

DERLEME REVIEW

Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Ranibizumab Tedavisi ve Tedavi Rejimleri

Intravitreal Ranibizumab Treatment and Treatment Regimens in Wet-Form (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration

Murat KARAÇORLU *, Işıl SAYMAN MUSLUBAŞ **

* Profesör Doktor, İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul

** UzmanDoktor, İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 31.05.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 09.06.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Murat KARAÇORLU / İstanbul Retina Enstitüsü, Hakkı Yeten Cad. Unimed Center No: 19/7, 34349 Fulya - Şişli / İstanbul. Tel./Phone: + 90 212 231 3121 Faks/Fax: + 90 212 233 2425 E-posta/E-mail: mkaracorlu@superonline.com

ÖZET

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) 50 yaş üzerindeki kişilerde görme kaybına yol açan, santral retinanın kronik ve ilerleyici bir hastalığıdır. VEGF'in YBMD'daki rolünün anlaşılmasıyla, intravitreal uygulanan anti-VEGF ajanlar YBMD tedavisinde en önemli tedavi aracı olarak yerini almıştır. Bu derlemede yaş tip (neovasküler) yaşa bağlı makula dejenerasyonunda ranibizumab tedavisi ve tedavi rejimleri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF tedavi, ranibizumab, yaşa bağlı makula dejenerasyonu.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic and progressive disease of the central retina that causes vision loss in people over 50 years of age. With understanding of the role of VEGF in AMD, intravitreal anti-VEGF agents are used as the most important therapeutic tool in the management of AMD. In this review we try to discuss intravitreal ranibizumab treatment and treatment regimens in wet (neovascular) age-related macular degeneration.

Keywords: Age-related macular degeneration, anti -VEGF treatment, ranibizumab.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), 50 yaş üzerindeki kişilerde görme kaybına yol açan, santral retinanın kronik ve ilerleyici bir hastalığıdır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarının %10 ile %15'inde görülen yaş tip YBMD, yeni damar oluşumu ile ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak bu hastalıkta görülen görme kayıplarının hemen hemen %90'nından sorumludur.^[1,2]

Vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor-VEGF) ailesi ve reseptörleri angiogenesis ve vasküler geçirgenlikten sorumlu temel faktörlerdir. VEGF ailesindeki birçok izoformdan biri olan VEGF-A, yaş tip YBMD patogeneğinde esas sorumludur. VEGF'in YBMD'daki rolünün anlaşılmasıyla, intravitreal uygulanan anti-VEGF ajanlar YBMD tedavisinde en önemli tedavi aracı olarak yerini almıştır ve bu sayede yaş tip YBMD bağlı görme kayıpları önemli derecede engellenebilmektedir.^[3,4]

RANİBİZUMAB

Ranibizumab (Lucentis; Genentech, Inc., South San Fran-

cisco, CA) tüm aktif VEGF-A izoformlarına bağlanarak VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini inhibe eden, humanize edilmiş, 48 kD büyüklüğünde, oküler kullanıma özel olarak geliştirilmiş bir monoklonal antikor parçasıdır. Ranibizumab retina içine penetrasyonu arttırmak amacıyla tam boy antikorun Fc kısmının çıkarılması ile elde edilmiştir. Molekülün antikor parçası olması sistemik eliminasyonu hızlandırır. Fc kısmı olmadığı için kompleman aracılı veya hücreye bağlı sitotoksiteye neden olma potansiyelini de ortadan kaldırır. Ayrıca bu şekilde molekülün yarılanma ömrünün azalmasıyla sistemik yan etki profili açısından güvenilir olur. Ranibizumab, yaş tip YBMD tedavisi için Haziran 2006'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Ülkemizde de 2008 yılında ruhsat alarak kullanıma girmiştir.^[5,6]

Ranibizumab, VEGF-A'nın aktif formlarının reseptör bağlayıcı bölgesine yüksek afinite ile bağlanarak (örneğin VEGF-A110, VEGF-A121 ve VEGF-A165 için [KD] ≤ 192 pmol/L) molekülün endotel hücrelerindeki reseptörlerine (VEGFR1 ve 2) bağlanmasını önler. Böylece angiogenezi inhibe eder ve vasküler geçirgenliği azaltır. Yaş tip YBMD hastalarında ranibizumabın önerilen dozu olan 0.5 mg intravitreal olarak uygulandığında intraoküler VEGF baskılanmasını ortalama 38 gün (26-49 gün) sağladığı gösterilmiştir. Ranibizumabın intravitre-

al uygulama sonrası sistemik maruziyetinin az olması beklenmektedir. Yaş tip YBMD hastalarında aylık 0.5 mg intravitreal ranibizumab uygulanması sonrası ranibizumabın maksimum serum konsantrasyonu (0.3-2.9 ng/mL), VEGF-A'nın biyolojik aktivitesinin %50'sini inhibe eden ranibizumab konsantrasyonundan (11-27 ng/mL) düşük bulunmuştur.^[6]

Ranibizumab tedavisine ilk yanıtta ve klinik etkinin devamında bireysel farklılıklar gözlenmektedir ve bireyler arasındaki bu değişiklikler genetik farklılıklarla açıklanmaktadır. Bu konudaki çalışmalar VEGF-A tek nükleotid polimorfizmlerinin (single nucleotide polymorphisms-SNPs), YBMD patogenezinde prognostik rol oynadığını göstermektedir ve hastaların tedaviye nasıl cevap vereceğini öngörmektedir. VEGFR-2'e bağlanan VEGF-A polimorfizm rs833061 varlığında, YBMD hastalarının anti-VEGF tedaviye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir.^[7]

Ranibizumab Tedavisi ve Tedavi Rejimleri

Yaş tip YBMD 'da intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliği birçok randomize, çok merkezli, karşılaştırmalı çalışmada değerlendirilmiştir ve aylık sabit doz intravitreal enjeksiyon uygulaması ile tedavi başarısı belirgin şekilde gösterilmiştir. Ancak sık enjeksiyona bağlı yüksek maliyet, oküler ve sistemik yan etkiler nedeniyle daha az enjeksiyon sayısı ile aylık tedavi rejimine benzer sonuçlar elde edilmesi amaçlanmış ve farklı tedavi rejimleri geliştirilmiştir.

Günümüzdeki ranibizumab monoterapisi tedavi rejimlerini aylık sabit doz dışında, üç ayda bir (quarterly) tedavi, gerektiğinde tedavi (PRN-pro re nata), tedavi et ve uzat (treat and extend), bekle ve uzat ve bireyselleştirilmiş tedavi şeklinde sınıflandırabiliriz (Resim 1 ve 2).^[6-9]



Resim 1: Ranibizumab monoterapisi tedavi rejimlerinden aylık sabit doz, üç ayda bir (quarterly) tedavi ve gerektiğinde tedavi (PRN-pro re nata) protokollerinin şematik gösterimi.



Resim 2: Ranibizumab monoterapisi tedavi rejimlerinden tedavi et ve uzat (treat and extend) ve bekle ve uzat tedavi protokollerinin şematik gösterimi.

Yaş tip YBMD tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu kullanılan çalışmaların listesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sabit (Aylık) Doz Rejimi

Sabit doz rejimi önceden planlanmış (profilaktif, proaktif) intravitreal enjeksiyon rejimidir. Her kontrolde aktivasyon bulgusu olmayan gözlerde dahi nüksü önlemek amacıyla enjeksiyonlar uygulanır. Gerek olmasa da enjeksiyon yapılması ve enjeksiyona bağlı oküler ve sistemik yan etki riskinde artış bu tedavi rejiminin başlıca sorunlarıdır.

ANCHOR, MARINA, HARBOR, VIEW 1 ve 2, CATT ve DENALI gibi birçok çalışmada aylık ranibizumab intravitreal enjeksiyon tedavisi ile yaş tip YBMD hastalarında iyi anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Ranibizumab tedavisinin kullanım şeklini belirleyici en önemli çalışmalardan biri olan MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında minimal klasik koroidal neovaskülarizasyonu ya da klasik komponentin olmadığı gizli koroidal neovaskülarizasyonu olan, aylık 3.0 mg ve 0.5 mg ranibizumab tedavisi uygulanan sırasıyla 238 ve 240 hasta değerlendirilmiştir. Onikinci ayda sırasıyla %94.5 ve %94.6 oranında başlangıca göre 15 harften daha az görme kaybı izlenmiştir. Bu oran 24. ayda sırasıyla %92 ve %90 olarak tespit edilmiştir. Onikinci ayda 0.3 mg ranibizumab grubunun %24.8'inde, 0.5 mg ranibizumab grubunun %33.8'inde 15 harf ve üzeri görme artışı elde edilmiştir. Yirmidördüncü ayda bu oranlar sırasıyla %26.1 ve %33.3 olarak tespit edilmiştir. Her iki grubun da sham grubuna üstünlükleri 12 ve 24. ayda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.^[10,11]

Bir diğer çalışma olan ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) çalışmasına baskın klasik koroidal neovaskülarizasyonu olan 423 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmış ve 1. grupta aylık 0.3 mg ranibizumab tedavisi ile birlikte sham fotodinamik tedavi (PDT), 2. grupta aylık 0,5 mg ranibizumab tedavisi ile birlikte sham PDT ve 3. grupta aylık sham enjeksiyon ve Visudyne ile PDT uygulanmıştır. Onikinci ayda 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab uygulanan gruplarda sırasıyla %94.3 ve %96.4 oranında 15 harften az görme kaybı tespit edilmiştir. Buna karşılık Visudyne grubunda bu oran %64.3 olarak izlenmiştir. Bu oranlar 24. ayda sırasıyla %90, %89.9 ve %65.7 olarak tespit edilmiştir. On beş harf ve daha fazla görme artışı sonuçlarına bakıldığında bu oran 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab ve Visudyne ile PDT uygulanan gruplarda sırasıyla %35.7, %40.3 ve %5.6 olarak tespit edilmiştir. Yirmidördüncü ayda bu oranlar sırasıyla %34.3, %41.0 ve %6.3 olarak tespit edilmiştir. Ranibizumab tedavisi uygulanan her iki grubun sonuçları Visudyne grubu ile karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel anlamlı bulunmuştur.^[12,13]

Üç Ayda Bir (Quarterly) Tedavi Rejimi

Aylık enjeksiyon tedavi rejimine ilk alternatif tedavi, PIER (Phase IIb, multicenter, randomized, double-masked, sham injection-controlled study of the efficacy and safety of ranibizumab in subjects with subfoveal choroidal neovascularization with or without classic choroidal neovascularization secondary to age-Related Macular Degeneration) çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ilk üç ay ayda bir ranibizumab 0.3 mg ve 0.5 mg intravitreal enjeksiyon yapılmış, sonraki takiplerde üç ay ara ile birer enjeksiyon daha yapılmış ve bu gruplar sham tedavisi yapılan grup ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada 12 ay boyunca her hastaya belirlenen protokol çerçevesinde toplam 6

Tablo 1. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde ranibizumab tedavi rejimleri karşılaştırılması.

	Hasta sayısı	Tedavi rejimleri	Çalışma Süresi (ay)	<15 harf görme kaybı (%)	≥15 harf görme kazanımı (%)	Ortalama harf değişimi	Enjeksiyon sayısı
ANCHOR	423	RAN 0.3 mg aylık	12	94.3	35.7	8.5	12
			24	90	34.3	8.1	24
		RAN 0.5 mg aylık	12	96.4	40.3	11.3	12
			24	89.9	41.0	10.7	24
		V-PDT	12	64.3	5.6	-9.6	-
			24	65.7	6.3	-9.8	-
MARINA	716	RAN 0.3 mg aylık	12	94.5	24.8	6.5	12
			24	92	26.1	5.4	24
		RAN 0.5 mg aylık	12	94.6	33.8	7.2	12
			24	90	33.3	6.6	24
		Sham	12	62.2	5.0	-10.4	12
			24	52.9	3.8	-14.9	24
PIER	184	RAN 0.3 mg üç ayda bir	12	83.3	11.7	-1.6	6
		RAN 0.5 mg üç ayda bir	12	90.2	13.1	-0.2	6
		Sham	12	49.2	9.5	-16.3	6
EXCITE	293	RAN 0.3 mg üç ayda bir	12	93.3	14.2	4	6
		RAN 0.5 mg üç ayda bir	12	91.5	17.8	2.8	6
		RAN 0.3 mg aylık	12	94.8	28.7	8	12
PRONTO	37	RAN 0.5 mg PRN	24	97.3	43	11.1	9.9
SUSTAIN	513	RAN 0.3/0.5 mg PRN*	12	92.5	19.3	3.6	5.6
SAILOR**	2378	RAN 0.3 mg PRN	12	-	14.6	0.5	4.6
		RAN 0.3 mg PRN ∞	12	-	15.8	1.7	
		RAN 0.5 mg PRN	12	-	19.3	2.3	
		RAN 0.5 mg PRN ∞	12	-	16.5	2.3	
HARBOR	1098	RAN 0.5 mg aylık	12	94.2	34.5	10.1	11.3
			24	94.2	34.5	9.1	21.4
		RAN 0.5 mg PRN	12	94.5	30.2	8.2	7.7
			24	90.9	33.1	7.9	13.3
		RAN 2 mg aylık	12	93.4	36.1	9.2	11.2
			24	90.1	37.6	8.0	21.6
		RAN 2 mg PRN	12	94.9	33.0	8.6	6.9
			24	91.6	34.8	7.6	11.2
RABIMO	40	RAN 0.5 mg PRN	12	-	40	6.5	4
		RAN 0.5 mg iki ayda bir	12	-	30	8.5	8
TREX-AMD	60	RAN 0.5 mg aylık	12	-	15	9.2	13
		RAN 0.5 mg TREX	12	-	25	10.5	10.1
CATT	1208	RAN 0.5 mg aylık	12	94.4	34.2	8.5	12
			24	93.3	32.8	8.8	-
		RAN 0.5 mg PRN	12	95.4	24.9	6.8	6.9
			24	92.8	30.7	6.7	12.6
		BEV 1.25 mg aylık	12	94.0	31.3	8.0	-
			24	92.2	31.8	7.8	-
		BEV 1.25 mg PRN	12	91.5	28.0	5.9	7.7
			24	88.4	28.3	5.0	14.1
GEFAL	501	RAN 0.5 mg PRN	12	90.2	21.3	3.6	6.5
		BEV 1.25 mg PRN	12	91.2	20.4	5.4	6.8

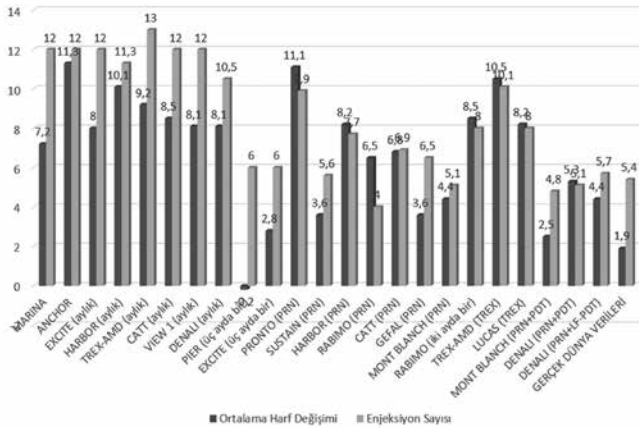
	Hasta sayısı	Tedavi rejimleri	Çalışma Süresi (ay)	<15 harf görme kaybı (%)	≥15 harf görme kazanımı (%)	Ortalama harf değişimi	Enjeksiyon sayısı
LUCAS	371	RAN 0.5 mg TREX	12	-	26.7	8.2	8
		BEV 1.25 mg TREX	12	-	25.2	7.9	8.9
VIEW 1	1210	RAN 0.5 mg aylık	12	94.4	30.9	8.1	12.1-12.5
		AFL 0.5 mg aylık	12	95.9	24.9	6.9	12.1-12.5
		AFL 2 mg aylık	12	95.1	37.5	10.9	12.1-12.5
		AFL 2 mg iki ayda bir	12	95.1	30.6	7.9	7.5
VIEW 2	1202	RAN 0.5 mg aylık	12	94.4	34.0	9.4	12.2-12.4
		AFL 0.5 mg aylık	12	96.3	34.8	9.7	12.2-12.4
		AFL 2 mg aylık	12	95.6	29.4	7.6	12.2-12.4
		AFL 2mg iki ayda bir	12	95.6	31.4	8.9	7.5
FOCUS	162	RAN 0.5 mg aylık+V-PDT	12	90.5	23.8	4.9	
			24	87.6	24.8	4.6	
		SHAM+V-PDT	12	67.9	5.4	-8.2	
			24	75	7.1	-7.8	
MONT BLANC	255	RAN 0.5 mg PRN	12	90.9	25.8	4.4	
		RAN 0.5 mg PRN+V-PDT	12	86.8	18.2	2.5	4.8
DENALI	321	RAN 0.5 mg aylık	12	91.6	41.1	8.1	10.5
		RAN 0.5 mg PRN+V-PDT	12	91.6	31.3	5.3	5.1
		RAN 0.5 mg PRN+V-RF-PDT	12	88.2	24.7	4.4	5.7

* SUSTAIN çalışmasında Ocak 2017 tarihinden sonra tüm hastalara 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır.

** SAILOR cohort 1 çalışmasında 3 doz ardışık enjeksiyon tedavisi sonrası diğer PRN çalışmalarından farklı olarak hastalar 3, 6, 9 ve 12. aylarda kontrole çağrılarak gerektiğinde enjeksiyon uygulanmıştır.

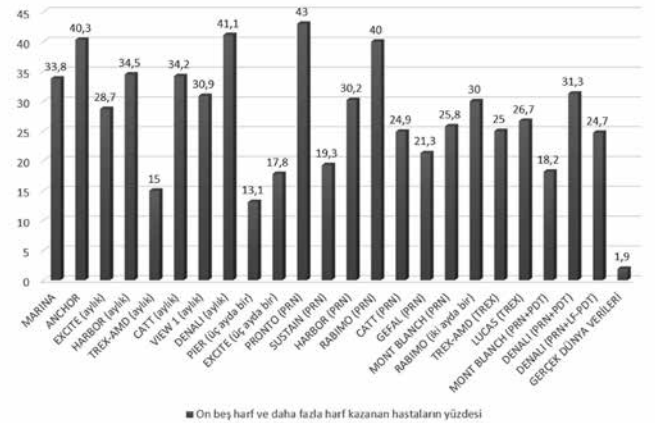
∞ SAILOR cohort 1 çalışmasında her iki grupta da hastaların yaklaşık %60'ına PDT, intravitreal pegaptanib sodyum, intravitreal triamcinolone acetonide ya da laser fotokoagülasyon tedavisi yapılmıştır.

° SAILOR cohort 1 çalışmasında tüm hastalara 12 ay boyunca uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı.



Resim 3: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında 12 aylık ranibizumab tedavi sonuçları sonrası başlangıçtan itibaren ortalama görme keskinliğindeki değişimin ve ortalama enjeksiyon sayısının karşılaştırılması aşağıda gösterilmiştir.

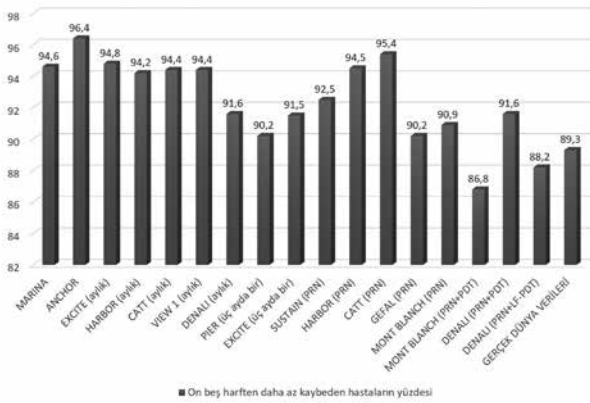
adet ranibizumab ya da sham enjeksiyon yapılmıştır. Onikinci ayda 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab uygulanan gruplarda sırasıyla %83.3 ve %90.2 oranında 15 harften az görme kaybı tespit edilmiştir. Buna karşılık kontrol grubunda bu oran %49.2 olarak izlenmiştir. Yirmidördüncü ayda bu oran sırasıyla %78.2, %82 ve %41.3 olarak tespit edilmiştir. On beş harf ve daha fazla görme artışı sonuçlarına bakıldığında oran 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab ve sham enjeksiyon uygulanan gruplarda sırasıyla %11.7, %13.1 ve %9.5 olarak tespit edilmiştir. Yirmidördüncü



Resim 4: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında ranibizumab tedavisi sonrası çalışmalarda bildirilen ≥15 harf kazanım oranları aşağıda gösterilmiştir.

ay sonuçlarına bakıldığında ise sırasıyla %15,%8.2 ve %4.8 olarak tespit edilmiştir. Onikinci ay sonunda ranibizumab ile tedavi grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olmasına rağmen üç ayda bir yapılan tedavi rejimi ile bir yılın sonunda hastalar başlangıç görme keskinliği değerlerine geri dönmüş, ilk 3 enjeksiyon sonrası elde edilen 4.3 harf kazanımı korunamamıştır.^[14]

PIER çalışmasından farklı olarak EXCITE (Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration) çalışmasında



Resim 5: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında ranibizumab tedavisi sonrası çalışmalarda bildirilen <15 harf kayıp oranları aşağıda gösterilmiştir.

üç ayda bir ile aylık ranibizumab enjeksiyon rejimleri karşılaştırılmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmış ve 1. grupta üç ayda bir 0.3 mg ranibizumab tedavisi 2. grupta üç ayda bir 0.5 mg ranibizumab tedavisi ve 3. grupta aylık 0.3 mg ranibizumab tedavisi uygulanmıştır. Onikinci ay sonuçlarına bakıldığında üç ayda bir 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab uygulanan gruplarda sırasıyla %93.3 ve %91.5 oranında 15 harften az görme kaybı tespit edilmiştir. Buna karşılık aylık 0.3 mg ranibizumab uygulanan grupta bu oran %94.8 olarak izlenmiştir. On beş harf ve daha fazla görme artışı sonuçlarına bakıldığında oran sırasıyla %14.2, %17.8 ve %28.7 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak onikinci ay sonunda görme kazanımı aylık doz uygulamasında üç ayda bir yapılan enjeksiyon rejimine göre daha yüksek tespit edilmiştir.^[15]

PRN Tedavi Rejimi

PRN tedavi rejimi terapötik (reaktif) intravitreal enjeksiyon rejimidir. Hastalar her ay kontrol edilmekte ve enjeksiyonlar sadece eksudatif değişiklikler tespit edildiğinde yapılmaktadır. Aylık muayene yükünü azaltmaması, her atağın hastada görme kaybına yol açması ve tedaviyi baştan planlamayı imkansız hale getirmesi bu tedavi rejiminin başlıca sorunlarıdır.

0.5 mg PRN ranibizumab tedavi rejiminin ilk uygulandığı çalışma olan PRONTO (Prospective Optical Coherence Tomography (OCT) Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Treated with intraOcular Ranibizumab) çalışmasında subfoveal koroid neovaskülarizasyonu olan 37 hasta 2 yıl boyunca her ay takip edilmiş, ilk yıl görme keskinliği ve OCT bulgularına göre, ikinci yıl OCT bulgularına göre tedavi kararı verilmiştir. Hastaların %43'ünde 15 harf ve üzerinde görme keskinliği artışı gerçekleşmiştir. PRONTO çalışmasında elde edilen görsel sonuçlar daha az enjeksiyon sayısına rağmen MARINA ve ANCHOR çalışmalarında elde edilen sonuçlarla kıyaslanabilecek seviyededir.^[16]

Ranibizumabın etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren SUSTAIN (Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration) çalışmasında 513 YBMD hastasına başlangıçta 3 doz 0.3 mg ranibizumab tedavisi yapılmış ve sonrasında görme keskinliği ve OCT bulgularına göre PRN enjeksiyon uygulanmıştır. Ocak 2007 tarihinden sonra tüm hastalara 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Onikinci ay sonunda hastalarda %92.5

oranında 15 harften az görme kaybı tespit edilmiştir. On beş harf ve daha fazla görme artışı sonuçlarına bakıldığında oran %19.3 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak SUSTAIN çalışmasının güvenilirlik ve etkinlik sonuçları daha önceki randomize çalışmalara benzer bulunmuştur.^[17]

Ranibizumabın etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren bir diğer çalışma olan SAILOR cohort 1 (A Phase IIb Study to Evaluate the Safety of Ranibizumab in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration) çalışmasında hastalara başlangıçta 3 doz 0.3 mg ya da 0.5 mg ranibizumab tedavisi yapılmıştır. Sonrasında diğer PRN çalışmalarından farklı olarak hastalar 3, 6, 9 ve 12. aylarda kontrole çağrılarak görme keskinliği ve OCT bulgularına göre PRN enjeksiyon uygulanmıştır. Her iki grupta da hastaların yaklaşık %60'ına daha önceden PDT, intravitreal pegaptanib sodyum, intravitreal triamcinolone acetonide ya da laser fotokoagülasyon gibi YBMD tedavisi yapılmıştı. Onikinci ay sonunda daha önce YBMD tedavisi uygulanmamış hastalarda on beş harf ve daha fazla görme artışı sonuçlarına bakıldığında bu oran 0.3 mg ranibizumab grubunda %14.6 ve 0.5 mg ranibizumab grubunda %19.3 olarak tespit edilirken, daha önce YBMD tedavisi uygulanan hastalarda sırasıyla %15.8 ve %16.5 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak SAILOR cohort 1 çalışmasında PIER çalışmasına benzer olarak onikinci ay görme keskinliğinde başlangıç görme keskinliğine göre anlamlı bir artış elde edilememiştir. Üç ayda bir yapılan muayenelerin hastalığın monitorizasyonunda yeterli olmadığı, daha sık takibin gerekli olduğu savunulmuştur.^[18,19]

PRN ve aylık sabit doz tedavi rejimini karşılaştıran HARBOR (The pPhase III, double-masked, multicenter, randomized, Active treatment-controlled study of the efficacy and safety of 0.5 mg and 2.0 mg Ranibizumab administered monthly or on an as-needed Basis (PRN) in patients with subfoveal neOvascular age-related macular degeneration) çalışmasında ise 1098 subfoveal yaş tip YBMD hastası değerlendirilmiştir.

Hastalar 4 gruba ayrılmış ve 1. grupta 0.5 aylık ranibizumab tedavisi, 2. grupta 0.5 mg PRN ranibizumab tedavisi, 3. grupta 2 mg aylık ranibizumab tedavisi ve 4. grupta 2 mg PRN ranibizumab tedavisi uygulanmıştır. Yirmidördüncü ayda gruplarda sırasıyla 34.5%, 33.1%, 37.6%, ve 34.5% oranında başlangıça göre 15 harf ve fazlası görme artışı izlenmiştir. On beş harften az görme artışı sonuçlarına bakıldığında oran sırasıyla %94.2, %90.9, %90.1 ve %91.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile yaş tip YBMD hastalarında bu ranibizumab tedavi rejimleri ile görme kazanımı ve anatomik iyileşme elde edildiği, 2 mg'lık doz ile 0.5 mg'lık doz arasında gerek etkinlik gerekse güvenilirlik açısından anlamlı fark bulunmadığı, 0.5 mg PRN ranibizumab tedavisi ile çoğu hastada optimal sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.^[20]

PRN ve iki ayda bir sabit doz tedavi rejimini karşılaştıran RABIMO (Efficacy and safety of a fixed bimonthly ranibizumab treatment regimen in eyes with neovascular age-related macular degeneration) çalışmasında ise başlangıçta 3 doz 0.5 mg ranibizumab enjekte edilen 20 hastaya PRN, 20 hastaya iki ayda bir sabit doz ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış ve 12 aylık sonuçlar değerlendirilmiştir. Onikinci ay sonunda hastalarda on beş harf ve daha fazla görme artışı sonuçlarına bakıldığında bu oran PRN grubunda %40 ve RABIMO grubunda %30 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak iki ayda bir sabit doz rejimi sonuçları PRN tedavi rejimi sonuçlarından daha kötü

değildir. Ancak aylık takip edilemeyen hastalar için tercih edilebileceği bildirilmiştir.^[21]

Tedavi Et ve Uzat (T&E, TREX) Rejimi

Tedavi et ve uzat (T&E, TREX) rejimi hem muayene sıklığını hem de enjeksiyon sayısını azaltmayı amaçlayan bir diğer tedavi yaklaşımıdır. Sabit aylık doz rejimi gibi önceden planlanmış (profilaktif, proaktif) intravitreal enjeksiyonlar yapılırken bundan farklı olarak enjeksiyon sayısını azaltabilmek için lezyon stabilize olduktan sonra tedaviler arasındaki süre kademeli olarak arttırılır. Hastalık aktivasyonu kaybolana kadar her ay intravitreal enjeksiyonlar yapılır. Aktivasyon bulgusu kaybolduktan sonra bir sonraki enjeksiyon bir-iki haftalık aralıklarla uzatılarak yapılır. Tedavi her muayenede uygulanır. Nüks olduğunda ise tedavi aralığı kısaltılır. Bu tedavi rejimi her bireyin kendi hastalığının aktivitesine göre tedavi sıklığı belirlenmiş olur. Prospektif ilk TREX tedavi protokolü sonuçları Abedi ve ark.'nın^[22] çalışmasında yayınlanmış ve daha önce tedavi uygulanmamış 120 YBMD hastasında bu tedavi rejimi ile başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.

Aylık sabit doz tedavi rejimi ile TREX tedavi rejimi karşılaştırılan TREX-AMD (Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında 60 YBMD hastası değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 20 tanesine aylık sabit doz 0.5 mg ranibizumab enjeksiyon tedavisi yapılırken 40 hasta TREX protokolüne göre tedavi edilmiştir. Onikinci ayda 15 harf ve daha fazla harf kazanımı oranı aylık enjeksiyon yapılan grupta %15 bulunurken TREX grubunda %25 olarak tespit edilmiştir. Aylık enjeksiyon grubunda hiçbir hastada 5 harften fazla kayıp izlenmezken TREX grubunda %8 (3 hastada) oranında 10 harf kayıp ve progresif makular atrofi gelişen bu hastalardan birinde 37 harf kayıp tespit edilmiştir. Sonuç olarak yaş tip YBMD tedavisinde TREX rejimi sayesinde daha az tedavi yükü ile aylık sabit doz uygulamasına benzer anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.^[23]

Bekle ve Uzat Tedavi Rejimi

Muayene sıklığı ve enjeksiyon sayısını azaltmayı hedefleyen bu tedavi rejiminde hastalar üç ardışık aylık enjeksiyonu takiben dört hafta sonra kontrol edilmektedir. Aktif hastalık varlığında dört haftada bir ranibizumab enjeksiyonu uygulanmaktadır. Hastalık aktivasyon bulgusu kaybolduğunda kontrol muayeneleri iki haftalık aralıklarla uzatılarak en fazla sekiz haftaya çıkarılmaktadır. Aktivasyon bulgusu olduğunda bir sonraki muayene dört hafta sonra planlanmakta ve enjeksiyon uygulanmaktadır. Arias ve ark.'nın^[24] 88 hastanın 90 gözünü değerlendirdikleri prospektif çalışmada olguların %20'sinde 15 harf ve üzerinde görme kazanımı sağlanırken, %97.7 oranında 15 harften az kayıp tespit edilmiştir. Sonuç olarak ranibizumab ile esnek bir tedavi rejimi olan bekle ve uzat tedavi rejimi daha az enjeksiyon ve muayene sayısı ile yaş tip YBMD tedavisinde bir alternatif olarak mevcuttur.

Bireyselleştirilmiş Tedavi

Yaş tip YBMD'da tedaviye cevap bireyler arasında farklılık gösterebildiğinden tek bir tedavi rejimi ile her zaman iyi sonuçlar elde edilemeyebilir. Tipik olarak anti-VEGF tedaviye yanıt dört şekilde kategorize edilir: Tip 1, altı aylık takip periyodu boyunca hiç nüks görülmemesi, Tip 2, nadiren nüks görülmesi, Tip 3, sık nüks görülmesi ve Tip 4, tedaviye cevapsız olgular. SUSTAIN çalışmasında %20 olguda bir yıllık takip süresince

hiç nüks görülmedi ve bu olgular Tip 1 olarak sınıflandırıldı. Bir yıl boyunca ek olarak 1 ya da 2 enjeksiyon gereksinimi olan %33 oranında olgu Tip 2 olarak sınıflandırıldı. Bu sebeple Tip 1 ve Tip 2 olgular (%53) aylık enjeksiyon, iki aylık enjeksiyon ya da TREX tedavi rejimlerinden ziyade ilk yıl PRN rejimi ile tedavi edilip sonraki yıllarda takip aralığı adım adım uzatılırsa gereksiz yapılan tedaviler önlenmiş olur. Yine aynı çalışmada ilk altı ayda 2 ya da 3 kez nüks görülen olguların oranı %26-47 arasında bildirilmiştir. Bu olgularda ise PRN rejimi yeterli olmayıp proaktif rejimler olan sabit doz ya da TREX tedavi rejimleri uygulanmalıdır. Anti-VEGF tedaviye cevap vermeyen %21'den daha az olgu ise Tip 4 olarak sınıflandırıldı ve bu olgularda tek başına anti-VEGF tedaviden ziyade PDT ile kombine tedavi ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği bildirildi. RIM hibrid rejimi (response-based individualized medicine for neovascular age-related macular degeneration) olarak adlandırılan tedaviye cevap bazı bireyselleştirilmiş tedavi rejimi ile ilk altı ay PRN tedavi yardımı ile anti-VEGF tedaviye yanıt tipi belirlendikten sonra Tip 1, 2 ve 4 olgularda enjeksiyon sayısı azaltılırken, Tip 3 olgularda görme kaybı riskini azaltmak için daha sık enjeksiyonlar uygulanır.^[9,17]

Diğer Tedavi Rejimleri

Yaş tip YBMD tedavisinde alternatif tedavi rejimlerinden biri olan Exit strateji tedavi rejiminde (Bern tedavi) üç ardışık aylık ranibizumab enjeksiyonu sonrası hastalar PRN rejiminde olduğu gibi aylık takip edilmiştir. Aktivasyon bulgusu olmayan hastalarda enjeksiyonlar ilk yıl her üç ayda bir, ikinci yılda her altı ayda bir uygulanmıştır. Yirmi dört ay sonunda aktivasyon bulgusu olmayan hastalar tedavi rejiminden çıkarılmıştır. Herhangi bir nüks durumunda tedavi rejimi en başından başlanmaktadır. Menke ve ark.'nın^[25] çalışmalarında 575 YBMD hastasına bu tedavi rejimi uygulanmış ve sadece 15 hasta (%2.6) tedavi rejiminden çıkarılabilmektedir. Sonuç olarak sabit bir tedavi rejimi ve tanımlanmış bir tedavi çıkış stratejisi olsa bile hastaların sadece küçük bir yüzdesi çıkış kriterlerine uymaktadır.

Yaş tip YBMD tedavisinde bir diğer alternatif olan FUSION (a combined fixed-interval and pro re nata regimen of ranibizumab for treatment of exudative age-related macular degeneration) rejiminde, sabit enjeksiyon rejimi ile PRN tedavi rejimini birleştirilmiş ve başlangıçta iyi görme keskinliği olan hastalarda tedavinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu tedavi rejimi üç aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama; hastalık aktivasyon bulgusunun kaybolup kaybolmamasına bağlı olarak iki ya da üç doz ardışık enjeksiyon uygulanması, ikinci aşama; hastalık aktivasyon bulgusu kaybolduktan sonra bir doz daha enjeksiyon yapılması, üçüncü aşama; iki ay aralıklarla iki ayrı enjeksiyon uygulandıktan sonra her üç ayda bir enjeksiyon yapılması. On iki ay boyunca takip edilen 16 hastanın sonuçlarına bakıldığında hiçbir hastada ≥ 15 harf kaybı olmadığı, 14 hastada (%87.5) 5 harften az kayıp olduğu ve 2 hastada (%12.5) ≥ 15 harf kazanımı olduğu görülmüştür. Sonuç olarak FUSION rejimi, başlangıçta nispeten iyi görme keskinliğine sahip olan hastalarda bile, aylık enjeksiyon çalışmalarına benzer olarak üç doz enjeksiyon sonrası elde edilen görsel kazanımları sürdürme potansiyeline sahiptir. Bu çalışmada FUSION rejiminin kullanılması için öneri oluşturmaktan ziyade FUSION yaklaşımının tam rolünü belirlemek ve günlük pratikte başlangıç görme keskinliği iyi olan hastalarda aylık tedaviye alternatif olup olmayacağını belirleyebilmek amaçlanmıştır.^[26]

Gerçek Dünya Verileri

Yaş tip YBMD tedavisinde ranibizumabın gerçek dünya verilerini bildiren çalışmalar ile randomize klinik çalışmalar karşılaştırıldığında gerçek dünya verileri sonuçlarının daha kötü olduğu birçok yayında gösterilmiştir. Gerçek dünya verisi sonuçlarını bildiren derlemede klinik pratikte 15 harf ve daha fazla harf kazanım oranı %19 olarak bildirilirken 15 harf kayıp oranı %89.3 olarak bildirilmiştir.^[27] Gerçek dünya verilerinde de yaş tip YBMD tedavisinde intravitreal ranibizumab tedavisi ile ciddi görme kayıpları önlemektedir. Ancak klinik pratikteki görsel sonuçların randomize klinik sonuçlarla örtüşmemesinde muhtemelen azalan enjeksiyon sayısının ve hastaların klinik çalışmalardaki kadar homojen olmamasının etkisi vardır.^[27,28]

Diğer Anti- VEGF İlaçlarla Karşılaştırma Çalışmaları

Ranibizumab ile bevacizumab tedavi seçenekleri yanı sıra aylık ve PRN tedavi rejimlerini karşılaştıran en önemli çalışmalardan biri olan CATT (Comparison of AMD treatments trial) çalışmasında hastalar 4 gruba ayrılmış ve 1. grupta 0.5 mg aylık ranibizumab tedavisi, 2. grupta 0.5 mg PRN ranibizumab tedavisi, 3. grupta 1.25 mg aylık bevacizumab tedavisi ve 4. grupta 1.25 mg PRN bevacizumab tedavisi uygulanmıştır. Birinci yıl ortalama harf değişimi sonuçlarına bakıldığında bevacizumab aylık rejimi ile ranibizumab aylık rejimi ya da bevacizumab PRN rejimi ile ranibizumab PRN rejimi sonuçları benzerlik göstermiştir. Yirmidördüncü ayda gruplarda sırasıyla 32.8%, 30.7%, 31.8%, ve 28.3% oranında başlangıca göre 15 harf ve fazlası görme artışı izlenmiştir. On beş harften az görme artışı sonuçlarına bakıldığında oran sırasıyla %93.3, %92.8, %92.2 ve %88.4 olarak bulunmuştur. İkinci yıl tüm etkinlik sonuçlarında aylık ranibizumab tedavisi aylık bevacizumab tedavisine göre daha üstün bulunmuştur. Diğer önemli bir noktada da PRN tedavi ile aylık tedavi rejimine göre daha az görme kazanımı elde edildiği bildirilmiştir.^[29]

Ranibizumab ile bevacizumab tedavi seçenekleri ve PRN tedavi rejimlerini karşılaştıran bir diğer çalışma IVAN (Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related CNV) çalışmasında da hastalar CATT çalışmasına benzer olarak 4 gruba ayrılmıştır. Birinci yıl sonunda ranibizumab ve bevacizumab tedavi tedavisi ile ilgili görme keskinliği belirgin farklı bir sonuç vermemiştir. Aylık tedavi ile PRN tedavi rejimi sonuçları benzer bulunmuştur. Böylece ilaçların ve tedavi rejimlerinin benzer etkinlik ve güvenilirliği sahip olduğu bildirilmiştir.^[30]

Ranibizumab ve bevacizumab tedavi seçeneklerini karşılaştıran bir diğer çalışma GEFAL (French Evaluation Group Avastin Versus Lucentis) çalışmasında 1.25 mg PRN bevacizumab tedavisi ile 0.5 mg PRN ranibizumab sonuçları karşılaştırılmıştır. Birinci yılın sonunda gruplarda sırasıyla %20.4 ve %21.3 oranında başlangıca göre 15 harf ve fazlası görme artışı izlenmiştir. On beş harften az görme artışı sonuçlarına bakıldığında oran sırasıyla %91.2, ve %90.2 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak birinci yıl görme sonuçlarına bakıldığında bevacizumabın da en az ranibizumab kadar etkili olduğu ve benzer güvenlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir.^[31]

Ranibizumab ve bevacizumab TREX tedavi rejimi sonuçlarını karşılaştıran LUCAS (The Lucentis Compared to Avastin Study) çalışmasında hastalar iki gruba ayrılmış ve 0.5 mg ranibizumab ve 1.25 mg bevacizumab tedavi seçenekleri karşılaştırılmıştır. Birinci yılın sonunda gruplarda sırasıyla %26.7 ve

%25.2 oranında başlangıca göre 15 harf ve fazlası görme artışı izlenmiştir. Sonuç olarak bir yıl sonunda bevacizumab ve ranibizumab TREX tedavi rejimi ile benzer görsel sonuçlar elde edilmiştir.^[32]

Ranibizumab ve aflibercept tedavi seçeneklerini karşılaştıran VIEW 1 ve 2 (Vascular endothelial growth factor trap-eye: investigation of efficacy and safety in wet AMD) çalışmalarında hastalar 4 gruba ayrılmış ve 1. grupta 0.5 mg aylık ranibizumab tedavisi, 2. grupta 0.5 mg aylık aflibercept tedavisi, 3. grupta 2 mg aylık aflibercept tedavisi ve 4. grupta 2 mg iki ayda bir (üç aylık yükleme sonrası) aflibercept tedavisi uygulanmıştır. Birinci yılda VIEW 1 çalışmasında gruplarda sırasıyla 30.9%, 24.9%, 37.5%, ve 30.6% oranında başlangıca göre 15 harf ve fazlası görme artışı izlenmiştir. On beş harften az görme artışı sonuçlarına bakıldığında oran sırasıyla %94.4, %95.9, %95.1 ve %95.1 olarak bulunmuştur.

Birinci yılda VIEW 2 çalışmasında ise gruplarda sırasıyla 34%, 34.8%, 29.4%, ve 31.4% oranında başlangıca göre 15 harf ve fazlası görme artışı izlenirken on beş harften az görme artışı sonuçlarına bakıldığında oran sırasıyla %94.4, %96.3, %95.6 ve %95.6 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak iki ayda bir yapılan 2 mg aflibercept enjeksiyonu ile aylık uygulanan 0.5 mg ranibizumab tedavisinin benzer etkinlik ve güvenilirlik gösterdiği bildirilmiştir.^[33]

PDT ile Kombinasyon Tedavileri

Ranibizumab enjeksiyonu ile PDT kombinasyonu yaş tip YBMD tedavisinde alternatif bir tedavi şeklidir. PDT'nin baskın klasik koroid neovaskülarizasyonundaki etkinliği yıllardan beri bilinmektedir. FOCUS (RhuFab V2 ocular treatment combining use of Visudyne to evaluate safety) çalışmasında intravitreal ranibizumab enjeksiyonun bu tip lezyonlarda PDT'ye ilave bir katkı sağlayıp sağlamayacağı araştırılmıştır. Çok merkezli, randomize, kontrol gruplu ve takip süresi 2 yıl olan bu çalışmada hastalar 0.5 mg aylık ranibizumab enjeksiyonu ve aylık sham enjeksiyonu yapılacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Tüm hastalara çalışmanın başında PDT uygulanmış ve takiplerde gerekli görüldüğünde PDT tedavisi tekrarlanmıştır. Birinci yıl sonunda ranibizumab+PDT grubunda %90.5 hastada, kontrol grubunda (sadece PDT) %67.9 hastada 15 harften daha az görme kaybı tespit edilmiştir. On beş harf ve üzeri görme kazanımı oranları tedavi grubunda %23.8 iken, kontrol grubunda %5.4 olarak bildirilmiştir. İkinci yıldaki rakamlar ise sırasıyla %86.7 ve %75 , ve %24.8 ve %7.1 olarak tespit edilmiştir. Görmedeki olumlu sonuçların yanında ranibizumab uygulanan hastalara 2 yıl boyunca daha az PDT uygulandığı görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışma ile baskın klasik koroid neovaskülarizasyonlarında ranibizumab ile PDT kombine tedavisinin sadece PDT tedavisine göre anatomik ve görsel sonuçları daha fazla iyileştirdiği ve PDT gereksinimini azalttığı gösterilmiştir.^[34]

Ranibizumab 0.5 mg PRN tedavi rejimi ile kombine ranibizumab 0.5 mg PRN ve PDT sonuçlarının karşılaştırıldığı MONT BLANC (V-PDT administered in conjunction with ranibizumab in patients with subfoveal CNV secondary to AMD) çalışmasında birinci yıl sonunda ranibizumab+PDT grubunda %86.8 hastada, ranibizumab grubunda %90.9 hastada 15 harften daha az görme kaybı tespit edilmiştir. On beş harf ve üzeri görme kazanımı oranları kombine tedavi grubunda %18.2 ve ranibizumab grubunda %25.8 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada kombine tedavinin sadece ranibizumab tedavi gru-

buna bir üstünlüğü gösterilememiştir.^[35]

Kombine tedavi ile sadece ranibizumab enjeksiyon tedavisi sonuçlarının karşılaştırıldığı DENALI (Efficacy/safety of V-PDT and ranibizumab compared with ranibizumab in patients with subfoveal CNV) çalışmasında hastalar 3 gruba ayrılmış ve 1. grupta 0.5 mg aylık ranibizumab tedavisi, 2. grupta 0.5 mg PRN ranibizumab tedavisi ile PDT tedavisi ve 3. grupta 0.5 mg PRN ranibizumab tedavisi ile low-fluence PDT tedavisi uygulanmıştır. Birinci yıl sonunda 1. grupta %91.6, 2. grupta %91.6 ve 3. grupta %88.2 hastada 15 harften daha az görme kaybı tespit edilmiştir. On beş harf ve üzeri görme kazanımı oranları 1. grupta %41.1, 2. grupta %31.3 ve 3. grupta %24.7 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak ranibizumab manoterapisi de kombine ranibizumab ve PDT tedavisi de birinci yıl sonunda görme keskinliğinde artış sağlamıştır ve bütün tedaviler iyi tolere edilmiştir. Low-fluence PDT'nin standart doz PDT'ye üstünlüğü gösterilememiştir.^[36]

SONUÇ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), 50 yaş üzerindeki kişilerde görme kaybına yol açan, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Anti-VEGF tedavi sayesinde yaş tip YBMD bağlı görme kayıpları önemli derecede engellenebilmektedir. Yaş tip YBMD'da intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliği birçok randomize, çok merkezli, karşılaştırmalı çalışmada gösterilmiştir. Sık enjeksiyona bağlı yüksek maliyet, oküler ve sistemik yan etkiler nedeniyle daha az enjeksiyon sayısı ile aylık tedavi rejimine benzer sonuçlar elde edilmesi amaçlanmış ve farklı tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Reaktif (PRN- gerektikçe) ve pro aktif tedavi rejimlerine (tedavi et ve uzat) karar verirken hastanın riski değerlendirilebilir. Miyopik, idyopatik koroid yeni damarlanmalarının tedavisinde "gerektikçe tedavi" öncelikle seçilebileceği gibi, tek gözlü, iki gözde de tutulumu olan ya da PED, PKV, RAP gibi lezyonu bulunan hastalarda proaktif rejimler (tedavi et ve uzat gibi) seçilebilir.

KAYNAKLAR

- Karaçorlu SA, Karaçorlu M, Özdemir H. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve antiVEGF tedavi. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H, eds. Göz Hastalıkları ve AntiVEGF Tedavi. Birinci baskı. İstanbul;2010:65-128.
- Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunun anjiyografik özellikleri. Koroid Neovaskülarizasyonu ve Fotodinamik Tedavi. Birinci baskı. İstanbul;2009:5-12.
- Yılmaz G, Küçükerdönmez FE. Anjiyogenez ve VEGF. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H, eds. Göz Hastalıkları ve AntiVEGF Tedavi. Birinci baskı. İstanbul;2010:11-21.
- Waisbourd M, Loewenstein A, Goldstein M, Leibovitch I. Targeting vascular endothelial growth factor: a promising strategy for treating age-related macular degeneration. *Drug Aging*. 2007;24(8):643-62.
- Özdemir H, Şentürk F. Ranibizumab. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H, eds. Göz Hastalıkları ve AntiVEGF Tedavi. Birinci baskı. İstanbul;2010:23-37.
- Frampton JE. Ranibizumab: A review of its use in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drugs Aging*. 2013;30:331-358.
- Wu M, Xiong H, Xu Y, Xiong X, Zou H, Zheng M, et al. Association between VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms and response to treatment of neovascular AMD with anti-VEGF agents: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016 [Epub ahead of print]
- Gallego-Pinazo R, Figueroa M, Garcia-Layana A. Current state of therapeutic strategies with ranibizumab in neovascular age-related macular degene-

ration. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:200-205.

- Yasukawa T. Response-based individualized medicine for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Rev Ophthalmol* 2015;1-8
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
- Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Angiography and optical coherence tomography results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(9):1731-9.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-44.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier J, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57-65.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, 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(2):239-48.
- Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118(5):831-9.
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTOn Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.
- Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: The SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663-671.
- Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIb Study to Evaluate the Safety of Ranibizumab in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1731-1739.
- Chen Y, Han F. Profile of ranibizumab: efficacy and safety for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:343-51.
- Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Everen SAV, Li Z, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:2181-2192.
- Feltgen N, Bertelmann T, Bretag M, Pfeiffer S, Hilgers R, Callizo J, et al. Efficacy and safety of a fixed bimonthly ranibizumab treatment regimen in eyes with neovascular age-related macular degeneration: results from the RABIMO trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017 [Epub ahead of print].
- Abadi F, Wickremasinghe S, Islam AF, Inglis KM, Guymer RH. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina* 2014;34:1531-8.
- Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology* 2015;122:2514-2522.
- Arias L, Roman I, Masuet-Aumatell C, Rubio MJ, Caminal JM, Catala J, et al. One year results of a flexible regimen with ranibizumab therapy in macular degeneration. *Retina* 2011;31:1261-1267.
- Menke MN, Zinkernagel MS, Ebner A, Wolf S. Functional and anatomical outcome of eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab following an exit strategy regimen. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1197-1200.
- Mones J, Biarnes M, Trindade F, Marano RC. FUSION regimen: ranibizumab in treatment-naïve patients with exudative age-related macular degeneration and relatively good baseline visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1737-1744.
- Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye* 2016;30:270-286.
- Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36:1418-1431.

29. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-98.

30. The IVAN study investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:1399-1411.

31. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faysse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013;120:2300-2309.

32. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. Comparison ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015;122:146-152.

33. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119(12):2537-48.

34. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS study. *Arch Ophthalmol* 2006;124(11):1532-42.

35. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, Wolf S, Simade C, Tokaji E, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve month MONTH BLANC study results. *Ophthalmology* 2012;19(5):992-1000.

36. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S, Weisberger A; DENALI Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve months results of the DENALI study. *Ophthalmology* 2012;119(5):1001-10.



Prof. Dr. Murat KARAÇORLU

Tıp Fakültesi ve Göz Hastalıkları Uzmanlık eğitimlerini İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde aldı. Boğaziçi Üniversitesinde Biyomedikal Mühendisliği yüksek lisans programını tamamladı. Retina Vitreus Hastalıkları ve Cerrahisi konusundaki fellowship'ini Louisiana Devlet Üniversitesinde yaptı. 1990 yılında Doçent ve 1997 yılında Göz Hastalıkları Profesörü oldu.

Dr. Karaçorlu İ.Ü. Lepra Araştırma Merkezinde Lepra Göz Hastalıkları Araştırma Laboratuvarını 1986 da, ülkenin ilk düzenli prematüre retinopatisi polikliniğini 1989 yılında kurmuştur. Prematüre bebeklerin retina problemlerinde lazer tedavisini Türkiye'de ilk uygulayan kişidir. Bunun dışında makula delik cerrahisi, submaküler cerrahi, radyal optik nörotomi, open sky vitreus cerrahisi, keratoprotezle kombine ön arka segment cerrahisi, retina titanium çivileri, submaküler pigment epitel nakli, endoskopik vitrektomi, retina anjiom eksizyonları, suprakoroidal seton cerrahisi, radyal retinotomiler, rotatuar otolog keratoplastiler, kornea limbal hücre nakli, SLO ile simultane anjiyografiler, tam kat retina biyopsisi ve fotodinamik tedavinin ülkemizdeki ilk uygulayıcısıdır.

İ.Ü. Göz Hastalıkları Araştırma Merkezinin kurucularından olan Prof. Karaçorlu 12 yıl bu merkezin müdür yardımcılığını yapmıştır. TOD MYK Üyeliği, TOD Cerrahi Retina Birimi Başkanlığı görevlerini yapan Dr. Karaçorlu Oftalmoloji Derneğinin web sayfasının kurucusu, Türk Oftalmoloji Yeterlilik Kurulu-TOYK'un kurucu üyesidir. TOD İstanbul Şube Sekreteri iken, 1997 yılında TOD Ulusal Kongresini düzenlemiş ve kongrenin bugünkü formatını başlatmış, profesyonel şirketler arasında kongre şirketinin seçilmesi, kongre bütçelerinin kesinleştirilmesi, kongre merkezlerinde toplantıların yapılması, oftalmoloji kursları, uydu aracılığı ile canlı cerrahilerin yapılması aktivitelerini başlatmıştır.

Ulusal ve Uluslararası çok sayıda kongre düzenleyicileri arasında yer almış, yine çok sayıda davetli konferans vermiştir. Ülkemizde fotodinamik tedaviyi başlatmasının yanında yakın doğu ve Balkanlarda binin üzerinde hekime FDT'yi öğreten ekibin başında yer almış ve sertifikasyonunu sağlamıştır. Bulgaristan Oftalmoloji Derneği Onur Üyesi, İsrail Prof. Richard Stein Konferansçısı ve EBO sınav komitesi üyesidir. 2001 yılında Avrupa Oftalmoloji Kongresi (SOE 2001)'nin Bilimsel Komite Başkanlığını yapmıştır. Dr. Karaçorlu Dr. Ethem Utku Ödülü, Panhellenic Oftalmoloji Derneği Hizmet Ödülü, Göztepe Lions Derneği yılın bilim insanı ödülleri almıştır.

AJO, BJO, Investigative Ophthalmology-IOVS, Ophthalmology, Retina, Eye başta olmak üzere 20 derginin hakemliğini yapmaktadır. Acta Ophthalmologica dergisinin asosiy editörlerindendir. 2009 yılında Dr. Serra Arf ve Dr. Hakan Özdemir ile birlikte OCT Kulübünü kurmuştur. Çok sayıda kitap yazarlığı ve çeviri editörlüğü bulunmaktadır. Sitasyon sayısı 2300 ün üzerindedir, h-indeksi 28, i-10 indeksi 52 dir.

İstanbul Üniversitesinden 2001 yılında istifa eden Karaçorlu aynı yıl "İstanbul Retina Enstitüsünü" kurmuş ve retina-vitreus hastalıkları ve cerrahisi konusunda doktora sonrası eğitim programını (fellowship) başlatmıştır. Halen bu kurumda çalışmakta ve yöneticiliğini yapmaktadır.