



İntravitreal Bevacizumab veya Ranibizumab Enjeksiyonu Yapılan Olgularda Kornea Endotelindeki Değişimin Karşılaştırılması

Comparison of Corneal Endothelial Changes After a Single-Dose Injection of Bevacizumab or Ranibizumab

Fatih Horozoğlu, Tansu Gönen, Mustafa Yaşar, Özkan Sever, Kadircan Keskinbora*

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

*Özel Avrasya Hospital, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Tek doz intravitreal bevacizumab veya intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan olgularda kornea endotel değişikliklerini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimiz retina biriminde diyabetik maküla ödemi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi nedenlerle 1,25 mg/0,05 ml intravitreal bevacizumab ya da 0,5 mg/0,05 ml ranibizumab enjeksiyonu yapılan herhangi bir kornea patolojisi olmayan 27 hastanın 27 gözü retrospektif olarak incelendi. Ondört hastanın 14 gözüne intravitreal ranibizumab, diğer 13 hastanın 13 gözüne ise intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştı. Enjeksiyon öncesi ve postoperatif 1. hafta ve 1. ayda görme keskinliği, mm²'deki kornea endotel sayısı, göziçi basıncı, pakimetri ölçüm kayıtları incelendi. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanıldı.

Sonuçlar: Ortalama yaş 69,3±12,5 (44-85 yıl) idi. Bevacizumab ve ranibizumab gruplarında sırasıyla ortalama kornea endotel sayısı enjeksiyon öncesi 2358,1±487 ve 2348,9±598, enjeksiyon sonrası 1. haftada 2360,8±474,1 ve 2398,3±585,6, enjeksiyon sonrası 1. ayda ise 2315,1±465 ve 2407,4±585,6 idi. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ay endotel sayılarındaki değişim her iki grupta da anlamlı bulunmadı (Sırasıyla 1. haftada p=0,953 ve p=0,59; 1. ayda p=0,26 ve p=0,555). Bevacizumab ve ranibizumab gruplarında sırasıyla ortalama merkezi kornea kalınlığı enjeksiyon öncesi 527,3±36,9 ve 544,1±55,5 µm, enjeksiyon sonrası 1. haftada 529,2±49,9 ve 543,5±51,8 µm, enjeksiyon sonrası 1. ayda ise 530,3±55 ve 543,9±46,4 µm idi. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ay merkezi kornea kalınlığındaki değişim her iki grupta da anlamlı bulunmadı (Sırasıyla 1. haftada p=0,515 ve p=0,838; 1. ayda p=0,678 ve p=0,444).

Tartışma: İntravitreal olarak tek doz uygulanan 1,25 mg/0,05 ml bevacizumab ya da 0,5 mg/0,05 ml ranibizumab uygulama sonrası 1. hafta ve 1. ayda kornea endotel sayısında anlamlı bir değişikliğe neden olmamaktadır. (*Türk J Ophthalmol 2013; 43: 391-4*)

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, ranibizumab, intravitreal, kornea

Summary

Purpose: To compare the corneal endothelial changes after injection of a single-dose intravitreal bevacizumab or intravitreal ranibizumab.

Material and Method: In this retrospective study, we evaluated 27 eyes of 27 patients with either diabetic macular edema or senile macular degeneration, who underwent 1.25 mg/0.05 ml intravitreal bevacizumab or 0.5 mg/0.05 ml ranibizumab injection. None of the patients had corneal pathology. Fourteen eyes of 14 patients received intravitreal ranibizumab, other 13 eyes of 13 patients received intravitreal bevacizumab. We evaluated preoperative and postoperative 1st week and 1st month visual acuity, corneal endothelial count at mm², intraocular pressure, and pachymetry results. For statistical analysis, Mann-Whitney U and Wilcoxon tests were used.

Results: Mean age of the patients was 69.3±12.5 (44-85 year). Average corneal endothelial cell count for bevacizumab and ranibizumab was preoperatively 2358.1±487 and 2348.9±598, postoperative 1. week 2360.8±474.1 and 2398.3±585.6, postoperative 1. month 2315.1±465 and 2407.4±585.6, respectively. Preoperative and postoperative corneal endothelial cell counts were not statistically significantly different in both groups (respectively, 1. week p=0.953 and p=0.59; 1. month p=0.26 and p=0.555). Average central macular thickness for bevacizumab and ranibizumab was preoperatively 527.3±36.9 and 544.1±55.5 µm, postoperative 1. week 529.2±49.9 and 543.5±51.8 µm, postoperative 1. month 530.3±55 and 543.9±46.6 µm, respectively. Preoperative and postoperative central macular thickness values for both groups were not statistically significantly different (respectively, 1. week P=0.515 and P=0.838; 1. month P=0.678 and P=0.444).

Discussion: Injection of a single dose of 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab or 0.5 mg/0.05 ml ranibizumab does not affect the corneal endothelial cell count at 1. week and 1. month. (*Türk J Ophthalmol 2013; 43: 391-4*)

Key Words: Bevacizumab, ranibizumab, intravitreal, cornea

Giriş

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörlerinin kornea endotelinde ekspresye olduğu bilinmektedir.^{1,2} Bevacizumab, neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), retinal ven tıkanıklıkları, diyabetik maküla ödemi gibi önemli görme kaybı yapan retina hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir VEGF antagonistidir.³⁻⁵ Retina hastalıklarında kullanılan bevacizumabın in vitro çalışmalarda retina pigment epiteli, retina ganglion hücreleri ve kornea endotel hücreleri üzerine toksik etkileri olmadığı bildirilmiştir.⁶⁻⁸ In vivo olarak da intrakameral uygulanan bevacizumab'ın kornea endotelini üzerine toksik etkisi olmadığı bildirilmiştir.⁹ Ranibizumab, neovasküler YBMD'nin tedavisinde etkin bir şekilde kullanılan bir VEGF antagonistidir.¹⁰ İntravitreal ranibizumab enjeksiyonunun kornea endotelini üzerine toksik etkisi olmadığı bildirilmiştir.¹¹

Bu çalışmada retina hastalıklarında kullanılan intravitreal bevacizumab ve ranibizumab'ın kornea endotelini üzerine olan etkileri karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimiz retina bölümü tarafından takip edilen diyabetik maküla ödemi (DMÖ), yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gibi nedenlerle 1,25 mg/0,05 ml intravitreal bevacizumab ya da 0,5 mg/0,05 ml ranibizumab enjeksiyonu yapılan 27 hastanın 27 gözü retrospektif olarak incelendi. Üveit, 6 aydan daha az süre önce geçirilmiş katarakt operasyonu, herhangi bir korneal patoloji, medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan glokom hastaları çalışma kapsamına alınmadı.

Tüm olgulara detaylı biyomikroskopik muayene, ETDRS skoru ile alınan görme keskinliği muayenesi, havalı tonometre (Canon TX-10 non-contact tonometer) ile göziçi basınç ölçümü ve ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı. Tüm olguların fundus floresein anjiyografi (FF 450 plus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) ve optik koherens tomografi (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) ölçümleri yapıldı.

İnjeksiyonların komplikasyonları hakkında hastalara bilgi verildi ve tüm hastalardan injeksiyon öncesi aydınlanmış onam formları alındı. Tüm injeksiyonlar aynı cerrah (E.H.) tarafından ameliyathanede, steril şartlar altında yapıldı. Göz kapakları ve çevresi %10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Anestezi yapmak için topikal proparakain hidroklorid uygulamasından sonra göz %5'lik povidone iodine ile yıkandı.

İnjeksiyonlar süpero-temporal kadrandan uygulandı. Tüm injeksiyonlar fakik gözlerde limbustan 4 mm geriden, psödo-fakik gözlerde 3,5 mm geriden, 27- gaugeluk iğne ile uygulandı. Neovasküler YBMD'si olan olgulara 0,5 mg / 0,05 ml intravitreal ranibizumab (Lucentis, Novartis) enjeksiyonu yapıldı. DMÖ olan olgulara 1,25 mg / 0,05 ml intravitreal bevacizumab (Altuzan, Roche) enjeksiyonu yapıldı. İnjektion sonrası sızmayı önlemek için steril pamuklu çubuk ile yara yerine bastırıldı ve sonrasında her hastaya yeni bir vigamox (moxifloksasin) damla damlatıldı ve bu damlalar hastalara 4 gün boyunca günde 4 damla damlatmak üzere verildi.

Enjektion öncesi ve postoperatif 1. hafta ve 1. ayda görme keskinliği, mm²'deki kornea endotel sayısı, göziçi basıncı, pakimetri ölçüm kayıtları incelendi ve İVR ile İVB uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif değişimleri kıyaslanmıştır.

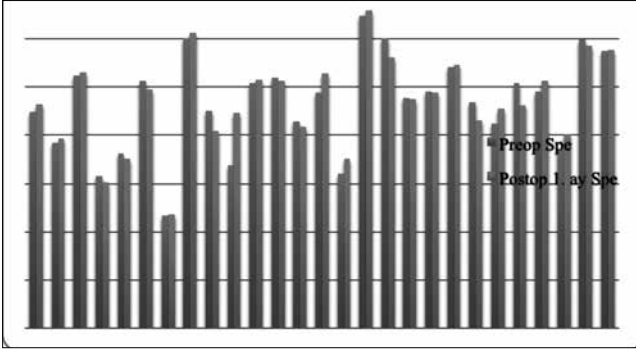
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için PASW Statistics 18 for Windows programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Sonuçlar

Ortalama yaş 69,3±12,5 (44-85 yıl) idi. Ondört hastanın 14 gözüne intravitreal ranibizumab (İVR) (Lucentis), diğer 13 hastanın 13 gözüne ise intravitreal bevacizumab (İVB) (Altuzan^R, Roche) enjeksiyonu yapılmıştı. İVB uygulanan grubunun yaş ortalaması 65 (50-79) iken, İVR uygulanan hastaların yaş ortalaması 73 (63-85) idi. İVB uygulanan hastaların preoperatif ETDRS görme keskinlikleri ortalama 54±18,2 (21-75) iken, 1.hafta ve 1. ayda ortalama 56±17,9 (22-75) idi. İVR uygulanan hastaların preoperatif ETDRS görme keskinlikleri ortalama 55±16,7 (28-82) iken, 1. hafta ve 1. ayda ortalama 57±17,1 (28-83) idi. İVB uygulanan hastaların GİB ölçümleri preoperatif ortalama 15,1 (9,7-18,1) mmHg iken postoperatif 1. hafta ve 1. ayda 14,2 (9,1-18,0) mmHg olarak tespit edildi. İVR uygulanan hastaların GİB ölçümleri preoperatif ortalama 14,2 (8,4-17,1) mmHg iken postoperatif 1.hafta ve 1. ayda 14,7 (8,7-17,2) mmHg olarak tespit edildi. Hastaların preoperatif özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

İVB ve İVR uygulanan grupların sırasıyla ortalama kornea endotel sayısı enjektion öncesi 2358,1±487 (1587-2995)

Tablo 1. Hastaların preoperatif demografik özellikleri		
	Bevacizumab	Ranibizumab
Hasta Sayısı	13	14
Erkek / Kadın	8 / 5	7 / 7
Yaş Ort.	65 (50-79)	73 (63-85)
Fakik / Psödo-fakik	11 / 2	8 / 6
Preoperatif GİB Ort.	15,1 (9,7-18,1) mmHg	14,2 (8,4-17,1) mmHg
Preoperatif Speküler (±sd)	2358,1±487 (1587-2995)	2348,9±598 (1168-3000)
Preoperatif MKK (±sd)	527,3±36,9 (466-590) µm	544,1±55,5 (425-606) µm
GİB : Göziçi Basıncı MKK: Merkezi Kornea Kalınlığı Ort : Ortalama sd:Standart Deviasyon		



Grafik 1. Hastaların preoperatif ve postoperatif 1. Ay endotel sayılarının karşılaştırılması

ve $2348,9 \pm 598$ (1168-3000), enjeksiyon sonrası 1. haftada $2360,8 \pm 474,1$ (1587-2999) ve $2398,3 \pm 585,6$ (1193-2994), enjeksiyon sonrası 1. ayda ise $2315,1 \pm 465$ (1572-2876) ve $2407,4 \pm 585,6$ (197-2994) idi. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ay endotel sayılarındaki değişim her iki grupta da anlamlı bulunmadı (Sırasıyla 1. haftada $p=0,953$ ve $p=0,59$; 1. ayda $p=0,26$ ve $p=0,555$). İVR ve İVB uygulanan hastaların gruplar arası değişimleri kıyaslandığı zaman preoperatif ve postoperatif 1. ay kornea endotel sayısı değişimleri anlamlı bulunmamıştır ($p=0,429$). Tüm enjeksiyon hastalarında preoperatif ve 1. ay endotel sayıları Grafik 1'de karşılaştırılmıştır.

Bevacizumab ve ranibizumab gruplarında sırasıyla ortalama merkezi kornea kalınlığı (MKK) enjeksiyon öncesi $527,3 \pm 36,9$ (466-590) ve $544,1 \pm 55,5$ (466-560) μm , enjeksiyon sonrası 1. haftada $529,2 \pm 49,9$ (466-604) ve $543,5 \pm 51,8$ (467-560) μm , enjeksiyon sonrası 1. ayda ise $530,3 \pm 55$ (466-602) ve $543,9 \pm 46,4$ (466-555) μm idi. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ay MKK'daki değişim her iki grupta da anlamlı bulunmadı (Sırasıyla 1. haftada $p=0,515$ ve $p=0,838$; 1. ayda $p=0,678$ ve $p=0,444$). İVR ve İVB uygulanan hastaların gruplar arası değişimleri kıyaslandığında da preoperatif ve postoperatif 1.ay MKK değişimleri anlamlı bulunmamıştır ($p=0,389$).

Tartışma

Bevacizumab, insan VEGF-A'sının tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarının insana uyarlanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş bir monoklonal antikordur (IgG).¹² Ranibizumab, rekombinant monoklonal antikor teknolojisi ile üretilen, VEGF'nin bütün izoformlarına bağlanabilen bir insan anti-VEGF antikor fragmanıdır.¹³ Yapılan invitro çalışmalarda VEGF ve reseptörünün kornea üzerinde eksprese edildiği gösterilmiştir.^{1,2,14,15} In vitro koşullarda hem bevacizumabın hem de ranibizumabın kornea endoteline ve retina toksik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.^{6,14} Ancak in vivo koşullarda intravitreal enjeksiyonların kornea endoteline olan etkilerinin kıyaslandığı sınırlı sayıda bazı çalışmalar mevcuttur.¹⁶⁻¹⁸ Kornea endotelinde, ön kamarada ve vitreus sıvısında VEGF ve reseptörünün bulunması anti-VEGF ilaçların bu bölgelere potansiyel toksik etkilerinin olabileceğini

düşündürmektedir, ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalar rutin dozlarda uygulanan enjeksiyonların toksisiteye neden olmadığını göstermiştir.^{19,20} Yourek ve ark.¹⁴ kornea gibi avasküler bir dokuda VEGF, VEGF-1, VEGF-2 reseptörlerinin mevcudiyetini in vitro olarak tespit etmişlerdir ancak bunun Flt-1(fms-related tyrosine kinase 1) ile dengelenerek korneal avaskülarizasyonun korunabildiğini bize Ambati ve ark.'ları¹⁵ göstermiştir. Bayar ve ark.'ları²¹ beş vakalılık serilerinde Bevacizumab enjeksiyonu sonrası yoğun korneal ödem gözlemlediklerini ve bunun limbal damarlarda VEGF'nin immün sistemi aktive etme özelliğinin inhibisyonuna bağlı olabileceğini iddia etmektedirler. Ancak bu çalışmada da hiçbir vakada konfokal mikroskobide bir korneal endotelial patoloji saptanmamıştır ve ödemler 10 gün içerisinde steroid ve antibiyotik desteği ile tamamen tedavi edilmiştir. Bu dengeye bakılarak bevacizumab'ın kornea endotelinde morfolojik ve immünolojik bazı değişiklikler yababileceği yorumlanabilir.

Çalışmamızda intravitreal olarak tek doz uygulanan 1,25 mg bevacizumab ve 0,5 mg ranibizumab tedavileri enjeksiyon sonrası erken dönem 1. hafta ve 1. ayda speküler mikroskopi ile kornea endotel sayısı ve ultrasonik pakimetri kullanılarak akut kornea ödemi değerlendirildiğimiz merkezi kornea kalınlığında değişikliğe neden olmamaktadır.

Ölgu sayımızın az olması, hastalarımızın bir kısmının DMÖ, bir kısmının neovasküler YBMD tanısı olması nedeniyle karşılaştırmanın zorluğu çalışmamızı kısıtlayan nedenlerdir. Bununla birlikte benzer yaş grubunda ve benzer endotel sayılarına sahip hasta grubunda intravitreal olarak uygulanan bevacizumab ve ranibizumabın kornea üzerine etkilerinin speküler mikroskopi ve ultrasonik pakimetre ile karşılaştırılması nedeniyle önem kazanabilmektedir. Bu grup hastalarda tek bir enjeksiyonla tedavinin çoğu zaman mümkün olmaması ve mükerrer enjeksiyonlar sonrası kornea endotelindeki değişimin değerlendirilmesi amacıyla yapılabilecek prospektif ve randomize çalışmalar ile konu hakkında daha kesin yargıya varılabilecektir.

Kaynaklar

1. Gan L, Fagerholm P, Palmblad J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in the regulation of corneal neovascularization and wound healing. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:557-63.
2. Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2514-22.
3. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina.* 2006;26:999-1005.
4. Bidot ML, Malvitte L, Bidot S, Bron A, Creuzot-Garcher C. Efficacy of three intravitreal injections of bevacizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol.* 2011;34:376-81.
5. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:452-56.
6. Spitzer MS, Wallenfels-Thilo B, Sierra A, et al. Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1316-21.
7. Luke M, Warga M, Ziemssen F, et al. Effects of bevacizumab on retinal function in isolated vertebrate retina. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1178-82.

8. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2006;26:262-69.
9. Hosny MH, Zayed MA, Shalaby AM, Eissa IM. Effect of intracameral bevacizumab injection on corneal endothelial cells: an in vivo evaluation. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25:513-17.
10. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*. 2006;113:633-34
11. Pérez-Rico C, Benítez-Herreros J, Castro-Rebollo M, et al. Effect of intravitreal ranibizumab on corneal endothelium in age-related macular degeneration. *Cornea*. 2010;29:849-52.
12. Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, et al. Anecortave acetate (15 miligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:3-13.
13. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA 48 Study): Results of a phase I dose escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4569:78.
14. Yoeruek E, Spitzer MS, Tatar O, et al. Safety profile of bevacizumab on cultured human corneal cells. *Cornea*. 2007;26:977-82.
15. Ambati BK, Nozaki M, Singh N, et al. Corneal avascularity due to soluble VEGF receptor-1. *Nature*. 2006;443:992-7.
16. Pérez-Rico C, Benítez-Herreros J, Castro-Rebollo M, Gómez-Sangil Y, Germain F, Montes-Mollón MA. Effect of intravitreal ranibizumab on corneal endothelium in age-related macular degeneration. *Cornea*. 2010;29:849-52.
17. Chiang CC, Chen WL, Lin JM, et al. Effect of bevacizumab on human corneal endothelial cells: a six month follow-up study. *Am J Ophthalmol*. 2008;14:688-91.
18. Perez-Rico C, Benitez-Herreros J, Castro-Rebollo M, et al. Endothelial cell analysis after intravitreal ranibizumab (Lucentis) in age related macular degeneration treatment: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2009;94:1-2.
19. Luthra S, Narayanan R, Marques LE, et al. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina*. 2006;26:512-18.
20. Kernt M, Welge-Lüssen U, Yu A, Neubauer AS, Kampik A. Bevacizumab is not toxic to human anterior and posterior segment cultured cells. *Ophthalmologie*. 2007;104:965-71.
21. Bayar SA, Altınors DD, Kucukerdonmez C, Akova YA. Severe corneal changes following intravitreal injection of bevacizumab. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:268-74.