

Diabetik Makula Ödeminde Kanıta Dayalı Tedavi Yöntemleri

Diabetic Macular Edema: Evidence based treatment approach

Sibel KADAYIFÇILAR¹

ÖZ

Diabetik makula ödemi önemli bir görme kaybı nedenidir. Merkezi tutan diabetik makula ödeminde fokal/grid laser tedavileri ile görmede stabilizasyon sağlanırken son yıllarda intravitreal kortikosteroidler ve anti-VEGF tedavileri ile görme artışları elde etmek mümkün olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diabetik makula ödemi, anti-VEGF, kortikosteroid.

ABSTRACT

Diabetic macular edema is an important cause of visual loss. Previously the vision could be stabilized with focal/grid laser photocoagulation therapies for central involving macular edema. Recently it became possible to attain visual gains with the help of intravitreal corticosteroids and anti-VEGF agents.

Key Words: Diabetic macular edema, anti-VEGF, corticosteroids.

GİRİŞ

Makula merkezinde ödem ve kalınlaşma ile karakterize diabetik makula ödemi (DMÖ), diabetik retinopatinin önemli bir komplikasyonu olup kalıcı görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Wisconsin Diabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması'nda DMÖ prevalansı, tip I diyabetiklerde %20.1, insülin kullanan tip II diyabetiklerde %25.4, insülin kullanmayan tip II diyabetiklerde ise %13.9 olarak bildirilmektedir (1). DMÖ prevalansının diyabetin süresi ile yakından ilişkili olduğu da aynı çalışmada ortaya konmuş olup, 5 yıldan daha düşük süreli Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerde prevalansın %0 ile %3, 20 yıldan daha uzun süreli diyabetiklerde ise bu oranların %29 ve %28 olduğu rapor edilmiştir.¹ Tedavi edilmeyen DMÖ olgularının %53'ünde 2 yıllık izlemde en az 2 sıra görme kaybı bildirilmiştir.² Diyabet olgularında en başta gelen görme azlığı nedeni DMÖ'dür.³ Bu nedenle DMÖ'nün etkin tedavisi son derece önemlidir. Tedavide başlıca amaçlar sızıntının ve artmış damar geçirgenliğinin azaltılmasıdır.

Bu derlemede sistemik risk faktörlerinin kontrolü, fokal-grid

laser, anti-VEGF ajanlar ve kortikosteroidler gibi kanıta dayalı DMÖ tedavi yöntemleri gözden geçirilecektir.

Sistemik Medikal Tedavi:

DMÖ tedavisinde sistemik medikal durumun kontrolü önemli rol oynar. Artmış kan glukoz düzeyi, artmış lipid düzeyleri, hipertansiyon ve renal fonksiyonların bozulması gibi faktörler tedaviye rağmen DMÖ'nün düzelmemesine neden olabilir. Sistemik risk faktörlerinin önemi Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT), Diyabet Müdahale ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi (EDIC) ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) ile ortaya konmuştur.⁴⁻⁶ 1982-1993 yılları arasında 1441 tip 1 diyabet olgusunda gerçekleştirilen DCCT ile sıkı kan şekeri kontrolünün proliferatif diabetik retinopati, DMÖ başlangıcı ve laser tedavisi riskini azalttığı gösterilmiştir. Dokuz yılda standart tedavi grubunda %44 oranında görülen DMÖ, sıkı tedavi grubunda %27 oranında saptanmış, riskteki azalma %29 olarak hesaplanmıştır.⁴ EDIC çalışması DCCT'nin

1- Prof Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 30.01.2019

Kabul Tarihi - Accepted: 11.02.2019

Ret-Vit 2019; 28: 1-6

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Sibel KADAYIFÇILAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Ankara, Türkiye

Phone:+90312 3051777

E-mail: sibelk@hacettepe.edu.tr

uzatma çalışması olup, 17-20. yıllar arasında sıkı tedavi grubunda klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) %16.4 oranında izlenmiştir.⁵ Benzer bir çalışma olan UKPDS 1148 Tip 2 diyabet hastasında ortanca 8.4 yıl izlemde sıkı kan şekeri kontrolü ile makuler laser ihtiyacında ve sıkı kan basıncı kontrolü ile de en az 3 sıra görme kaybı riskinde anlamlı azalma sağlanmıştır.^{6,7}

Makuler Laser Tedavisi:

1985'te yayınlanan ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study- Diyabetik retinopatide erken tedavi) çalışmasından beri, DMÖ tedavisinde uzun yıllar başlıca yöntem laser fotokoakülasyon olmuştur.⁸ Tedavi uygulanan olguların %50'sinde görme keskinliğinde azalma engellenmiş ancak görme keskinliğinde artış ancak %17 oranında saptanmıştır. Tedavi ile santral/parasantral skotom, renk görmede kayıp, laser skarlarında büyüme ve sekonder subretinal neovasküler membran gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir.⁹ Günümüzde fokal laser tedavisi merkezi tutmayan fokal diyabetik makula ödeminde kullanılmaktadır.

Anti-VEGF Tedaviler:

Hipoksi ve hiperglisemik durumlarda artan vasküloendotelial büyüme faktörü (VEGF) DMÖ patogeneğinde önemli bir faktördür. Göz içi sıvılardaki VEGF düzeylerinde artışın vasküler geçirgenlik ve DMÖ ciddiyetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰ AntiVEGF tedavi ile DMÖ'de düzelme ve görmede artış çeşitli faz II ve III randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiş, ranibizumab ve aflibercept bu uygulama için ruhsat almışlardır. DMÖ tedavisinde literatürde 4 ajanla ilgili çalışmalar yer almaktadır: Pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab (endikasyon-dışı) ve aflibercept.

Pegaptanib:

Pegaptanib sodyum (Macugen; Eyetech Inc ABD/Pfizer), VEGF 165'i bağlayan bir aptamerdir. Santrali tutan DMÖ olgularında 0.3 mg pegaptanib ile taklit enjeksiyonun karşılaştırıldığı 2 yıllık çalışmada ilk yıl 6 haftada bir, daha sonra gerektiğinde yapılan uygulama ile görmede en az 10 harf artış pegaptanib grubunda ilk yılda %36.8, ikinci yılda %38.3 oranında, kontrol grubunda ise ilk yılda %19, ikinci yılda ise %30 oranında saptanmıştır.¹¹ İkinci yıl sonunda görme keskinliği pegaptanib grubunda ortalama 6.1 harf, kontrol grubunda ise 1.3 harf artmıştır (p<0.01). 18 haftadan sonra izin verilen laser tedavisi pegaptanib grubunda anlamlı olarak daha az hastada gerekmiştir (İlk yıl pegaptanib grubunda %23.3, kontrol %41.7, ikinci yıl pegaptanib grubunda %25.2, kontrol grubunda %45). Günümüzde rutin kullanımında değildir.

Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis; Genentech ABD/Novartis, İsviçre) VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden 150 kDa ağırlığında rekombinant humanize anti-VEGF antikor fragma-

nıdır. DMÖ tedavisinde kullanım için FDA onayını 2011 yılında almış olup bu endikasyon için ülkemizde de 0.5 mg dozunda ruhsatlı ve geri ödeme kapsamındadır.

DMÖ tedavisinde ranibizumab ile ilgili ilk çalışmalardan biri Nguyen ve ark. tarafından yapılan READ-1 çalışmasıdır.^{10,12} Bu çalışmada kronik DMÖ'lü 10 olguya başlangıç, 1., 2., 4. ve 6. aylarda 0.5 mg ranibizumab uygulanmıştır. 7. ayda fovea kalınlığında başlangıca göre %85 azalma izlenmiş, en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde ortalama 12.3 harf artış olmuştur. Her vizitte fovea kalınlığındaki azalma görme artışı ile korelasyon göstermiştir. Enjeksiyonlar iyi tolere edilmiş, oküler veya sistemik herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Ranibizumabın etkin olduğunu gösterebilmek için daha sonra faz II ve faz III, çok merkezli, randomize çalışmalar yapılmıştır. RESOLVE çalışması, klinik olarak anlamlı DMÖ'de iki farklı konsantrasyonda ranibizumab'ın makula ödemi azaltma ve görme keskinliğini arttırmadaki etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.¹³ 0.3 ve 0.5mg ranibizumab, 1 yıl süreyle 2 ayrı gruba aylık 3 enjeksiyonu takiben görme keskinliği, santral makula kalınlığı ve güvenlik kriterlerine göre gerektiğinde uygulanmıştır. 12 ay sonunda ranibizumabın her iki doz ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve santral makula kalınlığında anlamlı ve devamlı düzelme sağladığı saptanmıştır. 10 ve 15 harf ve üzeri kazanım ranibizumab gruplarında taklit enjeksiyon grubuna göre 3 kat daha fazla olmuştur.

DMÖ için ranibizumabın monoterapi olarak etkinliği RISE ve RIDE adlı Faz III çalışmalarda da ortaya konmuştur.^{14,15} Bu çalışmalarda da hastalar 0.3mg ranibizumab, 0.5 mg ranibizumab ve taklit enjeksiyon gruplarına ayrılmış, tedavi gruplarına 2 yıl süreyle her ay enjeksiyon yapılmıştır. İkinci yıldan sonra taklit enjeksiyon grubuna da 0.5 mg ranibizumab uygulanmıştır. Kurtarma tedavisi olarak 3. aydan itibaren laser uygulanmasına izin verilmiştir. Ranibizumabın etkisi 7. günden itibaren ortaya çıkmaya başlamış ve uzun süre kalıcı olmuştur. İkinci yıl sonunda ranibizumab gruplarında ortalama 8.5-9.9 harf görme artışı saptanmış, laser tedavisi az sayıda gerekmiştir. Görsel sonuçlar 3. yılda da korunmuştur.

Ranibizumab monoterapi, READ-2, RESTORE ve DRCR-net çalışmalarında tek başına laser veya laserle kombine uygulamalar ile karşılaştırılmıştır. READ-2 çalışması, 126 DMÖ olgusunda ranibizumab ile fokal/grid laserin tek başına ve kombine olarak karşılaştırıldığı randomize, çok merkezli bir faz II çalışmadır.¹⁶ Ranibizumab başlangıçta, 1., 3., ve 5. ayda, laser ise başlangıçta ve 3. ayda uygulanmıştır. 6. ayda görme keskinliğindeki artış ranibizumab grubunda ortalama 7.24 harf, kombine grupta ise 3.8 harf olmuş, laser grubunda ise 0.24 harf azalma görülmüştür. Santral makula kalınlığında azalma ranibizumab grubunda laser grubuna göre daha fazladır. Fokal/grid laser ile de makula ödeminde bir miktar azalma olmakta ancak bu azalma görme artışı ile korelasyon göstermemektedir. 6 ay bitiminde tedaviye tüm gruplarda gereksinime göre ranibizumab ile devam edilmiş,

2 yıl sonunda ortalama görme keskinliği ranibizumab grubunda 7.7, kombine grupta 6.8, ilk 6 ay yalnız laser uygulanan grupta 5.8 harf artmıştır.¹⁷ Çalışmanın 3. yılı sonunda ise ranibizumab grubunda daha çok enjeksiyon ile 3.1 harf daha artış sağlanmıştır.¹⁸ Laser uygulanan gruplarda görme aynı oranda artmasa da ödem rezolüsyonu daha fazla saptanmış ve enjeksiyon gereksinimi daha az olmuştur. Bu çalışma DMÖ'de aylık ranibizumab tedavisi ile başlayıp daha sonra gerektiğinde uygulamaya geçilebileceğini, fokal/grid laser ile kombinasyonun enjeksiyon sayısını azaltabileceğini ortaya koymuştur.

RESTORE çalışması, 345 DMÖ olgusunda ranibizumab monoterapi, ranibizumabla kombine laser ve laser monoterapinin etkinliğinin araştırıldığı bir faz III çalışmadır.¹⁹ Ranibizumab tedavisi zorunlu 3 enjeksiyondan sonra bireyselleştirilmiş gerektiğinde tedavi rejimiyle, aylık vizitler ve hastalık stabilitesine göre tekrar tedavi kriterleriyle uygulanmıştır. Laser tedavisi ETDRS kriterlerine göre yapılmıştır. 12 ay sonunda en fazla harf kazancı ranibizumab monoterapi grubunda elde edilmiştir (6.1 harf, kombine grupta 5.9 harf, laser grubunda 0.8 harf). Ranibizumab, hem fokal hem de diffüz ödem olan olgularda görme artışı sağlamıştır. Laser ile kombinasyonu ranibizumab monoterapiye göre görme keskinliği artışı yönünden üstün bulunmamıştır. Tek başına laser uygulaması, hem görme keskinliği artışı hem de santral makula kalınlığı azalması yönünden ranibizumab gruplarına göre anlamlı derecede yetersiz kalmıştır. 10 ya da 15 harf kazancı ranibizumab gruplarında lasere göre 2-3 kat yüksek oranda gerçekleşmiştir. 0.5mg ranibizumabın tek başına laser grubunda da gerektiğinde uygulandığı 2 yıllık açık uzatma fazında enjeksiyon sayısı uzatmanın ilk yılında ortalama 6'ya, 2. yılda ise 3'e düşmüştür. Gerektiğinde tedavi ile görme keskinliğinde ranibizumab gruplarında 1. yıldaki artış korunmuş, laser grubunda da görme artışı sağlanmıştır.^{20,21}

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR-net) kortikosteroid, ranibizumab ve beraberinde laserin etkisini araştırmak üzere randomize, çok merkezli bir faz III çalışma gerçekleştirmiştir (Protokol I).^{22,23} Santral tutulumlu DMÖ olan toplam 854 göz ranibizumab + erken laser, ranibizumab+ geç laser, tek başına laser ve 4mg triamsinolon + erken laser kollarına randomize edilmiştir. Çalışmanın 1 yıllık sonuçlarına göre erken veya geç (≥ 24 hafta) fokal/grid laser ile intravitreal ranibizumab tek başına fokal/grid laser tedavisine kıyasla daha üstün görme ve optik koherens tomografi (OKT) sonuçlarına sahiptir. Ranibizumab + erken laser grubu ortalama 2 kez laser tedavisi almış, ranibizumab + geç laser grubunun %72'sine laser gerekmemiştir. 2 yıllık sonuçlarda ranibizumab gruplarında görme artışı korunmuş, erken laser grubuna ortalama 2, geç laser grubuna ortalama 3 kez enjeksiyon gerekmiştir. Yine 2. yılda laser grubunda santral retinal kalınlık azalması devam ettiği halde görmede ilk yılda izlenen ilerleyici artış durmuş ve 2. yıl sonundaki görme 1.yıl sonundaki görmeden çok farklılık göstermemiş-

tir. Çalışmanın 3. yılında ise ranibizumab+erken laser ve ranibizumab+geç laser kolları arasında görme keskinliği artışı açısından geç laser lehine anlamlı fark ortaya çıkmıştır.²⁴ Çalışmanın 5. yılı başlangıçtaki olguların %77'si ile tamamlanmış, ortalama harf kazancı ranibizumab + geç laser grubunda 10 harf, ranibizumab + erken laser grubunda 8 harf, triamsinolon + erken laser grubunda 7 harf, laser grubunda 5 harf olarak bulunmuştur. Sonuçları değerlendirirken çalışma başında ranibizumab tedavisi verilmeyen son 2 gruba da 2. yıldan sonra ranibizumab tedavisi uygulandığı göz önünde bulundurulmalıdır.²⁵ Yıllar içinde gereken enjeksiyon sayısının belirgin derecede azalması çalışmanın önemli bulgularındandır. İlk yıl ranibizumab + erken laser grubunda ortalama 8, ranibizumab + geç laser grubunda 9 enjeksiyon gerekirken, ikinci yılda bu sayılar sırasıyla 2 ve 3, üçüncü yılda ise 1 ve 2 olmuş, 5. yılda bu iki gruptaki olgulara hiç enjeksiyon gerekmemiştir.

Bütün bu çalışmalar sonucunda ranibizumab DMÖ tedavisinde onaylanmıştır. Kısa ürün bilgisinde tedavinin aylık olarak verilmesi ve maksimum görme keskinliğine erişilene kadar ya da 3 ardışık vizitte görme stabil oluncaya kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Bevacizumab:

Bütün VEGF-A izoformlarına karşı tam uzunlukta (149 kDa) rekombinant insanlaştırılmış bir antikör olan bevacizumab (Avastin; Genetech ABD/ Roche İsviçre) oftalmolojide endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Bevacizumab ya da Laser Tedavisi (BOLT) çalışması tek merkezli, DMÖ tedavisinde 6 haftada bir 1.25 mg bevacizumab ile 4 ayda bir yapılan laser uygulamasının karşılaştırıldığı 80 olgunun alındığı bir faz II çalışmadır. Tekrar tedavi santral makula kalınlığına göre belirlenmiştir. 2 yıl sonunda enjeksiyon grubunda ortalama 8.6 harf görme artışı, laser grubunda ise 0.5 harf azalma saptanmıştır.²⁶ Faz III, randomize kontrol-lü bir başka çalışmada ise bevacizumab monoterapisi laser fotokoagülasyon ve bevacizumab+triamsinolon asetonid uygulaması ile karşılaştırılmış, 6. aydaki bevacizumab üstünlüğü çalışma sonunda kaybolmuştur.²⁷

Aflibercept:

Aflibercept ya da VEGF Trap-Eye (Eylea; Regeneron / Bayer) VEGF reseptör 1 ve 2'ye ait temel alanların bir füzyon proteini olup tüm VEGF-A izoformlarını ve plasental büyüme faktörünü bloke eder. DMÖ tedavisinde kullanım için FDA onayını 2015 yılında almış olup bu endikasyon için ülkemizde de ruhsatlı ve geri ödeme kapsamındadır.

DMÖ tedavisinde VEGFTrap-Eye etkinliği ilk kez 5 olgulu bir pilot çalışmada ortaya konmuştur.²⁸ Molekülün farklı doz ve rejimlerinin laser fotokoagülasyon ile karşılaştırıldığı çok merkezli faz II çalışma (DA VINCI) sonucunda 1 yıllık tedavi ile görme keskinliğinde aflibercept gruplarında 9.7-12 harf artış elde edilmiş, laser grubunda ise 1.3 harf

azalma saptanmıştır.^{29,30} Dört haftada bir 2mg aflibercept, aylık 5 enjeksiyondan sonra 8 haftada bir 2mg aflibercept ve laser kollarından oluşan çok merkezli faz III çalışmalar VIVID ve VISTA da aflibercept tedavisi ile 52 haftada lasere göre belirgin anlamlı görme artışı elde edilebileceğini (aflibercept ile +12.5 harf, laser ile +0.2 harf) ve 5 aydan sonra 2 ayda bir tedavinin de aylık tedavi kadar etkin olduğunu ortaya koymuştur.³¹ 100. hafta sonuçları da afliberceptin lasere göre görme üzerindeki anlamlı etkisinin devam ettiğini göstermektedir (Görme keskinliğinde harf olarak ortalama artış: VIVID: +11.5 / +0.9, VISTA: +11.4 / +0.7).³² Görme keskinliğindeki kazanımların 148. haftada da korunduğu görülmektedir (VIVID: +11.7 / +1.6, VISTA: +10.5 / +1.4).³³

Hangi AntiVEGF?

Literatürde DMÖ tedavisinde ranibizumab ile bevacizumabı karşılaştıran 60 gözlük randomize kontrollü seride 48 hafta sonunda 7.67 kez ranibizumab enjeksiyonu ile ortalama 13 harf, 9.84 bevacizumab enjeksiyonu ile 11 harf görme artışı bildirilmiştir. 10 ve 15 harf kazananların oranları da benzer bulunmuştur.³⁴ DMÖ tedavisinde aflibercept, bevacizumab ve ranibizumabı kafa kafaya karşılaştıran bir çalışma DRCR-net tarafından yapılmıştır (Protokol T).^{35,36}

Diabetik 660 olgunun dahil edildiği çalışmada aflibercept 2 mg, bevacizumab 1.25 mg, ranibizumab 0.3 mg dozunda 2 yıl sürede ilk yıl 4 haftada bir, ikinci yıl 4-6 haftada bir visit ile gerektiğinde tedavi rejimiyle kullanılmış, protokole göre fokal ya da grid laser tedavisi 6. aydan sonra eklenebilmiştir. İki yıl sonunda üç ajan ile de benzer sayılarda enjeksiyonlar ile belirgin görme artışı sağlanmıştır. İlk yılda ortalama görme keskinliği artışı aflibercept ile 13.3 harf, ranibizumab ile 11.2 harf ve bevacizumab ile 9.7 harf olmuştur. İkinci yılda ise aflibercept ile 12.8 harf, ranibizumab ile 12.3 harf ve bevacizumab ile 10 harf görme artışı saptanmıştır. İlk yılda özellikle görme keskinliği 20/50 ve daha kötü olan olgularda aflibercept ile diğer ajanlara göre anlamlı görme artışı sağlanmış (aflibercept ile 18.9 harf, ranibizumab ile 14.2 harf ve bevacizumab ile 11.8 harf), ancak 2. yıl sonunda aflibercept ile ranibizumab arasında bu açıdan anlamlı fark kalmamıştır (aflibercept ile 18.1 harf, ranibizumab ile 16.1 harf ve bevacizumab ile 13.1 harf). Merkezi alt alan kalınlığında birinci yıl sonunda aflibercept ile diğerlerine göre anlamlı derecede azalma saptanmış (aflibercept ile ort.169µ, ranibizumab ile 147µ, bevacizumab ile 101µ), ikinci yılda bevacizumaba üstünlük devam etmiş, ancak ranibizumab ile anlamlı fark kalmamıştır (aflibercept ile ort.171µ, ranibizumab ile 149µ, bevacizumab ile 126µ).

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler patogenezdaki inflamatuvar süreçleri defleyerek 20 yıldan fazla süredir DMÖ tedavisinde kullanılmaktadır.³⁷ Prostaglandin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederek ve VEGF ekspresyonunu azaltarak

kan retina bariyerini stabilize ederler. İntrasellüler adezyon moleküllerinin (ICAM) ekspresyonunu azaltarak endotel hücre sıkı bağlantılarını stabilize ederler ve vasküler geçirgenliği azaltırlar.³⁸

Triamsinolon asetonid

DRCR.net grubunun Protokol B çalışması intravitreal triamsinolon monoterapisinin görme kaybı olan DMÖ olgularında fokal/grid laser tedavisi kadar etkin olmadığını göstermiştir. 693 olgunun dahil edildiği iki yıllık bu çalışmada laser grubundaki görme keskinliğindeki +1 ± 17 harflik değişim, hem 1mg hem de 4 mg triamsinolon asetonid gruplarından anlamlı olarak üstün bulunmuştur.³⁹ Bu çalışmada göz içi basıncında yükselme ve katarakt oluşumu gibi steroidlere bağlı komplikasyonlar da sık olarak gözlenmiştir. Daha önce bahsedilen Protokol I çalışmasında tüm grupta kortikosteroidler ile görme keskinliği RBZ kullanılan olgular kadar artmasa da psödofoaki alt grubunda görme kazancı benzerdir.²² Triamsinolon asetonid DMÖ tedavisinde ruhsatlı değildir, endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.

Deksametazon

Kortikosteroidlerin intravitreal kullanımı için implantlar geliştirilmiştir. Deksametazon implant (Ozurdex®, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) biyoçözünür olup içeriğini en az 3 ay süreyle vitreusa salar.⁴⁰ Deksametazon implantın DMÖ'deki etkinliği ilk olarak 350 µg ve 700 µg implantlar ile taklit grubunun karşılaştırıldığı 171 persistan DMÖ olgusunu içeren Faz II çalışmada gösterilmiştir. Tek implant sonrası 6. ayda en az 2 sıra görme artışı 700 µg implant grubunda %30, 350 µg implant grubunda %19 ve taklit grubunda %23 oranında saptanmıştır.⁴¹ 700 µg grubunda santral makula kalınlığı da anlamlı ölçüde azalmıştır. Bir sonraki çalışma, PLACID, laser+deksametazon implant ile lasere göre görme keskinliğinde belirgin artış sağlandığını göstermiştir.⁴² Deksametazon implantın DMÖ tedavisindeki yerini belirleyen çalışma ise 1048 hasta içeren MEAD adlı Faz III çalışmadır.⁴³ Üç yılda ortalama 4.1 kez 0.7 mg implant uygulanan olguların %22'sinde en az 3 sıra görme artışı saptanmıştır, bu oran taklit grubunda %12 olup aradaki fark anlamlıdır (p<0.018). İmplant grubunda olguların %59.2'sine katarakt, %0.6'sına da glokom cerrahisi gerekmiştir. Deksametazon implant 2014'te DMÖ olgularında kullanım için FDA onayı almış olup ülkemizde de bu endikasyonda ruhsatlı ve geri ödeme kapsamındadır.

BEVORDEX, DMÖ tedavisinde 4 haftada bir bevacizumab ile 16 haftada bir deksametazon implantın karşılaştırıldığı 88 olguluk bir çalışmadır.⁴⁴ 12 ayda en az 10 harf görme artışı bevacizumab ile olguların %40'ında (ort. 8.6 enjeksiyon ile), deksametazon implant (ort. 2.7 adet) ile de %41'inde sağlanmıştır. Merkezi alt alan kalınlığında deksametazon implant ile daha belirgin azalma görülmüştür (-187µ / -122 µ). Görme artışı sağlamada 24. ayda da fark ortaya çıkmamıştır.⁴⁵

MAGGIORE çalışmasında ise başlangıç, 5. ve 10. Aylarda uygulanan 0.7 mg deksametazon implant ile gerektiğinde uygulanan 0.5 mg ranibizumabın DMÖ tedavisinde sonuçları karşılaştırılmıştır.⁴⁶ 12 ay sonunda ortalama görme artışı deksametazon implant grubunda 4.3 harf, ranibizumab grubunda 7.6 harf olmuştur. Santral makula kalınlığı deksametazon implant ile 173.9 µ, ranibizumab ile 163.5 µ azalmıştır.

Flusinolol asetonid

DMÖ tedavisinde yeri araştırılmış bir diğer kortikosteroid implant 0.19 mg flusinolol asetonid içermekte olup (Iluvien, Alimera Sciences) ilacı 36 ay boyunca salar. Biyoçözünür değildir ve henüz ülkemizde bulunmamaktadır. DMÖ tedavisinde etkinliği 953 hasta içeren FAME çalışmalarıyla gösterilmiştir.⁴⁷ İki yılda en az 3 sıra görme artışı taklit grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Alt grup analizinde kronik DMÖ (3 yıldan fazla) olgularında yeni olgulara göre daha fazla oranda en az 3 sıra görme artışı sağlanabildiği görülmüştür (sırasıyla %34, ve %22.3).⁴⁸ Katarakt ve glokom başlıca yan etkiler olup, FDA kullanımını steroidler ile göziçi basıncı artmayan olgularda onaylamıştır.

Güvenlik:

Potansiyel sistemik komplikasyonların görülebileceği bir hastalık olan diyabette uygulanacak tedavilerin güvenli olması önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar, DMÖ'de intravitreal anti-VEGF kullanımının güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermiştir. Sistemik açıdan dikkat çeken bir yan etki saptanmamıştır. Kortikosteroidlerle uzun süreli kullanımda katarakt gelişimi ve göz içi basınç artışı sık görülmektedir. Uygulamada göz içi için geliştirilen ve ruhsat sahibi ilaçların kullanılması medikolegal açıdan önemlidir.

Uzman Paneli Önerileri:

Bütün bu çalışmaların ışığında Avrupa Retina Uzmanları Derneği (EURETINA) 2017 yılında DMÖ yönetimi için bir kılavuz yayınlamıştır.⁴⁹ Bu kılavuzda DMÖ tedavisi için ilk basamak olarak anti-VEGF tedaviler önerilmekte ancak kardiyovasküler açıdan riskli hastalarda, sık aralıklarla enjeksiyon için gelemeyecek kişilerde ve psödo-fakik olgularda deksametazon implantın da ilk tercih olabileceği belirtilmektedir.

SONUÇ

İntravitreal ajanlar DMÖ tedavisinde görme artışını hedeflememizi sağlamışlardır. Ancak optimum tedavi aralığı ve tedavi rejimi henüz kesinleşmemiştir. Kronik bir süreç olan DMÖ tedavisinde uzun dönem etkinlik ve güvenlik açısından çalışmaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102:520-6.
2. Ferris FL 3rd, Patz A. Macular edema: A complication of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol 1984;28:452-61.
3. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Curr Diab Rep 2012;12:346-54.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86.
5. Writing team for the DCCT/EDIC Research Group, Gubitosi-Klug RA, Sun W, et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. JAMA Ophthalmol. 2016;134:137-45.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. BMJ 1998;317:703-13.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:87-53.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
9. Mitchell P, Wong TY, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2014;157:505-13.
10. Nguyen QD, Tatlıpınar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2006;142:961-9.
11. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, et al; for the Macugen 1013 Study Group. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118:1107-18.
12. Shah SM, Nguyen QD, Tatlıpınar S, et al. One-year results of the READ study: ranibizumab for edema of the macula in diabetes. Retina Soc Ann Meet, Cape Town 2006.
13. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care 2010;33:2399-405
14. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema. Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2012;119:789-801.
15. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2013;120:2013-22.
16. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. Ophthalmology 2009;116:2175-81.

17. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117:2146-51.
18. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study. 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:139-45.
19. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
20. Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2013;120:2004-12.
21. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014;121:1045-53.
22. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
23. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology* 2011;118:609-14.
24. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-8.
25. Bressler SB, Glassman AR, Almkhatar T, et al. Five-year outcomes of ranibizumab with prompt or deferred laser versus laser or triamcinolone plus deferred ranibizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2016;164:57-68.
26. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-months data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130:972-9.
27. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, et al. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina* 2012;32:314-21.
28. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93:144-9.
29. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819-26.
30. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. DA VINCI Study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:1658-65.
31. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247-54.
32. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100 week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015;122:1193-203.
33. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148 week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2016;123:2376-85.
34. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013;156:502-10.
35. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Eng J Med* 2015;372:1193-203.
36. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: Two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123:1351-9.
37. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:73-9.
38. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1440-4.
39. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-9.
40. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:80-6
41. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128:289-296.
42. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al; Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120:1843-1851
43. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904-14.
44. Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic Evidence-Based Treatment of Diabetic Macular Edema: The BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014;121:2473-81.
45. Fraser-Bell S, Lim LL, Campain A, et al. Bevacizumab or dexamethasone implants for DME: 2-year results (The BEVORDEX Study). *Ophthalmology* 2016;123:1399-401.
46. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:463-73.
47. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: A 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118(8):1580-7.
48. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: Long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1892-903.
49. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017;237:185-222.