MB, Zimmerman Optic disc edema in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007;245:1107-21.
25. Ganssauge M, Wilhelm H, Bartz-Schmidt KU et al. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NA-AION) after intravitreal injection of bevacizumab for treatment of angoid streaks in pseudoxanthoma elasticum. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:1707-10.
26. Huang JY, Ozaki H, Hayashi H et al. Anterior ischemic optic neuropathy following intravitreal bevacizumab. Jpn J Ophthalmol 2010;54:252-4.
27. Hosseini H, Razeghinejad MR. Anterior ischemic optic neuropathy after intravitreal injection of bevacizumab. J Neuroophthalmol 2009;29:160-1.
28. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B et al. Ipsilateral recurrence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 2001;132:734-42.
29. Mansour AM, Schwartz SG, Gregori NZ et al. Insight into 8 patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy following anti-VEGF injections. J Neuroophthalmol 2012;32:193.