

DERLEME REVIEW

Behçet Hastalığında Anti-VEGF ve Lazer Kullanımı

Use of Anti-VEGF Agents and Lasers in Behçet's Disease

Sibel KADAYIFÇILAR *

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 11.01.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 08.02.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sibel KADAYIFÇILAR / Hacettepe Erişkin Hastanesi Göz Hastalıkları Sıhhiye / Ankara

Tel./Phone: +90 312 305 3133 E-posta/E-mail: sibelkadayifcilar@yahoo.com ORCID No: 0000-0002-5238-9535

ÖZ

Behçet Hastalığının oküler tutulumu çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu komplikasyonların yönetiminde anti-vasküloendotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ajanlar ve/veya lazer tedavisi de kullanılmaktadır. Behçet Hastalığında intravitreal anti-VEGF ajanların başlıca uygulama alanları kistoid makula ödemi (KMÖ) ve neovaskülarizasyonlardır (NV). KMÖ için bevacizumabın etkin olduğunu bildiren yayınların yanı sıra anatomik ya da fonksiyonel fayda sağlamadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Behçet Hastalığında sekonder glokom, sekonder katarakt, retinal yırtık ve retinal NV gibi komplikasyonların tedavisinde lazer uygulamaları vazgeçilmez yere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Behçet, bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, lazer.

ABSTRACT

Ocular form of Behçet's Disease may end up in several complications. Anti-vasculoendothelial (anti-VEGF) agents and/or laser treatment are used in the management of these complications. Intravitreal Anti-VEGF agents are employed in Behçet's Disease for the management of cystoid macular edema (CME) and neovascularization (NV). Bevacizumab is reported to be effective for CME in some studies, however there are also articles reporting that it does not provide significant anatomic or functional benefit. In Behçet's Disease laser treatment is indispensable in the management of complications like secondary glaucoma, secondary cataract, retinal tears and retinal NV.

Keywords: Behçet, bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, laser.

BEHÇET HASTALIĞINDA ANTI- VEGF KULLANIMI

Anti-vasküloendotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) tedaviler oftalmoloji alanında başlıca proliferatif ve / veya geçirgenlik artışı olan retinal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar.

[1] Behçet Hastalığı (BH)nda da intravitreal anti-VEGFlerin temel uygulama alanları kistoid makula ödemi (KMÖ), retinal ve subretinal neovaskülarizasyonlardır (NV). Ancak BH ya da üveit endikasyonunda henüz ruhsat almış bir anti-VEGF yoktur, ruhsatlı anti-VEGF ajanlar (ranibizumab ve aflibercept) ve göz içi kullanım için ruhsatı olmayan bevacizumab, üveit olgularında KMÖ ve NV gibi komplikasyonlar için endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Literatürdeki sınırlı sayıda yayın çoğunlukla bevacizumab kullanımı ile ilgilidir.

Ülkemizden bir sunumda interferon tedavisi alan 34 yaşındaki Behçet hastasında optik disk vaskülitine bağlı makula ödemi tek doz intravitreal bevacizumab ile tedavi edilmiş, hastanın görme keskinliği 20/1000'den 1. haftada 20/400'e, 1. ayda 20/60'a ve 3. ayda 20/40'a çıkmış, bir yıllık izlemde makula ödemi tekrarlamamıştır.[2]

Üveite bağlı KMÖ için intravitreal bevacizumab ve intravitreal triamsinolon asetonid uygulamalarının değerlendirildi-

ği bir çalışmada intravitreal bevacizumab ile görme artışında Behçet üveitinde diğer nedenlere bağlı üveitlere göre anlamlı iyileşme saptanmıştır.[3] Daha sonraki yayınlar bu sonucu desteklememektedir. Mirshahi ve ark.[4] 11 olgunun 12 gözüne bir kez bevacizumab uyguladıklarında 1. ayda 7 olguda görme keskinliğinde artış saptamışlar ancak santral makula kalınlığı ve anjiografik bulgularda anlamlı fark gözlememişlerdir. BHna ikincil bilateral KMÖ saptanan 15 olgunun değerlendirildiği prospektif bir seride ise daha ağır tutulum olan göze intravitreal bevacizumab uygulanmış ve olgular 6 ay süreyle aynı hekim tarafından izlenmiştir.[5] Yazarlar 6 ayda ortalama 3,3 injeksiyon ile ilk 3 ayda makula ödeminde anlamlı olmayan bir azalma görülüp kistlerin boyutlarında küçülme saptasalar da izlem sonunda ne makula ödeminde ne de görme keskinliğinde anlamlı bir değişim olmamıştır.

Arka üveit olgularında derin retina katlarının ya da koroidin inflame olduğu durumlarda koroidal neovasküler membran (KNVM) görülebilmektedir ancak BHnda koroidal NV nadiren karşımıza çıkmaktadır. Yüksekkiye ve ark.[6] BHnda 2 KNVM olgusu bildirmişlerdir. Sistemik immunsupresif tedaviye ek olarak ilk olgu intravitreal triamsinolon asetonid ile, 2. olgu ise 2 kez fotodinamik tedavi sonrası nükste intravitreal bevacizumab uygulanarak tedavi edilmiştir. Daha sonraki 14 aylık izlemde KNVM tekrarlamamıştır. İtalyadan bildirilen 56

yaşındaki bir Behçet hastasında ise bilateral panüveitle birlikte sol gözde KNVM görülmüş, panüveit siklosporin ve 2 doz infliksimab infüzyonu ile düzelmiş, KNVM için son infliksimabdan 6 ay sonra 2 kez ranibizumab uygulanmasına rağmen neovasküler aktivitenin devam etmesi üzerine aflibercepte geçilmiş, ve 2 doz aflibercept ile görme 0,4'ten 0,7'ye çıkmıştır.^[7]

Intravitreal anti-VEGF kullanımında nadir bir yan etki intraoküler inflamasyon görülmesidir. Intravitreal bevacizumab %0,14-0,32 oranında inflamasyona yol açabilmektedir.^[8] Remisyonunda bir Behçet hastasında sistemik kortikosteroidlere ve immunsupresiflere rağmen devam eden KMÖ nedeniyle tek göze bevacizumab uygulanan bir olguda ertesi gün bilateral panüveit gelişmiş ve işlem öncesi 0.05 olan gözde görme parmak sayma düzeyine düşmüştür. Sistemik ve topikal tedavi ile bulgular 2 haftada düzelmiş, enjeksiyon yapılan gözde görme 0.3 seviyesine çıkmıştır. Bilateral inflamasyon molekülün sistemik dolaşıma geçebilmesiyle açıklanmıştır. Endoftalmi, hipopiyon olmaması, bilateral tutulum ve tedaviye yanıt ile ekarte edilmiştir.^[9]

Intravitreal anti-VEGF ajanlar kullanılacağına endoftalmi, vitreus hemorajisi, retinal yırtık, retina dekolmanı ve katarakt gibi diğer oküler yan etkilerin yanı sıra hipertansiyon ve tromboembolik olaylar gibi sistemik yan etkiler de akılda tutulmalıdır. Son üç ayda geçirilmiş serebrovasküler olay ya da kalp krizi öyküsü olanlarda ve hamilelerde anti-VEGF ajanlar önerilmemektedir.^[1]

BEHÇET HASTALIĞINDA LAZER UYGULAMALARI

Üveit olgularında lazerler, periferik iridotomi oluşturmak, arka kapsülotomi yapmak, pupiller membranları kesmek, katarakt ameliyatından sonra göz içi merceğin ön yüzündeki birikintileri temizlemek, retinal yırtıkları çevrelemek ve retinal ve subretinal NV'ları tedavi etmek için kullanılırlar.^[10] Ancak lazer kullanımının inflamasyonu tetikleyebileceği akılda tutulmalıdır.

Periferik iridotomi için Neodymium katkılı yttrium-aluminiyum-garnet (Nd:YAG) ya da argon lazer kullanılabilir. İşlem teknik olarak Nd:YAG lazer ile daha kolay olmakla birlikte vasküler inflame iristen hemoraji olasılığı göz ardı edilmemelidir. Nd:YAG lazer dokuları koagüle etmediği için riskli durumlarda argon lazer tercih edilebilir. BHnda Nd:YAG iridotomi sonuçlarının değerlendirildiği ülkemizden bir çalışmada 11 hastanın sekonder açı kapanması ya da pupil bloğu nedeniyle glaukom gelişen 16 gözünde lazer iridotomi sonrası hem intraoküler basınçta hem de kullanılan topikal antiglokomatöz ilaç sayısında 6. ayda anlamlı azalma görülmüş olguların yalnızca 5'inde ek cerrahi müdahale gerekmiştir.^[11]

Arka kapsülotomi, arka kapsül aşırı fibrotik ve kalın değil ise Nd:YAG lazer ile kolaylıkla gerçekleştirilen bir işlemdir. Standart işlem çok az enerji gerektirmekte olup kan-aköz bariyerini bozmaz. Ancak ağır inflamatuvar olgularda Nd:YAG lazer sonrası inflamasyonda alevlenme görülebileceği için işlem öncesi profilaktik tedavi gerekebilir. BHnda katarakt cerrahisi sonrasında çeşitli serilerde izlem süresine bağlı olarak farklı oranlarda kapsülotomi gereksinimi bildirilmiştir: Yirmi altı Behçet hastasının 33 gözünü içeren serimizde katarakt cerrahisi sonrası ortalama 22,9 aylık (6-66 ay) izlemde 3 göze Nd:YAG lazer

arka kapsülotomi uygulanmıştır.^[12] Süllü ve ark.^[13] ise katarakt cerrahisi uyguladıkları 19 gözün 9'una ortalama 34,2 (5-66) ay içinde YAG lazer kapsülotomi uygulamışlar ve işlem sonrası hiçbir gözde inflamasyon bildirmemişlerdir. Suudi Arabistan'dan bir çalışmada BHna bağlı refrakter üveiti olan olgularda sistemik infliksimab tedavisi şemsiyesi altında 6 hastanın 9 gözündeki katarakt ameliyatı sonuçları değerlendirilmiş, ortalama 51,6 (12-84) ayda sekonder katarakt gelişen 5 gözün 4'üne uygulanan Nd:YAG lazer kapsülotomi sonrasında inflamasyonda artış bildirilmemiştir.^[14]

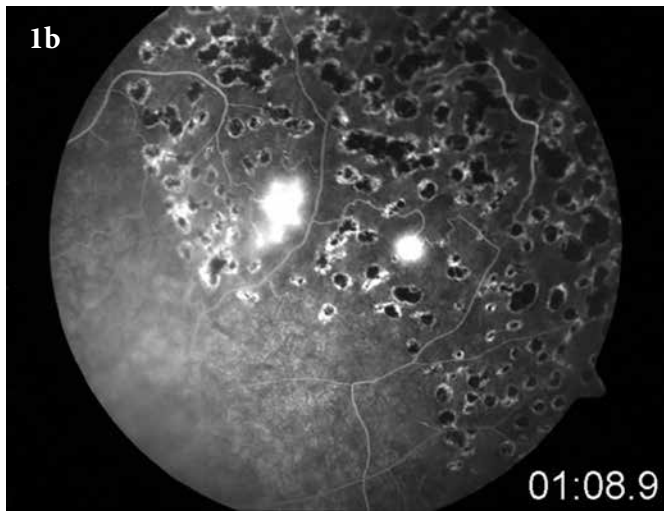
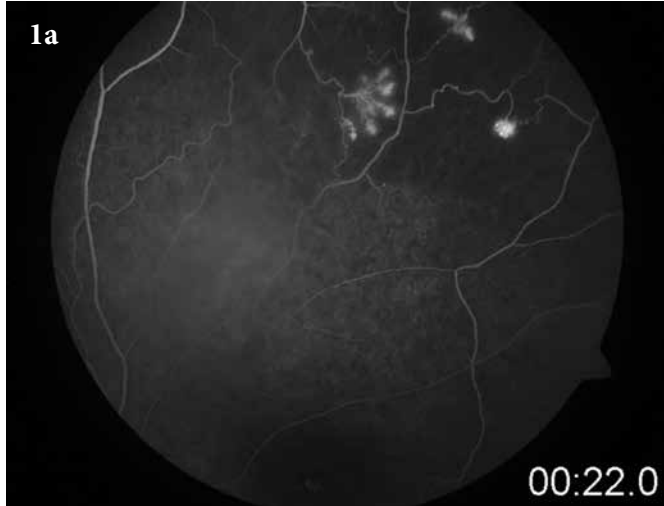
Retinal yırtık, aktif ya da inaktif Behçet üveiti olgularında da karşımıza çıkmakta olup etrafındaki retina dekolle değil ise dekolmanı önlemek için gecikmeden Argon lazer fotokoagülasyon önerilmektedir.^[15,16]

Subretinal NVlarda tedavi lezyonun foveaya uzaklığına göre belirlenmektedir. Subfoveal ve jukstafoveal yerleşimli lezyonlar için günümüzde ilk tercih daha önce de bahsedilen antiVEGF tedavidir. Ekstrafoveal lezyonlarda lazer fotokoagülasyon tedavisi önerilmektedir.

BHnda NV, subretinalden çok retinal formda karşımıza çıkmaktadır. 1567 gözü içeren bir Behçet üveit çalışmasında retinal NV %4 oranında saptanmıştır.^[17] Çok merkezli bir başka çalışmada da NV insidansı 0,12-0,17/kişi/yıl olarak belirlenmiştir.^[18] Retinal NV saptanan olgularda fundus periferini görecektir şekilde fluoresein anjiyografi çekilerek iskemik alanlar belirlenmelidir. Ancak özellikle diskteki NVlar (NVD) her zaman retinal iskemiye ikincil değildir. Üveit olgularında NVD inflamatuvar medyatörlerin etkisiyle retinal iskemi olmadan da gelişebilmektedir.

Noniskemik olgulara öncelikle antienflamatuvar tedavi verilmelidir, buna rağmen diskteki ya da periferdeki NV gerilemiyorsa antiVEGF ajanlar tedaviye eklenebilir. İskemik saha olmamasına rağmen NVün dirençli olduğu durumlarda ya da vitreus hemorajisi gelişmişse sektör ya da panretinal tarzda lazer fotokoagülasyon önerilebilir.^[10] İskemik olgularda lazer fotokoagülasyon tedavisine öncelik verilmesi gereklidir (Resim 1).

Ankara Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 20 yıl süresinde değerlendirilen 540 Behçet hastasının 1080 gözü değerlendirilmiş, arka segment tutulumu olan 912 gözün 25'inde NVD, 22'sinde disk dışı alanlarda NV (NVE) ve 6'sında hem NVD hem NVE saptanarak gözlerin yaklaşık yarısına lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştır. NVD olguları panretinal, NVE olgularında ise NVE ve retinal kapiller nonperfüzyon alanları lazerlenmiştir. Tedavi uygulanan grupta uygulanmayan gözlerle göre anlamlı oranda NV regresyonu izlenmiştir. Tedavi edilen gözlerin hiçbirinde neovasküler glaukom ortaya çıkmamış, 2 gözde tedaviye rağmen vitreus hemorajisi görülmüştür.^[19] İstanbul Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 14 yıllık sürede NVD görülen 26 Behçet Hastasının bulguları incelenmiştir. 12 olguda bilateral NVD saptanmıştır. İnflamasyona bağlı NVD %87, iskemiye bağlı NVD ise %13 oranında görülmüştür. İskemiyeye bağlı NVD olgularında panretinal lazer tedavisine yanıt %60 oranında saptanmıştır. İnflamasyona bağlı olgularda yüksek doz kortikosteroidle kombine konvansiyonel immunsupresif tedaviye ancak %45 oranında yanıt alınmıştır. Bu gruba lazer fotokoagülasyon eklenmesi ile de regresyon sağlanamamıştır. Ancak her iki grupta da yanıtız olgularda NVD interferon α -2a tedavisiyle regrese olmuştur.^[20]



Resim 1a: Behçet olgumuzda FFA'da periferde iske mi ve neovaskülarizasyon (NVE)

Resim 1b: Lazer fotokoagülasyona rağmen FFA'da NVE aktif

Resim 1c: Ek lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrası

Teorik olarak retinal lazer fotokoagülasyon ile retinaya verilen hasara bağlı olarak retinal inflamasyonda artış beklenebilir ancak literatürde bu konuda bir yayına rastlanmamıştır. Paovic J ve ark. vaskülit ve makula ödeminin başlıca bulgular olduğu oküler tutulumlu 76 Behçet hastasının %38.2'sinde sistemik tedavi ile birlikte perifer retinaya, kan damarlarının çevresine,

iskemik alanlara ve retinal yırtıkların etrafına lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulamışlar ve bunların 1/3'ünde uygulamayı muhtemelen profilaktik olarak posterior subtenon triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile kombine etmişlerdir.^[21]

Floresin anjiyografide retinanın en periferini görmek günümüzde geniş açılı görüntüleme sistemleri ile mümkündür. 17 Behçet hastasının 33 gözünün Optos floresin anjiyografi ile incelendiği bir çalışmada klinikte belirgin olmayan vaskülit %84.8 oranında, periferik retinal nonperfüzyon %66.7 ve retinal NV %9.1 oranında izlenmiş ve retinal NV ve /veya ağır retinal iske mi saptanan 4 olguya lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmış, FFA bulgularına göre sistemik tedavi değiştirilmiştir.^[22]

SONUÇ

BHnda anti-VEGF ajanlar KMÖ ve NV gibi komplikasyonların yönetiminde kullanılmaktadır. Anti-VEGF ajanların KMÖ tedavisinde etkisi sınırlıdır, bu nedenle ancak bu endikasyonda ruhsatlı kortikosteroid implantların kullanılmadığı durumlarda tedavide yer alabilirler. Asıl kullanım alanları inflamasyon kontrolüne ve/veya lazer tedavisine rağmen sebat eden NV olmaktadır. Lazerler ise NV, sekonder katarakt ve sekonder glokom gibi komplikasyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Gerek anti-VEGF gerekse lazer tedavilerinin kullanılacağı olgularda işlem öncesinde inflamasyonun medikal kontrolü sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kadayıfçılar S, Retina Hastalıklarında Anti-VEGF Tedaviler. Ret-Vit 2014;22(sp):104-116.
2. Erdurman FC, Durukan AH, Mumcuoğlu T, Hürmeriç V. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema due to optic disc vasculitis. Ocul Immunol Inflamm 2009;17(1):56-58.
3. Bae JH, Lee CS, Lee SC. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid macular edema. Retina 2011;31(1):111-118.
4. Mirshahi A, Namavari A, Djalilian A, Moharamzad Y, Chams H. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of cystoid macular edema in Behçet's disease. Ocul Immunol Inflamm 2009;17(1):59-64.
5. Ghassemi F, Afshari Mirak C, Chams H, Sabour S, Nilli Ahmadabadi M, Davatchi F, et al. Characteristics of macular edema in Behçet Disease after intravitreal bevacizumab injection. J Ophthalmic Vis Res 2017;12(1):44-52.
6. Yüksekaya P, Özdal P, Teke MY, Öztürk F. Behçet Hastalığına bağlı gelişen koroidal neovasküler membran. Ret-vit 2010;18(2):170-173.
7. Toro M, Reibaldi M, Stella S, Amato R, Longo A, Gagliano C. Persistent macular edema with secondary choroidal neovascular membrane following a panuveitis in woman with Behçet's disease resolved by a switching to aflibercept injections. Acta Ophthalmologica 2013;91(s):252.
8. Georgopoulos M, Polak K, Prager F, Prunte C, Schmidt-Erfurth U. Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). Br J Ophthalmol 2009;93(4):457-462.
9. Bae JH, Lee SC. Bilateral intraocular inflammation after intravitreal bevacizumab in Behçet's disease. Eye 2010;24(4):735.
10. Nussenblatt, Whitcup SM, Palestine AG. Role of Surgery in the Patient with Uveitis. In: Uveitis and Clinical Practice. 2nd edition. St Louis, Missouri. Mosby-Year Book, Inc 1996;145-150.
11. Elgin U, Berker N, Batman A, Soykan E. Nd:YAG laser iridotomy in the management of secondary glaucoma associated with Behçet's disease. Eur J Ophthalmol 2007;17(2):191-195.
12. Kadayıfçılar S, Gedik S, Eldem B, İrkeç M. Cataract surgery in patients with Behçet's disease. J Cataract Refract Surg. 2002;28(2):316-320.
13. Sülü Y, Öge İ, Erkan D. The result of cataract extraction and intraocular

lens implantation in patients with Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(6):680-683.

14. Alfawaz A, Alsashidi S, Kalantan H, Al-Mezaine H, Abu AM. Cataract surgery under systemic infliximab therapy in patients with refractory uveitis associated with Behcet disease. *Ann Saudi Med* 2014;34(4) 328-33.

15. Akova YA, Yilmaz G, Aydın P. Retinal tears associated with panuveitis and Behçet's disease. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30(9):762-765.

16. Örnek K, Onaran Z, Ergin A, Yalçındağ NF. Ocular Behçet's disease presenting with retinal tear and panuveitis. *Eye* 2008;22(11):1450-1451.

17. Tugal Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet's disease:an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3):373-380.

18. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Gangaputra S, Daniel E, Levy-C-

larke GA et al. Ocular inflammation in Behçet disease: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):828-836.

19. Atmaca LS, Batioglu F, Idil A. Retinal and disc neovascularization in Behçet's disease and efficacy of laser photocoagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234(2):94-99.

20. Tugal Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Kir N. Neovascularization of the optic disc in Behçet's Disease. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50(3):256-265.

21. Paovic J, Paovic P, Sredovic V. Behcet's disease: Systemic and ocular manifestations. *BioMed Research International* 2013;2013:247345.

22. Mesquida M, Llorenç V, Fontenla JR, Navarro MJ, Adan A. Use of ultra-wide-field retinal imaging in the management of active Behçet retinal vasculitis. *Retina* 2014;34(10):2121-2127.



Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. Uzmanlık eğitimini de aynı fakültede almıştır. 1995-1998 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmıştır. Eylül 1998'den beri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak çalışmaktadır. Kasım 2000'de Doçent, Nisan 2006'da Profesör ünvanını almıştır. 1998'den beri Hacettepe Göz kliniğinde başlıca Retina ve Uvea alanlarında çalışmaktadır. Çok merkezli ulusal ve uluslararası pek çok çalışmada aktif olarak görev almaktadır.