

Dönüşümlü Olarak Kullanılan Anti-VEGF İlaçlarla Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Tedavisi Sonuçları

The Outcomes of Alternating Anti-VEGF Drugs for the Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration

Abdullah ÖZKAYA¹, Zeynep ALKIN¹, Yalçın KARAKÜÇÜK², Ahmet Taylan YAZICI³, Ahmet DEMİROK⁴

ÖZ

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) tedavisinde dönüşümlü olarak kullanılan intravitreal ranibizumab ve bevacizumab tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: İntravitreal ranibizumab ve bevacizumab tedavilerinin dönüşümlü olarak kullanıldığı, daha önce herhangi bir tedavi almamış yaş tip YBMD hastaları geriye donuk olarak incelendi. Başlangıçta birer ay arayla 3 doz intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü uygulanmasını takiben, klinik muayene ve optik koherens tomografi bulgularına göre gerektiğinde yeniden tedavi uygulandı. Hastalar en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), merkezi maküla kalınlığı (MMK), enjeksiyon sayısı ve komplikasyonlar açısından değerlendirildiler.

Bulgular: Yüz yedi hastanın 112 gözü çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 72.4±8.0 yıl (52-88 yıl) idi. Hastaların 60'ı erkek (%56.1), 47'si kadın (%43.9) idi. Ortalama takip süresi 18.1±4.7 aydı (12-24 ay). Tedavi öncesi 0.80±0.27 LogMAR olan ortalama EİDGK'nin tedavi sonrası 12. ayda 0.71±0.34 LogMAR (p=0.003) ve son kontrolde ise 0.71±0.38 LogMAR (p=0.017) olduğu saptandı. Ortalama MMK tedavi öncesinde 316±93 mikron, tedavinin 12. ayında 253±67 mikron (p=<0.0001) ve son kontrolde ise 251±78 mikron (p<0.0001) olarak bulundu. On ikinci aydaki ortalama enjeksiyon sayısı 4.8±1.3 (3-8 enjeksiyon arası) idi.

Tartışma: Yaş tip YBMD tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olan bevacizumab ve ranibizumab dönüşümlü olarak kullanıldığında yine benzer etkinliğe sahiptirler.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, ranibizumab, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of alternating treatment with bevacizumab and ranibizumab in exudative age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: The treatment naïve exudative AMD patients who were treated alternatively with bevacizumab and ranibizumab were retrospectively included in the study. The patients initially received 3 consecutive monthly injections, and then were treated on an as-needed treatment regimen depending on clinical examination and optical coherence tomography findings. The patients were evaluated in regards of best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), injection numbers, and complications.

Results: A hundred and twelve eyes of 107 patients were included in the study. The mean age was 72.4±8.0 years (ranging between 52 and 88 years). Sixty patients (56.1%) were male, and 47 patients (43.9%) were female. The mean follow-up time was 18.1±4.7 months (ranging between 12 and 24 months). The mean pretreatment BCVA was 0.80±0.27 LogMAR, the mean BCVA at month 12 was 0.71±0.34 LogMAR (p=0.003), and the mean BCVA at the most recent follow-up was 0.71±0.38 LogMAR (p=0.017). The mean pretreatment CMT was 316±93 microns, the mean CMT at month 12 was 253±67 microns (p=<0.0001), and the mean CMT at the most recent follow-up was 251±78 microns (p=<0.0001). The mean number of injections at month 12 was 4.8±1.3 injections (ranging between 3 and 8).

Conclusion: The efficacy and safety of both bevacizumab and ranibizumab is proven in the treatment of exudative AMD, the alternating treatment of exudative AMD with bevacizumab and ranibizumab is also an effective and safety treatment option.

Key Words: Bevacizumab, ranibizumab, age-related macular degeneration.

- M.D. Beyoglu Eye Training and Reseach Hospital, Istanbul/TURKEY
ÖZKAYA A., abdozkaya@gmail.com
ALKIN Z., zeynepalkin@gmail.com
- M.D. Asistant, Beyoglu Eye Training and Reseach Hospital, Istanbul/
TURKEY
KARAKUCUK Y., drkarakucuk83@gmail.com
- M.D. Associate Professor, Beyoglu Eye Training and Reseach Hospital,
Istanbul/TURKEY
YAZICI A.T., ahmettaylan19@gmail.com
- M.D. Professor, Beyoglu Eye Training and Reseach Hospital, Istanbul/
TURKEY
DEMİROK A., ahmetdemirok@beyoglugov.gov.tr

Geliş Tarihi - Received: 10.07.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 29.03.2014
Ret-Vit 2014;22:99-102

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Abdullah ÖZKAYA
Beyoglu ye Training and Reseach Hospital, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 212 587 95 50
E-Mail: abdozkaya@gmail.com

GİRİŞ

Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş toplumlarda 60 yaş üzeri ağır görme kaybının en sık nedenidir.¹⁻³ Tüm YBMD hastalarının %90 kadarını kuru tip YBMD, %10 kadarını ise yaş tip YBMD hastaları oluşturmaktadır. İntravitreal anti-vasküler büyüme faktörü (anti-VEBF) tedavileri öncesi dönemde yaş tip YBMD tüm hastalarda görülen ciddi görme kayıplarının %90'ından sorumlu iken bu oran günümüzde %75-80' lere gerilemiştir.³ Anti-VEBF ajanlar kullanıma girmeden önce, lazer fotokoagülasyon, transpupiller termoterapi, fotodinamik tedavi ve çeşitli vitreoretinal cerrahi teknikler kullanılarak hastaların belli bir kısmında ancak görme kaybı engellenebilirken, bevacizumab ve ardından ranibizumabın geliştirilmesiyle hastaların büyük bir çoğunluğunda görme korunabilmekte ve önemli bir kısmında da görme artışı sağlanabilmektedir.⁴⁻¹⁰

Intravitreal bevacizumab ve ranibizumab tedavilerinin yaş tip YBMD'deki etkinliği ve güvenilirliği birçok çok çalışmada gösterilmiştir.⁸⁻¹³ Biz bu çalışmada ülkemizde sosyal güvenlik kurumu ve hasta kaynaklı nedenlerle tek ilaç tedavisi uygulayamadığımız ve farklı dönemlerde intravitreal bevacizumab ve ranibizumabın dönüşümlü olarak kullanıldığı yaş tip YBMD hastalarında görsel ve anatomik sonuçları sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2009-Ocak 2011 tarihleri arasında hastanemiz retina kliniğinde yaş tip YBMD tanısı ile anti-VEBF tedavi başlanmış olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. İlk kez YBMD tanısı almış, görme keskinliği 1.3 ile 0.3 LogMAR arası olan, takiplere düzenli gelmiş ve tedavi rejimi esnasında en az 1 kez farklı bir ilaçla (bevacizumab veya ranibizumab) tedavi edilmiş olan hastalar çalışmaya alındı. Yaş tip YBMD haricinde başka bir retina hastalığı olan ve yalnızca tek bir anti-VEBF ilaçla tedavi edilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tedavi öncesi tüm hastaların detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile ölçüldü. Biomikroskopik ön segment muayenesi, aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü ve dilate fundus muayenesi yapıldı. Florosein anjiyografi (HRA-2; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ve optik koherens tomografi (OKT) (Stratus OCT TM; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) görüntülemeleri yapıldı. Tüm muayeneler her ay tekrar edildi. Florosein anjiyografi ise aylık vizitlerde görme kaybı geliştiğinde ve bu kaybın nedeni diğer muayene yöntemleri ile açıklanamadığında tekrar edildi.

Hastalara birer ay ara ile yapılan ilk üç ardışık üç enjeksiyonu takiben; aylık vizitlerde bir veya daha fazla sıra görme kaybı geliştiğinde, OKT' de retina altı sıvı görüldüğünde, OKT' de bir önceki vizite göre 100 mikrondan fazla kalınlık artışı olduğunda ve/veya fundus muayenesinde yeni retinal kanama izlendiğinde yeniden tedavi uygulandı. İlk üç aylık enjeksiyonlar sıklıkla aynı ilaç ile uygulandı, takip eden dönemde ise sosyal güvenlik kurumuna veya hastalara bağlı nedenlere bağlı olarak farklı bir anti-VEBF ajan ile tedavi uygulanması gerekti.

Tüm enjeksiyonlar, kliniğimiz ayaktan cerrahi odasında steril koşullar altında uygulandı. Enjeksiyon öncesi topikal anestezi sonrası kapaklar %10 povidon iyodin (Betadine; Purdue Pharma, Stamford, CT, USA) ile silindi ve konjonktival keseye %5'lik povidon iyodin damlatıldı. Göz steril örtü ile örtüldükten sonra, intravitreal ilaç (1.25 mg/0.05 ml bevacizumab veya 0.5 mg/0.05 ml ranibizumab) limbusun 3 veya 3.5 milimetre gerisinden 30 gauge iğne kullanılarak enjekte edildi.

Hastalar yaş, cinsiyet ve koroidal neovaskülarizasyon (KNV) tipine (baskın klasik/minimal klasik/gizli) ek olarak; tedavi başlangıcında, 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve son muayenede EİDGK ve MMK kalınlığı ve enjeksiyon sayısı açısından değerlendirildiler.

İstatistiksel analiz için görme keskinliği değerleri LogMAR ölçüsüne çevrildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Görme keskinliği ve MMK değerlerinin zamana göre değişimi Wilcoxon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 107 hastanın 112 gözü alındı. Hastaların yaş ortalaması 72.4±8.0 yıl (52-88 yıl) idi. Altmış hasta (%56.1) erkek, 47 hasta (%43.9) kadındı. Yirmi bir gözde (%18.8) baskın klasik KNV, 91 gözde (%81.2) ise minimal klasik veya gizli KNV mevcuttu. Yetmiş yedi göz (%68.8) fakik, 35 göz (%31.2) ise psödo-fakikti. Ortalama takip süresi 18,1±4.7 ay (12-24 ay) idi.

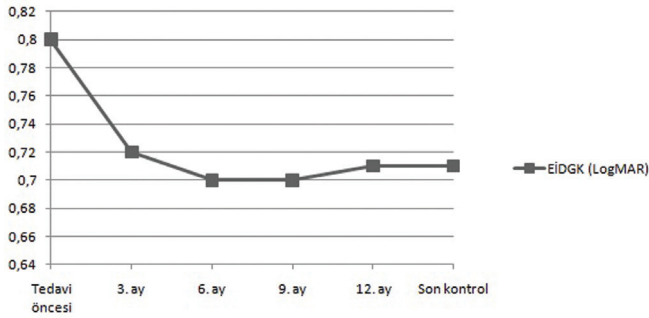
Tedavi öncesi ortalama EİDGK 0.80±0.27 LogMAR (1.3-0.3 LogMAR arası) idi. Tedavi sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve son kontroldeki ortalama EİDGK değişiklikleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlıydı (Tümü için p<0.05), (Tablo 1, Grafik 1).

Takip süresi sonunda 41 hastada (%36.6) 3 sıra veya daha fazla görme artışı görülürken, 96 hastada (%85.7) görme korundu (3 sıradan daha az görme kaybı, sabit veya 3 sıradan daha az görme artışı). On altı hastada (%14.3) ise 3 sıra veya daha fazla görme azalması saptandı.

Tablo 1: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve son kontroldeki ortalama EİDGK değerleri.

	Tedavi öncesi	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	Son kontrol
EİDGK (LogMAR)	0.8±0.27 (1.3-0.3)	0.72±0.35 (1.8-0.1)	0.70±0.34 (1.8-0.0)	0.70±0.33 (1.8-0.2)	0.71±0.34 (1.8-0.0)	0.71±0.38 (2.1-0.0)
p değeri	-	0.018	<0.001	<0.001	0.003	0.017

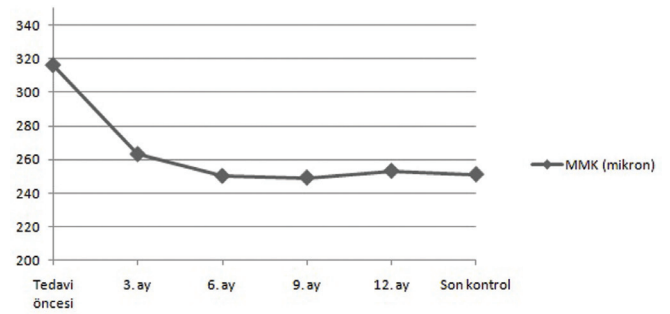
EİDGK; En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, LogMAR; Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

**Grafik 1:** Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin zamana göre değişimi. EİDGK; En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği.

Tedavi öncesi ortalama MMK 316±93 mikron (139-598 mikron) idi ve tedavi sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve son kontroldeki ortalama MMK değişiklikleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlıydı (Tümü için $p < 0.05$), (Tablo 2, Grafik 2). On ikinci aydaki ortalama enjeksiyon sayısı 4.8±1.3 ve ortalama takip süresi sonundaki ortalama enjeksiyon sayısı 6.0±2.1 olarak bulunmuştur. Hiçbir hastada intravitreal enjeksiyona bağlı endoftalmi, vitreus kanaması ve retina dekolmanı gibi ciddi bir komplikasyon gelişmedi. Yalnızca noktasal keratopati (%14.6) subkonjonktival kanama (%9.4) ve geçici hafif ön üveit (%5.1) gibi hafif komplikasyonlar görüldü.

TARTIŞMA

Günümüzde yaş tip YBMD tedavisinde intravitreal bevacizumab veya ranibizumab ile tekli ilaç kullanımını standart hale gelmiştir.^{3,14} Aylık intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliği yapılan birçok çok merkezli çalışma ile gösterilmiştir.^{9,10,13} Baskın klasik KNV'li hastaların değerlendirildiği ANCHOR ve minimal klasik ve gizli KNV'li hastaların değerlendirildiği MARINA gibi çok merkezli çalışmalarda aylık ranibizumab tedavisi ile hastaların üçte birinde görme artışı elde edilebileceği gösterilmiştir.^{9,10}

**Grafik 2:** Ortalama merkezi maküla kalınlığının zamana göre değişimi. (MMK; Merkezi Maküla Kalınlığı).

Aylık tedavi çalışmaları sonucu elde edilen bulgular ışığında, görme artışlarının daha çok ilk 3 ayda yoğunlaştığı ve bazı hastalarda takip eden dönemde neredeyse hiç KNV aktivasyonu görülmeşi nedeniyle tedavi maliyetlerini, enjeksiyon ve ziyaret sayılarını azaltmak amacıyla esnek tedavi rejimleri geliştirilmeye çalışılmıştır.^{15,16} Bu esnek tedavi rejimleri arasında sonuçları itibarıyla en popüler ve kullanımı en kolay olan PRONTO çalışması rejimi günümüzde gerek orijinal haliyle gerekse modifiye edilmiş haliyle birçok çalışmaya konu olmuş ve halen birçok klinikte kullanılmaktadır.^{15,16} Biz de çalışmamızda buna benzer esnek bir tedavi rejimi uyguladık. Ranibizumab ve bevacizumabın etkinliği ve güvenilirliğinin birçok pilot ve tek merkezli çalışma ile değerlendirilmesinin ardından randomize ve çok merkezli bir çalışma olan CATT yapılmıştır.¹³

Çalışma sonucunda yan etki ve güvenilirlik konusuna tam olarak açıklık getirilememiş olmasına rağmen; gerek aylık tedavide gerekse gerektiğinde tedavi rejiminde ranibizumab ve bevacizumabın arasında ciddi bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda amaç, sosyal güvenlik kurumu kuralları veya hastaya ait nedenler dolayısıyla tek ilaçla tedavinin sürdürülemediği ve diğer anti-VEBF tedaviye geçiş yapmak gerektiğinde tedavinin etkin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Tablo 2: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve son kontroldeki ortalama MMK değerleri.

	Tedavi öncesi	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	Son kontrol
MMK (mikron)	316±93 (139-598)	263±84 (133-676)	250±71 (135-477)	249±66 (135-444)	253±67 (140-444)	251±78 (130-483)
p değeri	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

MMK; Merkezi Maküla Kalınlığı.

Çalışmamız sonucunda birbirlerinin yerine dönüşümlü olarak kullanıldıklarında, gerektiğinde tedavi yöntemiyle kullanılan anti-VEBF ajanların yaş tip YBMD tedavisinde etkili olduğu görüldü. Ortalama 18 aylık takip süresi sonucunda hastaların %36'sında 3 sıra ve daha fazla görme artışı izlendi ve %85'inde ise görme korunabildi. Çalışmamız sonucunda yine takip süresi sonunda hastalarda ortalama 0.9 LogMAR sıralık bir görme artışı elde edildi. Bu sonuç ülkemizde yapılmış olan intravitreal ranibizumabın etkinlik çalışması sonuçlarıyla benzerdir.^{12,17,18}

Çalışmanın zayıf yönleri geriye dönük dizaynı ve hangi ilacın hangi sıklıkla kullanıldığına değerlendirilmemesidir. Fakat hastaların belli bir kısmında birden fazla defa iki ilaç arasında geçiş yapılmış olması bu ayrımı oldukça güç hale getirmiştir. Çalışmanın güçlü tarafları bu karmaşık tedavi grubu için yeterli olabilecek hasta sayısı ve nispeten uzun bir takip süresi olmasıdır.

Sonuç olarak, farklı nedenlerle tekli ilaçla devam edilemeyen yaş tip YBMD tedavisinde, bevacizumab ve ranibizumabın birbirlerinin yerine kullanılması hem fonksiyonel hem de anatomik olarak etkin ve güvenli bulunmuştur. Daha detaylı dizayn edilen ileriye dönük karşılaştırmalı çalışmalar bu konuya daha geniş katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Leveziel N, Delcourt C, Zerbib J, et al. Epidemiology of age related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol* 2009;32:440-51.
2. Rasier R, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E ve ark. Senil maküla dejenerasyonunun edinsel ve kişisel risk faktörleri ile ilişkisi. *Ret-Vit* 2007;15:273-75.
3. Chen Y, Bedell M, Zhang K. Age-related macular degeneration: genetic and environmental factors of disease. *Mol Interv* 2010;10:271-81.
4. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220-31.
5. Aktaş ZP, Özdek Ş, Gürelik G, ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı gelişen gizli koroidal neovasküler membran tedavisinde transpupiller termoterapi: Uzun dönem sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2006;14:95-100.
6. Özkaya A, Gürçan Z, Yiğit U, ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında fotodinamik tedavi sonuçları. *Ret-Vit* 2010;18:289-96.
7. Yetik H. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda RPE-koroid grefti uygulamaları. *Ret-Vit* 2007;15:Özel Sayı:76-79.
8. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
9. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
10. 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.
11. Şekeryapan B, Özdek Ş, Özman MC ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı koroidal neovaskülarizasyon tedavisinde tek başına bevacizumab veya fotodinamik tedavi ile kombinasyon: 12 ay sonuçları. *Ret-Vit* 2011;19:97-102.
12. Kılıç M, Yiğit U, Onur İU ve ark. Taş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularımızda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2012;20:129-33.
13. 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.
14. Scott AW, Bressler SB. Long-term follow-up of vascular endothelial growth factor inhibitor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:190-6.
15. 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.
16. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118:831-9.
17. Aslankara H, Öner FH, Yaman A, ve ark. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. *Ret-Vit* 2010;18:134-8.
18. Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavisi sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2010;18:143-8.