

VISION ACADEMY'NİN GÖRÜŞÜ

Vision Academy, Bayer ve oftalmoloji uzmanları tarafından retina hastalıkları alanındaki ihtiyaçların ele alınması amacıyla kurulan bir ortaklıktır. www.visionacademy.org.

Subfoveal Kanamaların Tedavisi

Arka Plan

Subretinal kanama, altta yatan yaşa bağlı neovasküler maküler dejenerasyonun (nYBMD) belirtisidir. nYBMD'de, retinal veya koroidal dolaşımdan gelen kanın retina pigment epiteli (RPE) ile nörosensoryel retina arasında birikmesi, fovea tutulumu oluştuğunda şiddetli görme bozukluğuna neden olmaktadır.¹

nYBMD'ye sekonder subfoveal kanaması olan hastaların tedavisine yönelik kanıta dayalı araştırmalar ve detaylı kılavuzlar halen yetersizdir. Son on yılda yayınlanan bazı çalışmalarda, intravitreal antivasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF), pnömatik yer değiştirme (PD), vitrektomi, intravitreal veya subretinal doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve bunların bir arada kullanıldığı çeşitli tedavilerde olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Ancak yine de, vitreoretina uzmanları arasında subfoveal kanaması olan hastalara optimal yaklaşım konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.

Bu Görüş belgesinde, nYBMD'de subfoveal kanamanın tanımı, görüntülenmesi ve tedavisinde yararlı olacak klinik değerlendirmeler ve uzmanların önerileri sunulmaktadır.

Vision Academy tarafından
Şubat 2018'de onaylanmıştır.

İnceleme tarihi: Şubat 2019



Tam fikir birliği



Görüş farklılıkları

Görüş

1. Tanım

Halen subfoveal kanamanın büyüklük ve kalınlık temelinde tedavisine yönelik mevcut kılavuzlar yetersizdir. Subretinal lezyonların büyüklüğe göre sınıflandırması genellikle şu şekilde yapılmaktadır:

- **Küçük** – En az 1 disk çapı (DÇ) büyüklüğünde ancak 4 DÇ'den küçük lezyonlar¹
- **Orta** – En az 4 DÇ büyüklüğünde ve temporal vasküler arkatların ötesine uzanmayan lezyonlar¹
- **Büyük** – temporal vasküler arkatların ötesine uzanan ancak ekvatoru geçmeyen lezyonlar²
- **Çok büyük** – En az iki kadranda ekvatorun ötesine geçen lezyonlar^{2,3}

Genellikle 500 µm'den fazla ölçülen 'kalın' subfoveal kanamalar, fundus incelemesinde foveanın altında toplanan kanın retinada belirgin bir yükselmeye ve RPE'de opaklaşmaya neden olduğu görülen kanamalar olarak tanımlanır.^{1,4} Birçok klinisyen ektrafoveal veya 'ince' subfoveal kanamaların tedavisinde anti-VEGF monoterapi uygulanmasını savunurken,⁵ bazı çalışmalarda daha büyük ya da kalın subfoveal kanamalarda zayıf görme sonuçları alındığı gösterilmiştir.^{3,6} Ancak klinik kanama tablosunun erken evresinde tedavi olanağının artmasıyla klinik uygulamada bu tip olgulara giderek daha az rastlanmaktadır.

2. Görüntüleme

Renkli fundus fotoğrafı, fundus otofloresans ve spektral alan optik koherens tomografi (OCT), kontrastlı derinlik görüntüleme modu da dahil olmak üzere, subretinal ile sub-RPE kanı ayırt etmek ve kanama büyüklüğünü objektif olarak ölçmek için kanamanın retina tabakaları arasındaki yerinin belirlenmesinde önemli araçlardır.¹ Floresean anjiyografi, subretinal kanı maskeleyen etkisi nedeniyle sınırlı kalabilir, ancak indosiyanın yeşili anjiyografisi (ICGA) kanamanın görüntülenmesinde daha kullanışlı bir yöntem olabilir.¹ ICGA'da kullanılan kızılötesi ışının yüksek RPE ve kan penetrasyonu nedeniyle, bu, polipoid koroidal vaskülopatinin (PKV) yaygın olduğu popülasyonlarda özellikle geçerli olabilir.¹

Vision Academy, tedavi seçimini yaparken subfoveal kanamada kanamanın büyüklüğü, kalınlığı ve etiyolojisi gibi birkaç prognostik faktörün belirlenebilmesi için OCT ile multimodal görüntüleme önermektedir.^{2,6-8}

3. Tedavi

Vision Academy, yürüttüğü kapsamlı bir literatür araştırması sonucunda nYBMD'de subfoveal kanamanın tedavisinde bazı öneriler geliştirmiştir.

Referanslar

1. Stanescu-Segall D, Balta F, Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016; 61 (1): 18–32.
2. Yiu G, Mahmoud TH. Subretinal hemorrhage. *Dev Ophthalmol* 2014; 54: 213–222.
3. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV ve ark. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30 (10): 1588–1594.
4. Chang W, Garg SJ, Maturi R ve ark. Management of thick submacular hemorrhage with subretinal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 157 (6): 1250–1257.
5. Steel DHW, Sandhu SS. Submacular haemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (8): 1051–1057.
6. Scupola A, Coscas G, Soubrane G ve ark. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999; 213 (2): 97–102.
7. Karagiannis D, Chatziralli I, Kaprinis K ve ark. Location of submacular hemorrhage as a predictor of visual outcome after intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1829–1833.
8. Lin T-C, Hwang D-K, Lee F-L ve ark. Visual prognosis of massive submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy with or without combination treatment. *J Chin Med Assoc* 2016; 79 (3): 159–165.
9. Shin K-H, Lee TG, Kim JH ve ark. The efficacy of intravitreal aflibercept in submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30 (5): 369–376.
10. Kim KH, Kim JH, Chang YS ve ark. Clinical outcomes of eyes with submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29 (5): 315–324.
11. Liu EM, Rajagopal R, Smith BT ve ark. Management of large submacular hemorrhages due to exudative AMD utilizing pars plana vitrectomy, subretinal tissue plasminogen activator, and gas insertion compared with anti-vascular endothelial growth factor alone. *J Vitreoretin Dis* 2017; 1 (1): 34–40.
12. Cho HJ, Koh KM, Kim JH ve ark. Intravitreal ranibizumab injections with and without pneumatic displacement for treating submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015; 35 (2): 205–212.
13. de Silva SR, Bindra MS. Early treatment of acute submacular haemorrhage secondary to wet AMD using intravitreal tissue plasminogen activator, C3F8, and an anti-VEGF agent. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 952–957.
14. González-López JJ, McGowan G, Chapman E ve ark. Vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator and ranibizumab for submacular haemorrhages secondary to age-related macular degeneration: Retrospective case series of 45 consecutive cases. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 929–935.
15. Treumer F, Wienand S, Purtskhvanidze K ve ark. The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of rTPA and anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255 (6): 1115–1123.
16. Fassbender JM, Sherman MP, Barr CC ve ark. Tissue plasminogen activator for subfoveal hemorrhage due to age-related macular degeneration: Comparison of 3 treatment modalities. *Retina* 2016; 36 (10): 1860–1865.
17. Klettner A, Grotelüschen S, Treumer F ve ark. Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) and aflibercept or ranibizumab coapplied for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2015; 99 (6): 864–869.
18. Klettner A, Puls S, Treumer F ve ark. Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab co-applied for neovascular age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 2012; 130 (7): 875–881.
19. Dumitrescu-Dragan A, Elgohary E. Outcome of submacular haemorrhage (SMH) displacement and drainage following injection of intravitreal tissue plasminogen activator (tPA). Erişim adresi: http://www.evsr.eu/wp-content/uploads/2015/07/Alexandra-Dumitrescu-Dragan_Mostafa-Elgohary_SCIENTIFIC-POSTER-2015.pdf. Erişim tarihi: Şubat 2018.



Tam fikir birliği



Görüş farklılıkları

Vision Academy, nYBMD'de subfoveal kanamalarda ve PKV görülen olgularda, hastanın takip ziyaretlerine düzenli uyum sağlayacağı düşünüldüğü takdirde, geri dönülmez retina hasarı riskini azaltmak için başlangıç tedavisi olarak hemen bir anti-VEGF'e başlanmasını önermektedir. Devam edilen anti-VEGF tedavi ile birlikte hastanın dikkatli bir takip ile izlenmesi, kanama şiddetlenmesi ve diğer komplikasyonların yaşanması riskinin azaltılmasında önemlidir. Kanama süresinin anti-VEGF tedavide sağlanan klinik sonuçlar üzerindeki etkilerinin tam olarak belirlenebilmesi için yeni çalışmalara ve büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



Bugüne kadar nYBMD'de subfoveal kanamanın tedavisinde anti-VEGF kullanımına dair bildirilen sonuçların çoğunluğu, monoterapi olarak⁹⁻¹¹ ve tPA, PD ve/veya cerrahi müdahale ile birlikte kullanılan anti-VEGF ile olumlu görme sonuçları gösteren randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalardan ya da küçük olgu serileri ile retrospektif olarak yürütülen kontrolsüz çalışmalardan gelmektedir.¹²⁻¹⁵ Başlangıçta güçlü görme ve kısa kanama süresi olan gözlerde görmede bildirilen anlamlı iyileşme, anti-VEGF tedaviye erken başlanmasının önemini ortaya koymaktadır;⁹ ancak örnek büyüklüklerinin küçük olması ve başlangıç özellikleri, dahil edilme kriterleri, uygulanan tedavi rejimleri arasındaki farklılıklar, mevcut anti-VEGF tedavi çalışmaları arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır.

Vision Academy, karar hekiminin değerlendirmesine bağlı olmak kaydıyla, başlangıç görmesi zayıf (<20/200) olan hastalarda orta, büyük ve kalın subfoveal kanamaların tedavisinde tPA ile birlikte PD önermektedir.



Kanıtlar, subretinal kanamaların tedavisinde (vitrektomi ile veya tek başına) PD ile birlikte uygulanan intravitreal tPA tedavinin, tek başına PD tedaviye göre olumlu görme sonuçları sağladığını göstermiştir.¹⁶ Foveayı tutan subretinal kanama ile ilişkili bir sub-RPE kanama, PD veya vitrektomi kullanımını engellemekle birlikte, sub-RPE bileşeninin yeri ve büyüklüğü bu işlemlerin uygulanması kararını etkileyebilir.

Vision Academy, cerrahi girişimi, kalınlık ve lokasyona bağlı olarak yalnız şiddetli subretinal lezyonlarda önermektedir. Tüm diğer olgularda, hemen anti-VEGF tedaviye başlanmasını ve olgunun dikkatli takip edilmesini önermektedir.



Kanıtlar, subretinal tPA ve PD tedavi ile birlikte uygulanan pars plana vitrektominin, kalın veya büyük kanama bulunan ve başlangıç görmesi zayıf olan hastaların tedavisinde anti-VEGF monoterapiye göre daha etkili bir seçenek sunabildiğini düşündürmektedir.^{4,11} Ancak bildirilen çalışmalarda farklı cerrahi teknikler kullanılmış olabileceği için, yeterli nitelikte prospektif çalışmalar olmadan cerrahi ve diğer tedavi yöntemleri arasında kıyaslama yapmak mümkün değildir.

Diğer hususlar

Bir *in vitro* çalışmada, tPA veya tPA tarafından kandan serbestleştirilen bir enzim olan plazmin ile birlikte uygulanan anti-VEGF ajanların anti-anjiyojenik aktivitesi değerlendirilmiş ve klinik dozdan daha düşük bir konsantrasyonda plazmin ile birlikte uygulandığında, afliberseptin ayrıldığı ve VEGF'e bağlanma yeteneğinin azaldığı bulunmuştur.¹⁷ nYBMD'ye bağlı submaküler kanama görülen hastaların dahil edildiği küçük bir retrospektif olgu serisinde, *in vitro* uygulamada plazmin ile birlikte klinik konsantrasyonlarda kullanılan aflibersept, ranibizumab veya bevasizumab ile^{17,18} veya üç anti-VEGF molekülün herhangi biri ile anti-anjiyojenik aktivite inhibisyonu gözlenmemiştir.¹⁹ Subfoveal kanamaların tedavisinde tPA ile birlikte uygulanan afliberseptin etkililiğini inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



Tedavi geri ödeme politikalarındaki bölgesel farklılıklar tedavi kararlarını etkileyebilir. Tedavinin belirlenmesinde genellikle ekonomik faktörler büyük bir rol oynamakla birlikte, cerrahi girişim kararı temelde klinik deneyime ve mevcut kanıtların değerlendirilmesine bağlı olarak verilmelidir.