

Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Anti-VEGF'lerin Uygulama Rejimleri

Anti-VEGF Treatment Strategies for Wet Age Related Macular Degeneration

Nurten ÜNLÜ¹

1. M.D. Associate Professor, Ankaar Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
UNLU N., nurtenunlu@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 01.04.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 08.04.2014
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:243-249

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Associate Professor, Nurten UNLU
Ankaar Training and Research Hospital, Eye Clinic,
Ankara/TURKEY

Phone: +90 532 514 02 79
E-Mail: nurtenunlu@gmail.com

ÖZ

Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (Anti VEGF) yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun tedavisini tamamıyla değiştirmiştir. Bu derlemede günümüzde tedavide kullanılan anti-VEGF ajanlar ve kanıta dayalı tedavi rejimleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı, koroid neovasküler membran, vasküler endotelial büyüme faktörü, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept.

SUMMARY

Anti-vascular endothelial growth factor was revolutionized the treatment of wet age related macular degeneration. This paper will review currently available anti-VEGF agents and evidence-based treatment strategies.

Key Words: Age related macular degeneration, chorioidal neovascular membrane, vascular endothelial growth factor, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept.

GİRİŞ

Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaşın üzerindeki insanların kalıcı görme kaybının en önemli sebebidir.¹ Yaş tip YBMD, makülada yeni oluşan anormal damarlanma (koroidal neovasküler membran, KNV) ile karakterizedir. YBMD' nin güncel tedavisi anti-vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF).² Günümüzde 3 anti-VEGF ilaç intravitreal uygulama için Amerikan Food and Drug Agency (FDA) onayı almıştır, bevacizumab ise kanser tedavisi için ruhsatlanmış ancak yaygın olarak tüm dünyada ruhsatsız olarak intravitreal uygulanmaktadır.

YBMD TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİ-VEGF AJANLAR;

1. Pegaptanib Sodyum: (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals Inc., New York, NY and Pfizer Inc., New York, NY) 28 bazlık Ribonükleik asid (RNA) aptameridir. Pegaptanib sodyum VEGF-A165 izoformuna selektif ve spesifik olarak bağlanarak inhibisyon sağlamaktadır. (Gragoudas ES) 2004 yılında YBMD'de kullanım için FDA onayı alan ilk ilaçtır. ³

2. Bevacizumab: (Avastin, Genentech Inc., San Francisco, CA) tam boy humanize monoklonal antikordur ve VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanır. İlk olarak 2004 yılında metastatik kolon kanserlerinde kullanım için FDA onayı almıştır. Oftalmolojide off-label olarak kullanılmaktadır. Molekül ağırlığı 140 kDa dur. VEGF afinitesi ranibizumaba göre daha düşüktür. Uzun bir yarılanma ömrü vardır, retina altı ve içine geçmediği kabul edilmektedir.

3. Ranibizumab: (Lucentis, Genentech Inc.) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş olan humanize edilmiş bir fare antikorudur ve bütün VEGF isoformlarını engeller. Molekül ağırlığı 48kDa olduğu için yarılanma ömrü kısadır, bu sayede yan etki profilinin daha güvenli olduğu düşünülmektedir. Fc kısmı olmadığı için kompleman bağlantılı veya hücreye bağlı sitotoksositeye neden olma potansiyeli de ortadan kalkmış olur. 2006 yılında FDA tarafından YBMD tedavisi için ruhsat almıştır.

4. Aflibercept: (VEGF Trap, Eylea, Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY and the Sanofi-aventis Inc., Paris, France) son dönem de FDA onayı almış humanize edilmiş rekombinant füzyon proteindir. İnsan IgG1 antikorunun Fc kısmına VEGFR1 ve VEGFR2'nin ekstraselüler parçalarının bağlanmasıyla elde edilmiştir. VEGF A'nın tüm izole formlarına ve plasental büyüme faktörüne kendi reseptörlerine göre daha yüksek afinite ile bağlanıp bu moleküllerin orijinal reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek etki gösterir. Retinanın tüm katlarını penetre eder.

YBMD'da gerek hastalığın doğal seyrinin gerekse anti VEGF ilaçların insan gözündeki etkisinin değişkenliği nedeniyle anti VEGF tedavisinin optimum dozajını ve uygulama aralığını belirlemek günümüzde hala tartışma konusudur.

ANTI-VEGF UYGULAMA BİÇİMLERİ

1. Aylık Tedavi

YBMD'ye sekonder olarak gelişen minimal klasik ve gizli KNV tedavisinde aylık enjeksiyonlarla ranibizumabın etkinliğini araştıran MARINA çalışmasında olgular 3 kola ayrılarak değerlendirilmiş, bir kola 0.3 mg IV ranibizumab bir kola 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılırken diğer kola sham enjeksiyonu yapılarak doğal seyirle karşılaştırılmıştır. 716 hastanın 2 yıl boyunca takip edildiği bu çalışmada 15 harften daha az kayıp 0.3 mg ranibizumab grubunda %94.5, 0.5 mg grubunda %94.6 iken kontrol grubunda %62.2 olarak bulunmuştur. Ortalama görme artışları da 0.3 mg grubunda +6.5 harf, 0.5 mg grubunda +7.2 harf iken kontrol grubunda -10.4 harftir. 15 harf ve üzeri görme kazanı ise sırasıyla %24.8, %33.8 ve %5'tir.⁴ Baskın klasik KNV tedavisinde fotodinamik tedavi (FDT) ile aylık ranibizumab enjeksiyonunun etkisi karşılaştıran ANCHOR çalışmasında iki yılın sonunda 15 harf ve altında görme kaybı FDT grubunda %65.7, 0.3 mg ranibizumab grubunda %90 ve 0.5 mg grubunda %89.9 olarak bulunmuştur. Başlangıç görmeye göre görme değişimi FDT grubunda -9.8 harf, 0.3 mg grubunda +8.1, 0.5 mg grubunda ise +10.7 harf olmuştur. 15 harf ve üzeri görme kazanım oranları ise sırasıyla %6.3, %34.3 ve %41'dir. ⁵

2. Sabit Geniş Aralıklı Tedavi

PIER çalışmasında 24 ayda 184 hasta grubunda (0,5 mg ranibizumab, 0,3 mg ranibizumab ve sham enjeksiyon) 3 aylık yüklenme dozunun ardından 3 ayda bir enjeksiyon yapılmıştır. Birinci yıl sonunda sham enjeksiyon grubundaki hastalara da 3 ayda bir enjeksiyona izin verilmiştir. PIER çalışmasında ilk 3 ayda görmeye artış olmasına rağmen 12. ayda görme değeri başlangıç değerlerine dönmüştür.⁶ Başlangıçta GK kazanımı olan hastaların %40'ında 3 ayda bir uygulama ile görmenin korunduğu görülmüştür. 14 aydan sonra sham tedavisinden 3 ayda bir ranibizumab tedavisine geçilenlerde ise görme kaybı devam etmiştir.⁷

12 aylık çok merkezli randomize prospektif aktif kontrollü çift kör bir çalışma (n=352) olan EXCITE da YBMD'ye sekonder subfoveal primer veya nüks koroid neovaskülarizasyonu olan hastalarda; aylık 0.3 mg ranibizumab, 0.3 mg ranibizumab 3 doz yüklenme sonrasında 3 ayda bir idame tedavi ile 0.5 mg ranibizumab 3 doz yüklenme sonrasında 3 ayda bir idame tedavi rejimi karşılaştırılmıştır.

Aylık tedavi yapılan grupta 12 ay sonunda 8.3 harflik bir artış görülürken, 0.3 mg 3 ay yükleme sonrasında 3 ayda bir enjeksiyon tekrarlanan grupta 4.9 harf, 0.5 mg ranibizumabın 3 ay yükleme sonrasında 3 ayda bir enjeksiyon tekrarlandığında ise 3.8 harflik bir görme artışı izlenmiştir.⁸ Ortalama santral maküla kalınlığı (SMK) değişime bakıldığında ise yükleme fazında ve 12. ayda başlangıç SMK göre azalmalar benzerdir, ancak 3 ayda bir enjeksiyon tekrarlananlarda ara dönemlerde SMK artma izlenmektedir. EXCITE çalışmasında 3 ayda bir enjeksiyon tekrarlanan grupta görme sonuçları PIER çalışmasına göre daha iyi olsa da her iki çalışmada da aylık enjeksiyon uygulanan gruplardaki sonuçlar daha başarılıdır.

3. PRN (Pro Re Nata) Uygulaması

Gerektikçe tedavinin ilk öncül çalışması olan PrONTO açık etiketli, kontrol grubu olmayan 40 hastalık bir çalışmadır. İlk 3 ayda aylık enjeksiyon yapıldıktan sonra hastalar ayda bir kontrol edilerek; görmede 5 harflik bir azalma, OKT'de santral foveal kalınlıkta 100 µm artış, makülada yeni kanama, yeni klasik KNV oluşumu ve son enjeksiyondan sonra OKT'de sıvı devam ediyorsa enjeksiyon tekrar yapılmıştır. Bir yıl sonunda ortalama enjeksiyon sayısı 5.9, görme artışı 9.3 harf olarak bulunmuştur.⁹

SUSTAIN FazIIIb çok merkezli, açık etiketli 12 aylık 531 hastanın katıldığı bir çalışmadır. Tüm koroid neovasküler membran tipleri çalışmaya alınmıştır. 3 aylık yükleme fazından sonra aylık ziyaret ile takip edilen hastalarda; görme keskinliğinde 5 harf azalma ve OKT kılavuzluğunda santral retinal kalınlıkta 100 µm artış varsa enjeksiyon tekrarlanmıştır. İlk üç ayda 9.3 harf görme artışı sağlanırken bir yıl sonunda PRN tedavi ile 6.7 harfe düşmüştür. Tüm çalışma boyunca ortalama enjeksiyon sayısı 5.3 olarak bildirilmektedir.¹⁰ SUSTAIN çalışmasında 3 grup yanıt gözlenmiştir.%53 hastada görme keskinliğinde ortalama 2.4 enjeksiyon ile görme artışı korunmuştur. %21 hastada ortalama 3.5 enjeksiyon ile görme keskinliği başlangıç değeri ile aynı kalırken, %26 hastada ise görme kaybı söz konusu olmuştur. Bu üç grup arasında hastaların yaşı, cinsiyeti, tanıdan beri geçen süre, başlangıç görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı ile hasta yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak lezyon büyüklüğü ne kadar küçükse görme kazanımı da daha fazla olmaktadır. İlk 3 enjeksiyonu takiben hastaların %20'sinde yeniden tedavi gerekli olmamıştır.

HORIZON çalışması daha önce ANCHOR, MARINA ve FOCUS çalışmasında yer alan 853 hastanın katıldığı 2 yıllık bir uzatma çalışmasıdır. Aylık izlem ve gerektiğinde tedavi uygulanmıştır. Tedavi kriterleri araştırmacının tercihinine göre gerek görme keskinliği gerekse OKT kriterlerine göre planlanmıştır. Görme keskinliği ölçümü 3 ayda bir yapılmakta ve ihtiyaca göre gerektiğinde tedavi uygulanmaktadır. %69 olguda yeni bir tedavi gereksinimi ihtiyacı olmaktadır. Başlangıçta aylık tedavi alan hastalarda PRN tedaviye geçildiğinde ilk 2 yılda elde edilen 9.4 harflik görme kazancı 1 yıllık PRN tedavi sonrasında 4.1 harfe düştüğü görülmektedir. Daha önce sham tedavi alıp uzatma çalışmasında gerektiğinde tedavi gören hastalarda ise görme kaybı devam etmektedir. (2. Yılda -11.1 harf, 3. Yılda -13.5 harf). Bu çalışmada YBMD tedaviye geç başlangıcın görme kazanımında etkili olmadığı vurgulanmaktadır. Ayrıca oküler ve sistemik advers olayların uzun dönemde artmadığı bildirilmektedir.¹¹

Çok merkezli kohort bir çalışma olan SEVEN-UP çalışmasında ise daha önce ANCHOR ve MARINA çalışmasına katılmış hastaların 7.3 yıl sonra en iyi düzeltilmiş görme keskinliği %37 \geq 20/70, %23 \geq 20/40 bulunurken %37 gözde ise 20/200 ve altındadır. Başlangıç görmeye göre hastaların %43'ünde görme stabil kalırken, %34 oranında 15 harf ve üzeri görme kaybı yaşanmıştır. HORIZON çalışmasının sonundan itibaren hastalara ortalama 3.4 yıllık izlemde ortalama 6.8 enjeksiyon tedavisi uygulanmıştır. Fundus otoflöresansı ile %98 gözde makülada ortalama 9.4 mm² atrofik bir alan tespit edilmiştir.¹²

Bevacizumab: Prospektif, çok merkezli, kontrollü çalışma, (n=131) olan ABC Trial çalışmasında bevacizumab 1.25 mg 6 hafta arayla 3 yükleme dozu sonrası PRN tedavi ile 54 haftada median 7 enjeksiyon ile görme keskinliğinde ortalama 7 harflik görme artışı olurken sham enjeksiyon grubunda -9.4 harflik görme kaybı görülmüştür. \geq 15 harf görme artış oranı tedavi kolunda %32, sham grubunda ise %3 olarak bulunmuştur.¹³ Başka prospektif, randomize olmayan bir çalışmada bevacizumabın gerektiğinde tedavi uygulamasıyla iki yıl sonunda 51 gözde ortalama 8.6 harf görme artışı bildirilmiştir, bu çalışmada ikinci yılda ortalama enjeksiyon sayısı ise 1.5 dur.¹⁴

4. Tedavi et ve Uzat

Maküla kuruyuncaya kadar aylık enjeksiyona devam edilir ve maküla kuruyunca takip aralığı uzatılır. Bu tedavi rejiminde her vizitede maküla kuru da olsa tedavi uygulanır. Tedavi aralığı nüks görülünceye kadar uzatılır, ancak nüks görüldüğünde takip aralığı tekrar ayda bire döner. Gupta ve ark., yaptığı bir çalışmada 2 yılda görme kazanımı +9.7 harf, enjeksiyon sayısı ilk yıl 8.4, ikinci yıl 7.5 olarak bulunmuştur. Takip aralığı 80 güne kadar uzatılabilmiştir. %45 olguda nüks görülmezken, %30 bir nüks, %7 ise sürekli sıvı saptanmıştır.¹⁵ Tedavi et ve uzat protokolü ile lezyonun kuru kaldığı güvenli süre bulunarak kişiye özel bir nüks zamanı profili çıkarılarak buna göre tedavinin sürdürülmesi sağlanır.

Bekle ve uzat protokolünde ise 3 doz yükleme enjeksiyon yapıldıktan sonra hastalık aktivasyonu bitene kadar enjeksiyonlara ve aylık takiplere devam edilir. Görme kaybı (≥ 5 harf) ve lezyonda aktivite bulgusu olmadığı sürece vizit araları 8 haftaya dek açılır. Biyomikroskopik fundus muayenesinde yeni kanama odağı varsa, FA'da KNVden sızıntı izleniyorsa ve SD-OKT'te persistan ya da rekürren intraretinal ve/veya subretinal sıvı varlığında yeniden tedavi uygulanır. Arias ve ark yaptığı bir çalışmada bekle ve uzat tedavi protokolü ile 88 YBMD hastasının 90 gözünde 1 yılda ortalama 4.4 enjeksiyon ile medyan 7 harf görme kazanımı bildirilmektedir.¹⁶

5. Bireyselleşmiş Tedavi

Bireyselleşmiş tedavi ile daha az enjeksiyon, daha az takip ile aylık uygulamaya yakın görme sonucu elde edilmeye çalışılır. Bireyselleşmiş tedavide görme keskinliği üç ardışık vizitte stabil oluncaya kadar enjeksiyona devam edilir. Takiplerde aylık izleme görmede azalma ve OKT de sıvı varlığında enjeksiyon tekrarlanır ve yine üç ardışık vizitte görme stabil olana kadar enjeksiyon sürdürülür.¹⁷

Anti VEGF Tedavide Dozaj

HARBOR çalışması 24 aylık Faz II randomize çok merkezli, çift kör aktif tedavi kontrollü çalışmadır. Çalışmaya 1098 hasta alınmış ve hastalar 4 kolda tedavi edilmiştir; 1. kolda 0.5 mg ranibizumab aylık, 2. kolda 3 yükleme dozu sonrasında 0.5 mg ranibizumab PRN, 3. kolda 2.0 mg ranibizumab aylık, 4. kolda ise yükleme dozu sonrasında 2.0 mg ranibizumab PRN uygu-

lanmıştır. HARBOR çalışmasında 3. Aydan itibaren Spektral Alt Birim OKT kullanılarak yeniden tedavi ihtiyacı değerlendirilmiştir. 12 ayda 2.0 mg ranibizumab aylık grubunda 9.2 harflik görme artışı olurken, 0,5 mg ranibizumab grubunda ise bu oran 10.1 harftir. 0.5 mg PRN grubunda 8.2 harf, 2.0 mg PRN grubunda ise 8.6 harflik bir artış gösterilmiştir. 12. ayda 15 harf ve üzeri görme kazanım oranları ise sırasıyla %36.1, %34.5, %33 ve %30.2'dir. Ortalama enjeksiyon sayıları ise 0.5 mg grubunda 7.7 ve 2.0 mg grubunda ise 6.9'dır. Bu çalışmada 2.0 mg ranibizumabın 0.5 mg ranibizumab grubuna üstünlüğü gösterilememiş, ayrıca aylık enjeksiyon grubuyla PRN gruplarının sonuçları benzer bulunmuştur.¹⁸

Karşılaştırmalı Çalışmalar

Tedavi et-uzat çalışma protokolü ile ilgili randomize prospektif bir çalışma yoktur. Tedavi et uzat protokolü ile PRN rejimin karşılaştırıldığı Oubraham ve ark. yaptığı bir çalışmada görme kazanımı PRN tedavi ile $+2.3 \pm 17.4$ harf, tedavi et uzat protokolü ile 10.8 ± 8.8 harf iken enjeksiyon sayıları sırasıyla 5.2 ve 7.8 dir.¹⁹ Tedavi et-uzat ile aynı takip süresinde daha fazla enjeksiyon ile daha iyi görsel sonuç elde etmek mümkün olmuştur.

Ranibizumab ve bevacizumab etkinliğini karşılaştırmak için pek çok kafa kafaya çalışma yapılmıştır. Bunlar sırasıyla ABD yapılan CATT, İngiltere'de yapılan IVAN, Fransa'da yapılan GEFAL ve Avusturya'da yapılan MANTA çalışmalarıdır.

CATT

Prospektif, çok merkezli, randomize tek kör, 2 yıllık bir çalışma olup ABD 1200 hastanın katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Amaç neovasküler YBMD tedavisinde ranibizumab ve bevacizumab tedavilerinin relatif etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmektir. Bir non-inferiorite çalışmasıdır ve non-inferiorite sınırı 5 harftir. Çalışma 4 koldan oluşmaktadır. Birinci kolda aylık 0.5 mg ranibizumab, ikinci kolda aylık 1.25 mg bevacizumab uygulanırken, 3. kolda PRN 0.5 mg ranibizumab (tek doz yükleme sonrasında aylık kontrol ve gerektiğinde tedavi), 4. kolda ise PRN 1.25 mg bevacizumab (tek doz yükleme sonrasında aylık kontrol ve gerektiğinde tedavi). Gerektiğinde tedavide ölçüt OKT sıvı varlığıdır. 12. Ay sonunda aylık ranibizumab grubunda 8.5 harf, aylık bevacizumab grubunda 8.0 harflik bir artış sağlanmıştır.

PRN ranibizumab grubunda 6.8 harf, PRN bevacizumab grubunda ise 5.9 harflik bir artış görülmüştür. PRN bevacizumab ve aylık bevacizumab arasındaki karşılaştırma sonuca ulaşmazken, PRN bevacizumab ve aylık ranibizumab arasındaki karşılaştırma da sonuca ulaşmamıştır. PRN ranibizumab ile aylık ranibizumab sonuçları benzer çıkmıştır. Enjeksiyon sayısı PRN ranibizumab kolu için 6.9, PRN bevacizumab kolu için ise 7.7 olmuştur. 1. yıl sonunda OKT hiç sıvı olmaması aylık ranibizumab grubunda %43.7, aylık bevacizumab grubunda %26, PRN ranibizumab grubunda %23.9 iken PRN bevacizumab grubunda ise %19.2 olarak bulunmuştur.²⁰

CATT çalışmasında 1. yıl sonunda aylık tedavi alan hasta gruplarının %50'si aylık enjeksiyon, diğer %50 ise PRN grubu olarak tedaviye devam etmiştir. 24 ay sonunda aylık ranibizumab grubunda 8.8 harf, aylık bevacizumab grubunda ise 7.8 harf, sürekli ranibizumab PRN grubunda 6.7 harf, sürekli bevacizumab PRN grubunda ise 5 harf görme artışı elde edilmiştir. Her iki ilaç grubunun birbirine noninferioritesi bulunamamıştır. Aylık tedavi ile PRN grubu karşılaştırıldığında sonuç aylık tedavi lehine gibi gözükse de sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. OKT değerlerine bakıldığında total retinal kalınlıkta aylık ranibizumab grubunda -190 µm, aylık bevacizumab grubunda -180 µm, sürekli ranibizumab PRN grubunda -167 µm ve sürekli bevacizumab PRN grubunda ise -153 µm azalma bulunmuştur. Her iki ilaç arasındaki fark anlamlı bulunmazken aylık tedavi gruplarındaki azalma PRN grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır.

Bir yıl boyunca aylık tedavi aldıktan sonra PRN tedavi rejimine geçilen hastalardan ranibizumab grubunda -1.8 harf kayıp varken bu oran bevacizumab grubunda ise 3.6 harftir. Bir yıl boyunca aylık tedavi uygulanıp sonrasında PRN tedaviye geçiş ile sürekli PRN tedavisinin görsel ve anatomik sonuçları benzer bulunmuştur. Birinci yılda PRN ranibizumab ile elde edilen 6.8 harflik kazanç, 2. yılda ortalama 5.7 enjeksiyon ile 6.7 harf olarak bulunurken, PRN bevacizumab grubunda 2. yılda 6.4 enjeksiyon ile görme keskinliğinde ilk yıl sonunda 5.9 harf olan görme kazanımı ikinci yılın sonunda 5 harf olmuştur. PRN bevacizumab grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 14.1 iken, PRN ranibizumab grubunda ise 12.6 (p=0.01) dir. Sekonder sonlanım noktaları olan kuru OKT ve lezyon büyüklüğündeki artış 2 yıl itibarıyla ranibizumab lehinedir (sırasıyla p=0.0003 ve p=0.006)²¹.

IVAN

İngiltere'de 600 hasta ile yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmadır. Çalışma 4 Koldan oluşmaktadır. 1. Kolda aylık 0.5 mg ranibizumab tedavisi, 2 Kolda 0.5 mg ranibizumab 3 doz yükleme sonrasında aylık takip edilmiş ve gerektiğinde tedavi tekrarlandığında ardışık 3 doz daha tedaviye eklenmiştir. 3. Kolda aylık 1.25 mg bevacizumab, 4. Kolda ise 1.25 mg bevacizumab 3 doz yükleme sonrasında aylık takip edilmiş ve gerektiğinde tedavi tekrarlandığında ardışık 3 doz daha tedaviye eklenmiştir. Çalışmanın primer solanımı görme keskinliğinde ortalama değişimdir. Bevacizumab ile ranibizumab karşılaştırıldığında 1. yılın sonunda bevacizumab aleyhine ortalama görme artışı farkı 2 harf olmuştur. Bu sonuç 3.5 harf sınırına göre ne eşdeğer ne de daha aşağı bulunmuş "neticesiz" olarak sonuçlanmıştır. Tedavi rejimlerinde de aylık ve PRN tedavi uygulaması arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Foveal kalınlık değerleri her iki ilaçta farklılık göstermezken, aylık tedavi grubunda %9 daha ince bulunmuştur. Ciddi sistemik yan etkiler yönünden her iki ilaç ve tedavi rejimleri benzerdir.²²

Serum VEGF düzeylerine bakıldığında ise ranibizumab tedavisi alanlarda birinci yıl sonunda başlangıç değerine göre anlamlı bir değişiklik izlenmez iken bevacizumab grubunda anlamlı bir azalış söz konusu idi. Aylık tedavi alan hasta gruplarında da gerektikçe tedavi grubuna göre anlamlı bir serum VEGF düzeyi azalması söz konusuydu.

GEFAL

Fransa'da yapılan randomize, girişimsel, paralel grup, çift kör, 12 aylık çalışma bir çalışma olan GEFAL de bevacizumab ve ranibizumab etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışma 2 Koldan oluşmaktadır. Her bir grupta 500 hasta vardır. 1. kolda 0.5 mg ranibizumab 3 doz yükleme sonrasında aylık takip ve gerektikçe tedavi, 2. Grupta 1.25 mg bevacizumab 3 doz yükleme sonrasında aylık takip ve gerektikçe tedavi uygulanmıştır. Non-inferiorite sınırı 5 harftir. Primer sonlanım 12 ayda görme keskinliğindeki ortalama değişimdir. Ortalama enjeksiyon sayısı ranibizumab grubunda 6.5, bevacizumab grubunda ise 6.8, ortalama görme keskinliği değişimi sırasıyla 2.93 ve 4.82 harf bulunurken ortalama OKT kalınlık değişimi ise sırasıyla -107 µm ve -95 µm olarak bulunmuştur. Her iki ilacın güvenlik profili ise benzerdir.²³

MANTA

Avusturya'da yapılan 321 hastanın katıldığı bu çalışmada 0.5 mg ranibizumab ve 1.25 mg bevacizumabın etkinliği ve güvenirliliği araştırılmıştır. 3 doz yükleme tedavisi sonrasında aylık takip ve gerektiğçe tedavi yinelenildiğinde bir yıl sonunda bevacizumab grubunda 4.9 harf, ranibizumab grubunda ise 4.1 harf görme artışı bildirilmektedir. Her iki grup arasında retinal kalınlık, lezyon boyutunda değişme ve yan etki yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır.²⁴

CATT, IVAN, GEFAL ve MANTA çalışmalarında bevacizumab ve ranibizumabın hem gerektiğinde tedavi hem de aylık uygulamasının benzer görme artışı sağlayabildiğini göstermiştir. Tedavide altın standart olan aylık ranibizumab uygulaması ile benzer sonuçların hem bevacizumab ile hem de gerektiğinde tedavi rejimi ile elde edilebildiği gösterilmiştir.

VIEW 1 VE VIEW 2

Çok merkezli, çift kör, aktif kontrollü randomize prospektif bir çalışma olan VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmalarında subfoveal koroid neovaskülarizasyonunda ranibizumab ve afliberceptin etkinliği karşılaştırılmıştır. 2 mg aflibercept ile 3 yükleme dozunun ardından 2 ayda bir yapılan intravitreal enjeksiyonun görme keskinliği kazanımının aylık yapılan ranibizumabdan daha aşağı olmadığı bildirilmiştir.^{25,26} (VIEW 1: +7.9 ve +8.1 harf; VIEW 2: +8.9 ve +9.4 harf) 4 haftada bir enjeksiyonun sekiz haftada bir yapılan aflibercept enjeksiyonundan daha etkin olduğu gösterilememiştir. 96. haftada ortalama harf kazanımı her iki grupta da +7.6 olmuştur bu nedenle her ay muayene gereksinimi olmadığı ileri sürülmektedir. FDA onayı aflibercept için 2 mg 4 hafta ara ile 3 yükleme dozunun ardından 8 hafta ara ile enjeksiyon şeklindedir. Çalışmanın 2. yılında hastalar her ay muayene edilip gerektiğinde tedavi protokoluna göre tedavi edilmişlerdir ancak enjeksiyonlar 3 aydan daha fazla aralıklı yapılmamıştır (üst limitli PRN). Tedavi endikasyonu ise OKT'de santral retina kalınlığının daha önce ölçülen en ince kalınlığa göre 100 µ artması veya görme keskinliğinin daha önce alınan en iyi görme keskinliğinin OKT'de sıvı olması ile birlikte 5 harf azalması şeklinde belirlenmiştir. Çalışmanın 2. yılında hem aflibercept hem de ranibizumab gruplarında kazanılan görmeler korunmuştur. VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmaları-

nın birlikte yapılan analizi sonucu 8 haftada bir 2 mg aflibercept yapılan grupta 52. haftada +8.4 harf olan görme kazanımı 2. yılın sonunda ortalama 11.2 enjeksiyon ile +7.6 harf olmuştur. Aylık 2 mg aflibercept 1. yılın sonunda aylık ranibizumaba göre daha fazla harf kazanımı sağlamıştır (+10.9, +8.1). İkinci yılda yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 4.2 olmuştur. Her ay enjeksiyon yapılan ranibizumab grubunda ise 1. yılın sonunda görme artışı +8.7 harf, 96. haftada ise +7.9 olmuştur. Bu grupta 2 yılda yapılan enjeksiyon sayısı ortalama 16.5 iken 2. yılda ortalama 4.7 olarak bildirilmektedir. Başlangıçta aylık ranibizumab ve aflibercept (2 mg, 0.5 mg) yapılan gruplarda 96 hafta sonunda ortalama enjeksiyon sayısı 16.5, 16.0, 16.2 iken başlangıçta 2 ayda bir enjeksiyon planlanan aflibercept grubunda ortalama 11.2 enjeksiyon yapılmıştır. Ölüm, arteriyel trombotik olay ve diğer yan etkiler yönünden gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır.

Çalışma sonuçlarını birlikte değerlendirecek olursak bir yıl sonunda HARBOR çalışmasında 0.5 mg PRN uygulamasında ortalama 7.7 enjeksiyon ile görme keskinliğinde 8.2 harf artışı, 2.0 mg ranibizumab PRN uygulamasında 6.9 enjeksiyon ile 8.6 harf artışı ve VIEW çalışmasında 2.0 mg aflibercept 8 haftada bir uygulama ile ortalama 7.5 enjeksiyon ile 8.4 harf artışı bildirilmektedir.

Aylık tedavi ile en başarılı sonuçlar alınsa da bu pratikte uygulanabilir bir yöntem değildir. Gerektiğinde tedavi de aylık kontrollerle özellikle SD OKT ile yakın takip ile sonuçlar aylık uygulamaya yakındır. Günlük pratikte kişiye özel tedavi rejimleriyle tedavinin zarar/yarar profili optimize edilmeye çalışılır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. JAMA 2004;291:1900.
2. Ip MS, Scott IU, Brown GC, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration. Ophthalmology 2008;115:1837-46
3. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351:2805-16.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419-31.

5. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. ANCHOR StudyGroup. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
6. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, 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.
7. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150:315-24.
8. 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* 2011;118:831-9.
9. 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. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.
10. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663-71.
11. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:1175-83.
12. Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON A Multicenter Cohort Study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120:2292-9.
13. Tufail A, Patel PJ, Egan C, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*. 2010;9:340:c2459.
14. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study, *Am J Ophthalmol* 2009;148:59-65.
15. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117:2134-40.
16. Arias L, Roman I, Masuet-Aumatell C, et al. One-year results of a flexible regimen with ranibizumab therapy in macular degeneration: relationship with the number of injections. *Retina* 2011;31:1261-7.
17. Brand CS. Management of retinal vascular disease: a patient centric approach. *Eye* 2012;26:1-16.
18. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1046-56.
19. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:26-30.
20. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
21. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration two-year results *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
22. 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.
23. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013;120:2300-9.
24. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013;97:266-71.
25. Heier JS, Brown DM, Chong V et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
26. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121:193-201.