

Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Pegaptanib Sodyum Enjeksiyonu*

Pegaptanib Sodium Injection in Wet Type Age-Related Macula Degeneration

Hüseyin ASLANKARA¹, Rukiye AYDIN¹, Aylin YAMAN², Hakan F. ÖNER², A. Osman SAATÇİ³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonlu (YBMD) hastalarının tedavisinde intravitreal pegaptanib sodyum enjeksiyonunun etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Retina Birimi'nde yaş tip YBMD tanılı, intravitreal pegaptanib sodyum enjeksiyonu ile tedavi edilen 52 hastanın 52 gözü retrospektif olarak incelendi. Tüm anjiografik lezyon tipleri çalışmaya dahil edildi. Pegaptanib sodyum enjeksiyon sayısı, takip süreleri, aldığı ek tedaviler, tedavi öncesi ve son kontrollerindeki görme keskinlikleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 23'ü kadın, 29'u erkekti. Ortalama yaş 71.4±10.5 olarak bulundu. Lezyonların %46'sında(24/52) baskın klasik tip lezyon, %29'unda(15/52) gizli tip lezyon ve %25'inde(13/52) pigment epitel dekolmanı (PED) mevcuttu. Ortalama takip süresi 6.2±3.1 ay ve ortalama pegaptanib enjeksiyonu sayısı 2.0 (1-5) olarak bulundu. Takip süresinde ilaveten 10 hastaya 1 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu, 15 hastaya 1 kez fotodinamik tedavi (FDT), 1 hastaya 2 kez FDT, 7 hastaya 1 kez intravitreal triamsinolon enjeksiyonu da uygulanmıştır. Hastaların tedavi başlangıcında ortalama görmeleri 0.97±0.3 logMAR ünit iken, son görmeleri 0.96±0.3 logMAR ünit olarak saptandı. Tedavi başlangıcı ve takip süresi sonundaki görme düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Hastaların hiçbirinde intravitreal pegaptanib sodyum enjeksiyonuna ait ciddi komplikasyon gelişmedi.

Sonuç: Çalışmamızda, takip süresinde hastaların görme keskinlikleri korunmuştur. Intravitreal pegaptanib sodyum tedavisi yaş tip YBMD hastalarında güvenilir bir alternatiftir.

Anahtar Kelimeler: Maküla, pegaptanib, vasküler endotelial büyüme faktörü, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of intravitreal pegaptanib sodium injection in the treatment of wet type age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: 52 eyes from 52 patients treated for wet type AMD were evaluated retrospectively at the Retina unit of Dokuz Eylul University Ophthalmology Department. All subtypes of wet type AMD were included. Pre and post injection visual acuities, number of pegaptanib injections, additional treatment modalities and follow up period were assessed.

Results: Twenty three patients were female and 29 were male. Mean age was 71.4±10.5 years. Fourty-six% (24/52) of the lesions were predominantly classic, 28.8% (15/52) occult and 25% (13/52) pigment epithelial detachment. The mean follow up was 6.2±3.1 months. The average number of pegaptanib injections was 2.0 (1-5). During the follow up, intravitreal bevacizumab was administered in 10 patients, intravitreal triamcinolon injection was given to 7 patients and a single photodynamic treatment (PDT) was performed in 15 patients and two PDT sessions were given to one patient. Mean visual acuity was 0.97±0.3 logMAR unit at initial examination and 0.96±0.3 logMAR unit at the end of follow up. There was no statistically significant difference between the visual acuities (p>0.05). No serious complications were observed after the pegaptanib injections.

Conclusion: Intravitreal injection of pegaptanib sodium resulted in visual acuity stabilisation in our group of patients. Intravitreal injection of pegaptanib Na is a safe alternative in wet-type AMD.

Key Words: Age-related macular degeneration, Macula, Pegaptanib, vascular endothelial growth factor.

Ret-Vit 2009;17:19-22

Geliş Tarihi : 10/03/2009

Kabul Tarihi : 30/03/2009

Received : March 10, 2009

Accepted : March 30, 2009

* Bu çalışma 42. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.
1- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., İzmir, Asist. Dr.
2- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., İzmir, Doç. Dr.
3- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., İzmir, Prof. Dr.

1- M.D., Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology İzmir/TURKEY
ASLANKARA H., huseyin.aslankara@deu.edu.tr
AYDIN R., eylul_lal@yahoo.com
2- M.D. Associate Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology İzmir/TURKEY
YAMAN A., aylinyaman@gmail.com
ÖNER H., hakan.oner@deu.edu.tr
3- M.D. Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology İzmir/TURKEY
SAATÇİ A.O., osman.saatci@deu.edu.tr
Correspondence: M.D. Professor, A. Osman SAATÇİ
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology İzmir/TURKEY

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü en önemli körlük nedenidir.¹ Yaş tip YBMD tüm olguların yaklaşık %10'unu oluşturur fakat YBMD'ye bağlı oluşan ciddi görme kayıplarının %90'undan sorumludur.² Patogenezde suçlanan en önemli molekül, vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF'in A, B, C, D, E, F ya da aminoasit sayılarına göre VEGF 121, 165, 189, 206, 145 gibi izoformları bulunmaktadır.³⁻⁴ VEGF-A anjiogenezden primer sorumlu olan formdur. 121 ve 165'lik izoformlar en çok ve en yaygın olarak dokulardan salınan tipleridir. 165 nolu izoform VEGF-A'nın etkilerinden sorumlu olan en önemli form olup oküler dokularda yoğun olarak bulunur. Bu madde ortama salındıktan sonra endotel hücrelerinin sitoplazmasında yer alan ve esasta tirozin kinaz aminoasidi ile karakterize sitoplazmik reseptörlere tutunmakta ve böylece çok ciddi bir endotelial proliferasyon ortaya çıkmaktadır. Pegaptanib Na (Macugen, Eyetech/Pfizer) selektif olarak 165 no'lu izoformu bloke eder.⁵⁻⁷

Pegaptanib Na'un neovasküler YBMD tedavisinde intravitreal olarak kullanımı 17 Aralık 2004' de FDA tarafından onaylanmıştır.⁸ Bu çalışmada yaş tip YBMD hastalarının tedavisinde intravitreal pegaptanib Na tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

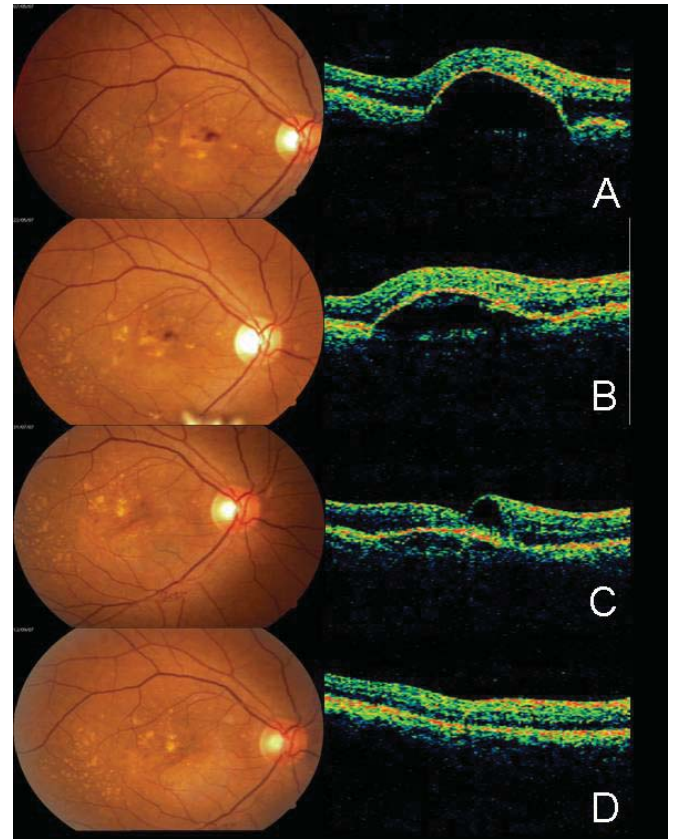
GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2007-Kasım 2007 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde yaş tip YBMD tanısıyla intravitreal pegaptanib Na enjeksiyonu uygulanan 52 hastanın 52 gözü çalışmaya alındı. 55 yaş üstündeki hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. Lezyonu 12 toplam disk alanını geçmeyen tüm anjiografik lezyon tipleri çalışmaya alındı. Tüm hastaların pegaptanib Na enjeksiyonu öncesi klinik muayeneleri yapıldı. Görme keskinlikleri, fundus florescein anjiyografileri (FFA), optik kohorens tomografileri (OKT) çekildi. Her kontrolde OKT'leri elde edildi. Gereken olgularda takip FFA çekildi. Bunlara göre pegaptanib veya diğer tedavilerin uygulanıp uygulanmayacağına karar verildi. Hastanın temin edebileceği ilaç ve hekimin kararına göre alternatif tedavi seçenekleri oluşturuldu. İntravitreal olarak 0.3 mg pegaptanib enjekte edildi. Enjeksiyonlar ameliyathane de steril koşullar altında yapıldı. Enjeksiyon öncesi gözle %5' lik povidon iodyid damlatıldı. Gözlere steril yapışkan örtü konulduktan sonra blefarosta yardımıyla göz kapakları açıldı. Enjeksiyon pars planadan vitreus boşluğuna alt temporal bölgeden, fakik gözlerde limbustan 4 mm geriden, psödo fakik gözlerde 3.5 mm geriden yapıldı. Enjeksiyon sonrası 5-7 gün lomefloxacin damla ve fusidik asit pomad reçete edildi. Hastalar enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta ve 6. haftada kontrole çağrıldı. Pegaptanib enjeksiyon sayısı, takip süreleri, ek aldığı tedaviler, tedavi öncesi ve son kontrollerindeki görme kes-

kinlikleri ve postoperatif komplikasyonlar değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak student t testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Hastaların 23'ü (%44.2) kadın, 29'u (%55.8) erkekti. Ortalama yaş 71.4 ± 10.5 olarak bulundu. Lezyonların 24 (%46.2) tanesinde baskın klasik tip lezyon, 15'inde (%28.8) gizli tip lezyon ve 13'ünde (%25) PED mevcuttu. Ortalama takip süresi 6.2 ± 3.1 ay ve ortalama pegaptanib Na enjeksiyonu sayısı 2.0 (1-5) olarak bulundu. Takip süresinde 10 hastaya 1 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu, 15 hastaya 1 kez FDT tedavi, 1 hastaya 2 kez FDT, 7 hastaya 1 kez intravitreal triamsinolon enjeksiyonu da uygulandı. PED nedeniyle izlenen bir hastanın tedavi öncesi ve takipteki OKT ve renkli fundus resimleri resim-1'de görülmektedir. Hastaların tedavi başlangıcında ortalama görmeleri 0.97 ± 0.3 logMAR ünit iken, son



Resim 1: PED nedeniyle takip edilen hastaya 6 hafta arayla 3 kez intravitreal pegaptanib Na enjeksiyonu yapıldı. 6 aylık takip sonunda görme düzeyi tedavinin başlangıcı ve sonunda 1.0 logmar unit düzeyinde korunmuştur. Üçüncü pegaptanib sonrasında OKT örneğinde lezyonun gerilediği görülmektedir.

- A.** Hastanın tedavi öncesi OKT ve renkli fundus görüntüsü
- B.** Birinci pegaptanib enjeksiyonu sonrası hastanın 2. ay takip OKT ve renkli fundus görüntüsü
- C.** Dördüncü ay takip kontrolü; 2. pegaptanib enjeksiyonu sonrası OKT ve renkli fundus görüntüsü
- D.** Altıncı ay takip kontrolü; 3. pegaptanib enjeksiyonu sonrası OKT ve renkli fundus görüntüsü.

görmeleri 0.96 ± 0.3 logMAR ünit olarak saptandı. Snelen eşeline göre 6 hastanın görme düzeyi ≥ 3 sıra artmış, 7 hastanın ≥ 3 sıra azalmış, 39 hastanın görme düzeyleri stabil kalmıştır. Tedavi başlangıcı ve takip süresi sonundaki görme düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hastaların hiçbirinde intravitreal pegaptanib enjeksiyonuna ait bir komplikasyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Pegaptanibin kısa dönem etkinliği ve güvenilirliği üzerine yapılmış en büyük çalışma VİSİON (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) çalışmasıdır.⁸ VİSİON çalışması prospektif, randomize, çiftkör çalışma olup ABD, Kanada, Avrupa, Avustralya, Güney Amerika'dan toplam 117 merkezde gerçekleştirilmiştir. 50 yaşın üzerinde YBMD tanısı almış, görme keskinliği 20/40-20/320 arasında, total lezyon boyutu ≤ 12 disk çapı olan ve anjiyografik olarak tüm yaş tip YBMD tipleri çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 1186 hastaya 6 haftalık aralar ile intravitreal 0.3mg (n=294), 1.0mg (n=300), 3.0mg (n=296) pegaptanib ve plasebo (n=296) enjeksiyonu yapılmıştır. 54 hafta boyunca hastalar izlenmiştir. ETDRS eşeli ile 15 harften az görme kaybı olması çalışmanın primer amacı olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonunda 0.3 mg alan grupta %70 hastada 15 harften az kayıp varken bu oran plasebo grubunda %55 bulunmuştur. Ciddi görme kaybı (ETDRS ile 30 harften fazla) plasebo grubunda 2 kat daha fazla bulunmuştur. Görme keskinliğinde plasebo ile karşılaştırıldığında stabilizasyon veya artış sağladığı görülmüştür (%33-%23). Pegaptanib grubuyla plasebo grubu arasındaki fark en erken 6. haftada görülmeye başlanmıştır. FFA ile total lezyon boyutu, KNV alanı ve sızdırmada 30. ve 54. haftalarda anlamlı azalma saptanmıştır. Pegaptanib'in 1 mg veya 3 mg'lık dozlarının, 0.3 mg'lık dozundan daha etkili olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.

Ehlers ve ark. 111 hastayı ortalama 31 hafta takip etmişler⁹, 6 hafta arayla intravitreal pegaptanib uygulamışlardır. Ortalama 4.8 enjeksiyon yapmışlar ve tüm lezyon tiplerini çalışmaya dahil etmişlerdir. Dört disk alanından ufak lezyonları küçük lezyon, 4 disk alanından büyük lezyonları geniş lezyon olarak sınıflandırmışlardır. Takip sonunda tüm gözlerde ortalama 2.9 sıra görme kaybı olduğunu, 15 hastada 3 sıradan daha fazla görme artışı sağlandığını bulmuşlardır. Küçük lezyonlarda ortalama 2 sıra kayıp olurken geniş lezyonlarda ortalama 5.4 sıra kaybı olmuştur. Geniş lezyonların hastalık ilerlemesi ve görme kaybı açısından küçük lezyonlara göre daha riskli olduğu kanısına varmışlardır.

Quirram ve ark. 90 hastalık çalışmalarında yeni tanı konmuş (semptomların başlangıcı < 3 ay) lezyonlara intravitreal pegaptanib uygulamışlar ve hastaları ortalama 9.1 ay takip etmişlerdir.¹⁰ Yüzde 20 hastada 3 veya daha fazla sıra görme artışı, %70 hastada en fazla 3 sı-

raya kadar kayıpla görme stabilizasyonu, %10 hastada 3 veya daha fazla sıra görme kaybı geliştiğini bulmuşlardır. Görme artışı sağlanan grupta ortalama 3.5 enjeksiyon yapmışlardır. Yüzde doksan hastada görmede stabilizasyon veya artış sağlanarak VİSİON çalışmasında daha yüksek oran elde etmişlerdir. VİSİON çalışmasına göre hastaların hepsinin yeni tanılı olduğu, yeni lezyonların tedaviye yanıtının daha iyi olduğunu ve gizli tip lezyonların da tedaviye daha iyi yanıt verdiğini düşünmüşlerdir.

Atmani ve ark. gizli tip YBMD'si olan 56 hastaya (22 hasta predominant şekilde gizli tip, 8 hasta sadece gizli tip, 12 hasta koryoretinal anostomozla birlikte gizli tip, 14 hasta PED ile beraber gizli tip) 52 haftada 8 kez intravitreal pegaptanib enjeksiyonu yapmışlar ve %79 hastanın görme keskinliği stabil kalmış (< 15 harf kaybı), %43 hastanın görme keskinliğinde ≥ 0 harf artımı, %9 hastada ≥ 15 harf kazancı olduğunu saptamışlardır.¹¹ Tedaviye en iyi yanıtın baskın gizli ve gizli tipte olduğu sonucuna varmışlardır. Vakaların çoğunda en iyi tedaviye yanıtın en az 4 aylık tedavi periyodunun sonunda ortaya çıktığını belirtmişlerdir.

Geseoğlu ve ark. 23 hastanın 26 gözünü retrospektif olarak incelemişlerdir.¹² Onaltı gözde gizli tip, 6 gözde baskın klasik tip, 4 gözde minimal klasik tip lezyon bulmuşlar, ortalama 10.24 aylık takiplerinde ortalama 2.48 intravitreal pegaptanib enjeksiyonu yapmışlar ve takip sonunda görme keskinliğinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır.

VİSİON çalışmasının 2 yıllık güvenlik sonuçları da yayımlanmıştır.¹³ En sık yan etkiler kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda ama hafif veya orta şiddette vitreus opasiteleri, ön kamara enflamasyonu, kontrol grubuyla benzer olarak, göz ağrısı, punktat keratit, görme bulanıklığı ve korneal ödem olarak bulunmuştur. Bu çalışmada saptanan ciddi yan etkiler endoftalmi (%1.3), travmatik lens hasarı (%0.7), retina dekolmanıdır (%0.6) ancak bunlar pegaptanibden ziyade intravitreal enjeksiyon prosedürüne bağlı yan etkilerdir. Kalıcı göz içi basınç yüksekliği ve katarakt gelişiminde ilerlemeye ait bir bulgu saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hiçbir hastamızda bu ciddi yan etkiler görülmemiştir.

Çalışmamızda hastaların %89'unda görme düzeyleri korunmuştur ancak tıbbi gereksinimin yanı sıra sosyoekonomik şartlar ve ilaç temininde karşılaşılan problemler nedeniyle değişik tedaviler de süreçte kullanılmış, sonuçları yorumlamayı güçleştirmektedir. Halen pegaptanib Na selektif bir VEGF inhibitörü olarak klinik uygulamada yaygın olmasa da kullanılmaktadır. Görmede stabilizasyon temin etmekte ancak görsel artış sağlayamamaktadır. Yine de bazı olgularda başarıyla kullanılabilir ve bir alternatif teşkil edebilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH et al.: Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:257-293.
2. Ferris FL, Fine SL, Hyman L: Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1640-1642.
3. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA et al.: Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1538-44.
4. Otani A, Takagi H, Oh H et al.: Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc Res.* 2002;64:162-169.
5. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME: VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis.* 2004;10:512-520.
6. Ferrara N: Related vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25:581-611.
7. Ng EW, Adamis AP: Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:352-368.
8. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET et al.: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. *N Engl J Med.* 2004;351:2805-2816.
9. Ehlers JP, Fintak DR, Gupta OP et al.: Pegaptanib for choroidal neovascularization in treatment-naïve exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2007;38:371-377.
10. Quiram PA, Hassan TS, Williams GA: Treatment of naïve lesions in neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib. *Retina.* 2007;27:851-856.
11. Atmani K, Coscas F, Coscas G et al.: Pegaptanib sodium for occult choroidal neovascularization in neovascular age-related macular degeneration: a prospective case series. *Eye* 2008 Jul 18.
12. Gesoğlu P, Batioğlu F, Özmert E: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda gelişen koroid neovasküler membranların tedavisinde intravitreal pegaptanib sodyumun etkinliği. *MN Oftalmol.* 2008;15:251-257.
13. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M et al.: Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: Two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. *Ophthalmology.* 2006;113:992-1001.