

Neovasküler Glokomlu Olguda Eş zamanlı İntravitreal ve İntrakameral Bevacizumab Uygulaması

Simultaneous Application of Intravitreal and Intracameral Bevacizumab in a Patient with Neovascular Glaucoma

Rıfat RASİER¹, Özgür ARTUNAY², Erdal YÜZBAŞIOĞLU², Alper ŞENGÜL¹, Halil BAHÇECİOĞLU³

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEBF) baskılanması amacıyla intravitreal bevacizumab enjeksiyonu koroid neovaskularizasyonu, makula ödemi ve neovasküler glokom tedavisinde kullanılmaktadır.

Sunmuş olduğumuz olgu, 69 yaşında 15 yıllık diyabetik bakan hasta, başka bir merkezde diyabetik retinopati nedeniyle argon laser fotokoagülasyon uygulaması yapılmış olup, sağ gözde geçmeyen göz ağrısı ve kızarıklık şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Yapılan muayenesinde göz içi basıncı (GİB) 57 mmHg olarak tespit edilmişti ve biyomikroskopik ve gonyoskopik muayenelerde korneal ödem, iriste ve açıda yaygın neovaskularizasyon tespit edilmişti. İris flöresein anjiyografide yeni damarlarda belirgin sızıntı izlendi. Hastamıza latanoprost, timolol maleat+dorzolamid sabit kombinasyonu, brimonidin ve asetazolamid'ten oluşan antiglokomatöz tedavinin yanında prednizolon asetat ve midriyatik olarak siklopentolat verildi. Sağ göze üst temporalden intravitreal 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab ve aynı anda sağ göz ön kamaraya 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab uygulandı. Enjeksiyondan 36 saat sonra yapılan biyomikroskopik ve gonyoskopik muayenelerde iris ve açıdaki neovaskularizasyonlar gerilemişti. Hastamızın göz içi basıncı 1. haftada antiglokomatöz tedavi (latanoprost, brimonidin, timolol maleat+dorzolamid sabit kombinasyonu) ile 17 mmHg'ye düşmüş bulundu. Enjeksiyon sonrası kısmen daha iyi genişleyen pupilla ile birlikte hastanın panretinal fotokoagülasyonu tamamlandı.

Neovasküler glokomda eş zamanlı intravitreal ve intrakameral bevacizumab enjeksiyonunun VEBF'yi etkili bir biçimde baskılanmasıyla neovaskularizasyonların hızlı ve uzun süreli geriletebileceği ve bu yolla neovasküler glokomda hem birincil hem de yardımcı tedavi yöntemi olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Neovasküler glokom, bevacizumab.

ABSTRACT

Intravitreal bevacizumab injection for the inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) is used for the treatment of choroidal neovascularization, macular edema, and neovascular glaucoma.

The case that we report is a 69-year-old female patient with a 15-year history of diabetes; argon laser photocoagulation was performed in another clinic, and she presented with pain and redness in the right eye. In her examination, intraocular pressure was 57 mmHg, and, in biomicroscopic and gonioscopic examinations, corneal edema, and iris and angle neovascularization were determined. Iris angiography revealed marked leakage from new vessels. The patient received antiglaucoma therapy including latanoprost, timolol maleate+dorzolamide fixed combination, brimonidine, and acetazolamide. Intravitreally 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab was injected into the upper temporal quadrant of the right eye and at the same time 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab was injected intracamerally into the same eye. In biomicroscopic and gonioscopic examinations 36 hours after injection, the neovascularization on the iris and angle was completely resolved, and after 1 week the intraocular pressure was 17 mmHg with antiglaucoma therapy (latanoprost, brimonidine, timolol maleate+dorzolamide fixed combination). After injection, panretinal photocoagulation was completed by means of relatively good dilatation of the pupil.

In the treatment of neovascular glaucoma for inhibition of VEGF, the simultaneous application of bevacizumab injection, intravitreally and intracamerally, may be a useful primary or adjuvant therapy.

Key Words: Neovascular glaucoma, bevacizumab.

Glo-Kat 2008;3:135-138

Geliş Tarihi : 25/03/2008

Kabul Tarihi : 28/05/2008

Received : March 25, 2008

Accepted : May 28, 2008

- 1- Bilim Ü., Avrupa Florence Nighthingale Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Asistan Dr.
- 2- Bilim Ü., Avrupa Florence Nighthingale Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Yard. Doç. Dr.
- 3- Bilim Ü., Avrupa Florence Nighthingale Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D. Asistan, İstanbul Bilim Üniversitesi, Avrupa Florence Nighthingale Hastanesi Göz Kliniği İstanbul/TÜRKİYE
RASİER R., rifatrasier@gmail.com
ŞENGÜL A., ealper_sengul@yahoo.com
- 2- M.D. Asistan Profesör, İstanbul Bilim Üniversitesi, Avrupa Florence Nighthingale Hastanesi Göz Kliniği İstanbul/TÜRKİYE
ARTUNAY Ö., artunay@yahoo.com
YÜZBAŞIOĞLU E., erdal-yuzbasioglu@yahoo.com
- 3- M.D. Profesör, İstanbul Bilim Üniversitesi, Avrupa Florence Nighthingale Hastanesi Göz Kliniği İstanbul/TÜRKİYE
BAHÇECİOĞLU H., Halil@halilbahcecioglu.com

Correspondence: M.D. Asistan, Rıfat RASİER
İstanbul Bilim Üniversitesi, Avrupa Florence Nighthingale Hastanesi Göz Kliniği İstanbul/TÜRKİYE

GİRİŞ

Vasküler endotel hücreler için çok özgün bir mitojen olan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEBF), endotel hücrelerinde proliferasyonu yapar, hücre migrasyonunu kolaylaştırır ve apoptozu inhibe eder. İn vivo olarak VEBF kan damarlarındaki geçirgenliği artırmasının yanında anjiyogenezi tetiklediğinden yeni damar oluşumunda merkezi ve önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir.¹

Bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc, South San Francisco, California, USA) insan vasküler endotelial büyüme faktörüne özgün olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant insanlaştırılmış monoklonal antikordur. Bu ilaçla metastatik kolorektal kanserli hastalarda ve diğer solid tümörlerde umut verici tedavi sonuçları alınmıştır.^{2,3}

Son çalışmalar ile kistoid makula ödemi tedavisinde⁴, neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonda^{5,6} ve neovasküler glokomda iki olgu sunumunda 7-10 olmak üzere intravitreal bevacizumab kullanımının sonuçları bildirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda intravitreal bevacizumab uygulamasının oküler dokularda neovasküler aktiviteyi baskıladığı ve vasküler permeabiliteyi azalttığı gösterilmiştir.

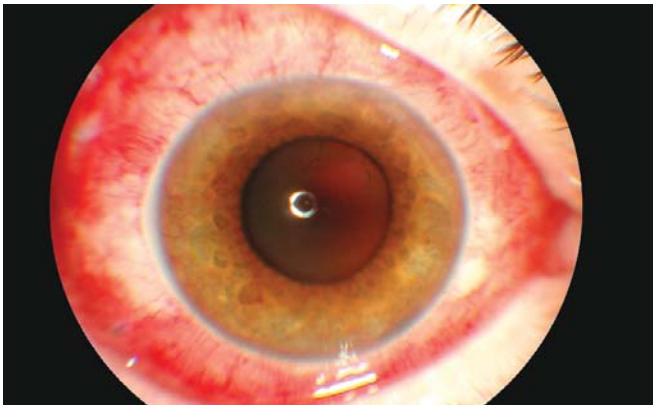
Olgu sunumumuzda diabetik retinopatiye bağlı gelişen neovasküler glokomlu bir olguda, eş zamanlı intravitreal ve intrakameral bevacizumab uygulaması sonrasında, neovaskülarizasyonlardaki hızlı gerilemeyi ve göz içi basıncı (GİB)'ndaki düşüşü bildirmeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

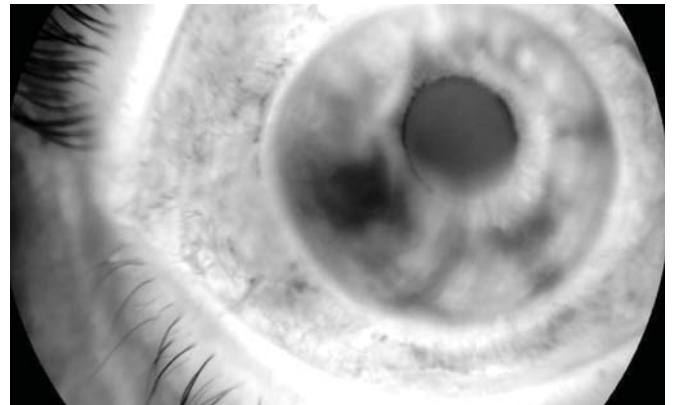
Başka bir merkezden kliniğimize refere edilen ve diabetik retinopati nedeniyle argon laser fotokoagülasyon uygulaması yapılmış 69 yaşında 15 yıldır diabetes mellitusu olan bayan hasta, sağ gözde geçmeyen göz ağrısı ve kızarıklık şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastamızın görme keskinliği sağ gözde 1 metreden parmak sayma seviyesindeydi. Sol gözün yapılan muayenesinde görme keskinliği 6/10, biyomikropik ve gonyoskopik muayeneleri doğal, fundus incelemesinde ise diabetes mellitusa bağlı yapılmış lazer skarları izlenmekteydi. Yapılan biyomikroskopik ve gonyoskopik muayenelerde korneal

ödem, iriste ve açıda yaygın neovaskülarizasyon tespit edildi (Resim 1). Pupilla posterior sineşi ve GİB yüksekliği nedeniyle az genişliyordu. GİB Goldmann applanasyon tonometri (GAT) ile 57 mmHg olarak tespit edildi. Hastamıza latanoprost, timolol maleat+dorzolamid sabit kombinasyonu, brimonidin ve asetozolamid'ten oluşan antiglokomatöz tedavinin yanında prednizolon asetat ve midriyatik olarak siklopentolat verildi. Tedavi sonra GİB GAT ile 28 mmHg olarak ölçüldü ve yapılan biyomikroskopik muayenede kornea ödeminin gerilediği görüldü. İris flöresein anjiyografide yeni damarlarda belirgin sızıntı izlendi (Resim 2). Fundus flöresein anjiyografide ise diabetik retinopati nedeniyle yapılan argon lazer fotokoagülasyona bağlı floresans değişimleri mevcuttu (Resim 3). Hastada rubeozis iridise bağlı gelişen sineşi ve GİB yüksekliği nedeniyle pupilla tam genişlemediğinden periferik retina ayrıntılı değerlendirilemedi. İzlenebilen alanlarda ise belirgin iskemi veya neovaskülarizasyon yoktu. GİB'nin dördü antiglokomatöz tedavi ile 28 mmHg ölçülmesi ve 21 mmHg'nin altında etkili bir düşme sağlanamamasının yanında konjesyonun da gerilememesi üzerine hastamıza intravitreal bevacizumabın yararları ve olası yan etkileri anlatıldı. Kendisine bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Steril şartlarda ve ameliyathane koşullarında intravitreal 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab üst temporalden sağ göze ve 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab sağ göz ön kamaraya insülin enjektörü ile uygulandı. Enjeksiyondan sonra hastaya 1 hafta boyunca günde 5 defa olacak şekilde topikal antibiyotik verildi. Enjeksiyon sonrasında ani vizyon kaybı, GİB'nde ani yükselme gibi herhangi bir oküler veya sistemik yan etki gözlenmedi.

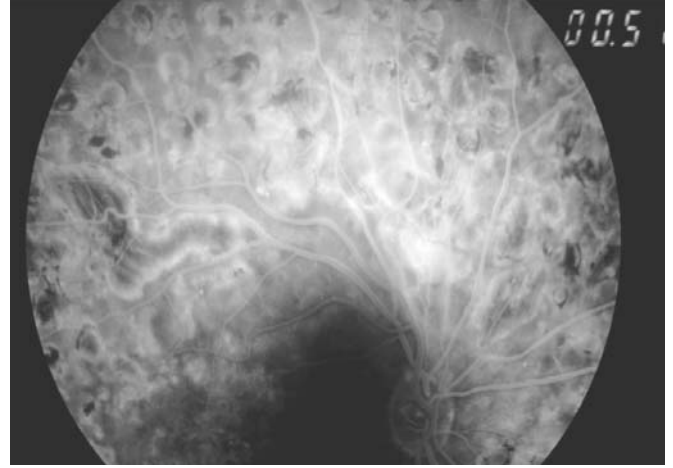
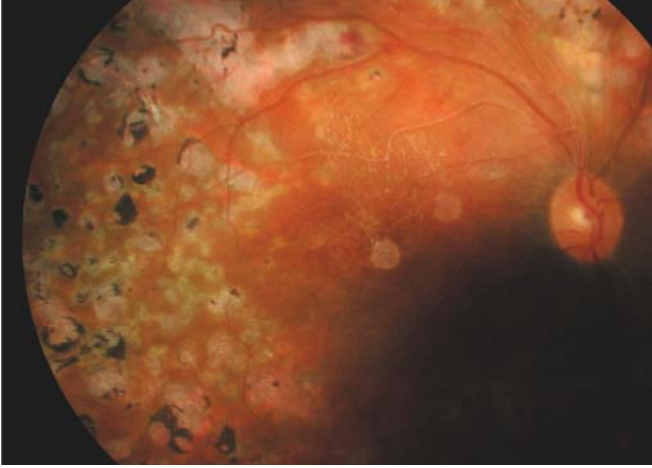
Enjeksiyondan 36 saat sonra yapılan biyomikroskopik ve gonyoskopik muayenelerde iris ve açıdaki neovaskülarizasyonlar gerilemişti (Resim 5), çekilen iris anjiyografisinde sızıntıları azalmış ve neovaskülarizasyonlar gerilemiş bulundu (Resim 4). GİB ise üçlü topikal antiglokomatöz tedavi ile 23 mmHg'ya inmişti. Enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 4. haftada iriste ve açıda yeni damar oluşumu gözlenmezken, GİB 1. haftada üçlü topikal antiglokomatöz tedavi (latanoprost, brimonidin, timolol maleat+dorzolamid sabit kombinasyonu) ile 17 mmHg, 4. haftada sadece timolol maleat+dorzolamid



Resim 1: Avastin uygulaması öncesi rubeozis iridis.



Resim 2: Avastin uygulaması öncesi iris anjiyografisinde neovaskülarizasyona bağlı sızıntı izlenmektedir.



Resim 3: Avastin uygulaması öncesi renkli fundus fotoğrafı ve fundus anjiyografide diabetik retinopati ve laser spotları ile bunlara bağlı floresans değişimleri gözlenmektedir.

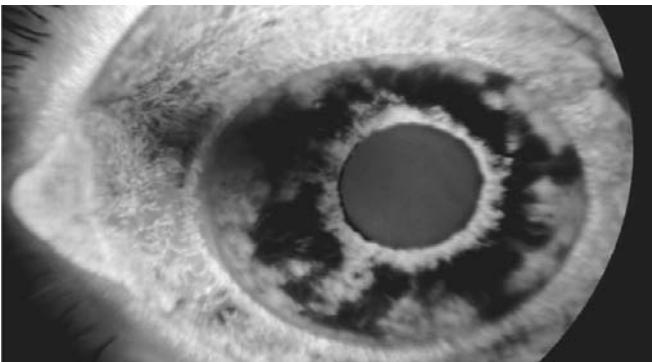
sabit kombinasyon tedavisi ile 19 mmHg idi. Enjeksiyon sonrası GİB'nin azalmasıyla birlikte pupillanın yeterli dilatasyonu mümkün olmuş ve hastanın panretinal fotokoagülasyonu tamamlanabilmiştir.

TARTIŞMA

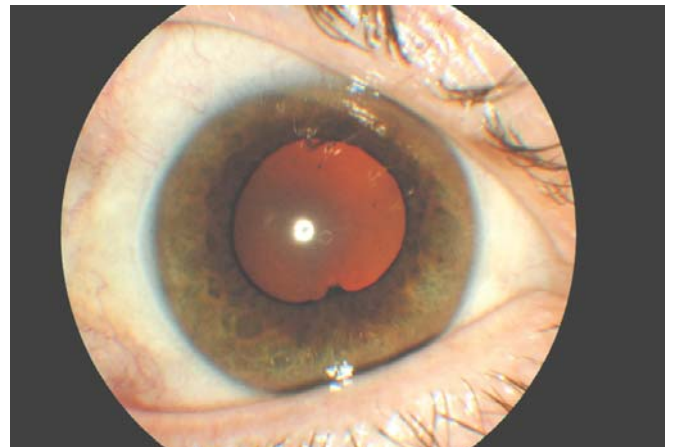
Neovasküler glokom tedavisinde yeni damar oluşumunu uyarıcı faktörlere karşı kullanılan farmakolojik bir ajan, bevacizumab, standart tedavi olan panretinal fotokoagülasyondan ve kriyoterapiden sonra alternatif ve aynı zamanda yardımcı bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

Neovaskularizasyondan asıl sorumlu anjiyojenik uyarıcı VEBF'tir. Bevacizumab, VEBF'e karşı geliştirilen rekombinant monoklonal bir antikor olup, VEBF'in bütün aktif formlarının bağlanması ve inhibe edilmesini sağlar. Literatür araştırması yapıldığında neovasküler glokom tedavisinde intravitreal bevacizumab'ın kullanıldığı ve iyi sonuçlar alındığı görülmüştür.^{7,8} Iliev ve arkadaşları 6 neovasküler glokomu olan hastayı içeren bir retrospektif çalışmada intravitreal bevacizumab uygulamaları sonucunda iris ve açı neovaskularizasyonlarının 48 saat içinde çok ciddi gerilemeler gösterdiğini yayınlamışlardır.⁹ Batioğlu ve ark.'da tek doz ve yalnız intravitreal bevacizumab ile düzelen ven dal tıkanıklığına bağlı neovasküler glokom olgusu bildirmişlerdir.¹⁰ Bizim vakamızda

kullandığımız gibi aynı seansta hem vitreus içine hem de ön kamaraya bevacizumab tedavisinin verildiği bir olgu sunumu daha önce bildirilmemiştir. Kullanılan bevacizumabın, aynı anda hem ön hem arka segmente enjekte edilmesinin, bu iki bölgedeki VEBF'i ayrı ayrı azaltarak neovaskularizasyonları daha hızlı, daha uzun süreli geriletebileceğini düşünmekteyiz. Diğer bir taraftan da gelecekte trabekülektomi ve seton cerrahisi yapılması gerektiğinde gerileyen neovaskularizasyonlar sonucu hemoraji riski azaltılmış bir ön kamara oluşturulmuş olacaktır. Kullandığımız tedavi şeklinin uzun dönem etkinliği bilinmemektedir ve uzun dönem tedavi için enjeksiyon tekrarları gerekli olabilir. Bevacizumab hızlı ve belirgin şekilde etki ettiği için tek başına kullanılabilir gibi panretinal fotokoagülasyona yardımcı bir tedavi olarak kullanılabilir. Neovasküler glokomda yardımcı olarak bevacizumab kullanılmasının neovasküler odakları sakinleştirmekte daha güçlü bir etki, daha sonra oluşabilecek periferik ön sineşilerin önlenmesi ve ikincil açı hasarı oluşumunun azaltılması açısından yararları görülmektedir. Bizim hastamızda rubeozis iridis nedeniyle oluşan pupilla yapışıklığı periferik iskemik alanların lazer uygulanmasını engellemiş ve buradan kaynaklanan VEBF neovasküler glokom oluşumuna neden olmuştur. Enjeksiyon sonrası



Resim 4: Avastin uygulaması sonrası iris anjiyografisinde neovaskularizasyona bağlı sızıntının kaybolduğu izlenmektedir.



Resim 5: Avastin uygulaması sonrası rubeozis iridis gerilediği, hipereeminin geçtiği ve pupillanın kısmen daha fazla genişleyebildiği görülmektedir.

VEBF azalması ile neovaskularizasyonun gerilemesinin yanı sıra göz içi basıncını düşmesi, konjesyonun azalması ve neovasküler damarların pupillayı sabitleştirici etkisinin ortadan kalkmasıyla rahatlayan pupillanın kısmen daha iyi genişleyebilmesi sayesinde de panretinal laser fotokoagülasyonun tamamlanması için fırsat oluşmuştur.

Kullanılan anti-VEBF'in gangliyon hücreleri üzerinde uzun dönemde hasar oluşturabileceği çalışmalarda gösterilse de tek doz uygulamanın çok ciddi hasarlara yol açmayacağını öngörmekteyiz.^{11,12} Ayrıca VEBF'nin patolojik neovaskülerizasyonda baskın formu olan 165 izoformunu bloke eden pegabtanib sodyum kullanımı da denenebilir.¹³ Bunun yanında intravitreal uygulamaların endoftalmi, dekolman, vitreus içi hemoroji gibi yan etkileride göz önünde bulundurulmalıdır. Takip süresinin kısa oluşu ve yeni enjeksiyon gerekliliğinin araştırılması için daha uzun süreli araştırmaların gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak aynı anda hem intravitreal hem de ön kamaraya uygulanan bevacizumab enjeksiyonu neovasküler glokomu olan hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Toplamda göz içi verilen etken madde miktarı standart intravitreal uygulamalardaki 0.1 ml miktarını geçmediğinden enjeksiyona bağlı göz içi basınç artışının kabul edilebilir sınırlarda olacağını düşünmekteyiz. Kısa dönem takibi olan çalışmalarda etkili ve iyi kabul edilen bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Daha uzun dönemli takibi olan çalışmalar hem gerekli olan enjeksiyon sayısı açısından hem de uzun dönem etkinliğini anlama açısından gereklidir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Turgut B, Güler M, Demir T, ve ark.: Oküler Anjiyogenezde Vas-küler Endotelial Büyüme Faktörünün Rolü, *Derlemler, T Klin Oftalmol* 2007;16:1.
2. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al.: Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3:391-400.
3. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al.: Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997;57:4593-4599.
4. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36:336-339.
5. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36:331-335.
6. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:363-372.
7. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ.: Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2006;37:144-146.
8. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ.: Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina.* 2006;26:354-356.
9. Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbusch U, et al.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the Treatment of Neovascular Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:1054-1056.
10. Batioglu F, Astam N, Ozmert E.: Rapid improvement of retinal and iris neovascularization after a single intravitreal bevacizumab injection in a patient with central retinal vein occlusion and neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2008;28:59-61.
11. Kaempfer S, Johnen S, Salz AK, et al.: Effects of bevacizumab on retinal cells in organotypic culture. *Invest ophthalmol Vis Sci.* 2008 Mar 14.
12. Iriyama A, Chen YN, Tamaki Y, et al.: Effect of anti-VEGF antibody on retinal ganglion cells in rats. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1230-1233.
13. Spitzer MS, Yoeruek E, Sierra A, et al.: Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegabtanib (Macugen), and ranibizumab (Lucentis) on different ocular series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:1837-1842.