

Fotodinamik tedavide 18 aylık sonuçlarımız

Photodynamic therapy: 18 months follow-up results

Ayşe Öner,

Asst. Prof. Dr., MD.
Department of Ophthalmology,
Erciyes University Faculty of Medicine,
aoner@erciyes.edu.tr

Abdullah Özkırış,

Assoc. Prof. Dr., MD.
Department of Ophthalmology,
Erciyes University Faculty of Medicine,
aozkiris@erciyes.edu.tr

Sarper Karaküçük,

Prof. Dr., MD.
Department of Ophthalmology,
Erciyes University Faculty of
Medicine,sarperkarakucuk@gmail.com

Ertuğrul Mirza,

Prof. Dr., MD.
Department of Ophthalmology,
Erciyes University Faculty of Medicine,
gemirza@erciyes.edu.tr

Kuddusi Erkılıç,

Prof. Dr., MD.
Department of Ophthalmology,
Erciyes University Faculty of Medicine,
kuderker@erciyes.edu.tr

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(1\):035-039.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(1):035-039.pdf)

Submitted : February 14, 2006
Revised : May 24, 2006
Accepted : January 30, 2007

Corresponding Author:

Ayşe Öner
Department of Ophthalmology,
Erciyes University Faculty of Medicine,
38280, Kayseri/Turkey

Telephone : +90 352 4377163 - 23383
E-mail : aoner@erciyes.edu.tr

Özet

Amaç: Bu çalışma ile yaşa bağlı makula dejenerasyonuna (YBMD) bağlı olan ve YBMD'na bağlı olmayan subfoveal koroid neovaskülarizasyonlu olgularda verteporfin ile uygulanan Fotodinamik Tedavi (FDT)'nin etkinliğini araştırmak ve 18 aylık sonuçlarımızı değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Mayıs 2004- Aralık 2005 tarihleri arasında FDT uygulanmış olgular çalışmaya dahil edildi. Olgular subfoveal koroidal neovaskülarizasyonun nedenine göre YBMD ilişkili olan ve YBMD ilişkili olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi öncesinde ve sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, binoküler indirekt oftalmoskopi, fundus florescein anjiografi (FFA) bulguları ve takip süreleri kaydedildi. Üç ay sonunda FFA bulgularına göre tedavi tekrarı karar verildi.

Bulgular: Ortalama yaş olguların tümünde 67,8±11,8 yıl idi. Olguların 121'inde (%93,8) klasik ya da baskın klasik, 8'inde okült lezyon (%6,2) mevcuttu. Toplam 163 seans, olgu başına ise 1,22 seans FDT uygulandı. Hastaların Snellen eşeli ile değerlendirilen görme keskinlikleri tedavi öncesi 0,11±0,15 iken tedavi sonrası 0,24±0,12 olarak bulundu (p<0,05). Ortalama takip süresi 10,9±5,4 ay idi. Birinci grupta %56,3, ikinci grupta %82 oranında başarılı sonuç alındı.

Sonuç: Kliniğimizde FDT uygulamaları ile YBMD ilişkili ve YBMD ilişkili olmayan nedenlerle oluşan aktif koroidal neovaskülarizasyonu olan uygun olgularda başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: **Fotokemoterapi; Maküler Dejenerasyon; Verteporfin; Yaşlanma.**

Abstract

Purpose: This study was aimed to investigate the efficacy of photodynamic therapy (PDT) with verteporfin in age related macular degeneration (AMD) and non-AMD cases in our clinic and to present our 18 month follow-up results.

Materials and Methods: PDT cases during the period of May 2004-December 2005 were included in the study. The patients were classified in 2 groups: AMD and non-AMD. The best corrected visual acuity, binocular indirect ophthalmoscopic and fundus fluorescein angiographic (FFA) features and follow-up periods were recorded. At the third month, retreatment was decided according to the FFA results.

Results: The mean age was 67.8±11.8 years. The type of the CNV lesion was classical or predominantly classical in 121 (93.8%) patients and occult in 8 (6.2%) patients. The total number of PDT sessions was 163, and the average number of sessions per patient was 1.22. Visual acuity with Snellen chart before and after therapy was 0.11±0.15 and 0.24±0.12, respectively (p<0.05). The mean follow-up period was 10.9±5.4 months. The success rate was 56.3% in the AMD group and 82% in the non-AMD group.

Conclusion: Successful results have been achieved in our clinical PDT practice in cases of active CNV associated with AMD and non-AMD.

Key Words: **Agıng; Macular Degeneration; Photochemotherapy; Verteporfin.**

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), yaşlı popülasyonda geriye dönüşümsüz görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Hastalığın %15'ini oluşturmasına rağmen eksüdatif tipteki koroidal neovaskülarizasyon (KNV) görme kaybının %90'ından sorumludur (1,2). Argon laser fotokoagülasyon, koroidal neovaskülarizasyonların tedavisinde uygulanan bir yöntemdir. Ancak olguların sadece %13-26'sında yararlı olduğu bilinmektedir (2,3).

Fotodinamik tedavi oftalmolojide 2000 yılından itibaren uygulanmaktadır. Günümüzde kontrollü çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış ve rutin tedavi protokolleri içinde yer alan tek fotodinamik tedavi (FDT) uygulaması verteporfin (Visudyne) ile uygulanan tedavidir (2). Bu tedavide fotosensitize bir ilaç olan verteporfin intravenöz olarak verilir ve ilacın absorpsiyon pikine uygun olan dalga boyundaki bir lazer kaynağından gelen ışık ile aktive edilir. Bu aktivasyon sonucu hücrel yapılar zarar verebilen serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen ara ürünleri oluşmaktadır. Bu ürünler neovasküler yapılarda endotelial hasara, trombosit adezyonu ve degranülasyonunu takiben tromboza ve damarın kapanmasına yol açar (4-6). Deneysel çalışmalarda bu tedavinin retina ve altındaki koroide belirgin bir zarar vermeden, KNV içindeki damarları selektif olarak tıkayabildiği gösterilmiştir (5).

Bu çalışmada, YBMD ile ilişkili ve YBMD ile ilişkili olmayan subfoveal KNV'ü olan olgularda verteporfin (Visudyne) ile uygulanan FDT'nin etkinliğini araştırmak ve klinik uygulamalarımızda elde ettiğimiz 18 aylık sonuçlarımızı sunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Mayıs 2004- Aralık 2005 tarihleri arasında FDT uygulanmış olgular çalışmaya dahil edildi. Olgular subfoveal KNV'un nedenine göre YBMD ilişkili olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri (6-9) aşağıda sıralanmıştır:

- Oftalmoskopik olarak aktif subretinal eksüdatasyon, kanama gibi KNV bulguları
- Fundus floresein anjiyografide (FFA) erken fazdan itibaren aktif sızıntı paterni gösteren klasik yada baskın klasik (lezyonun % 50 den fazlasının klasik tipte KNV'den oluşması) tipte lezyon olması

- Saf okült tipte lezyonun (FFA'da erken fazda sızıntı göstermeyen ancak geç fazda sızıntı tespit edilen patern) varlığında görme keskinliğinin 4/10'dan düşük olması ya da lezyonun en büyük lineer çapının 4 disk çapından daha küçük olması

Çalışma kapsamı dışında tutulma kriterleri (6-9) aşağıda sıralanmıştır:

- FFA paternine göre minimal klasik lezyon (lezyonun %50'den azının klasik tipte olması) varlığı
- Saf okült tipte lezyonda keskinliğinin 4/10'dan yüksek olması ya da lezyonun en büyük lineer çapının 4 disk çapından daha büyük olması

Verteporfin önce steril su içinde çözünür hale getirildi. Hastanın vücut yüzey alanına göre dozu ayarlanarak %5'lik dekstroz ile 30 ml'ye tamamlandı. Özel bir infüzyon kiti ve bir pompa yardımı ile 10 dakika süreyle dakikada 3 ml olacak şekilde ilaç intravenöz olarak infüze edildi. Infüzyon başladıktan 15 dakika sonra göze bir kontakt lens yerleştirildi ve diod lazer ile 83 sn'lik lazer uygulaması yapıldı. Lazerin dalga boyu 689 nm, yoğunluğu 600 mW/cm², ışık dozu 50 J/cm² şeklindeydi. Uygulanacak spot çapı en büyük lezyon çapının üzerine 1000µ eklenerek belirlendi.

Tedavi öncesinde ve sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, binoküler indirekt oftalmoskopi, fundus floresein anjiyografi (FFA) bulguları, takip süreleri kaydedildi. Üç ay sonunda FFA bulgularına göre tedavi tekrarına karar verildi. FFA'da aktif KNV varlığında tedavi tekrarlandı.

Tedavinin başarısı değerlendirilirken şu kriterler esas alındı:

- Takipler sırasında 3 sıradan daha az görme kaybı olan, görmesi değişmeyen ya da artan olgular ve FFA'da lezyon boyutu küçülen ya da lezyonu inaktif hale dönüşen olgular başarılı olarak kabul edildi. Resim 1'de başarılı sonuç alınan bir olgunun tedavi öncesi ve sonrası FFA görüntüsü izlenmektedir.
- Takiplerde 3 sıradan fazla görme kaybı olan olgular FFA sonucuna bakılmaksızın (lezyonu küçülmüş ya da inaktif olsa bile) başarısız kabul edildi.
- Tedavisi sonuçlanmamış olgular 'takipte olan olgular' grubunu oluşturdu.

Bulgular:

Mayıs 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında toplam 129 olguya fotodinamik tedavi uygulandı. Olguların ortalama yaşı 67,8±11,8 yıl (26-86 yıl arasında) idi. Olgular 2 gruba ayrılarak incelendi. YBMD ile ilişkili KNV tespit edilen birinci grupta 118 (%91,5) olgu mevcuttu ve ortalama yaş 70,2 yıl (54-86 yıl arasında) idi. YBMD ilişkili olmayan KNV tespit edilen ikinci grupta bulunan 11 (%8,5) olgunun ortalama yaşı 38,3 yıl (26-46 yıl arasında) olarak bulundu. İkinci grupta KNV etyolojisi değerlendirildiğinde, bir olguda angioid streaks, iki olguda travmatik koroidal rüptür, bir olguda şüpheli oküler histoplazmozis, beş olguda patolojik miyopi, iki olguda idiyopatik nedenli KNV geliştiği saptandı.

Tüm olguların 59'u (%45,7) kadın, 70'i (% 54,3) erkek idi. Yirmi sekiz (%21,7) olgunun sağ gözüne, 54 olgunun (%41,9) sol gözüne, 47 olgunun (%36,4) her iki gözüne birden FDT uygulandı. En büyük lezyon çapı 4828±1070 mikron olarak bulundu. Olguların minimum takip süresi 1 ay, maksimum takip süresi 18 ay, ortalama takip süresi 10,9±5,4 ay olarak bulundu.

Lezyon tipi değerlendirildiğinde, 121 olguda (%93,8) klasik ya da baskın klasik, 8 olguda okült lezyon (%6,2) mevcuttu. Yüz bir olguya (%78,3) 1 seans, 22 olguya (%17,1) 2 seans, 6 olguya (%4,7) 3 seans, toplam 163 seans, olgu başına ise 1,22 seans FDT uygulandı. Tedaviye bağlı sistemik komplikasyonlar değerlendirildiğinde, infüzyona bağlı bel ağrısı 4 olguda (%3,1) görülürken, cilt reaksiyonu ve fotosensitiviteye hiçbir olguda rastlanmadı.

Oküler komplikasyonlara bakıldığında, ciddi görme azalması 1 olguda (%0,7), submaküler kanama 1 olguda (%0,7) görüldü. Hastaların Snellen eşeli ile değerlendirilen görme keskinlikleri tedavi öncesi 0,11±0,15 iken tedavi sonrası 0,24±0,12 olarak bulundu (p<0,05). Fotodinamik tedavinin başarı oranları Tablo I'de gösterildi.

Tartışma:

FDT, 2000 yılından bu yana oftalmolojide klinik kullanımda olan bir tedavi şeklidir. Ülkemizde bu tedavinin uygulandığı merkezlerin sayısı giderek artmaktadır. Buna rağmen tedavinin uzun ve kısa vadeli sonuçlarına, komplikasyon ve yan etkilerine ilişkin yayınların sayısı oldukça azdır.

FDT ile ilgili ilk klinik çalışmaların sonuçlarının bildirildiği birinci TAP raporunda, verteporfin tedavisinin görme kaybı riskini plaseboya göre azalttığı, kontrast duyarlılık ve floresein anjiografik sonuçların plasebo ile tedavi edilenlere göre daha iyi olduğu bulunmuştur (6). Daha uzun süreli sonuçları içeren ikinci TAP raporunda klasik ve baskın klasik lezyonlarda verteporfinin görme keskinliği açısından sağladığı yararların iki yıl boyunca güvenli bir şekilde devam ettiği ancak minimal klasik subfoveal lezyonların bulunduğu YBMD'lu hastalarda bu tedavinin çok etkili olmayacağı bildirilmiştir (7). Üç yıllık sonuçları içeren TAP çalışma grubunun 5'inci raporunda 24 aydaki görme düzeyleri ile 36. aydaki görme düzeyleri arasında çok az farklılık olduğu gözlenmiştir (8).

Tablo II'de TAP (8) ve VIP (9) çalışma grubunun sonuçları ve Yetik ve ark.'larının (4) çalışmasının sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Ortalama yaş, başarı oranları açısından bizim çalışmamızın sonuçları diğer çalışmalara benzerdir. En büyük lezyon çapı karşılaştırıldığında VIP çalışmasında 4122 mikron, Yetik ve ark.'nın çalışmasında 4142 mikron iken bizim çalışmamızda 4828 mikron olarak saptandı. Çalışmamızda lezyon çapının büyük olmasının tanı ve kliniğimize başvuruda gecikmeden kaynaklandığı düşünmekteyiz.

Hasta başına uygulanan seans sayısına bakıldığında bizim çalışmamızda sayının diğer çalışmalardan düşük olduğu görülmektedir. Klinik deneyimlerimize göre bunun birkaç nedeni olabilir. Birincisi hastalarımızın tedaviye uyumunun yetersiz olması ve tekrar tedavileri kabul etmemesidir. Diğer bir neden olguların pek çoğunun lezyon boyutunun çok büyük olması, tek seans tedaviden sonra başarının yetersiz olması nedeniyle tedavi tekrarının düşünülmemesidir. Bir başka neden de takip süremizin diğer çalışmalardan daha kısa olması nedeniyle tekrar tedavi sayısının az olmasıdır.

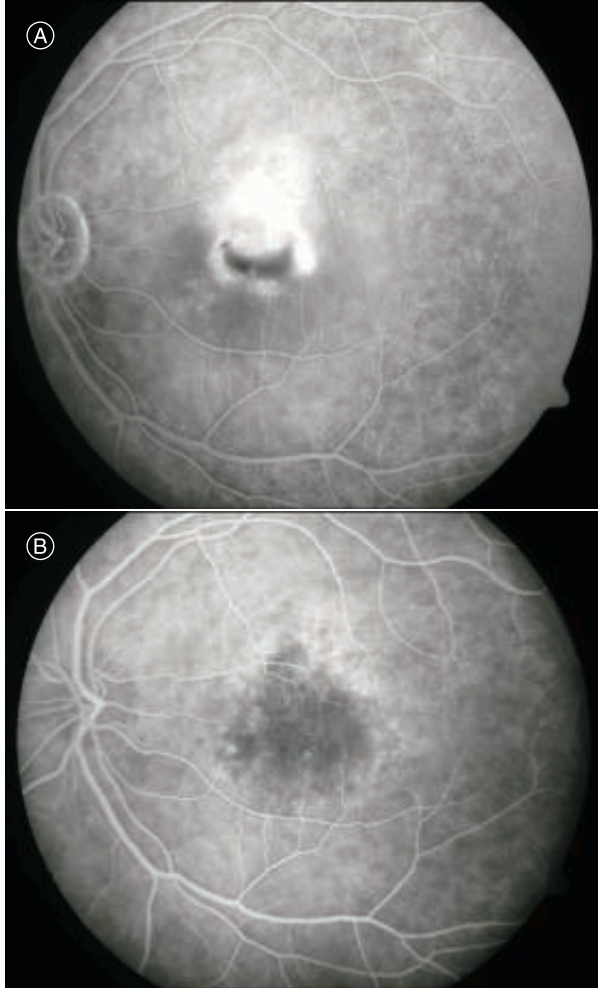
FDT diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da YBMD dışı KNV nedenlerinde daha başarılı bulunmuştur. YBMD dışı KNV nedenlerinde başarı oranımız %82 oranındadır. Yetik ve ark.'nın çalışmasında bu oran %76,7, VIP çalışmasının patolojik miyopi alt grubunda ise %79 oranında bulunmuştur. Başarı oranının yüksek olmasında en önemli neden bizim bu gruptaki olgu sayımızın diğer çalışmalardan çok daha az olmasıdır. Olgu sayısı arttıkça başarı oranının bir miktar daha

azalacağını düşünmekteyiz. Bu grupta yalnızca iki olguda (angioid streaks ve şüpheli oküler histoplazmozis) başarısız sonuç alındı. İdiopatik KNV, patolojik miyopi ve koroid rüptürüne sekonder gelişen KNV’da sonuçlar başarılı idi.

FDT’nin YBMD ve patolojik miyopi dışında oküler histoplazmozis ve koroidal tümörlerde de etkinliği bilinmektedir (9-14). Jukstapapiller telenjektazi, retinal anjiomatöz proliferasyon ve diğer oküler tümörler gibi oküler hastalıklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir (15-16). Ayrıca FDT’nin etkinliğini, başarı oranını arttırmak ve seans sayısını azaltmak için diğer tedavilerle kombinasyonu konusunda yapılan

araştırmaların sayısı her geçen gün artmaktadır (17-19). Gelecekte antianjiogenik tedavi çalışmalarının sonuçlarının da alınması ile kombine tedavilerin uygulanması mümkün olabilecektir.

Sonuç olarak, FDT gerek YBMD gerekse YBMD dışı nedenlerle oluşan subfoveal koroid neovaskülarizasyonlarında gerek subjektif hasta memnuniyeti, gerekse objektif görme keskinliği sonuçları düzeyinde başarılı bir tedavi yöntemidir. Diğer retinal hastalıkların tedavisinde halen devam eden çalışmaların ışığı altında umut vermeye devam etmektedir.



Resim 1: YBMD grubundaki olgulardan birinin tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) FFA görüntüsü. Bu olguya iki seans FDT uygulanmış ve olgu 18 ay süreyle takip edilmiştir. Tedavi öncesi görme keskinliği 0,1; tedavi sonrası ise 0,2 düzeyindedir.

Tablo I: Fotodinamik tedavinin başarı oranları

Grup	Başarı	Sıklık	%
YBMD ilişkili olan	Başarısız	28	23,5
	Başarılı	66	56,3
	Takipte	24	20,2
	Toplam	118	100
YBMD ilişkili olmayan	Başarısız	2	18
	Başarılı	9	82
	Takipte	0	0
	Toplam	11	100

YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

Tablo II: Diğer çalışmalarla bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

	TAP çalışması (8)	VIP çalışması (9)	Yetik ve ark'nın çalışması (4)	Bizim çalışmamız
Ortalama yaş (yıl)	75	75	73	70
En büyük lezyon Boyutu (mikron)	-	4122	4142	4828
Başarı oranı (%)	59	51	54,9	56,3
Ortalama seans sayısı	2,8		1,48	1,22
Ortalama takip süresi (ay)	21	21	8,5	10,5

Kaynaklar

1. Öz Ö, Yıldırım Ö. Eksüdatif tip yaşa bağlı makula dejeneranslarında lazer tedavileri. *Retina-Vitreus* 2005;13:161-167.
2. Kağmıcı KB, Özdek Ş. Yaş tip senil makula dejeneransında yeni medikal tedavi yöntemleri. *Retina- Vitreus* 2005; 13:327-331.
3. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1200-1209.
4. Yetik H, Müftüoğlu G, Akar S, Aras C, Özkan Ş. Oküler fotodinamik tedavide 24 aylık sonuçlarımız. *Retina- Vitreus* 2005; 13:173-178.
5. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of Action of Photodynamic Therapy with Verteporfin for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration *Surv Ophthalmol* 2000; 45:195-214.
6. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials: TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329-1345.
7. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in agerelated macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials: TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:198-207.
8. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in agerelated macular degeneration with verteporfin. Three-year results of open label extension of 2 randomized clinical trials: TAP report 5. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1307-1314.
9. Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: meta-analysis of 2-year safety results in three randomized clinical trials: Treatment Of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy. VIP Report no. 4. *Retina*. 2004 ;24:1-12.
10. Krebs I, Binder S, Stolba U, Glittenberg C, Brannath W, Goll A. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: three-year results after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140:416-425.
11. Verteporfin in Ocular Histoplasmosis (VOH) Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization with Verteporfin in the Ocular Histoplasmosis Syndrome One-Year Results of an Uncontrolled, Prospective Case Series. *Ophthalmology* 2002; 109:1499-1505.
12. Golshevsky JR, O'Day J. Photodynamic therapy in the management of juxtapapillary capillary haemangiomas. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005; 33:509-512.
13. Huiskamp EA, Muskens RP, Ballast A, Hooymans JM. Diffuse choroidal haemangioma in Sturge-Weber syndrome treated with photodynamic therapy under general anaesthesia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243:727-730.
14. Levy J, Shneck M, Klemperer I, Lifshitz T. Treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to choroidal nevus using photodynamic therapy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005; 36:343-345.
15. Colucciello M. Choroidal neovascularization complicating photodynamic therapy for central serous retinopathy. *Retina*. 2006; 26:239-242.
16. Potter MJ, Szabo SM, Sarraf D, Michels R, Schmidt-Erfurth U. Photodynamic therapy for subretinal neovascularization in type 2A idiopathic juxtafoveal telangiectasis. *Can J Ophthalmol*. 2006 ;41:34-37.
17. Degenring RF, Jonas JB. Photodynamic therapy in combination with intravitreal triamcinolone for myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005; 83:621.
18. Husain D, Kim I, Gauthier D, Lane AM, Tsilimbaris MK, Ezra E, Connolly EJ, Michaud N, Gragoudas ES, O'Neill CA, Beyer JC, Miller JW. Safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on experimental choroidal neovascularization in the monkey. *Arch Ophthalmol*. 2005 ;123:509-516.
19. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2005 ;112:301-304.