

Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Aflibercept Enjeksiyonunun Gangliyon Hücre Kompleksi Üzerine Etkisi

The Effect of Aflibercept on Ganglion Cell Complex in Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Emine ÇİLOĞLU¹, Nese ÇETİN DOĞAN¹

ÖZ

Amaç: Aflibercept enjeksiyonu uygulanan neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) hastalarında optik koherens tomografi (OKT) ile gangliyon hücre kompleksini (GHK) değerlendirmek.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, 3 doz yükleme anti-VEGF enjeksiyonu sonrası hastalığın stabil seyrettiği, enjeksiyon sonrası en az 6 aylık takipleri olan neovasküler YBMD tanılı 28 hastanın 28 gözü çalışmaya dahil edildi. Santral makula kalınlığı (SMK), GHK kalınlığı SD-OKT ile değerlendirildi. Hastaların enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda görme keskinliği, Göz içi basıncı, SMK, GHK kalınlığı kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 71.9 ± 7.2 (55-82) idi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (logMAR) enjeksiyon öncesi; 0.90 ± 0.24 iken, yükleme sonrası 0.32 ± 0.22 idi. ($p=0.005$) Enjeksiyon öncesi SMK 383.75 ± 28.6 μm iken, 6. ayda 267 ± 67 μm idi. ($p=0.001$) Ortalama GHK kalınlığı enjeksiyon öncesi 93.20 μm iken, 6. Ayda 92.56 μm olarak saptandı. ($p=0.250$)

Tartışma: İntravitreal Aflibercept tedavisinin 6 aylık takip sonrasında GHK üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptanmış olup, Neovasküler YBMD tedavisinde aflibercept etkili, güvenilir bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Aflibercept, Neovasküler YBMD, Gangliyon hücre kompleksi.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate ganglion cell complex (GCC) thickness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) who underwent aflibercept injection by using optical coherence tomography (OCT).

Methods: The study included 28 eyes of 28 patients with neovascular AMD who had at least 6 months of follow-up following 3-dose anti-VEGF injection. Central macular thickness (CMT) and GCC thickness were evaluated with SD-OCT. Visual acuity, intraocular pressure, CMT, GCC thickness were recorded at the first month, 3 months and 6 months after the injection.

Results: The mean age of the patients was 71.9 ± 7.2 (55-82) years. Best corrected visual acuity (logMAR) before injection was 0.90 ± 0.24 , at third month it was 0.32 ± 0.22 ($p=0.005$). Before injection the mean CMT was 383.75 ± 28.6 μm , it was 267 ± 67 μm in the 6th month ($p = 0.001$). Mean GCC thickness was 93.20 μm before injection and 92.56 μm at 6 months. ($P = 0.250$)

Conclusion: It was found that intravitreal Aflibercept injection did not have a significant effect on GCC thickness after 6 months of follow-up. Aflibercept is an effective, reliable treatment option in the treatment of neovascular AMD.

Key Words: Aflibercept, Neovascular AMD, Ganglion cell complex.

1- Uz. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Adana, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 21.11.2018

Kabul Tarihi - Accepted: 26.01.2019

Ret-Vit 2019; 28: 285-288

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Emine ÇİLOĞLU

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Phone:

E-mail: drciloglu@gmail.com

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) yaşlı popülasyonda görme kaybının en sık nedenlerinin başında gelir. YBMD; Bruch membranı, retina pigment epiteli ve koryokapillarisini etkileyen dejeneratif ve progresif bir hastalıktır. Eksudatif tip YBMD, VEGF-A'nın anormal salınımının neden olduğu koroidal neovaskülarizasyon oluşumu ile karakterizedir.

Eksudatif YBMD tedavisinde anti-VEGF ajanların (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) kullanılmasının hastaların klinik sonuçlarında önemli iyileşme sağladığının gösterilmesi ile; bu ajanların kullanım sıklığı artmış ve etkili tedavi seçeneği haline gelmişlerdir.¹

Neovasküler YBMD tedavisinde anti-VEGF uygulamasında hangi tedavi rejimi uygulanırsa uygulansın, genellikle 3 doz aylık uygulama olan "yükleme dozuyla" başlamaktadır.

VEGF-A önemli bir nörotrofik faktördür.² Bu nedenle; anti-VEGF uygulaması ile bir yandan eksudatif YBMD'de olan koryoretinal anjiyogenezis inhibe edilirken, diğer yandan VEGF-A'nın nöroprotektif fonksiyonu inhibe edilmektedir.

Makula retina gangliyon hücrelerinin %50 den fazlasını içermektedir. Bu nedenle erken hücre hasarı ve kaybının saptanması için ideal bölge olarak kabul edilmektedir.

Retina gangliyon hücre kompleksi (GHK) iç retinada 3 tabakayı içermektedir. Retina sinir lifi tabakası (RSLT), retinal gangliyon hücre tabakası (RGHL) ve iç pleksiform tabaka.³

Ratlarda, tekrarlayan intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının retina gangliyon hücrelerinde dejenerasyona sebep olduğu belirtilmiştir.⁴

Bu çalışmada amacımız anti-VEGF tedavi olarak aflibercept enjeksiyonu uygulanan eksudatif tip YBMD hastalarında optik koherens tomografi (OKT) ile gangliyon hücre kompleks kalınlığındaki değişiklikleri değerlendirmek.

GEREÇ-YÖNTEM

Şubat 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında neovasküler YBMD nedeniyle anti-VEGF tedavi uygulanan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için lokal Etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, eksudatif YBMD nedeniyle anti-VEGF tedavi uygulanan, 3 doz yükleme sonrası hastalığın stabil seyrettiği, 6. aya kadar olan takiplerde tekrar enjeksiyon gereksinimi olmayan 28 hastanın 28 gözü çalışmaya dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; 50 yaş üstü olmak, daha önce tedavi görmemiş neovasküler YBMD varlığı, eşlik eden sistemik veya oküler hastalık olmaması, ortam opasitesi olmaması.

YBMD dışında santral seröz koryoretinopati, glokom, inflamatuvar göz hastalığı varlığı, YBMD nedeniyle daha önce tedavi öyküsü, 6 içinde katarakt cerrahisi geçirmiş olmak, >3 Diyoptri üstünde refraksiyon kusuru varlığı, dışlanma kriterleri olarak belirlendi. Ortam opasitesi veya katarakt nedeniyle OKT ile kaliteli görüntü alınamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar tam bir oftalmolojik muayeneden geçirildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, Goldman Applanasyon tonometri ile göz içi basınç (GİB) ölçümü, ön segment ve fundus muayeneleri yapıldı.

Eksudatif YBMD tanısı klinik muayene, fundus floresin anjiyografi (FFA) ve OKT görüntülemelerine dayanılarak koyuldu.

Retina morfolojisi, makula kalınlığı, GHK kalınlığı SD-OKT (RS-3000 advance; NIDEK, Gamagori, Japan) cihazı ile değerlendirildi. Tüm ölçümler aynı personel tarafından yapıldı. OCT taramaları 12 mm horizontal taramalı makula çizgisi kullanılarak yapıldı. Taramalar, yüksek çözünürlüklü 1.024 A-scan taramasından ve her görüntü, 4 µm çözünürlükte 120 ortalama B-scan taramadan oluşmaktadır. Makula line taraması yapıldıktan sonra, cihaz tarafından makula kalınlığı otomatik olarak hesaplandı. Makula kalınlık haritasının glokom segmentinde ise cihaz tarafından ortalama, üst yarı ve alt yarı GHK kalınlığı otomatik olarak hesaplandı. GHK kalınlığı, internal limitan membran ile iç pleksiform tabakanın dış sınırı arasındaki mesafe olarak tanımlanmaktadır. Segmentasyon hataları için dikkatli değerlendirme yapıldı, görüntü kalitesi düşük ve segmentasyon hatası olan görüntüler değerlendirmeye alınmadı.

Hastalarda mevcut olan makuladaki sıvı tedavisi için Aflibercept 2 mg başlangıç yüklemeye dozu ardışık 3 ay boyunca aylık olarak intravitreal injekte edildi.

Her vizitte; görme keskinliği, GİB, santral makula kalınlığı (SMK), GHK kalınlığı değerlendirildi. GHK kalınlığı üst yarı, alt yarı ve ortalama değerleri otomatik olarak ölçüldü.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, ABD) paket programı ile yapıldı. 0.05 altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası elde edilen parametreler (görme keskinliği, SMK, GHK) Student t-testi ile karşılaştırıldı. 3 farklı zamanda elde edilen verilerin karşılaştırılması ANOVA testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 28 hastanın 28 gözü dahil edildi. Hastaların 20'si erkek, 8'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı 71.9±7.2 (55-82) idi.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (logMAR) enjeksiyon öncesi; 0.90±0.24 iken, yüklemeye sonrası 0.32±0.22 idi. (p=0.005)

Enjeksiyon öncesi SMK 383.75±28.6 µm iken, aylık enjeksiyonlar ile SMK da anlamlı azalma saptandı. (p=0.001)

Ortalama GHK kalınlığı 93.20 µm iken 3. Ayda 91.85 µm, 6. Ayda 92.56 µm olarak saptandı. (p=0.232, p=0.250)

GHK üst ve alt yarıya ait ölçülen kalınlık değerlerinde enjeksiyon öncesi, 3. ay ve 6. ayda anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 1)

GİB; enjeksiyon öncesi 14±2.1 mmHg iken, 1. Ay, 3. Ay ve 6. Ayda GİB değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. (p=0.764)

TARTIŞMA

YBMD'nin patogenezi oldukça karmaşıktır. Patofizyolojisinde hemodinamik değişiklikler, maküler hipoperfüzyon ve oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Mevcut kanıtlar göstermektedir ki; iskemik değişiklikler ve kompleman aracılı immün düzensizlik; fotoreseptör, retinal pigment epiteli, Bruch membranı ve koryokapillariste hastalığın erken evrelerinde kronik inflamasyona neden olabilmekte, bu tabakalarda progresif atrofi, VEGF üretimi ve sonunda koroidal neovaskularizasyon gelişimiyle sonuçlanmaktadır.⁵

Ayrıca, YBMD'nin mikroglia aracılı nöroinflamasyon ve geri dönüşümsüz nöronal kayıp ile karakterize nörodejeneratif bir hastalık olduğunu düşündüren kanıtlar mevcuttur.⁶

Glokom, retina ve koroidde yapısal değişikliklere neden olan YBMD hastalığında GHK'da değişiklikler olmaktadır. Yaş ile birlikte GHK da azalma olduğu gösterilmiştir.⁷

Literatürde, ileri YBMD'nin hem neovasküler hem de atrofik tipinde GHK ve RNFL gibi iç retinal tabakalarda azalma olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.⁸⁻¹⁰

Zucchiatti ve ark çalışmalarında kuru tip ve eksudatif tip YBMD hastalarında GHK kalınlığının kontrol grubuna göre daha ince olduğunu göstermişlerdir.⁹

Yenice ve ark ise noneksudatif YBMD de gangliyon hücrelerinde etkilenme olduğunu ve GHK kalınlığında azalma olduğunu saptamışlar.¹¹

VEGF-A neovasküler YBMD'de koryoretinal neoanjiogenezisden sorumlu olmakta birlikte gangliyon hücre tabakası ve sinir lifi tabakası gibi retinanın nöronal yapılarında da nöroprotektif fonksiyona sahiptir.⁴

Anti-VEGF ajanların GHK üzerinde yaptığı değişiklik; ya anti-VEGF ajanın VEGF-A'nın nöroprotektif etkisinde azalmaya neden olmasına ya da intravitreal enjeksiyonun GİB artışına neden olmasına bağlı olabilir.

Çalışmalarda intravitreal enjeksiyon sonrası GİB artışının geçici olduğu, çoğunlukla 30 dakika içinde normal seviyelere geldiği gösterilmiştir.¹²⁻¹⁴

Perdicchi ve ark eksudatif YBMD hastalarında ranibizumabın GHK üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; ilk enjeksiyon sonrası 20 güne kadar GHK kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma tespit etmişler. Yükleme tedavisi sonrasında ise tekrar başlangıç seviyesine geldiğini belirtmişlerdir.¹⁵

Nishimura ve ark; YBMD tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun güvenliğini elektoretinografik çalışmalarla değerlendirmişler ve antianjiyotik ilaçların makular veya periferik gangliyon hücre fonksiyonlarında bozulma oluşturmadığını göstermişlerdir.¹⁶

Zucchiatti ve ark çalışmalarında neovasküler YBMD hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun 1 yıllık takip sonrası RNFL ve GHK üzerinde etkisi olmadığını bildirmişlerdir.¹⁷

Çalışmamızda neovasküler YBMD nedeniyle aflibercept enjeksiyonu uyguladığımız ve 3 aylık yükleme sonrası hastalığın stabil seyrettiği sonraki 3 ayda enjeksiyon gereksinimi olmayan hastalarda GHK kalınlığındaki değişikliği değerlendirdiğimizde, enjeksiyon öncesi ve sonrası 6. aya kadar istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Tablo 1. Enjeksiyon öncesi ve sonrası görme keskinliği, göz içi basıncı, santral makula kalınlığı ve gangliyon hücre kompleks kalınlığı değerleri

	Enjeksiyon öncesi	1. ay	3. ay	Başlangıç & 3. ay p değeri	6. ay	Başlangıç & 6. ay p değeri
Görme keskinliği (LogMAR)	0.90±0.24	0.60±0.15	0.32±0.22	0.005	0.22±0.04	0.001
Göz içi basıncı (mmHg)	14±2.1	14±1.8	13±1.2	>0.05	14±1.3	>0.05
GHK (µm)						
Ortalama	93.20±13.2	89.44±8.50	91.85±11.2	0.232	92.56±13.5	0.250
Üst yarı	90.41±10.1	85.53±9.2	88.7±10.7	0.310	91.35±11.3	0.280
Alt yarı	96.05±10.5	93.35±9.6	94.07±9.8	0.220	93.78±9.8	0.210
SMK (µm)	383±28.6	301.75±15.9	268.5±21.3	0.001	267.67±12.8	0.001

GHK: Gangliyon hücre kompleksi, SMK: Santral makula kalınlığı

Beck ve ark ise neovasküler YBMD hastalarında uzun süreli anti-VEGF tedavi sonrasında tedavi edilmeyen diğer göz ile karşılaştırıldığında retina gangliyon hücre tabakasında anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir. RNFL de ise anlamlı azalma saptamamışlardır.¹⁸ Bu çalışmada ortalama 31.5 enjeksiyon ile hastalar ortalama 45 ay takip edilmiş. Çalışmada elde edilen azalmanın; hastalık progresyonundan olabileceği gibi bu yaş grubunda retina gangliyon hücrelerinde bozulma yapabilecek glokom gibi başka hastalıklardan da etkilenmiş olabileceği belirtilmiştir.

İntravitreal enjeksiyon sonrası GHK kalınlığında düşüş olması; ilerleyici arteriolar vazokonstriksiyon, gangliyon hücrelerine zarar verebilecek glutamat salınımıyla ilişkili retinal iskemiye bağlı olabileceği bildirilmiştir.¹⁹⁻²⁰

Literatürde anti-VEGF ajan olarak bevacizumab ve ranibizumabın GHK üzerine etkisi değerlendirilmiş, biz ise çalışmamızda aflibercept enjeksiyonunun etkilerini değerlendirdik.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalar naiv YBMD hastaları olup, 3 doz enjeksiyon ile makula kalınlığında anlamlı azalma ile paralel görme keskinliğinde anlamlı artış saptadık.

Otomatik ölçüm yapıp, manual değerlendirmeye izin vermeyen cihazlarda segmentasyon hatalarına bağlı yanlış değerlendirmelere karşı dikkatli olmak gerekir. Biz de çalışmamızda görüntü kalitesi düşük ve segmentasyon hatası olan görüntüleri değerlendirmeye almadık.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak takip süresinin kısa olması ve dahil edilen olgu sayısının az olmasını söyleyebiliriz.

Sonuç olarak aflibercept tedavisi ile makula ödeminde anlamlı azalma, ortalama görme keskinliğinde anlamlı iyileşme elde edilmesi, stabil göz içi basıncı sağlaması bu ajanın klinik olarak etkinliğini kanıtlamaktadır. Ancak ilacın gangliyon hücreleri üzerine etkisinin tam olarak ne olduğunu gösterecek geniş kapsamlı, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

- Schmidht-Erfurth V, Chang V, Lowenstein A et al. European Society of retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol 2014;98:1144-67.
- Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. "VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection". BioEssays 2004;26(9):943-54.
- Koh VT, Tham YC, Cheung YC, et al. Determinants of ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured by high-definition optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:5853-9
- Nishijima K, Ng YS, Zhang L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. Am J Pathol. 2007;171:53-67.
- Madeira MH, Boia R, Santos PF, et al. Contribution of microglia-mediated neuroinflammation to retinal degenerative diseases. Mediators Inflamm 2015;2015:673090.
- Kent D. The stereotypical molecular cascade in neovascular age-related macular degeneration: the role of dynamic reciprocity. Eye (Lond) 2015;29:1416-26.
- Meyer-Rüsenberg B, Pavlidis M, Stupp T, et al. Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypersensitive retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007;245(7):1009-18.
- Lee EK, Yu HG. Ganglion cell- inner plexiform layer and peripapillary retinal nerve fibre layer thicknesses in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:3976-83.
- Zucchiatti I, Parodi MB, Pierro L, et al. Macular Ganglion Cell Complex and Retinal Nerve Fiber Layer Comparison in Different Stages of Age-Related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol 2015;160(3):602-7.
- Rimayanti U, Kiuchi Y, Yamane K, et al. Inner retinal layer comparisons of eyes with exudative age-related macular degeneration and eyes with age-related macular degeneration and glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014;252:563-70.
- Yenice E, Sengun A, Demirok G, et al. Ganglion cell complex thickness in nonexudative age-related macular degeneration. Eye 2015;29:1076-80.
- Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) Retina 2007;27(8):1044-7.
- Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, et al. Short term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. Am J Ophthalmol 2008;146(6):930-4.
- Sharei V, Hohn F, Kohler T, et al. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 ml ranibizumab (Lucentis). Eur j Ophthalmol 2010;20(1):174-9.
- Perdicchi A, Peluso G, Iacovello D, et al. Ganglion Cell Complex Evaluation in Exudative Age-Related Macular Degeneration after Repeated Intravitreal Injections of Ranibizumab. Biomed Res Int. 2015;2015:268796.
- Nishimura T, Machida S, Harada T, et al. Retinal ganglion cell function after repeated intravitreal injections of ranibizumab in patients with age-related macular degeneration. Clin Ophthalmol 2012;6:1073-82.
- Zucchiatti I, Cicinelli MV, Parodi MB, et al. Effect of Intravitreal Ranibizumab on Ganglion Cell Complex and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Neovascular Age-related Macular Degeneration Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. Retina 2016;0:1-6.
- Beck M, Munk MR, Ebnetter A, et al. Retinal Ganglion Cell Layer Change in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol 2016;167:10-7.
- Kim K.S, Chang H.R, Song S. "Ischemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for macular edema secondary to on-ischemic central retinal vein occlusion" Acta Ophthalmol 2008;86(8):925-7.
- Siliprandi R, Canella R, Carmignoto G, et al. "N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in the adult rat retina". Visual Neuroscience 1992;8(6):567-73.