



Anti-VEGF Tedaviye Dirençli Diyabetik Maküla Ödemi Olgularında Deksametazon İmplant

Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema Resistant to Anti-VEGF Therapy

© Serhad Nalçacı, © Cezmi Akkın, © Filiz Afrashi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Anti-VEGF tedaviye dirençli diyabetik maküla ödemi (DMÖ) olgularında tek doz intravitreal deksametazon implantının etkinliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: İntravitreal ranibizumab tedavisine dirençli diyabetik maküla ödemi olan 14 hastanın 20 gözü çalışmaya dahil edildi. Her bir göze tek doz intravitreal deksametazon implant enjeksiyonu uygulandı ve hastalar altı ay süreyle izlendi. Tedavi yanıtı aylık göz içi basıncı (GİB), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve santral foveal kalınlık (SFK) ölçümleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi öncesi GİB $14,9 \pm 2,7$ mmHg idi ve enjeksiyon sonrası altı aylık dönemde anlamlı değişim göstermedi. Tedavi öncesi EİDGK $1,04 \pm 0,35$ LogMAR düzeyindeydi ve birinci ayda istatistiksel olarak anlamlılık göstermeksizin $0,86 \pm 0,31$ LogMAR düzeyine yükseldi ($p=0,056$). SFK, tedavi öncesi $682,2 \pm 229,2$ μ m'luk değere göre tedavi sonrası tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha incedi. İzlem süresince endoftalmi, anlamlı katarakt veya regmatojen retina dekolmanı görülmedi.

Sonuç: İntravitreal deksametazon implant, altı aylık dönem içerisinde herhangi bir komplikasyona yol açmaksızın SFK'de anlamlı derecede incelmeye sağlamaktadır. SFK'deki incelmeye paralel olarak EİDGK artışı sağlanamamış olsa da intravitreal deksametazon implant anti-VEGF enjeksiyonlarına dirençli DMÖ olgularının tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Deksametazon, diyabetik maküla ödemi, ranibizumab, vasküler endotelial büyüme faktörü

Abstract

Objectives: To investigate the efficacy of single dose intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema (DME) resistant to anti-VEGF therapy.

Materials and Methods: Twenty eyes of 14 patients (8 male, 6 female; mean age, 65 ± 5.7 years) with DME resistant to intravitreal ranibizumab injections were studied. A single intravitreal dexamethasone implant was injected into each eye and patients were followed up for 6 months. Response to therapy was assessed monthly by measuring intraocular pressure (IOP), best-corrected visual acuity (BCVA), and central foveal thickness (CFT).

Results: Baseline (before injection) IOP was 14.9 ± 2.7 mmHg and did not change significantly in the six months following injection. Baseline BCVA was 1.04 ± 0.35 LogMAR and improved to 0.86 ± 0.31 at month 1 without statistical significance ($p=0.056$). CFT was significantly lower in all monthly measurements compared to its baseline value of 682.2 ± 229.2 μ m. During the follow-up period, endophthalmitis, significant cataract, or rhegmatogenous retinal detachment were not detected.

Conclusion: Intravitreal dexamethasone implant injection is associated with significant CFT reduction for up to six months without causing any complications. Although BCVA did not improve in parallel with the CFT reduction, intravitreal dexamethasone implant should be considered as an effective and safe treatment option in the management of DME patients resistant to anti-VEGF injections.

Keywords: Dexamethasone, diabetic macular edema, ranibizumab, vascular endothelial growth factor

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serhad Nalçacı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 388 14 69 E-posta: serhadnalçaci@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-0401-9492

Geliş Tarihi/Received: 28.04.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.08.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), dünya çapında 21 milyon kişiyi etkileyen, diyabetli hastalarda görme kaybının önde gelen nedenidir.¹ DMÖ'nün ortaya çıkması diyabetik retinopatinin süresi ve evresine bağlı olarak değişir. Prevalansı hafif non-proliferatif retinopatide %3, orta ila şiddetli non-proliferatif retinopatide %38 ve proliferatif retinopatili gözlerde %71'dir.² DMÖ'lü hastaların yaklaşık %50'sinde tanıdan sonra iki yıl içinde görme keskinliğinde iki veya daha fazla satır azalma meydana gelir.³

Maküler laser fotokoagülasyonu, görmenin korunmasında etkili olması nedeni ile DMÖ'de uzun zamandır standart tedavi olarak kabul edilmiştir.⁴ Ancak, bu tedavinin görme kaybının geri kazanılmasındaki etkisi sınırlıdır. Bunun nedeni retina skarların zaman içinde genişlemesi ile görme ve kontrast duyarlılığındaki azalma olabilir.⁵ Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörlerinin (anti-VEGF) intravitreal enjeksiyonunun etkinliği, birçok randomize klinik çalışmada kanıtlanmış ve DME'de maküler laser fotokoagülasyona kıyasla daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.^{6,7} Ancak, intravitreal anti-VEGF tedavisi tüm hastalarda olumlu sonuç vermemektedir.

DMÖ'nün birinci basamak tedavisinde anti-VEGF ajanlar altın standart haline gelmiş olsa da, anti-VEGF ajanlara yanıt vermeyen hastaların tedavisi konusunda fikir birliği yoktur.⁸ Güçlü bir kortikosteroid olan deksametazonun DMÖ dahil çeşitli oküler hastalıklarda kullanımı onaylanmıştır ve özellikle refrakter olgularda kullanılması önerilmektedir.⁹ Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, anti-VEGF tedaviye dirençli DMÖ hastalarında intravitreal deksametazon implantlarının etkisine odaklanmış olsa da, bu konuda daha detaylı sonuçlara ulaşabilmek için halen daha fazla kanıta ihtiyaç vardır.^{7,10,11} Bu nedenle, çoklu ranibizumab enjeksiyonuna yanıt vermeyen DMÖ hastalarında tek doz intravitreal deksametazon implantının etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Bu çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. En az 3 aylık ranibizumab enjeksiyonuna dirençli ve spektral-domain optik koherens tomografide (SD-OCT) (Topcon 3D OCT-2000) santral fovea kalınlığı (SFK) ≥ 300 μ m olan 18 yaşından büyük DMÖ hastaları çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri, floresein anjiyografide (FA) maküla iskemisi, diyabetik retinopati dışındaki retina vaskülopatileri, vitreomaküler traksiyon, glom, oküler hipertansiyon, ileri katarakt, kontrolsüz sistemik hastalık, vitreoretinal cerrahi öyküsü, son 6 ay içinde intraoküler cerrahi öyküsü, son 3 ay içinde panretinal veya fokal laser tedavisi yapılmış olması ve steroid responder olması olarak belirlendi.

Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin koşullarına uyuldu ve çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (17-5/19). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Intravitreal Deksametazon İmplant Enjeksiyonu

Oküler yüzey temizliği %5'lik povidon-iyot çözeltisi ile yapıldıktan sonra steril ameliyathane koşullarında topikal anestezi altında pars planadan intravitreal deksametazon implant (Ozurdex®, Allergan Inc., Irvine, CA, ABD) enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra 7 gün süre ile topikal oftalmik antibiyotik verildi. Hastalar enjeksiyondan sonraki 6 aylık izlem süresince aylık olarak değerlendirildi.

Çalışma Parametreleri

FA sadece ilk muayenede yapıldı. Biyomikroskopik muayene ve fundus muayenesi her izlemde yapıldı. İntravitreal deksametazon implantına yanıtı aylık göz içi basıncı (GİB) (mmHg), minimum ayırt edici görme keskinliğinin logaritması (LogMAR) olarak düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) ve SD-OCT'de μ m cinsinden ölçülen santral foveal kalınlık (SFK) ölçümleri ile değerlendirildi. GİB 25 mmHg'den yüksek ise topikal anti-glom ilaç başlandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri ortalama, standart sapma, aralık, frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılarak özetlendi. Sürekli değişkenlerin zaman içindeki değişiminin istatistiksel önemini belirlemek için tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler Windows için SPSS sürüm 22,0 (Statistical Package for Social Sciences, ver 22,0, Şikago, IL, ABD) yazılımı ile gerçekleştirildi.

Bulgular

Çalışmaya 14 hastanın (8 erkek, 6 kadın; ortalama yaş, $65 \pm 5,7$ yıl) 20 gözü dahil edildi. Bu gözlerin yarısı fakik, diğer yarısı psödoaktif. Gözler ortalama 4,85 (aralık, 3-10) ranibizumab enjeksiyonuna yanıt vermemişti. Daha önce tüm gözlerle panretinal veya fokal laser tedavisi yapılmıştı (Tablo 1).

Intravitreal deksametazon implant enjeksiyonu, 6 hastanın her iki gözüne (%42,8) yapıldı. Beş gözde (%25) GİB, işlem sonrası 1-3 ay içinde 25-30 mmHg'ye yükseldi ve topikal anti-glom ilaç tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikler ve oftalmolojik geçmişi

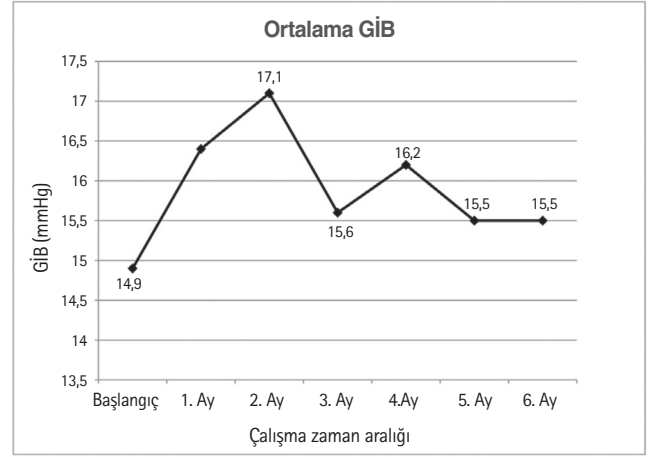
Parametreler	Sonuçlar
Hasta sayısı	14
Göz sayısı	20
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ standard deviasyon (aralık)	$65 \pm 5,7$ (58-79)
Cinsiyet, n (%)	Erkek
	8 (%57,1)
Kadın	6 (%42,9)
Lens durumu, n (%)	Fakik
	10 (%50)
Psödoaktif	10 (%50)
Laser tedavisi geçmişi, n (%)	Panretinal fotokoagülasyon
	17 (%85)
Fokal lazer	5 (%20)
Ranibizumab enjeksiyonu sayısı, ortalama (aralık)	4,85 (3-10)

Tedaviden (enjeksiyondan) önce GİB $14,9 \pm 2,7$ mmHg idi ve enjeksiyondan sonraki 6 ayda anlamlı değişim gözlenmedi (Tablo 2, Şekil 1). Tedavi öncesi DEİGK $1,04 \pm 0,35$ LogMAR'dı ve enjeksiyondan sonra 1. ayda $0,86 \pm 0,31$ LogMAR'a yükseldi, ancak değişim istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,056$). Altı aylık izlem süresi boyunca aynı düzeyde kaldı ve daha çok iyileşme gözlenmedi (Tablo 2, Şekil 2). Öte yandan, implant enjeksiyonundan sonra yapılan tüm aylık SFK ölçümlerde $682,2 \pm 229,2$ μ m bazal değere göre anlamlı düzeyde azalma meydana geldi (Tablo 2, Şekil 3). Altı aylık takip süresince hiçbir gözde endoftalmi, anlamlı katarakt veya regmatojen retina dekolmanı görülmedi.

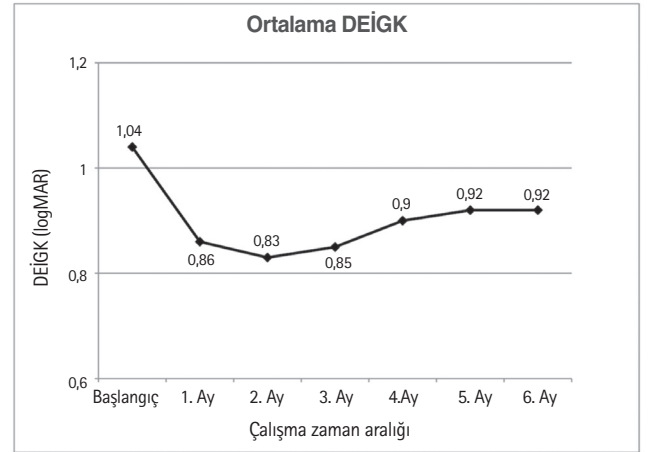
Tartışma

Bu retrospektif çalışmada, en az üç ranibizumab enjeksiyonundan sonra persistan DMÖ görülen hastalarda tek doz intravitreal deksametazon implant enjeksiyonunun etkinliğini değerlendirdik. Öncelikle intravitreal deksametazon implant enjeksiyonunun SFK'yi etkili bir şekilde azalttığını, bu etkinin enjeksiyondan sonra 1. ayda başladığını ve 6. aya kadar sürdüğünü gördük. İntravitreal deksametazon implant enjeksiyonu DEİGK'de de iyileşmeye neden oldu, ancak ortaya çıkan etki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Bununla birlikte, bulgularımız intravitreal deksametazon implantının anti-VEGF tedavisine dirençli DMÖ'lü hastalarda bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

Bugün, DMÖ'de tedavi yaklaşımı, lazerden özellikle anti-VEGF ajanlar ile intravitreal farmakoterapiye kaymıştır.⁸ Anti-VEGF enjeksiyonlarının tedavideki etkinliği kanıtlanmış olsa da, bazı hastalar fonksiyonel ve anatomik olarak tedaviye iyi yanıt vermez.¹² Ayrıca çok kez anti-VEGF enjeksiyonu yapılması morbidite artışına, çok kez hastaneye gelmesine ve bu sürede fotoreseptörlerde ve retina pigment epitelinde ciddi hasara neden olabilir.⁷ Ayrıca, birçok maküla hastalığında görme prognozunun, SD-OCT'de fotoreseptör iç ve dış segmentlerin birleşme noktasının ve dış limitan membran hatlarının bütünlüğü ile korele olduğu da gösterilmiştir.^{13,14} Bu nedenle anti-VEGF tedaviye dirençli DMÖ hastalarının tedavisinde



Şekil 1. İntravitreal deksametazon implant enjeksiyonundan önce (ilk muayenede) ve sonraki altı aylık dönemde göz içi basıncı
GİB: Göz içi basıncı



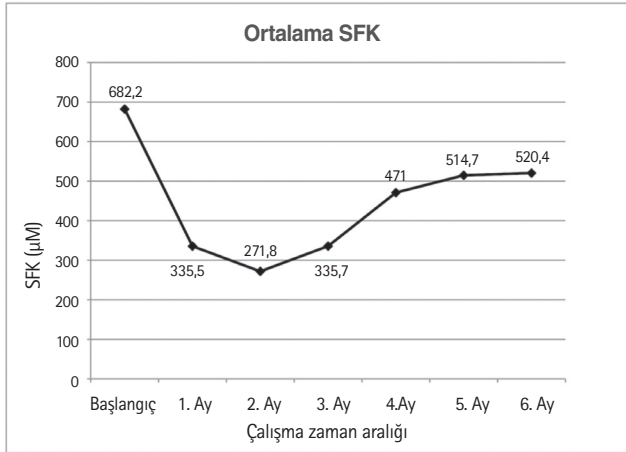
Şekil 2. İntravitreal deksametazon implant enjeksiyonundan önce (ilk muayenede) ve sonraki altı aylık dönemde ortalama düzeltilmiş görme keskinliği. (LogMAR, minimum ayırt edici görme keskinliğinin logaritması)
DEİGK: Düzeltilmiş görme keskinliği

Tablo 2. İntravitreal deksametazon implant enjeksiyonundan sonraki altı ay boyunca yapılan oftalmolojik değerlendirmelerin sonuçları

Ölçüm zamanı	GİB (mmHg)	p*	DEİGK (LogMAR)	p*	SFK (μ m)	p*
İlk muayene	$14,9 \pm 2,7$	-	$1,04 \pm 0,35$	-	$682,2 \pm 229,2$	-
1. ay	$16,4 \pm 3,9$	0,686	$0,86 \pm 0,31$	0,056	$336,5 \pm 186,7$	<0,001
2. ay	$17,1 \pm 4,4$	0,229	$0,83 \pm 0,33$	0,137	$271,8 \pm 135,7$	<0,001
3. ay	$15,6 \pm 3,6$	1	$0,85 \pm 0,25$	0,120	$335,7 \pm 167,6$	<0,001
4. ay	$16,2 \pm 4,2$	1	$0,9 \pm 0,27$	0,309	$471,0 \pm 237,3$	0,004
5. ay	$15,5 \pm 2,3$	1	$0,92 \pm 0,27$	0,6	$514,7 \pm 238,2$	0,015
6. ay	$15,5 \pm 2,3$	1	$0,92 \pm 0,29$	0,6	$520,4 \pm 232,5$	0,019

*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile ilk muayene değerlerinin karşılaştırılması.

GİB: Göz içi basıncı, DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, LogMAR: Minimum ayırt edici görme keskinliğinin logaritması, SFK: Santral fovea kalınlığı



Şekil 3. İntravitreal deksametazon implant enjeksiyonundan önce (ilk muayenede) ve sonraki altı aylık dönemde santral fovea kalınlığı
SFK: Santral fovea kalınlığı

enjeksiyon sayılarını azaltmak ve daha iyi bir görsel prognoz elde edebilmek adına intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu önerilmiştir.⁸

Deksametazonun, intravitreal aktivite süresini uzatan ve enjeksiyon sayısını azaltan intravitreal sürekli salımlı implant formu piyasada mevcuttur.⁹ Karşılaştırmalı çalışmalarda deksametazon intravitreal implantının görme ile ilgili yaşam kalitesi, SFK'de azalma ve DEİGK'de iyileşme açısından anti-VEGF tedavi ile benzer veya daha iyi sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir.^{15,16,17,18} DMÖ'nün güvenli ve etkin şekilde tedavisi için iki ilacın eş zamanlı olarak birlikte kullanılması da önerilmiştir.¹⁹

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda anti-VEGF tedaviye dirençli DMÖ hastalarında intravitreal deksametazon implantının hem kısa hem 18 aya kadar uzun dönemde DEİGK ve SFK'de iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir.^{20,21,22,23} Çok yakın zamanda yapılan bir meta analiz çalışmasına 15 çalışmadan 3859 hasta dahil edilmiş ve intravitreal deksametazon implantın, anti-VEGF tedaviye suboptimal yanıt veren DMÖ hastalarında ortalama DEİGK'de anlamlı artış sağladığı saptanmıştır.²⁴ Bu literatür bilgisi doğrultusunda, deksametazon implantının persistan DMÖ hastalarında etkili olduğunu bulduk. Enjeksiyondan sonraki 1 ila 6 ay arası sürelerde SFK'yı azaltmaktaydı. İmplantın en yüksek etkinliğine 1-3. aylarda ulaşıldı, daha sonra etkinlik 4.-6. aylarda azaldı. Totan ve ark.²⁵ da intravitreal deksametazon implantının terapötik etkinliğinin enjeksiyondan 3 ila 6 ay sonra azaldığını bildirmiştir. Literatürden farklı olarak, çalışmamızda DEİGK'de, SFK'deki azalmaya paralel iyileşme gözlenmedi.^{25,26} Birçok maküla hastalığında görme prognozu, SD-OKT'de fotoreseptör iç ve dış segmentlerin birleşme noktası ve dış limitan membran hatlarının bütünlüğü ile koreledir.^{13,14} Kronik DMÖ'de fotoreseptörler ve retina pigment epitelinde hasara neden olabilir.⁷ Bu nedenle, DMÖ tedavisinin geciktirilmemesi, görme keskinliğinde daha iyi sonuçlar alınmasını sağlayabilir. Ayrıca, deksametazon implant DMÖ'nün uzun süreli kontrolünü sağlayabilir.

Çalışmamızda GİB artışı insidansı %25'ti ve önceki çalışmalarda bildirilmiş olan %13-30'luk oranlar ile benzerdi.^{27,28,29} Ayrıca, ortalama GİB çalışma süresi boyunca anlamlı değişim göstermedi. Daha önceki çalışmalarda çoklu intravitreal deksametazon enjeksiyonlarının yüksek oranda katarakt gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{11,15,30} Bu çalışmaların aksine bizim serimizde ileri evre katarakt gelişiminin gözlenmemiş olması, tek doz intravitreal deksametazon implantın steroid ile indüklenen katarakt gelişimi yönünde sınırlayıcı bir faktör olmadığı göstermektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlı olduğu ana faktör çalışmanın istatistiksel gücünü sınırlayan ve kesin bir sonuca varmamızı engelleyen küçük örneklem büyüklüğü idi. Yine de bulgularımız düzenli anti-VEGF enjeksiyonlarına dirençli DMÖ olgularının tedavisinde intravitreal deksametazon implantın kullanımı ile ilgili olarak literatüre katkıda bulunmaktadır.

Sonuç

İntravitreal deksametazon implant enjeksiyonu, herhangi bir komplikasyona neden olmadan altı aya kadar SFK'de anlamlı azalma sağlayabilmektedir. Her ne kadar sonuçlarımız DEİGK'de SFK'de izlenen azalmaya paralel olarak iyileşme göstermemiş olsa da intravitreal deksametazon implant, düzenli anti-VEGF enjeksiyonlarına dirençli DMÖ hastalarının tedavisinde etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin koşullarına uyuldu ve çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (17-5/19).

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Serhad Nalçacı, **Konsept:** Filiz Afrashi, **Dizayn:** Cezmi Akkın, **Veri Toplama veya İşleme:** Filiz Afrashi, **Analiz veya Yorumlama:** Cezmi Akkın, **Literatür Arama:** Serhad Nalçacı, **Yazan:** Serhad Nalçacı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayuraskorn K, O'Hare JB, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35:556-564.

