

## Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Anti-VEGF Tedavisi

### *Anti-VEGF Treatment in Age Related Macular Degeneration*

Ziya KAPRAN<sup>1</sup>, Fırat HELVACIOĞLU<sup>2</sup>

### ÖZ

Son yıllarda, anti-VEGF tedavisi neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisinde altın standart olmuştur. Tedavi stratejileri de aylık uygulamalardan, kişiselleştirilmiş, gerektiğinde tedavi uygulamalarına yönelmiştir. Bu derlemede kullanılmakta olan tedavi yöntemleri ve uygulama stratejileri kanıta dayalı olarak sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, anti-VEGF tedavisi.

### SUMMARY

Over the past few years, anti-VEGF therapy has become a gold standard treatment for neovascular age-related macular degeneration. Treatment strategies have evolved from a monthly dosing schedule to individualized regimens. This paper will review the currently available anti-VEGF agents and evidence-based treatment strategies.

**Key Words:** Age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy.

### GİRİŞ

Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) tüm olguların ancak %10'unu oluşturmakla birlikte yasal körlüklerin %80'inden sorumludur.<sup>4</sup> Hastalığın ilerlemesini durdurmak ve görme kayıplarını azaltmak için önce lazer tedavisi denenmiştir. MPS (Macular Photocoagulation study) fovea merkezini tutmayan sınırları belirli lezyonlarda faydalı olduğunu bildirilmiştir.<sup>5</sup> Lazer tedavisi retina dokusuna zarar verdiği için, merkezi skotomlar oluşturmakta ve hastalar uygulama sonrası bu kayıpları fark etmektedirler. Lezyonun sınırlarındaki belirsizlikten veya subfoveal bölgeye lazer yapılamamasından dolayı lezyonun tamamının lazer ile kaplanamaması nüks koroid neovasküler membran (KNVM) oluşma riskini arttırmaktadır. 23 klinik merkezden 1052 hastanın dahil edildiği CAPT (Complications of Age Related Macular Degeneration Prevention Trial) çalışmasında 514 nm

1. M.D., Professor, Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY  
KAPRAN Z., zkapran@gmail.com

2. M.D., Asistant Professor, Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY  
HELVACIOĞLU F.,  
fhelvacioglu@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 07.07.2014  
Kabul Tarihi - Accepted: 15.07.2014  
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:233-242

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:  
M.D., Professor, Ziya KAPRAN  
Maltepe University Faculty of Medicine, Department  
of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 532 271 61 12  
E-Mail: zkapran@gmail.com

Argon yeşili lazer ile fotokoagülasyonun, ileri YBMD görme kaybını azaltmasındaki etkinliğine bakılmıştır.<sup>6</sup> Çift taraflı büyük druzeni (>125 µm) olan, görmesi her iki gözde tek tek 20/40'tan fazla olan ve neovasküler olmayan YBMD hastalarının bir gözlerine dairesel tarzda foveal merkezden 1500-2000 µm uzakta 60 adet gözle görünen maküler grid lazer uygulanmıştır. 5 yıllık takipte kümülatif YBMD insidansı tedavi edilen gözlerde %19.7 iken tedavi almayan gözlerde %20.4 idi. Her iki grupta KNVM gelişme insidansı %13.3 bulunmuştur. Sonuç olarak profilaktik lazer tedavisinin YBMD'de herhangi bir faydası gösterilememiştir.<sup>6</sup> 1999 yılına kadar YBMD'li hastalarda görme kaybı riskini azalttığı bildirilen tek tedavi yöntemi lazer fotokoagülasyon tedavisidir. TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Trial) çalışma grubu, Vertaporfin (Visudyne) ile yapılan fotodinamik tedavinin (PDT) klasik KNV'nin en az lezyonun %50'sini kapladığı subfoveal lezyonlu hastalarda orta ve ciddi görme kaybı riskini en az 2 yıl boyunca azalttığını bildirmişlerdir.<sup>7</sup> VIP (Vertaporfin in Photodynamic Therapy) çalışmasında subfoveal gizli (occult) KNVM'li hastalarda yakın dönemde lezyonda ilerleme gözlenmesi durumunda PDT uygulanması önerilmiştir.<sup>8</sup> Anti VEGF tedavilerinin aksine lazer ve PDT uygulamalarında hastalarda görme artışı beklenmemektedir, tedavilerin başarısı görme keskinliğinin korunması ile değerlendirilmiştir.<sup>9</sup>

Aktif eksudatif YBMD'da ana klinik bulgular, subretinal sıvı, subretinal kanama, sub-RPE sıvı, sub-RPE kanama, RPE değişiklikleri ve sert eksudalardır. Kronik eksudatif YBMD ise aktif eksudasyona ait bulgular varlığında ya da yokluğunda subretinal fibrozis ile belirlenir. Koroid kaynaklı anormal kan damarlarının bruch membranını geçerek nörosensoryel retina altında ve içerisinde gelişmesi KNV olarak tanımlanmakta ve YBMD ile ilişkili görme kayıplarının hemen hemen %90'ından sorumlu tutulmaktadır.<sup>10</sup> Anjiogenez (Vasküler Endotelial Growth Factor, VEGF, aFGF, bFGF, Plasental GF, Angiogenin, TNFα, İnterlökin 8, Prostaglandinler (PGE), E-selektin, VCAM-1, PDGF, TGFα) ve anti-anjiogenez (Pigment Epithelium-Derived Factor, PEDF, Angiostatin, TIMP 1,2,3, Interferon α, Steroidler, COX inhibitörleri, Endostatin, TGFβ, Prolaktin) faktörleri arasındaki dengenin bozulması KNV gelişiminde tetikleyici rol oynamaktadır.<sup>11</sup>

Anjiogenez VEGF-A'nın vasküler endotel hücrelerindeki reseptörüne bağlanması ile başlar. Uyarılan endotelden salgılanan sitokinler birçok uyarıcı yolla, matriks metalloproteinazların (MMPs) indüklenmesine, bazal membran degradasyonuna ve hücreler arasındaki sıkı bağlantıların gevşemesine sebep olur. Bu basamakların sonucunda vasküler geçirgenlik artar ve sıvı kaçakları gözlenir. Bazal membranın yıkılmasını migrasyonla (göç ederek) vasküler tomurcukları oluşturan endotel hücre proliferasyonu takip eder.

Tomurcuklar uzayarak tüp şeklini alır ve yeni damarları oluşturur. Yeni damarların matürasyonu perisitlerin damar duvarının dışına yerleşmesi ile tamamlanır.<sup>12</sup>

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) damar gelişiminde ve vasküler permeabilite artışından sorumlu en önemli moleküldür. Günümüzde eksudatif YBMD tedavisinde altın standart VEGF blokajıdır. Anti-VEGF 1983 yılında Senger ve Dvorak bugün VEGF olarak bilinen molekülü bulmuşlardır. Vasküler permeabilite faktörü (VPF) tümör hücreleri tarafından salındığını göstermiştir.<sup>13</sup> İnsan 1989 yılında Ferrara VEGF genini bulmuş ve klonlamıştır.<sup>14</sup> VEGF ile VPF aynı molekül olduğunu göstermiştir. 1992'de retina VEGF bulunmuştur ve 1993'te Ferrara farelere implante edilen insan tümörünün büyümesini durdurmuştur.<sup>15</sup> VEGF anjiyogenezin en önemli ana tetikleyicisi olarak bilinir ve anjiyogenezde anahtar rol oynamaktadır. VEGF geni 8 ekzon ve 7 introndan oluşmaktadır.<sup>16</sup> Gen 14kb'lık kodlama bölgesini kapsamış olup 6. Kromozom (6p21.3) üzerinde bulunur. VEGF molekülü 45kDa'lık, homodimerik, heparin bağımlı bir glikoproteindir. Normal yara iyileşmesi, kemik büyümesi, endometrial gelişim, siklus ve placentada damarlanması İskemik myokard ve ekstremitenin kolateral damar geliştirilmesi için gereklidir. VEGF nöral gelişim ve devamlılıkta da işlevsel bir moleküldür. Beyin ve omurilikte yaygın VEGF reseptörü bulunmaktadır. Hipokampusta nöral kök hücrelerin proliferasyonunun olası sorumlusudur, hafıza ve öğrenme işlevlerinde etkindir. Akut nöronal iskemide koruyucu ve glial hücrelerin proliferasyonunun uyarıcısıdır. Retinal vasküler hemostasisinin sağlanması, retina otokrin ve parakrin nöroproteksiyon ve fotoreseptör farklılaşması retina için önemli fonksiyonlarıdır. Retinada, ganglion hücreleri, Müller hücreleri, retina pigment epitel hücreleri, perisitler ve glial hücreler tarafından üretilir. VEGF ailesi, 3 farklı tirozin kinaz

reseptörüne (VEGFR1, VEGF-R2, ve VEGF-R3) bağlanan 6 farklı büyüme faktörü (VEGF-A, -B, -C, -D, -E, ve placental growth factor veya PIGF) olarak tanımlanmıştır. VEGFR1 (Flt-1) pozitif ve negatif anjiyojenik etkiye sahiptir. VEGFR2 (Flk-1/KDR) VEGF-A'nın mitojenik, anjiyojenik ve vasküler geçirgenlik artışı etkilerinden sorumludur. VEGFR3 lenfatik damarlara anjiyojenik etkiye sahiptir. Aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 gibi izoformları bulunmaktadır. Embriyoda endotel hücre öncülerinin farklılaşması ile gelişen damar oluşumuna vaskülogenez denir. Anjiyogenez ise gelişmiş damarlardan yeni damar oluşumudur. Anjiyogenez inhibitörü proteinler; Angiostatin, Endostatin, Interferonlar, PEDF, Platelet factor 4, Prolactin 16Kd fragment, Trombospondin, Metalloproteinaz doku inhibitörleridir (TIMP). Uyarıcıları küçük moleküller; Adenozin, Butiril gliserol, Nikotinamid, Prostaglandin E1 and E2'dir. Uyarıcı proteiner; FGF, Angiopoietin 1-2, EGF, HGF, IGF-1, Interlökin 8, PIGF, PDGF, TGF alfa, TGFbeta, TNFalfa ve VEGF'tir. Esas patolojik formu VEGF165'dir. VEGF kan retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini arttırarak retina ödemeine, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyon oluşumuna yol açmaktadır.<sup>17</sup>

### Anti VEGF Tedavileri;

- 1) VEGFR inhibitörleri (deneysel aşamadaki tedaviler)
- 2) Monoklonal antikorlar
  - A) Bevacizumab
  - B) Ranibizumab
  - C) VEGF-Trap (VEGF-Kapanı)
  - D) Pegaptanib sodyum
- 3) Steroidler
  - A) Triamsinolon Asetonid
  - B) Anekortav asetat

VEGFR inhibitörleri deneysel aşamadır. Günümüzde eksüdatif YBMD tedavisinde monoklonal antikorlar daha sık tercih edilmektedir. Triamsinolon Asetonid ve Anekortav Asetat gibi steroidlerin etkisi uzun yıllar yaşa bağlı makula dejenerasyonunun tedavisinde araştırılmış ancak etkilerinin anti

VEGF monoklonal antikorlarından zayıf olması ve yan etkilerinin fazla olması nedeni ile günümüzde YBMD tedavisinde kullanılmaktadırlar.<sup>18</sup>

### Pegaptanib Sodyum (Macugen)

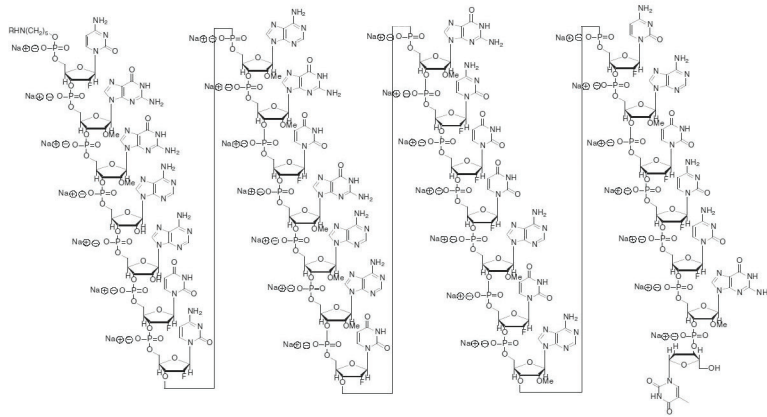
Pegaptanib sodyum aslında bir antikor olamamasına karşın aynı etkiyi gösterir. Pegaptanid sodyum (Macugen; Eyetech, Palm Beach Gardens, FL) yapısında 28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20kD polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan, sadece 165 aminoasitli VEGF165'e bağlanabilme özelliği olan bir kimyasal olarak sentezlenmiş kısa RNA aptameridir (oligonükleotid), (Resim 1). 2004 Aralıkta FDA onayı almıştır. VEGF165 izoformunun yarışmalı inhibitörüdür. 0.3 mg/6 haftada 1 enjeksiyon uygulanır. Pegaptanid sodyumun etkinliğini araştırmak için V.I.S.I.O.N.(VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) çalışmasında yaş tip YBMD' li 1186 olguya üç değişik dozda (0.3 mg, 1.0 mg ve 3.0 mg) 6 hafta aralarla vitreus içi pegaptanid uygulanmıştır. 0.3 mg uygulama ile Sham uygulamalarında görme kaybı 15 harften az hastaların oranı %70 ve %55, 30 harften az hastaların oranı %10 ve %20, görme aynı veya artan hastaların oranı ise %31 ve %23 bulunmuştur (Resim 2). %45 oranında nisbi fayda gösterilmiştir. Elli dört haftalık takip sonucunda tüm tedavi dozlarında üç sıradan daha az görme kaybı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.<sup>19</sup>

### Ranibizumab (Lucentis)

Haziran 2006'da FDA tarafından onaylanan ikinci anti VEGF ajan olan ranibizumab, VEGF'e karşı humanize rekombinan monoklonal antikor fragmanıdır.

E-coli ile çoğaltılmıştır. VEGF e bağlanarak reseptöre bağlanmasını önler. Vitreusta bulunma süresi 28 gündür (26-49 gün) Teorik olarak, küçük molekül ağırlığı sayesinde retinanın tüm katlarına rahatlıkla geçer. Tüm VEGF-A izoformlarını inhibe edebilir. Yarı ömrü 2 ila 4 gün (2.84 gün) arasındadır böylece sistemik dolaşımdan hızlıca uzaklaştırılır.

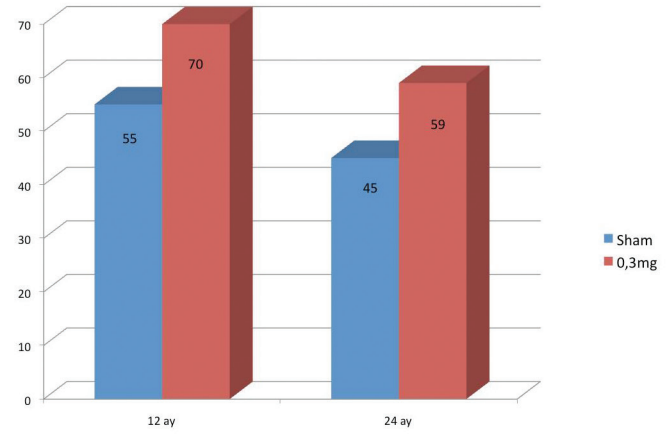
Ranibizumabın güvenilirliği ve etkinliği prospektif, çok merkezli iki önemli klinik çalışma ile değerlendirilmiştir. Bunlar MARINA (Minimally Classic/ Occult Trial Of Antibody Ranibizumab In The Treatment Of Age Related Macular Degeneration) ve ANCHOR (Anti VEGF Antibody For The Treatment Of Predominantly Classic CNV In AMD) çalışmalarıdır.<sup>20,21</sup>



**Resim 1:** Pagatanip sodyum (macugen) yapısı.

MARINA çalışmasında, 716 hastaya 0.3 mg, 0.5 mg ranibizumab veya kontrol enjeksiyonları yapıldı. 0.3 mg grubunda %94.5 oranında ve 0.5 mg grubunda %94.6 oranında hastada görme kaybı 15 ETDRS harfinden az bulundu (Resim 3). Bu oran kontrol grubunda %62.2 idi. Görme artışı 15 ETDRS harfinden fazla olan hasta oranı %34 bulunurken bu oran kontrol grubunda %4.6 idi. Lezyon boyutundaki değişime bakıldığında ranibizumab ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı. Lezyon boyutu ortalamada ranibizumab grubunda değişmezken, kontrol grubunda %50 oranında artış gösterdi. Ranibizumab grubunda sızdırma miktarı %50 oranında azalmış olarak bulundu.<sup>20</sup>

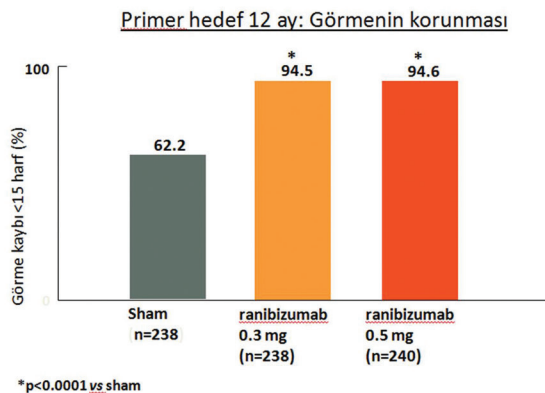
ANCHOR çalışmasında da baskın klasik KNV’erde ranibizumabın etkinliği gösterilmiştir. ANCHOR ranibizumab ile fotodinamik tedaviyi kıyaslamak amacıyla planlandı. 423 hasta 3 gruba ayrıldı, ilk gruba 0.3 mg ranibizumab ve boş kontrol FDT, ikinci gruba 0.5 mg ranibizumab ve boş kontrol FDT ve 3. gruba ve boş kontrol enjeksiyonları ve verteporfin ile FDT yapıldı. 12 ay sonunda görme keskinliği 15 harften az düşen hasta sayısı, 0.3 mg ranibizumab yapılan grupta %94.3 oranında, 0.5 mg ranibizumab alan grupta %96.4 oranında ve verteporfinli FDT grubunda %64.3 oranında bulundu (Resim 4). Görme keskinliği en az 15 harf artan hastaların oranı ise ranibizumab gruplarında sırasıyla %35.7 ve %40.3 iken verteporfinli FDT grubunda %5.6 idi. Lezyon boyutundaki deği-



**Resim 2:** VISION çalışması.

şime bakıldığında sonuçlar MARİNA çalışması ile benzerdi. Ranibizumab gruplarında ortalama lezyon boyutu aynı kalırken, verteporfinli FDT grubunda ciddi derecede artış saptandı. Dahası ortalama sızdırma alanı ve 1. yıl sonunda ranibizumab gruplarında azalırken, verteporfinli FDT grubunda artış gösterdi.<sup>21</sup> Potansiyel sistemik VEGF inhibisyonunun yol açtığı yan etkiler analiz edildiğinde; Hipertansiyon, FDT uygulanan 23 hastada (%16.1), 0.3 mg ranibizumab uygulanan 13 hastada (%9.5), 0.5 mg ranibizumab uygulanan 17 hastada (%12.1) izlendi. Non-fatal arterial tromboembolik olaylardan miyokard enfarktüsü FDT uygulanan 2 hastada (%1.4), 0,3 mg ranibizumab uygulanan 1 hastada (%0.7), 0.5 mg ranibizumab uygulanan 5 hastada (%3.6) izlendi. Serabrovasküler olay FDT uygulanan 2 hastada (%1.4), 0.3 mg ranibizumab uygulanan 3 hastada (%2,2), 0.5 mg ranibizumab uygulanan 0 hastada (%0) izlendi. Ölüm, FDT uygulanan 5 hastada (%3.5), 0.3 mg ranibizumab uygulanan 5 hastada (%3.6), 0.5 mg ranibizumab uygulanan 3 hastada (%2.1) izlendi. Ölümler APTC (Anti-Platelet Trialists’ Collaboration) kriterlerine göre hipertansiyon ve tromboembolik olaylar.) kriterlerine göre vasküler sebeplerden kaynaklanlar olarak incelendiğinde, FDT uygulanan 3 hastanın (%2.1), 0.3 mg ranibizumab uygulanan 2 hastanın (%1.5), 0.5 mg ranibizumab uygulanan 2 hastanın (%1.4) vasküler sebeplerden hayatını kaybettiği belirlendi. Non-oküler kanama toplamda (ciddi veya ciddi olmayan) FDT uygulanan 7 hastada

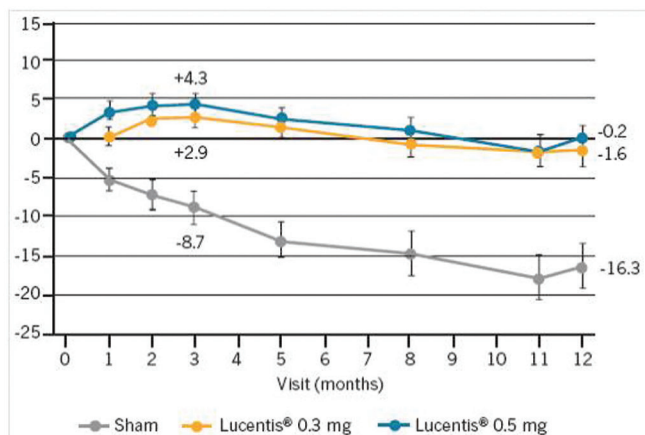




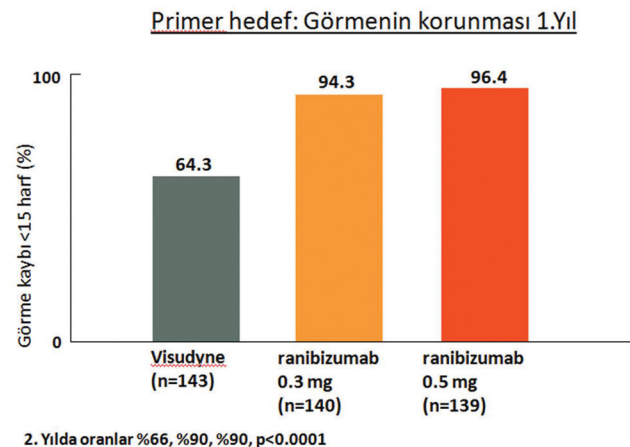
Resim 3: Faz III çalışmaları: MARINA

(%4.9), 0.3 mg ranibizumab uygulanan 12 hastada (%8.8), 0.5 mg ranibizumab uygulanan 13 hastada (%9.3) izlendi. Ciddi advers olay olarak bildirilen hasta sayısı ise FDT uygulanan 1 hasta (%0.7), 0.3 mg ranibizumab uygulanan 4 hasta (%2.9), 0.5 mg ranibizumab uygulanan 3 hasta (%2.1) idi. Bu çalışma sonuçlarına göre güvenlik açısından ranibizumab ile fotodinamik tedavi arasında anlamlı bir fark yoktur.

MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile Ranibizumabın en uygun uygulama protokolleri belirlenmiştir ve aylık enjeksiyonlarla

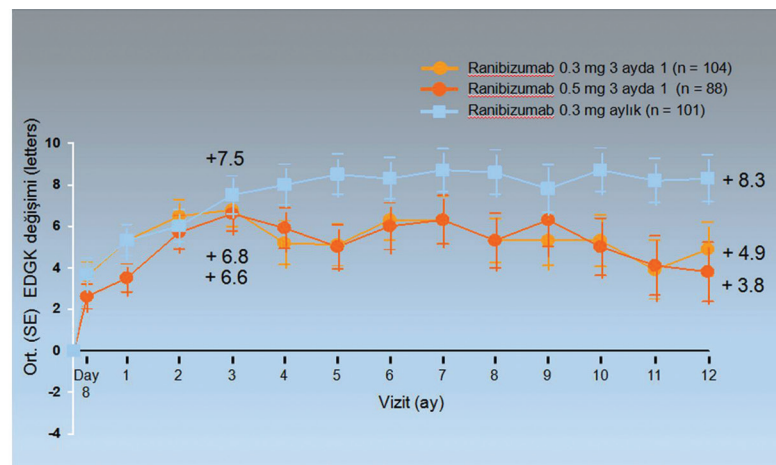


Resim 5: PIER çalışması.

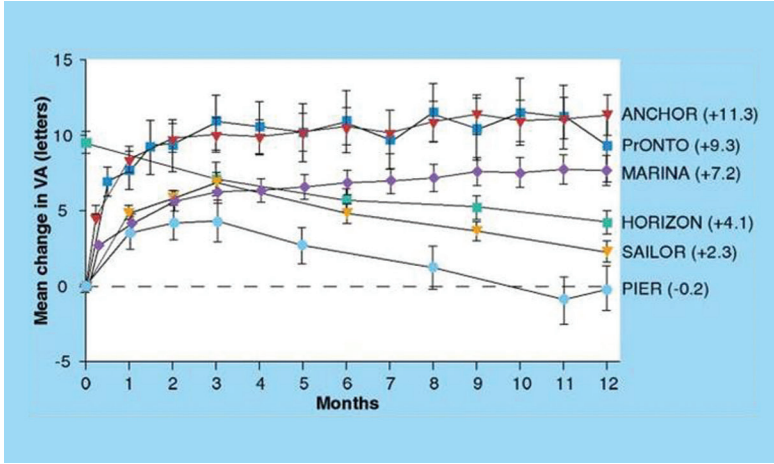


Resim 4: ANCHOR çalışması.

literatürde belirtilmiş en iyi sonuçlara ulaşılmıştır. Ancak aylık enjeksiyonla hem hasta, hem de hekim için çok zordur bu nedenle daha az enjeksiyon ile aynı etkiyi elde etme çalışmaları başlamıştır. PIER çalışmasında 184 hasta 3 ayda bir ranibizumab enjeksiyonu yapılarak toplamda 24 ay izlenmiştir (Resim 5). Sonuçta 0.3 mg ranibizumab grubunda %83, 0.5 mg ranibizumab grubunda %90 ve sham grubunda %49 oranlarında 15 harften az görme keskinliğinde kayıp izlenmiştir.<sup>22</sup> EXCITE çalışmasında ise 104 hastaya 0,3 mg ranibizumab, 88 hastaya 0.5 mg ranibizumab 3 ayda bir enjeksiyon ve 101 hastaya 0.3 mg



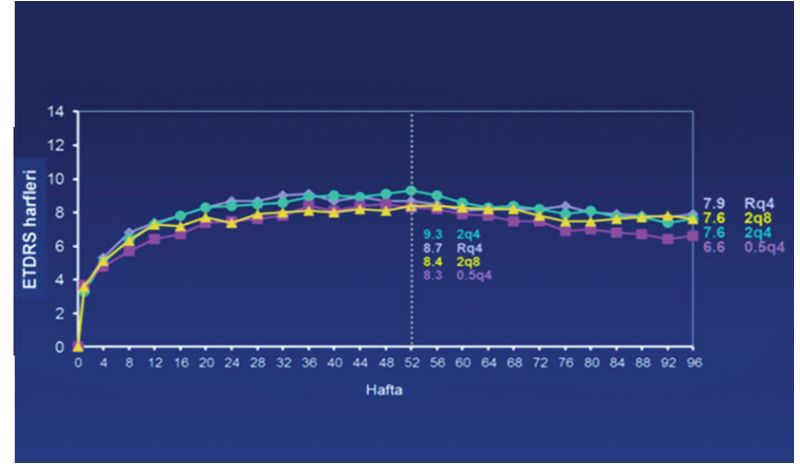
Resim 6: EXITE çalışması.



Resim 7: PRONTO çalışması.

ranibizumab aylık enjeksiyon yapılmıştır (Resim 6). 12 aylık sonuçlarda başlangıç vizyonuna göre sırasıyla, 4,9, 3,8 ve 8,3 harf artış izlenmiştir.<sup>23</sup> Bu çalışmada MARINA ve ANCHOR çalışmalarıyla kıyaslandığında anlamlı görme kaybı gözlenmiştir. PrONTO çalışmasında ise 37 hasta 3 ayda bir 0,5 mg ranibizumab ile takip edilmiş sonra aylık vizitlerle kontrol edilmiştir. Vizitlerde OKT'de 100 mikrondan fazla kalınlaşma, sıvı artışı veya ETDRS'de 5 harften fazla kayıp gözleendiğinde tedavi edilmişlerdir. 24 ayda ortalama 9,9 enjeksiyon ile ortalama 11 harflik vizyon artışı gözlenmiştir.

Görme keskinlikleri daha az enjeksiyona rağmen faz 3 ranibizumab çalışmaları ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur (Resim 7). Ancak az sayıda hastanın katılımı ile yapılan bu çalışmanın tek merkezli olması ve kontrol grubunun bulunmaması istatistiksel analiz gücünü düşürmektedir.<sup>24</sup> 2378 hastanın incelendiği SAILOR çalışmasında ilk 3 ay, ayda bir enjeksiyon sonra 3 aylık vizitlerle kontrol karşılaştırılmıştır. Vizitlerde OKT'de intraretinal veya subretinal sıvı varlığı ile birlikte 100 mikrondan fazla kalınlaşma, veya ETDRS'de 5 harften fazla kayıp gözleendiğinde tekrar tedavi edilmişlerdir. Daha önce tedavi edilmeyen ve edilen hastalarda ilk 3 aylık enjeksiyonların sonunda, ETDRS'de sırasıyla 7,0 ve 5,8 harf artış gözlenmiştir. Fakat bir yılın sonunda daha önceden tedavi edilmeyen hastaların ortalama görme artışı ETDRS'de 2,3 harf bulunmuş, ilk 3 enjeksiyon sonrası takiplerin 3 aylık olması ve enjeksiyonların en sık 3 ayda bir yapılabilmesinden dolayı ilk aylardaki



Resim 8: VIEW çalışması.

artışın korunamadığı ve 3 aylık takibin hastalık gelişmesinin takibinde yeterli olmadığı gözlenmiştir.<sup>25</sup> SUSTAIN çalışmasına toplam 513 hasta katılmış ve ilk 3 ay aylık enjeksiyonlarla yükleme dozu sonrasında aylık vizitlerle PrONTO çalışmasındaki kriterler kullanılarak gerektiğinde (pro re nata=PRN) enjeksiyon yapılmıştır. En azından bazı hastalarda aylık takip ve gerektiğinde enjeksiyonların etkin sonuçları koruyabildiği gözlenmiştir.<sup>26</sup> Çalışmalara genel olarak bakıldığında, klasik aylık enjeksiyonlarla takip edilen MARINA ve ANCHOR çalışmalarına alternatif olarak sık (aylık) takiplerle gerektiğinde enjeksiyon uygulanmasının görme artışlarındaki aylık enjeksiyon uygulamalarına en yakın kazancı sağladığı gözlemlenmiştir.

### Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab (Avastin; Genentech/Roche, South San Francisco) VEGF'e spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinan hümanize monoklonal antikordur. Ağırlığı 149 kd, yarı ömrü 4,32 gündür. Kanser tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almış ilk antiangiogenik ilaçtır. Metastatik kolorektal kanserlerde terminal döneme kadar iki haftada bir 5 mg/kg dozda kullanılmaktadır.<sup>27</sup> Vitreus içine 1,25 mg dozunda endikasyon dışı uygulanır. Fc fragmanı inflamasyonu arttırmaktadır. 1265 hastanın 12 ay tedavi ve takip edildiği PACORES çalışmasında, ortalama yıllık 3,5 enjeksiyon yapılmış ve görme kaybı >15 harf %16, görme aynı veya artan %84, görme artışı >15 harf %46 bulunmuştur. 1,25 ve 2,5 mg uygulamaya dozları arasında fark bulunmamıştır.<sup>28</sup>

Lucentis ve Avastin tedavilerini karşılaştıran CATT (ABD), IVAN (İngiltere), VIBERA (Almanya), LUCAS (Norveç), MAN-TA (Avusturya), GEFAL (Fransa), BRAMD (Hollanda) çalışmaları yapılmıştır. CATT çalışmasında her iki ilaçta aylık ve gerektiğinde uygulanan iki gruba ayrılmış ve 1208 yaş tip YBMD hastası takip edilmiştir. Birinci yıl sonunda görme keskinlikleri açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. OKT'de en fazla kalınlık azalması aylık ranibizumab grubundadır. Dozla birlikte artış göstermemişse rağmen hastanede tedavi gerektiren ciddi sistemik yan etkilerin bevacizumab grubunda daha fazla olduğu gözlenmiştir. 1 yıllık takiplerde geografik atrofi gelişme oranı aylık ranibizumab uygulamasında %25.8, aylık bevacizumab uygulamasında %17.9 bulunmuştur.<sup>29</sup> IVAN çalışmasına 610 yaş tip YBMD'li hasta dahil edilip 4 gruba ayrılmıştır. Üç ay aylık enjeksiyonları takiben aylık ve gerektiğinde 0.5 mg ranibizumab veya 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonları uygulanmıştır. 1 yıl sonunda, İstatistiksel anlamlılık gözlenmemesine rağmen ranibizumab grubunda ortalama 2 harf daha fazla görme artışı gözlenmiştir. Vitreus içine ranibizumab uygulamasından sonra sistemik yayılımın düşük olduğu tahmin edilmektedir. Neovasküler YBMD'li hastalara vitreus içine aylık 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonları sonrasında ranibizumab'ın maksimum serum konsantrasyonu populasyon farmokokinetik analizlerinde 0.3-2.9 ng/ml aralığında olacağı öngörülmüştür. Bu konsantrasyon, ranibizumab'ın VEGF-A'nın biyolojik aktivitesinin %50'sini engelleyeceği düşünülen doz olan ve in vitro hücresel çoğalma testleri ile ölçülen 11-27 ng/ml'den düşüktür.<sup>30</sup> Ancak tekrarlayan enjeksiyonlarla serum VEGF değerlerinde düşüş gösterilmiştir. IVAN çalışmasında hastaların serum VEGF değerleri incelendiğinde, uygulama öncesi ranibizumab grubunda 163 pg/ml (99-282 pg/ml), bevacizumab grubunda 183 pg/ml (111-311 pg/ml), enjeksiyonların 12. ayında ranibizumab grubunda 131 pg/ml (71-247 pg/ml), bevacizumab grubunda 56 pg/ml (23-117 pg/ml), enjeksiyonların 24. ayında ranibizumab grubunda 118 pg/ml (67-220 pg/ml), bevacizumab grubunda 41 pg/ml (16-106 pg/ml) bulunmuştur. Serum VEGF değerleri bevacizumab grubunda daha düşük bulunmuştur. Sistemik yan etkilere bakıldığında, CATT çalışmasında gözlenen ölüm olayları ranibizumab grubunda 32/599, bevacizumab grubunda

36/586, IVAN çalışmasında gözlenen ölüm olayları ranibizumab grubunda 15/314, bevacizumab grubunda 15/296, iki çalışmada gözlenen toplam ölüm olayları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.56$ ). Aterotrombotik olaylar incelendiğinde ise, CATT çalışmasında ranibizumab grubunda 28/599, bevacizumab grubunda 29/586, IVAN çalışmasında ranibizumab grubunda 13/314, bevacizumab grubunda 10/296, iki çalışmada gözlenen toplam aterotrombotik açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.94$ ). Birden fazla ciddi sistemik olay yaşayan hasta sayısı ise CATT çalışmasında ranibizumab grubunda 190/599, bevacizumab grubunda 234/586, IVAN çalışmasında ranibizumab grubunda 81/314, bevacizumab grubunda 80/296, iki çalışmada gözlenen toplam ciddi sistemik olaylar bevacizumab grubunda istatistiksel anlamlı fazladır ( $p=0.01$ ).

Geografik atrofi YBMD'da görmeyi azaltan önemli faktörlerdendir. Anti VEGF enjeksiyonları ile birlikte gelişebildiği gösterilmiştir. IVAN ve CATT çalışmalarında geografik atrofi gelişme oranları değerlendirilmiştir. IVAN çalışmasında ranibizumab grubunda 86/308 (%28), bevacizumab grubunda 91/292 (%31.2) oranında geografik atrofi gelişmiş, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.46$ ). Aylık enjeksiyon uygulamalarında 101/303 (%33.3), ihtiyaç halinde uygulamalarda ise 76/296 (%25.7) bulunmuş ve aylık uygulamalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.033$ ). CATT çalışmasının 24 aylık sonuçlarında ise aylık ranibizumab grubunda %25.8, aylık bevacizumab grubunda %17.9, ihtiyaç halinde ranibizumab grubunda %15.2, ihtiyaç halinde bevacizumab grubunda %12.9 oranlarında geografik atrofi gözlenmiştir.<sup>31,32</sup>

CATT çalışma grubundaki hastaların 2 yıllık takip süresinde makülada scar gelişme risk faktörleri incelendiği çalışmada 1059 gözün 480'ünde (%45.3) scar olduğu gözlenmiştir. Scarlar, beyaz ve sarı dokuların belirgin sınırlı yükseltiler oluşturduğu fibrotik ve ayrılmış kabarık olmayan merkezinde depigmentasyon bulunan hiperpigmentasyon alanlarından oluşan fibrotik olmayan scarlar olarak iki grupta incelenmiştir. Hastalara aylık, birinci yıl aylık sonra PRN ve 2 yıl boyunca PRN uygulamalarından biri ile ranibizumab veya bevacizu-

mab enjeksiyonları uygulanmıştır. Ranibizumab uygulanan ve takip edilen 525 hastanın 227'sinde (%43.8), bevacizumab uygulanan ve takip edilen 485 hastanın 234'ünde (%48.3) scar gelişmiştir. Aylık enjeksiyon uygulanan 252 hastanın 111'inde (%44,1), birinci yıl aylık sonra PRN enjeksiyon uygulanan 252 hastanın 122'sinde (%48.4), yıl boyunca PRN enjeksiyon uygulanan 506 hastanın 228'inde (%45.1) scar gözlenmiştir. Klasik neovaskülarizasyon gözlenen 252 hastanın 188'inde (%74.6), fovea merkezinde retina kalınlığı 212 mikrondan daha fazla olan 364 hastanın 198'inde (%54.4), Subretinal hiperreflektif madde (SHRM) gözlenen 775 hastanın 403'ünde (%52) scar gözlenmiştir. Fibrotik scar gözlerin %24.7'sinde, non-fibrotik scar ise %20.6'sında gözlenmiştir. Ranibizumab uygulanan ve scar oluşumu gözlenen hastaların %30.4'ünde fibrotik, %24.8'inde non-fibrotik, bevacizumab uygulanan ve scar oluşumu gözlenen hastaların %32.4'ünde fibrotik, %31.2'inde non-fibrotik scar gözlenmiştir. Klasik neovaskülarizasyon, retina kalınlaşması ve fovea merkezinde subretinal sıvı varlığı olan hastalarda skar gelişimi olasılığının arttığı gösterilmiştir.<sup>32</sup>

YBMD tedavisinde, aylık enjeksiyon uygulamalarının etkinliği gösterilse de, kliniklere başvuran hasta sayısı ve iş yükü, çok düşük oranlarda gösterilmiş olsa da enjeksiyonların taşıdığı oküler ve sistemik komplikasyon riskleri ve enjeksiyonların sağlık sigortalara veya hastalara yüklediği maliyet düşünüldüğünde, hala optimal ve etkin enjeksiyon uygulama takviminin oluşturulamadığı gözlenmektedir. Aylık uygulamalara benzer etkinlikte tedavi et ve takip et (PRN) uygulamaları gösterilmiştir. PRN uygulamalarında, ilk 3 enjeksiyonu aylık yapılan hastaya, OKT ile ilk enjeksiyonlardan sonra retinada sıvı varlığı, daha önce kuru olarak tanımlanan bir lezyonda, retina altı sıvı oluşması veya kistik makülopati gözlenmesi, daha önce ölçülen en düşük değerle kıyaslandığında merkezi retina kalınlığında 100 µm'dan daha fazla artış gözlenmesi durumlarında FFA'da yeni klasik KNVM ile uyumlu görüntü alınmasında veya yeni maküla kanaması gözlenmesinde veya daha önce kayıt edilmiş en yüksek düzeltilmiş görme keskinliğinden ETDRS'de 5 harften fazla kaybetmesi ve FFA ile OKT'de artmış sızıntı gözlenmesi halinde yeni bir enjeksiyon yapılmaktadır. Hastalar aylık OKT ve görme keskinliği muayeneleri ve

3 ayda bir FFA tetkiki ile takip edilmektedir. Bu uygulamada hastalara sıvı seviyesinde çok az artışlar gözlemlendiğinde veya lezyondaki ilerlemenin görmeyi ETDRS'de 5 harften az düşürdüğü durumlarda enjeksiyon yapılmamaktadır. Bu kriterlerin uygulandığı PrONTO çalışmasının tek merkezli olması, sadece 40 hastanın takip edilmesi, ve kontrol grubunun olmaması, çok merkezli ve çok hasta sayılı ANCHOR ve MARINA çalışmaları ile kıyaslanmasını zorlaştırmaktadır. Belirtilen sıkıntılara rağmen, bu kriterlerin uygulandığı PrONTO çalışmasında 1. yılda ortalama 5.6 enjeksiyon yapılması ve hastalarda ortalama 9.3 harf görme artışı sağlanması hem enjeksiyonların ve maliyetlerin azaltılması hem de etkinliğin korunması açısından umut vericidir.<sup>24</sup> PIER çalışmasında ise hastalara aylık 3 enjeksiyonu takiben 3 ayda bir enjeksiyon yapılmış ve 11. ayda da rutin bir enjeksiyon yapılmıştır. 12. ayda alınan görme keskinliklerinde 11. ayda rutin yapılan enjeksiyondan dolayı artış beklense de 0.5 mg grubunda 0.2 harf düşüş gözlenmiştir. Hastalara daha az enjeksiyon uygulamak için objektif kriterlere bakmadan yapılan tedaviye yönelik uygulamanın daha az faydalı olduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup> Richard Spaide tedavi et ve uzat (treat and extend) protokolünü tanımlamıştır. Bu protokolde hastalar ilk 3 aylık enjeksiyonu takiben 6. haftada OKT ve biomikroskop ile muayene edilip yeni kanamalar, ödem sızıntı ve retina altı sıvı birikimi gibi aktivasyon kriterleri açısından değerlendirilir. Hastada aktivasyon gözlenmezse enjeksiyon yapıp 8 hafta sonra kontrole çağrılır, yine aktivasyon yoksa enjeksiyon tekrarlanıp 10 hafta sonra kontrole çağrılır. Aktivasyon gözlenirse enjeksiyon yapılan hasta 4 hafta sonra kontrole çağrılır. Hastalı aktivasyonu gözlenmediği durumlarda muayene ve enjeksiyon aralıkları uzar, böylece kliniklerin iş yükü ve enjeksiyonların getirdiği maliyetler azaltılır.<sup>33</sup> Tüm şartlar göz önüne alındığında hangi protokolün daha verimli olduğuna karar vermek için çok merkezli, geniş katılımlı ve kontrol gruplu çalışmalara devam etmek gerekmektedir.

### **Afibercept (VEGF-Trap)**

Afibercept (EYLEA; Regeneron, Tarrytown, NY, USA) VGEF-A, VGEF-B, Plasental Growth Faktör-1 inhibitörüdür. VGFR-1 ve VGFR-2 reseptörü olan proteindir. 2 mg dozunda 3x1 ay yükle-



me dozu sonra 2 ay ara ile enjeksiyon önerilir. VIEW çalışmalarında yaş tip YBMD'li hastalara 3 ay 3x1 yükleme dozu sonrası 0.5 ve 2mg aylık, 2 mg 2 ayda bir afibercept enjeksiyonu, 0.5 mg aylık ranibizumab enjeksiyonu ile karşılaştırılmıştır. VIEW 1 ve 2 çalışmasına sırasıyla toplam 1217 ve 1240 hasta dahil edilmiş ve gruplara eşit oranlarda dağıtılmıştır. Her iki çalışmada tüm gruplarda görme keskinliğinin korunma (ETDRS ile 15 harften daha az kayıp) oranı 0.5 mg, 2 mg aylık, 2 mg 2 ayda bir afibercept enjeksiyonu ve 0.5 mg aylık ranibizumab enjeksiyonu gruplarında VIEW 1 çalışmasında sırasıyla %95.9, %95.1, %95.1 ve %94.4, VIEW 2 çalışmasında ise %96.3, %95.6, %95.6 ve %94.4, bulundu. Görme artışı ETDRS ile 15 harf ve daha fazla olan hasta oranları VIEW 1 çalışmasında sırasıyla, %24.9, %37.5, %30.6 ve %30.9, VIEW 2 çalışmasında ise %34.8, %29.4, %31.4 ve %34, bulundu. Güvenilirlik kontrollerinde ise ciddi oküler komplikasyonlar tüm gruplarda %0.3 ile %0.7 arasında gözlenmiş ve istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ciddi sistemik yan etkiler VIEW 1 çalışmasında sırasıyla, %16.4, %13.2, %16.8 ve %18.8, VIEW 2 çalışmasında ise %12.5, %11.7, %12.4 ve %8.9 oranlarında gözlenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (Resim 8). Gruplar arasına ortalama görme artışı, yan etki ve retina kalınlığı azalması açısından fark bulunmamıştır. Afibercept enjeksiyonunun RPE dekolmanlarında da etkili olduğu gösterilmiştir. Bu iki çalışmanın sonucunda afibercept yaş tip YBMD tedavisinde etkin bir seçenek olduğu ve iki ayda bir yapılan enjeksiyonların, aylık takipleri ve aylık enjeksiyonların risklerini azaltma potansiyeli olduğu düşünülmektedir.<sup>34</sup>

Sonuç olarak Anti-VEGF tedavi YBMD da en etkili tedavidir ve altın standart olmuştur, aylık tedavi en etkili ancak zor bir tedavidir. Önemli problemlerden biri geç dönemde gelişen geografik atrofidir. Yeni tedavi algoritmaları ve yeni ilaçlar daha da başarıyı arttıracaktır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
2. Vingerling JR, Dielemans I, Hofmann A et al. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam eye study. *Ophthalmology* 1995;102:205-10.
3. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-74.
4. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
5. Macular Photocoagulation Study Group. The influence of treatment coverage on the visual acuity of eyes treated with krypton laser for juxtafoveal choroidal neovascularisation. *Arch Ophthalmol* 1995;113:190-4.
6. Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Study Group. The Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT): rationale, design and methodology. *Clin Trials* 2004;1:91-107.
7. 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 no. 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
8. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 1. *Ophthalmology* 2001;108:841-52.
9. Altan T, Kapran Z, Yalçın O, ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda subfoveal koroidal neovaskularizasyonun verteporfin ile fotodinamik tedavisinin orta ve uzun dönem sonuçları. *Ret-Vit* 2006;3:169-74.
10. Karaağaç H, Yanyalı A, Özmen D, ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonlu olgularda fundus lezyonlarının görme keskinliği Üzerine Etkisi. *Ret-Vit* 2002;2:142-7.
11. Bressler SB Maguire MG Bressler NM Fine SL. The Macular Photocoagulation study grup the relationship of drusen and abnormalities of RPE to the prognosis of ARMD. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-7.
12. Bavbek T. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu fizyopatoloji ve tedavide yeni görüşler. *Ret-Vit* 1993;2:197-203.
13. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes that promotes accumulation of ascites fluids. *Science* 1983;219:983-5.
14. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-8.
15. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene *Nature* 1996;380:439-42.
16. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991;266:11947-54.
17. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2155-62.
18. Kaderli B. Eksudatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal steroidler. *Ret-Vit* 2007;15:41-5.

19. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr, et al. Pegaptanid for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
20. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
21. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
22. Regillo CD, Brown DM, Abraham H, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-48.
23. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. the EXCITE study. *Ophthalmology* 2010;118:831-9.
24. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. *American Journal of Ophthalmology* 2009;148:1-3.
25. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1731-9.
26. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *British Journal of Ophthalmology* 2010;94:2-13.
27. Mulcahy MF, Benson AB III. Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:997-1005.
28. Wu L, Matinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:81-7.
29. Martin DF, Maguire MG, Ying G-S, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2011;364:1897-908.
30. Lowe J, Araujo J, Yang J, et al. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp Eye Res* 2007;85:425-30.
31. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab Versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-Related Macular Degeneration: One-Year Findings From the IVAN Randomized Trial *Ophthalmology* 2012;119:1399-411.
32. Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, for the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Risk of Scar in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2014;121:656-66.
33. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143: 679-80.
34. Nguyen QD, Heier J, Brown D, et al. Randomized, double-masked, active-controlled phase 3 trial of the efficacy and safety of intravitreal VEGF-Trap-Eye in wet AMD: one-year results of the VIEW-1 study. In: *Proceedings of the Association for Research in Vision and Ophthalmology*; Fort Lauderdale, Fla, USA2011.