

Intravitreal Bevacizumab ile Prematüre Retinopatisinde Maküla Koruyucu Tedavi

Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity to Save Macula

Mehmet Cüneyt ÖZMEN¹, Süleyman KARAATLI², Esad KÖKLÜ³

ÖZ

Amaç: Maküla gelişimi tamamlanmamış ROP olgularında intravitreal bevacizumab uygulaması sonuçlarının değerlendirilmesi ve bazı potansiyel risklerin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Maküla gelişimi tamamlanmamış, ROP tedavi endikasyonu olan 14 hastanın 25 gözü çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Gözlerin tamamına, ailenin aydınlatılmış onamı alındıktan sonra, 0.5 mg (0.02 ml) intravitreal bevacizumab uygulanmış ve tedavi sonrası düzenli takipleri yapılmıştır.

Bulgular: Ortalama doğum haftası 29 (26-31 hafta), ortalama enjeksiyon haftası 35 (32-37 hafta), ortalama takip süresi 12 ay (7-16 ay) olarak izlendi. On iki gözde zon I plus hastalığı, 8 gözde zon I neovaskülarizasyon izlenmiş ve agresif posterior ROP olarak değerlendirilmiştir. Beş gözde, maküla gelişimi tamamlanmamış zon II evre III ve plus hastalığı izlenmiştir. Hastalardan biri postmenstrüel 60. haftada sistemik enfeksiyona sekonder yaşamını yitirmiştir. Takibe devam eden 23 gözde ROP gerilemiştir. İki gözde enjeksiyon sonrası 3. ve 4. Haftalarda rekürrens izlenerek lazer tedavisi uygulanmıştır. 17 gözde ortalama postnatal 60. haftada vaskülarizasyon tamamlanmıştır.

Sonuç: Yakın takip ve uygun zamanlama ile intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun özellikle makülası gelişmemiş olgularda başarılı olduğu izlenmiştir. Sistemik ve oküler yan etkileri için uzun takip süreli geniş klinik çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İntravitreal bevacizumab, prematüre retinopatisi, agresif posterior hastalık.

ABSTRACT

Purpose: To purpose of this study is to evaluate the outcomes of intravitreal bevacizumab injection for a specific subgroup of ROP cases with immature macula.

Materials and Methods: ROP cases with immature macula who needed treatment were included. Twentyfive eyes of 14 patients received 0.5 mg/0.02 ml bevacizumab intravitreally from June 2011 to February 2012. Informed consent was obtained from all families.

Results: Mean gestational age was 29 weeks (26-31 weeks). Mean gestational age at the time of injection was 35 weeks (32-37 weeks). Mean follow-up time was 7 months. Twelve eyes had zone I plus disease, 8 eyes had zone I neovascularization and 5 eyes had zone II stage 3 with plus disease. Macula was immature with incomplete vascularization in all eyes. One patient died of systemic infection at week 60. Two eyes needed additional laser photocoagulation. ROP regressed in 17 eyes without further treatment and development of normal retinal vascularization was observed during the follow-up period.

Conclusion: Intravitreal bevacizumab injection for selected cases of ROP is an effective treatment regiment. Ocular and systemic complications should be evaluated with long term clinical studies.

Key Words: Intravitreal bevacizumab, retinopathy of prematurity, aggressive posterior disease.

- 1- M.D., Necip Fazıl State Hospital, Eye Clinic, Kahramanmaraş/TURKEY
ÖZMEN M.C., mcozmen@gmail.com
- 2- M.D., Special Megapark Hospital, Eye Clinic, Kahramanmaraş/TURKEY
KARAATLI S., smkaraatli@gmail.com
- 3- M.D., Special Megapark Hospital, Neonatology Clinic, Kahramanmaraş/
TURKEY
KOKLU E., dresad@megaparkhastanesi.com

Geliş Tarihi - Received: 14.08.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 11.04.2013
Ret-Vit 2013;21:205-208

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D., Mehmet Cüneyt
ÖZMEN
Necip Fazıl State Hospital, Eye Clinic, Kahramanmaraş/TURKEY

Phone: +90 532 242 03 67
E-Mail: mcozmen@gmail.com

GİRİŞ

Prematüre bebeklerin bakımında ve yaşatılmasında yüksek başarı sonucunda prematüre retinopatisinde (ROP) son yıllarda belirgin artış izlenmektedir.¹ Çocukluk çağında tedavi edilebilir körlüğün en sık nedenlerinden biri olan ROP tedavisinde günümüzde altın standart olarak lazer fotokoagülasyon uygulanmaktadır. Lazer etkinliği ve yan etkileri çok merkezli randomize klinik çalışmalarla ortaya konmuştur.²⁻⁴ Her ne kadar etkin ve sistemik olarak güvenilir olsa da lazer tedavisinin anterior segment iskemisi, katarakt geliştirici etkisi, fotokoagülasyon sonucu retina gelişimini durdurması, myopi gelişimine neden olması ve skatrisyel komplikasyonlara neden olması daha uygun başka tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir.¹⁻⁴

Son yıllarda, lazer fotokoagülasyonun bilinen yan etkilerinden kurtulabilmek için ROP hastalarında anti-VEGF tedavi uygulaması çeşitli çalışmalarda denenmiş, lazer ile kombine olarak veya tek başına uygulandığında, etkinliği gösterilmiştir.⁵⁻¹² VEGF molekülünün yenidoğanda, özellikle prematüre bebeklerde çeşitli organ ve dokuların gelişiminde önemli rol oynaması ise anti-VEGF tedavinin güvenliği konusunda ciddi şüphelere yol açmıştır.^{13,14} Güvenlik konusundaki henüz cevaplanmamış sorular göz önünde bulundurularak, bu çalışmada makülanın vasküler gelişimi tamamlanmamış ve lazer tedavisi ile belirgin maküla hasarına neden olunabilecek ROP olgularında intravitreal bevacizumab uygulaması sonuçlarımız bildirilecek ve muhtemel yan etkileri üzerinde durulacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

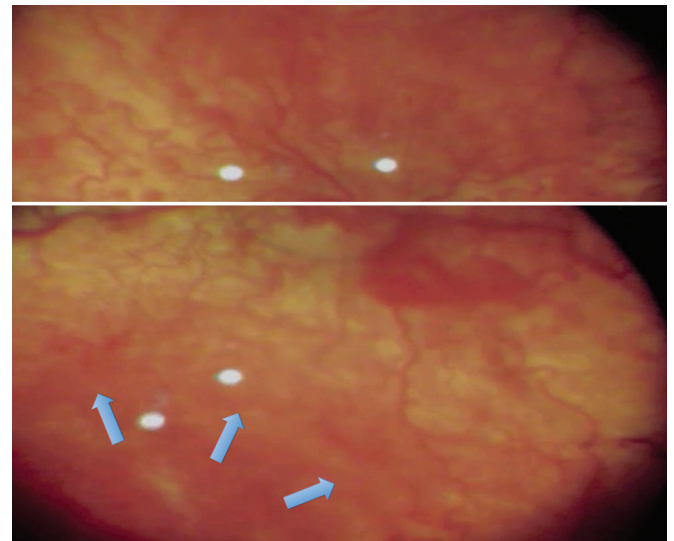
Haziran 2011-Şubat 2012 arasında tedavi gerektiren ROP hastalığı bulunan olgulardan makülanın vasküler gelişimi tamamlanmamış olanlar çalışmaya dahil edildi (Resim 1). ET-ROP çalışmasındaki yüksek risk pre-treshold hastalık (Zon I Evre 3, zon I plus hastalık ve zon II evre 2 veya 3 plus hastalık varlığında) ve agresif posterior ROP tanımları tedavi kriteri olarak değerlendirildi. Enjeksiyonda yüksek endoftalmi riski oluşturabilecek konjonktiviti olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Ailelerden aydınlatılmış onam alındı.

Neonatal yoğun bakım ünitesinde 0.01 mg/kg intravenöz midazolam uygulaması sonrası topikal proparakain damlası ile anestezi sağlandı. Göz kapağı temizliği %10 betadin ile, konjonktival asepsi %5 betadin ile sağlandı. Steril prematür blefarostası ile göz kapağı açıldıktan sonra limbusun 1mm gerisinden 0.5 mg/0.02 ml bevacizumab vitreus içerisine 27 G iğne ucu ile, insülin enjektörü ile enjekte edildi. İğnenin göz içerisinden çıkartılması sonrası pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon bölgesine hafif masaj uygulanarak sızıntı olmadığından emin olundu.

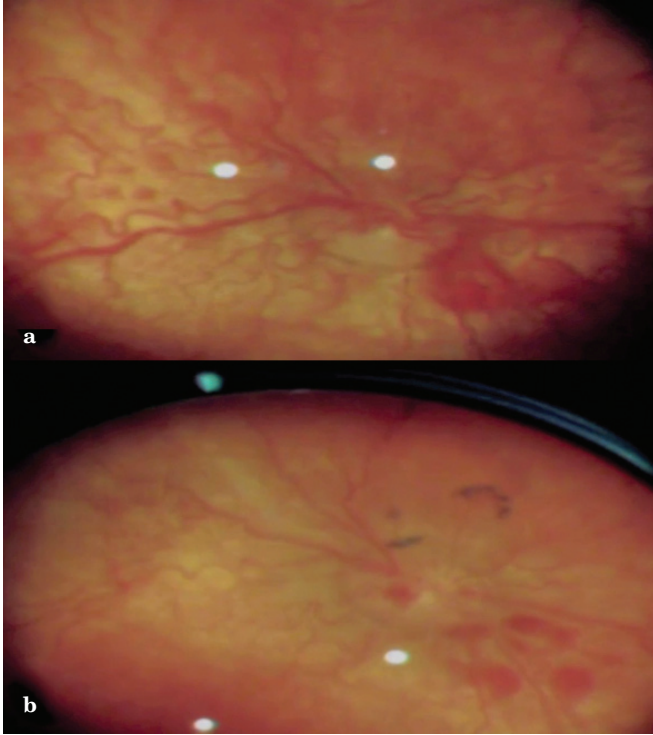
Bir damla topikal %5 betadin uygulamasını takiben blefarosta çıkartıldı. 4 gün boyunca 5x1 moxifloxasin içeren damlalar topikal olarak uygulandı. Olgular ameliyat sonrası 24. saat, 48. saat, 1. haftada kontrol edildi. Bulgulara göre takip sıklığı 1 hafta ile 3 hafta arasında ayarlanarak takibe devam edildi. Olguların bir kısmında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası göz dibi bulguları kaydedildi (Vantage Plus, Keeler, USA).

BULGULAR

On dört hastanın 25 gözüne çalışma kapsamında intravitreal bevacizumab uygulandı. Tedavi gerektirmeyen 3 gözün takiplerinde vaskülarizasyonlarını komplikasyonsuz tamamladığı izlendi. Olguların ortalama doğum haftası 29 (26-31 hafta), ortalama doğum ağırlığı 1200 gram, ortalama enjeksiyon haftası 35 (32-37 hafta), ortalama takip süresi 12 ay (7-16 ay) olarak izlendi. On iki gözde zon I plus hastalığı, 8 gözde zon I neovaskülarizasyon, izlenmiş ve agresif posterior ROP olarak değerlendirilmiştir. Beş gözde, posterior zon II evre 3 retinopati ve plus hastalığı izlenmiştir. Gözlerin tamamında maküla vaskülarizasyonunun tamamlanmadığı ve lazer tedavisi ile maküla da belirgin hasara neden olunacağı kaydedilmiştir. Olguların tamamında, enjeksiyon öncesinde mevcut olan plus hastalığının ve eğer varsa neovaskülarizasyonun, intravitreal enjeksiyon sonrası 48. saatteki kontrollerde gerilediği izlenmiştir (Resim 2,3). Yirmi-beş gözün ikisine, enjeksiyon sonrası 3. ve 4. haftalarda plus hastalığın tekrar etmesi ve evre 3 hastalık geliştirmeleri üzerine avasküler alanlara argon lazer fotokoagülasyon yapılmıştır. Lazer sonrası 2. haftada her iki gözde de hastalığın gerilediği izlenmiştir. Enjeksiyon sonrası rekürrens izlenmeyen olgulardan biri postmenstrüel 60. haftada sistemik enfeksiyona sekonder yaşamını yitirmiştir.



Resim 1: Zon I, plus hastalığı ve flat neovaskülarizasyonu olan, maküla da vasküler gelişimi tamamlanmamış bir olgunun birleştirilmiş fotoğrafı.

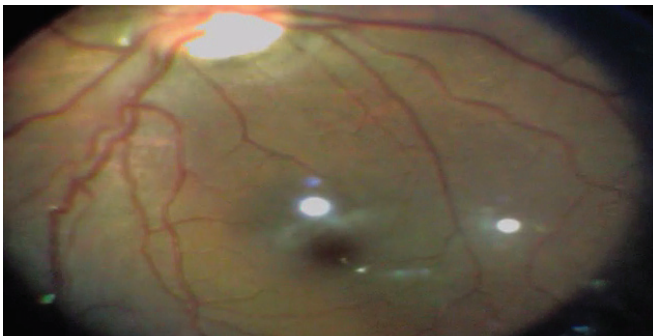


Resim 2a,b: Resim 1'deki olgunun bevacizumab enjeksiyonu öncesi arka kutup görünümü (a). Olgunun intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası 48. Saatteki görüntüsü. Neovaskülarizasyonun gerilediği, vasküler kalınlığın ve kıvrımlanma artışının azaldığı izlenmektedir (b).

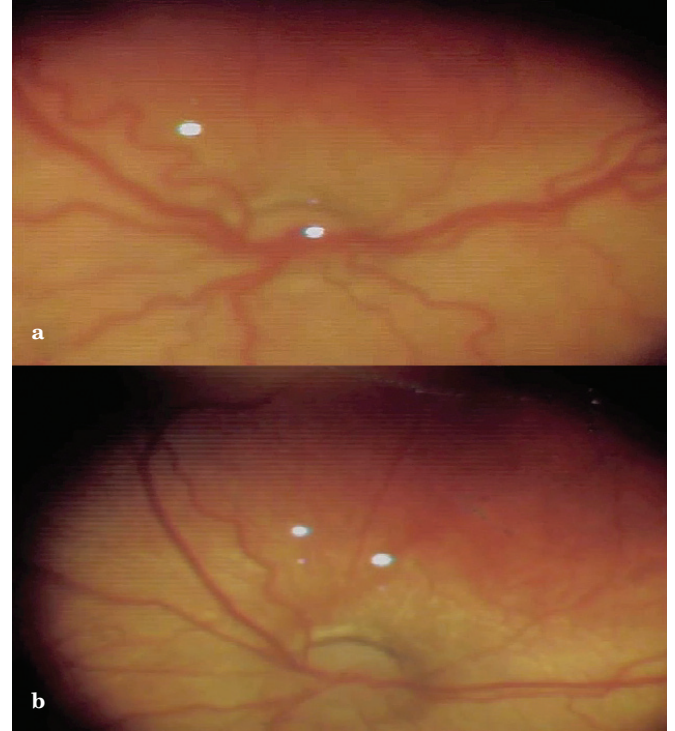
Enjeksiyon sonrası ortalama takip süresi olan 7 ay sonunda olguların 17'sinde vaskülarizasyonun tamamlandığı gözlenmiştir. Kalan 6 gözde vaskülarizasyonun zon 2 ve 3'de immatür olarak kaldığı izlenmiştir. Vaskülarizasyonun tamamlanmadığı olguların takibi devam etmektedir. Resim 4'te enjeksiyon sonrası 12. Ayda vaskülarizasyonu tamamlanan bir olgunun fotoğrafı izlenmektedir. Olguların hiçbirinde endoftalmi, subkonjonktival hemoraji, katarakt, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı gelişmemiştir.

TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında önlenebilir körlüklerin başında gelmektedir.¹



Resim 4: İntrovitreal bevacizumab uygulanmış bir olgunun enjeksiyon sonrası 1. yıl fundus fotoğrafı.



Resim 3a,b: Zon I, plus hastalığı olan bir olgunun enjeksiyon öncesi görünümü (a). Aynı olgunun enjeksiyon sonrası 48. Saatteki görünümü (b).

Günümüzde ROP tedavisinde etkinliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış olan, avasküler periferik retina boyama tarzında lazer uygulaması yapılmaktadır. Bu tedavi her ne kadar etkinliğini kanıtlamış ise de beraberinde ciddi komplikasyonlar getirmektedir. Özellikle zon I hastalık varlığında lazer tedavisi ancak %50 olguda başarılı olabilmekte; başarılı olduğu durumlarda bile ciddi görme alanı kayıpları ve miyopi ile başarısı gölgelenmektedir.^{2-4,15} ROP patogenezinde yeni bilgiler edinilmesiyle hastalığın önlenmesi ve tedavisinde yeni adımlar atılmaya başlanmıştır.⁵ Özellikle patogenezinde 2. fazda ortaya çıkan relatif hipoksi ve artmış VEGF düzeylerinin azaltılmasına yönelik çalışmalar tedavide dönüm noktası olmuştur.⁵ Eksiklikleri olmasına rağmen şu ana kadarki en önemli klinik çalışma olan BEAT-ROP çalışmasının sonuçları oftalmologları ROP tedavisinin geleceği açısından ümitlendirmiştir. BEAT-ROP çalışmasında zon I ve II evre 3 hastalıkta 0.625 mg intravitreal bevacizumab uygulamasının etkin olduğunu göstermiştir.¹²

Çalışmamızda uygulanan 0.5mg intravitreal bevacizumab olguların %92'sinde (23 göz) ROP tek enjeksiyonla gerilemiş ve takip süresince tekrar etmemiştir. İntrovitreal bevacizumab uygulanan gözlerden ikisinde (%8) plus hastalık; tedavinin ikinci gününde gerilemesine rağmen, 3. ve 4. haftalarda tekrar ederek lazer tedavisine ihtiyaç duyulmuştur. BEAT-ROP çalışmasında ortalama 16. haftada hastalığın tekrar ettiği bildirilmiştir.¹² Olgularımızda enjeksiyon sonrası ortalama 3.5 haftada hastalığın tekrar ettiği izlenmiştir.

Bu fark çalışmamızda uygulanan intravitreal bevacizumab dozunun (0.5mg) literatürde bildirilenden (0.625mg) az olması ile açıklanabilir. Rekürrens olabileceği hatırd tutularak, intravitreal enjeksiyon yapılan gözlerin yakın takip edilmesi gerekmektedir. Retina damarlarının gelişimi konusunda lazer tedavisinin destrüktif etkisinin olumsuz etkileri ve tedavi sonrası damar gelişiminin olmadığı bilinmektedir.^{2,12,15} İntravitreal bevacizumab uygulanan gözlerde ise retina damar gelişimi yavaşlayarak da olsa devam etmektedir.¹² Çalışmamızda intravitreal bevacizumab uygulanan gözlerde ortalama 7 aylık takip sonunda retina damarlarının gelişiminin devam ettiği izlenmekle birlikte damar gelişiminin normalde yavaş ilerlediği ve gözlerin altısında (%24) son kontrollerinde vaskülarizasyonun zon II ve zon III'te kaldığı izlenmiştir. Bu durumda avasküler bölgenin iskemisinin devam ettiği bilinmekte ve gözlerin yakın takibine devam etme zorunluluğu bulunmaktadır. Oysaki büyüyen hastanın periferik indentasyon ile detaylı muayenesinin yapılması da giderek güçleşmektedir. Damarların gelişiminin ilerlemediği olgularda avasküler bölgelere lazer uygulaması da öne sürülebilir.

BEAT-ROP çalışması intravitreal bevacizumabın etkinliğini kanıtlayabilmesine rağmen örneklem büyüklüğü güvenlik değerlendirmesi için yetersiz gelen bu çalışma, beraberinde ciddi sorular getirmiştir.¹² Her ne kadar güvenlik değerlendirmesi konusunda yetersiz olsa da BEAT-ROP çalışmasında bevacizumab uygulanan gözlerin beşinin, lazer uygulanan gözlerin sadece ikisinin 54. hafta öncesinde ölmesi, üzerinde ciddi olarak durulması gereken bir veridir.¹² Çalışmamızda bir olgu 60. haftada sistemik enfeksiyona sekonder yaşamını yitirmiştir. Anti-VEGF uygulaması olmasa da prematüre bebeklerin mortalite riskinin yüksek olduğu bilinmektedir.

Güvenlik nedeniyle yapılan sonraki çalışmalarda Sato ve ark.,¹⁴ preterm bebeklerde intravitreal bevacizumabın enjeksiyon sonrası 2. haftada en yüksek serum konsantrasyonuna ulaştığını ve kuvvetli bir negatif korelasyon ile serum VEGF düzeyinde düşüşe neden olduğunu göstermişlerdir. Prematüre bebeklerde doku ve organ gelişiminin (özellikle sinir sistemi ve akciğer gelişimi) VEGF bağımlı olduğu da göz önünde bulundurulursa anti-VEGF tedavisinin riskleri daha iyi anlaşılabilir.¹³ Çözüm olarak Avery'nin bildirdiği şekilde düşük doz bevacizumab kullanımı veya sistemik dolaşıma daha az geçtiği bilinen ranibizumab kullanımı önerilebilir.¹⁶ İntravitreal bevacizumab tedavisinin avantajları olarak, ilacın ucuz olması ve oftalmologlar tarafından pahalı cihazlara ve yoğun eğitime (indirekt lazer kullanımı gibi) gereksinim duyulmadan yatak başında uygulanabileceğini bildirilmektedir.¹² Bu durum, avantaj olabileceği gibi gereksiz intravitreal bevacizumab uygulamalarına yol açabileceği için riskleri de beraberinde getirmektedir.

Bu bilgiler ışığında, tedavi gerektiren her ROP hastasına anti-VEGF tedavisinin uygulanması yerine, sadece maküla vaskülarizasyonunun tamamlanmadığı ve lazer tedavisi ile ciddi maküla hasarı gelişebilecek olgularda uygulanması önerilmelidir.

Sonuç olarak bu çalışmada intravitreal bevacizumab tedavisinin seçilmiş ROP olgularında kullanımının etkinliği gösterilmiş olsa da, risk analizi açısından örneklem büyüklüğü ve takip süresi yeterli değildir. Prematüre retinopatisinde intravitreal bevacizumab tedavisinin geniş klinik çalışmalarla güvenlik sonuçlarının değerlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84:77-82.
2. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
3. Quinn GE, Dobson V, Barr CC et al. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/2 years. *Ophthalmology* 1996;103:595-600.
4. Repka MX, Tung B, Good WV et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Arch Ophthalmol* 2006;124:24-30.
5. Smith LEH. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5177-82.
6. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2009;29:127.
7. Kusaka S, Shima C, Wada K et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1450-5.
8. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28:831-8.
9. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, et al. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:6-10.
10. Lee JY, Chae JB, Yang SJ, et al. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1257-62.
11. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina* 2010;30:24-31.
12. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3 retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
13. Hård AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment - a review. *Acta Paediatr* 2011;100:1523-7.
14. Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2011;17.
15. Mintz-Hittner HA. Avastin as monotherapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:2-3.
16. Robert L. Avery. Bevacizumab (Avastin) for retinopathy of prematurity: Wrong dose, wrong drug, or both? *Journal of AAPOS* 2012;16:2-4.