

DERLEME REVIEW

Retinal Ven Kök Tıkanıklığında Intravitreal Ranibizumab Tedavisi

Intravitreal Ranibizumab Treatment in Central Retinal Vein Occlusion

Abdullah ÖZKAYA*/ORCID No: 0000-0002-1940-8669, Ökkeş BAZ**/ORCID No: 0000-0003-1384-3261,

Hatice Nur TARAKÇIOĞLU***ORCID No: 0000-0002-8611-4353,

*Doç. D-r, Surp Pırığı Ermeni Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğı, Zeytinburnu, İstanbul

**Dr. Öğrt. Üyesi, İstinye Üniversitesi Gaziosmanpaşa Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Gaziosmanpaşa, İstanbul

***Uzm. Dr. Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bakırköy, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 17.08.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Abdullah ÖZKAYA, Surp Pırığı Ermeni Hastanesi, Zakirbaşı Sokak No: 32 34020

Kazlıçeşme-Zeytinburnu/İstanbul Tel./Phone: +90 850 811 50 52-1780 E-posta/E-mail: abdozkaya@gmail.com

ÖZ

Retinal ven kök tıkanıklığının en önemli iki komplikasyonu maküla ödemi ve oküler neovaskülarizasyon gelişimidir. Retina ven kök tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin güncel tedavisinde intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü ve kortikosteroid enjeksiyonlar temel rolü oynamaktadırlar. Bu derlemede retinal ven kök tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumabı değerlendiren randomize çok merkezli çalışmaların sonuçlarını özetlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Maküla ödemi, ranibizumab, retinal ve tıkanıklığı

ABSTRACT

The two main complications of central retinal vein occlusion are macular edema and neovascularizations. Intravitreal anti-vascular growth factor and corticosteroid injections are the mainstay of current treatment of central retinal vein occlusion. In this review we aimed to summarize the clinical studies of intravitreal ranibizumab in macular edema secondary to central retinal vein occlusion.

Keywords: Macular edema, ranibizumab, retinal vein occlusion

GİRİŞ

Retina ven tıkanıklığı (RVO) diyabetik retinopatinin ardından retinanın ikinci en sık görülen vasküler hastalığıdır.^[1,2] Retinal ven tıkanıklıkları, retinal ven dal tıkanıklığı (RVD) ve retinal ven kök tıkanıklığı (RVKT) olmak üzere iki temel başlık altında incelenir.^[1] Bu iki farklı klinik tablo aynı hastalık grubu altında incelenmekle beraber gerek etiyoloji, gerek klinik tablo, gerekse yönetim bakımında ciddi farklılıklar göstermektedir.^[1] Örneğin iki hastalık içinde en önemli risk faktörlerinden birisi sistemik hipertansiyon ve ateroskleroz iken, santral retinal ven tıkanıklığı için ek oküler risk faktörlerinin de mevcut olduğu bilinmektedir. Bu ek risk faktörleri oküler hipertansiyon, hipermetropi ve kalabalık diskidir. İki hastalığın komplikasyonlarına bakıldığında ödematöz komplikasyonları benzer şekilde yönetilmekle beraber neovasküler komplikasyonların niteliği ve yönetimi ise farklılıklar göstermektedir.^[1] Retinal ven kök tıkanıklığının temel neovasküler komplikasyonu iriste yeni damar oluşumu iken, RVD'nin ki retina yüzeyinde yeni damar oluşumudur.^[1] Retinal ve kök tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin tedavisinde lazer fotokoagülasyon, çeşitli cerrahi tedavi yöntemleri, intravitreal kortikosteroid enjeksiyonları ve intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonları gibi farklı yöntemler kullanılmıştır.^[1] Ranibizumab çok sayıda çok merkezli ileriye dönük ve geriye dönük çalışmalarda RVKT tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir anti-VEGF ajanıdır.^[2-4]

Ranibizumab' ın Retinal Ven Kök Tıkanıklığı Tedavisinde Kullanıldığı Çok Merkezli Klinik Çalışmalar

Belki de RVKT' ye bağlı maküla ödeminin tedavisinde en büyük prognoz değişikliği -iyileşme yönünde- anti-VEGF ajanların tedaviye girmesi ile gerçekleşmiştir.^[2] Bu konuda yapılan ilk çok merkezli, randomize, ileriye dönük çalışma olan CRUISE çalışmasına 392 hasta dahil edilmiş ve hastalar intravitreal ranibizumab (İVR) enjeksiyonu ile tedavi edilmişlerdir.^[2] Hastalar 6. ay kontrollerinde başlangıca göre görme keskinliği (GK) ve merkezi maküla kalınlığı (MMK) değişimleri açısından değerlendirilmek üzere 0,3 mg, 0,5 mg ve sham/0,5mg İVR olarak üç gruba randomize edilmiştir.^[1] İlk iki gruptaki hastalara ilk 6 ay boyunca aylık enjeksiyon uygulanmış ve devamında pro re nata (PRN) protokolüne geçilmiştir. 6 ay sonunda ≥ 15 harf ve üzeri kazanma oranları 0,3 mg İVR grubunda %46, 0,5 mg İVR grubunda %48 ve sham grubunda ise %17 olarak saptanmıştır. Altıncı aydan sonra 0,3 mg ve 0,5 mg İVR grubunda PRN tedavi rejimine geçilmiş, sham grubunda ise 0,5 mg İVR 6 ay boyunca aylık olarak uygulanmıştır. Çalışma başlangıcından beri 0,3 veya 0,5 mg İVR alan hastalarda ilk 6 aylık dozdan sonra elde edilen görsel kazançlar, PRN protokolü kullanılarak 12. ayda da korunmuştur. Fakat ilk 6 ay sham tedavi uygulanıp takip eden 6 ay boyunca İVR tedavisi alan grupta -bir başka deyişle tedavinin geciktiği grupta- ise görme artışı kısıtlı kalmıştır. Çalışmada 12.ayda yapılan değer-

lendirmede çalışmanın başından beri ranibizumab ile tedavi edilen gruplarda görme keskinliğinde ortalama 13,9 harf, sham/0,5 mg grubunda ise ortalama 7,3 harf artış elde edilmiştir. 12.ayda 15 harf ve üzeri görme kazanma oranları 0,5 mg İVR grubunda %51, 0,3 mg İVR grubunda %47, sham/0,5 mg İVR grubunda %33 olarak gerçekleşmiştir. Merkezi maküla kalınlığında, 0,5 mg İVR, 0,3 mg İVR ve sham/0,5 mg İVR grubunda sırası ile 462 µm, 453 µm ve 427 µm azalma görülmüştür. Sham grubu diğer iki gruba karşılaştırıldığında bu grupta ki hastalarda tedavinin geciktiği ve anatomik olarak iyileşme gerçekleşmesine rağmen 6 ay gecikmeli başlanan tedavi sonucunda, erken başlanan hastalara göre daha az görme kazanımı elde edilebildiği dikkati çekmiştir. Bu çalışmada yeterli ranibizumab dozu hakkında da bir değerlendirme yapılmış ve 0,3 mg ve 0,5 mg'lık dozlar arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, daha güncel bir çalışmada (RELATE) bir grup kronik RVKT hastasına 0,5 mg ve 2,0 mg dozda İVR tedavisi uygulanıp sonuçları karşılaştırılmıştır.^[4] Her iki grup arasında görsel sonuçlar açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Ancak 2,0 mg İVR grubunda anatomik düzelmenin daha belirgin olduğuna değinilmiştir. Akut RVKT'li hastalarda böyle bir etkinin görülüp görülmeyeceği henüz bilinmemektedir. Şu ana dek elde edilen kanıtlara göre RVKT'li hastalarda 0,3 mg, 0,5 mg ve 2,0 mg ranibizumab dozlamaları benzer görsel kazanım sağlamaktadırlar. RVKT hastalarında enjekte edilen dozun artırılması sınırlı etkiye sahiptir.

CRUISE çalışmasında, hastaların 6 aylık boyunca aylık tedavi almalarının ardından geçilen PRN rejimi sonrası GK' de hafif bir düşüş olduğu gösterilmiştir.^[5] Yazarlar, hastaların ilk 12 ay boyunca aylık enjeksiyona devam ettiklerinde daha yüksek görsel kazanım elde edebileceklerini belirtmişlerdir. Çalışma süresi boyunca hastaların %15'i çalışma süresi boyunca aylık enjeksiyona ihtiyaç duymuştur. CRUISE çalışmasında ranibizumab tedavisi ile fonksiyonel ve anatomik olarak oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır. Çalışma ile ilgili temel problemlerden biri çalışmaya sadece iskemik olmayan RVKT hastalarının alınması, afferent pupil defeki olan hastaların ise alınmamış olmasıdır. Ayrıca bu çalışmada RVKT süresinin maksimum 3 ay olması çalışma sonuçlarını daha kronik RVKT'li hastaları ve anti-VEGF enjeksiyonlarına aynı derecede yanıt verememe ihtimali olan iskemik RVKT'li hastaları kapsayacak şekilde genelleştirmeyi zorlaştırmaktadır.

Bir uzatma çalışması olan HORIZON çalışması, CRUISE çalışmasına katılan hastaların % 87'sini kapsamaktadır.^[5] Takip vizitler genel olarak her 3 ayda bir, daha yakın takip gereken hastalarda ise daha sık yapılmıştır. Hastalara MMK'nin >250 µm olması ya da görmeyi tehdit eden ödem bulguları olması durumunda enjeksiyon uygulanmıştır. 12.ay sonunda GK, 0,3/0,5 mg İVR grubunda 8,2 harf, 0,5/0,5 mg İVR grubunda 12 harf, sham/0,5 grubunda 7,6 harf artış göstermiştir. HORIZON çalışmasına alınan ve daha önce RVT için 12 ay boyunca tedavi almış olan hastaların takip eden 12 ayda ortalama görme kaybı sırasıyla sham/0,5 mg, 0,3/0,5 mg ve 0,5/0,5 mg tedavi gruplarında -4,2, - 5,2 ve -4,1 harf olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda sham/0,5 mg grubundaki GK değişikliğinin 0,3 mg/0,5 mg grubu ile çok benzer olduğu görülmüştür. Ortalama enjeksiyon sayısına bakıldığında ise sham/0,5 mg, 0,3/0,5 mg ve 0,5 mg gruplarında sırasıyla 2,9, 3,8 ve 3,5 enjeksiyon uygulandığı dikkati çekmiştir. Hastaların %28'i çalışma süresi boyunca ek enjeksiyona ihtiyaç duymamıştır. Yazarlar görme keskinliğindeki kaybın 3 aya uzatılan takip süresine ve buna bağlı olarak yeterli sayıda enjeksiyon yapılamamasına bağlı olarak geliştiğini öngörmüşlerdir. Çalışma sonunda uygun bir tedavi stratejisinde, hastaların stabilizeye ulaşana kadar aylık takip edilmesi gerektiği-

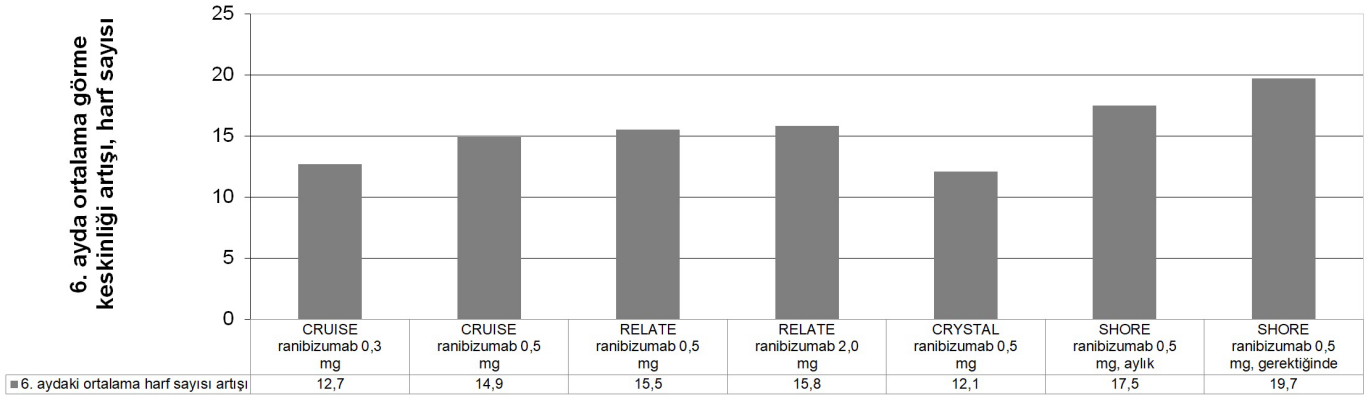
nin ve daha sonra yeterli tedaviyi sağlamak için takip sürelerini kademeli olarak artırılmasının uygun olacağı vurgulanmıştır.

Bir diğer uzatma çalışması olan RETAIN çalışması da HORIZON çalışmasını tamamlamış olan 32 hastadan oluşmaktaydı.^[6] Bu çalışma başlangıçtan itibaren bakıldığında toplam 4 yıllık takip süresine sahipti. Çalışmaya alına 32 hastanın 27' si çalışmayı tamamladı. 4 yıl önceki başlangıç GK ile karşılaştırıldığında hastaların yaklaşık %53,1'i 15 harf kazanmış ve %43,8'i 6/12 veya daha iyi bir son GK elde etmişti. Yine bu çalışmada, çalışmanın bitiminden en az 6 ay önce maküla ödemi gerileyen (iyi yanıt verenler olarak kabul edildi) ve maküla ödemi gerilemeyen (zayıf cevap verenler olarak kabul edilenler) hastalar sınıflandırılmıştır. Otuz iki hastanın %43,8 'inde maküla ödeminde tamamen gerileme görülmüştür; bunların %57' si ilk yılda, %14'ü ikinci yılda, %21'ine üçüncü yılda son enjeksiyonlarını almışlardır. Maküla ödemi anatomik olarak gerilemiş olan grupta, çalışma süresince ilk 6 ay boyunca görme keskinliğinde hızlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Maküla ödemi gerilememiş olan grupta olan (% 56) hastalarda ise daha düşük görsel kazanım elde edilmiş ve bu görme düzeyini korumak için 4. yılda ortalama 5,9 enjeksiyon uygulanması gerekmiştir. RETAIN çalışmasına sadece 32 hasta dahil edilmişti ve bu sayı HORIZON çalışmasına alınan hastaların ancak %10,5'ini temsil etmekteydi. Bu oldukça küçük olan grup tüm RVKT'li hastaları temsil etmeyebilir. Ayrıca ilk oluşturulan kohort bu çalışmada karıştırılmış, sham/0,5mg, 0,3/0,5mg ve 0,5 mg'lık gruplardaki hastalar bir arada değerlendirilmiş ve alt grupların sınıflandırılması yapılmamıştır. Bu çalışmanın en orijinal yönü ana grup olarak iskemik olmayan RVKT'li hastaları içeren bir uzatma çalışması olmasıdır. İskemik olmayan RVKT vakaların yaklaşık 1/3'ünün 3 yıl içinde iskemik tipe dönüşme eğilimi bilinmekle beraber, bu tartışılan çalışmalar (CRUISE, HORIZON ve RETAIN) süresince başlangıçta iskemik olmayan RVKT hastalarının ne kadarının iskemik tipe dönüşüm gösterdiği bilinmemektedir.^[7]

Yine ranibizumabın etkinliğinin değerlendirildiği bir diğer araştırma olan CRYSTAL çalışmasına başlangıçta retinal iskemisi olan RVKT olan hastaları alınmıştır. Hastalar ilk 12 ay boyunca aylık vizitlerle takip edilmiştir. Bu çalışmada tüm hastalara ilk 3 ayda aylık İVR uygulaması yapılmış daha sonra PRN doz rejimine geçilmiştir. 24 aylık sonuçları, RVKT'li hastalarda 0,5 mg ranibizumabın tedavisinin görme kazanımlarının uzun dönem sürdürülebilir olduğunu göstermiştir.^[8] Retinal iskemisinin varlığı, RVKT'li hastalarda görsel sonuçların önemli bir belirleyicisi olduğu, tedaviye başlangıçta ve takipler sırasında daha kötü görme keskinliğine neden olabileceği bilinmektedir.^[9,10] CRYSTAL çalışması, maküla iskemisinin fonksiyonel sonuçlar ve yeniden enjeksiyon üzerinde minimal bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, CRYSTAL çalışmasının sonuçları, diğer anti-VEBF çalışmalarına benzer şekilde retinal nonperfüzyon veya maküler iskemili hastalarda anti-VEBF tedavisinin faydalı olduğunu göstermiştir.^[11,12]

Farklı bir tedavi rejimlerinin değerlendirildiği SHORE çalışmasında, görsel ve optik koherens tomografi (OKT) stabilize kriterlerini sağladıktan sonra hem PRN hem de aylık doz rejimlerinin benzer sonuçlara ulaştığını göstermiştir. İlk 7 doz uygulama sonrası bir grup hastada aylık tedaviye devam edilmiş bir grup hastada ise PRN tedavi rejimi uygulanmıştır. Çalışma sonunda aylık tedavi ve PRN tedavi grup hastaları arasında görme kazanımı ve MMK değişikliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Resim 1).^[13]

Resim 1: Derlemede atıfta bulunulan bazı çalışmaların 6. Aydaki görme kazanımları. CRUISE, kaynak 2; RELATE, kaynak 4; CRYSTAL, kaynak 8; SHORE, kaynak 12.



SONUÇ

Bu çalışmalar ışığında İVR uygulaması RVKT tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. İlk 3 ay aylık doz uygulaması daha sonra aylık takip ve PRN doz rejimi ile kısa ve uzun dönemde başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sawada O, Ohji M. Retinal vein occlusion. Dev Ophthalmol 2016;55:147-153.
2. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology. 2010;117(6):1124-1133.
3. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011; 118(10): 2041-2049.
4. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, Scott AW, Solomon S, Zimmer-Galler I et al. Scatter photocoagulation does not reduce macular edema or treatment burden in patients with retinal vein occlusion: the RELATE trial. Ophthalmology 2015; 122(7): 1426-1437.
5. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up

in the HORIZON trial. Ophthalmology 2012; 119(4): 802-809.

6. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. Ophthalmology 2014; 121(1): 209-219.
7. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. Ophthalmology 1995; 102(10): 1425-1433.
8. Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, et al. Individualized ranibizumab regimen driven by stabilization criteria for central retinal vein occlusion: twelve-month results of the CRYSTAL study. Ophthalmology. 2016;123(5):1101-1111.
9. Channa R, Smith M, Campochiaro PA. Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. Clin Ophthalmol. 2011;5:705-713.
10. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2011;118(1):119-133.
11. Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. Am J Ophthalmol. 2013;155(3):429-437.
12. Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO study. Ophthalmology. 2014;121(1):202-208.
13. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. Ophthalmology 2014;121(12):2432-42.



Doç. Dr. Abdullah ÖZKAYA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi' den 2002 yılında mezun oldu. Göz hastalıkları ihtisasını İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi' de tamamladı. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2 yıla yakın görev yaptıktan sonra 2010-2018 yılları arasında Beyoğlu Göz Eğitim Araştırma Hastanesi' nde uzman hekim, başasistan ve eğitim görevlisi olarak görev yaptı. 2015 yılında doçentlik ünvanını aldı. Buradaki görev süresi boyunca retina hastalıkları tedavisi konusunda çok sayıda gerçek yaşam çalışmasını yürüttü ve klinik optimizasyon çalışmalarına katıldı. Halen İstanbul Surp Pırgıç Ermeni Hastanesi' de çalışmaktadır.