

DERLEME REVIEW

Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda İntravitreal Bevacizumab Tedavisi

Intravitreal Bevacizumab Treatment in Wet-Form (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration

Burak ERDEN *, Selim BÖLÜKBAŞI *, Mustafa ELÇİOĞLU **

* Operatör Doktor, SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

** Profesör Doktor, SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 29.05.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 14.06.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Burak ERDEN / SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Darülaceze Cad. No: 25, Okmeydanı - Şişli / İstanbul Tel./Phone: +90 212 314 5555 Faks/Fax: +90 212 221 7800 E-posta/E-mail: drburakerden@gmail.com

ÖZET

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu toplumda ileri yaşta görme kaybının önemli bir nedenidir. Hastalığın yaş tipinde görülen koroidal neovasküler membranların tedavisinde son yıllarda vasküler endotelial growth (VEGF) faktör inhibisyonu amacıyla geliştirilen ajanlar tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu yazıda anti-VEGF ajanlar içinde off-label kullanılmak durumunda olan bevacizumab ile ilgili literatürdeki durumdan bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, koroidal neovasküler membran, bevacizumab.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration is one of the main causes of visual loss in older population. In recent years, agents developed to aim the inhibition of the vascular endothelial growth factor are the main choice for the treatment of choroidal neovascular membranes often found in the wet type of this disease. This article mentions about the standpoint of the off-label used anti-VEGF, bevacizumab, according to the literature.

Key Words: Age-related macular degeneration, choroidal neovascular membrane, bevacizumab.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli legal körlük sebeplerinden biridir.^[1] Makula dejenerasyonu hastalığının her evresinde olmakla birlikte özellikle orta ileri evrelerinde hastanın yaşam kalitesini %40-63^[2] oranında azaltmaktadır. YBMD'nin kuru ve yaş tipi tanımlanmış olup, koroidal neovasküler membran oluşumu ile karakterize yaş tipi en ağır prognoza sahiptir.^[3] Yaş tip YBMD olgularının tedavisinde geçmişte argon laser fotokoagülasyon (ekstrafoveal), Transpupiller Termoterapi ve fotodinamik tedavi (FDT;subfoveal;TAP^[4],VIP) seçenekleri kullanılmış bu tedavi modalitelerinde ise başarı klinik prognoz ve vizyonun stabilizasyonu olarak tanımlanmıştır. Ancak anjiogenezin mekanizması üzerinde yürütülen moleküler çalışmalar; yaş tipin patofizyolojisinde koroidal neovasküler membran (KNVM) oluşumunda ve aktivasyonunda kilit rolde vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) olduğunu göstermiştir.^[5] Özellikle patolojik olaylarda yükselen VEGF165 KNVM oluşumundan sorumlu tutulduğundan, intravitreal pegaptanib (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals/Pfizer) yaş tip YBMD olgularında kullanılmaya başlanmış, sonuçlar FDT'den daha yüz güldürücü bulunmuştur.^[6] AntiVEGF terapilerin geliştirilmesi devam ederken bir monoklonal rekombinan antikor olan ranibizumab (Lucentis®; Genentech, USA;Novartis,Switzerland)

ile ilgili MARINA ve ANCHOR çalışmaları yayınlandı. Bir doz ve etkinlikte çalışması olan Marina çalışmasında Rosenfeld ve ark.^[7] 24 ay boyunca aylık enjeksiyonlarla 0.5 mg ranibizumab ve 0.3 mg ranibizumab kollarını sham enjeksiyon koluyula karşılaştırdılar. 0.5 mg ranibizumab kolunda ortalama harf kazanımı 7.2 iken; 15 harf ve üstü görme keskinliğinde artış %33.8 idi. Brown DM ve ark.^[8] yayınladığı Anchor çalışmasında ise 0.5 mg Ranibizumab grubunda ortalama harf kazanımı 11.3 iken fotodinamik tedavi alan grup ortalama 9.5 harf kaybetmişti. Ranibizumab Haziran 2006'da FDA tarafından yaş tip YBMD tedavisinde onaylandı. AntiVEGF ajanların oftalmolojiye girmesinden sonra ranibizumabın bu büyük başarısı sayesinde YBMD tedavisinde ilk kez görme keskinliğinde anlamlı bir artıştan bahsetmek mümkün olmuştu. Takip eden yıllarda VEGF-Trap iddiası ile geliştirilen aflibercept (Eylea®, VEGF Trap-Eye, Bayer HeathCare,) View 1 ve 2 çalışmalarının sonucu ile YBMD tedavisinde en az ranibizumab kadar etkili olduğunu kanıtladı ve günlük tedavi pratiğimize girdi.

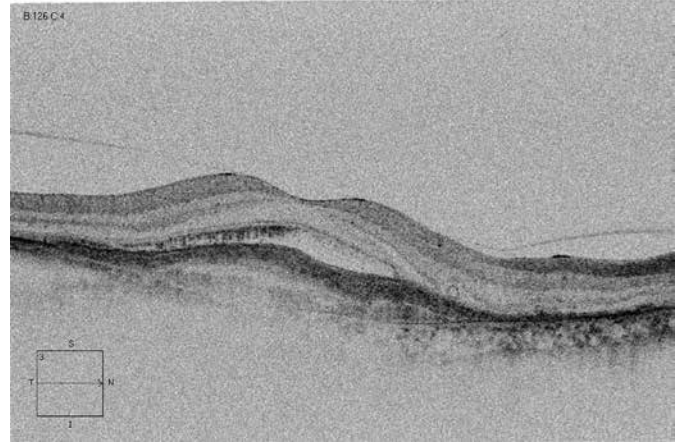
SİSTEMİK BİR ANTİ-VEGF AJAN: BEVACİZUMAB

Oftalmoloji alanında tüm bunlar olurken, onkoloji alanında da patolojik anjiogenesis hedef alınmaktaydı. Solid tümörle-

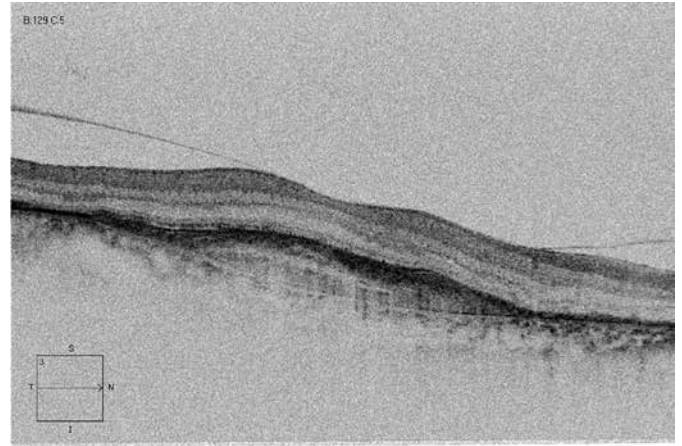
rin özellikle kolorektal kanserlerin sürvisini etkileyen sistemik metastazların önlenmesi amacıyla anti-angiogenetik etkinliği ispatlanmış ilk anti-VEGF olan bevacizumab (Avastin®; Genentech, South San Francisco, CA, USA) adjuvan terapide kullanılmaya başlandı^[10] ve FDA tarafından Şubat 2004'de metastatik kolon kanserinde intravenöz kullanım onayı verildi. Sistemik tedavilerle ve antiVEGF kullanımıyla retina ve koroidde KNVM'lerde dramatik gerileme olduğu gösterilmişti.^[11,12] Tolentino ve ark.^[13] flöresin ile işaretlenmiş anti-VEGF ajanın KNVM'den sızdığını fundus anjiyografide ispatladı. Bevacizumab YBMD'da ise ilk olarak Michels ve ark.^[14] tarafından bir olgu serisinde (n:9) 5mg/kg dozunda 2 haftalık intervallerle intravenöz yolla toplam maksimum 3 kür olmak üzere sistemik olarak kullanıldı. İlk çalışmanın sonlanım noktası olan 12. haftada hastaların her iki gözünde de anlamlı vizyon artışı ve santral makular kalınlıkta azalma tespit edildi. Michels ve ark. bu olgu serisiyle Systemic Avastin for Neovascular AMD -SANA çalışmasını başlatmışlardı. Moshfeghi AA^[15] ve ark. ise bu çalışmanın 24.haftaya kadar uzanan sonuçlarını yayınladılar. Çalışma grubunda ortalama vizyon 11 harf artmış, ortalama santral makular kalınlık (SMK) 112 µ azalmıştı, ancak medikal tedaviyle kontrol altına alınabilen sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel yükselmeleri görüldüğünden sistemik terapinin yan etkileri öngörülemez kabul edildi. Onkoloji alanında da intravenöz bevacizumab kullanımının angina, geçici iskemik atak veya inme tarzında ağır tromboembolik yan etkileri olabileceği gösterilince^[16] YBMD tedavisinde sistemik kullanımından tamamen vazgeçildi.

İNTRAVİTREAL KULLANIM

Teorik olarak anti-VEGF etkinlikteki bir ajanın lokal kullanımı (intravitreal) sistemik yan etkileri minimize etmek açısından faydalı gözüküyordu. Adamis ve ark.^[17] iris neovaskülarizasyonunu inhibe etmek amacıyla bir primatta uyguladıkları multipl intravitreal antiVEGF enjeksiyonları etkili bulunmuştu, üstelik primat gözünde inflamasyon tetiklememişti. Rosenfeld ve ark.^[18] öncesinde intravitreal triamsinolon ile kombine FDT ve pegaptanib enjeksiyonlarına rağmen vizüel prognozu kötüye gitmekte olan bir olguda intravitreal bevacizumab uygulayıp, subretinal sıvının bir hafta içinde gerilediğini ve gözde herhangi bir yan etki oluşmadığını bildirdiler. Pegaptanibin etkinliği hayal kırıklığı yaratmıştı, ranibimuzabın Faz III çalışmaları henüz devam etmekte idi, sonuçta intravitreal bevacizumabın KNVM tedavisinde off-label kullanımında bir anda patlama yaşandı. 2005-2006 yılları arasında, ranibimuzab YBMD tedavisinde FDA onayı almadan önce, bir dizi retrospektif olgu serisi yayınlandı.^[19,20,21,22] Spaide ve ark.'nın^[20] 251 gözden oluşan serisinde 1.25 mg bevacizumab aylık enjeksiyonlarla 3 ay boyunca uygulanmıştı. Grubun ortalama görme keskinliği tedavi öncesi 20/184 den 3.ay sonunda 20/109' a çıkmış, ortalama SMK değeri ise 340 µm'dan 213 µm'a gerilemişti, her iki değişimde (p<0,001) oldukça anlamlıydı ancak takip süreleri yalnızca 3 ay idi. Yoganathan ve ark.^[21] çalışmasında ise takip süresi en az 24 hafta olan, 36 önceden tedavi görmüş hasta ile 14 tedavi naif hasta toplam 50 olgu bulunmaktaydı. Takipte 6.ay kontrolünde ortalama vizyon artışı önceden tedavi görmüş grupta yalnızca 2.8 harf iken; naif hasta grubunda 14.2 harf gibi dramatik bir artış söz konusuydu. Ortalama SMK değeri 73 µm azalmış,



Resim1: EDGK 20/200 olan hastanın intravitreal 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu öncesi OCT kesiti, belirgin subretinal sıvı ve okkült KNVM düşündürülen fibrovasküler PED mevcut.



Resim2: Tek doz bevacizumab enjeksiyonu sonrası 1.ay OCT kesitinde subretinal sıvı gerilemiş, EDGK 20/100 düzeyine yükseldi.

makular volüm 1.00 mm3 gerilemişti. Sonuçlar çok etkileyiciydi ancak sistemik ve lokal yan etkilerin araştırılması için uzun takip süreli çalışmalar gerekiyordu. Bashshur ve ark.^[23,24] tedavi naif 51 hastada başlattıkları prospektif çalışmalarında başlangıçtan itibaren PRN bir rejimle 2.5 mg intravitreal bevacizumab uygulayıp aynı hasta grubunu 2 yıl süreyle etkinlik ve güvenlik açısından takip ettiler. İlk yıl her enjeksiyondan sonra kan, idrar tetkikleri ve tansiyon takibi yapılmış, tansiyon arteriyel (TA) çalışma boyunca takip edilmişti. Tüm çalışma grubunda TA 2 yıl süre ile stabil seyretmiş, yalnızca bir hasta unstabil anjina sebebiyle by-pass cerrahisi geçirmişti, ancak Bashshur ve ark. son 6 ay içerisinde kardio- ya da serebrovasküler bir atak geçirmiş olan hastaları çalışmaya dahil etmemişlerdi. Bu çalışmada ortalama 4.2 enjeksiyon ile 2. yıl sonunda ortalama vizyon 8.4 harf artmış, SMK değeri 327.4 µm'dan 246.6 µm'a gerilemişti. Hiçbir olguda oftalmolojik yan etkiye rastlanmadı. Abraham-Marin ve ark.^[25] çalışmasında da 39 hastada tek doz 2.5 mg kullanarak 4.haftada görme keskinliğinde (1.18 vs 0.88 logmar) anlamlı bir artış ile SMK değerinde anlamlı azalma (388 vs 247) bildirdiler. Bevacizumabın intravitreal dozu ilgili kesin bir bilgi bulunmamakla beraber araştırmacılar 1-2.5 mg arasında dozlarla sonuçlar bildiriyorlardı. Costa ve ark.^[26] yaptıkları IBeVe doz çalışmasında 1mg, 1.5 mg ve 2 mg dozlarını 12.haftadaki vizyon kazanımını karşılaştırdılar ve en çok görme artışının doza paralel olarak 2 mg grubunda olduğunu

saptadılar (0,3 vs 0,6 vs 1 ETDRS sıra; p:0.02). Takip eden 2007 yılında yayınlanan çalışmalarda^[27,28] 1.25 mg dozda ve pro re nata (PRN) bir rejimle uygulanan enjeksiyonların olumlu sonuçları bevacizumabın kullanım dozu ve sıklığını belirledi. Randomize kontrollü ilk çalışmalardan biri olan Tufail ve ark. larının ABC Trial^[29] çalışmasının bevacizumab kolunda 6 haftalık aralıklarla 3 yükleme dozundan sonra PRN 1.25 mg bevacizumab (n:65) uygulanan hastalarla standart tedavi (n:66) (predominant klasik KNVM'larda FDT; minimal klasik ya da okült KNVM'larda pegapnatib ya da sham enjeksiyonu) karşılaştırılmış, 54.haftada bevacizumab grubunda görme keskinliği ortalama 7.0 harf artmaktayken, standart tedavi grubu 9.4 harf vizyon kaybı yaşamıştı (p<0.001). Bevacizumab grubunda 2 olguda ciddi tromboembolik olay meydana gelmiş, ancak sistolik ve diastolik TA takiplerinin tüm hastalarda normal seyrinde bulunması ve sayının az olması sebebiyle bu etkiler ilacın sistemik anti-VEGF etkisine bağlanmamıştır.

BEVACİZUMAB vs RANİBİZUMAB

Tüm bu çalışmalar intravitreal bevacizumabı desteklerken, ranibizumab FDA tarafından YBMD tedavisinde onaylandı. Bevacizumab ile aynı kaynaktan yine Genentech tarafından üretilen ranibizumab oftalmolojik kullanım için özel üretilmiş bir antijen bağlayıcı fragman (Fab) iken; bevacizumab Fc parçası da içeren tam boyutlu bir antikor olduğundan retinaya penetrasyonunun teorik olarak daha düşük olması beklenmekteydi, ancak Heiduschka P ve ark.^[30] Tübingen Bevacizumab Study Group olarak deneysel bir çalışmada bevacizumabın maymun gözünde tüm retinal dokuya penetre olabildiğini gösterdiler. Buna rağmen ranibizumab 2006 yılından itibaren YBMD tedavisini özellikle gelişmiş ülkelerde domine etmeye başladı, ancak bevacizumabın ekonomik açıdan çok daha avantajlı olması^[31] ve ranibizumaba yakın etkinlik göstermesi endikasyon dışı kullanımının sürmesini sağladı. Her iki molekülün tedavide bire bir karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç doğdu.

İlk olarak 2011 yılında ABD'de CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) çalışma grubu^[32] çok merkezli, tek kör, prospektif, randomize ve karşılaştırmalı 4 kol içeren (aylık 0.5 mg ranibizumab (R), aylık 1.25 mg bevacizumab(B); PRN rejimde ranibizumab ve PRN rejimde bevacizumab; toplam n:1208) çalışmalarının ilk yıl sonuçlarını yayınladılar. Görsel başarı açısından bakıldığında; PRN rejim ile aylık sabit doz enjeksiyonlar arasında (aylık R 8.5- aylık B 8.0 harf; PRN R 6.8- PRN B 5.9 harf) ilaç ve rejim fark etmeksizin anlamlı fark bulunamadı. Anatomi başarı açısından SMK'daki azalma değerlendirildiğinde 1.yıl sonunda aylık R grubunda 196µm ; aylık B grubunda 164 µm; PRN R grubunda 168 µm; PRN B grubunda 152 µm gerileme bildirildi ve bu sonuç aylık ranibizumab lehine anlamlıydı (p:0.03). Bir yıllık takipte enjeksiyon sayıları aylık gruplarda 11.7 R vs 11.9 B şeklinde iken, PRN rejimde R kolunda 6.9, B kolunda ise 7.7 bulundu, doğal olarak rejimler arasında enjeksiyon sayısı açısından anlamlı fark vardı (p<0.001). Sistemik yan etkiler açısından bakıldığında inme, myokard infarktüsü ve ölüm açısından R ve B grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,20). Sonuç olarak bu çalışmada her iki molekül ve her iki tedavi rejimi de fonksiyonel olarak birbirine yakın sonuçlar elde etmiş, sistemik yan etki açısından eşit güvenlikte bulunmuştu.

Tablo1: Bevacizumab - Ranibizumab karşılaştırması; Bevacizumab tedavi maliyeti belirgin olarak daha düşük.

	Bevacizumab	Ranibizumab
Moleküler Yapı	Tam boy antikor	Fab fragmanı
Ağırlık	149kDa	48 kDa
Yarılanma Ömrü	4.32 gün	2.84 gün
Moleküler köken	Anti-VEGF-A mAb	Anti-VEGF-A mAb
ABD'de 6 aylık maliyet	1000 \$	12000 \$

CATT çalışmasının ardından İngiltere'den IVAN^[33,34] çalışmasının 1. ve 2. yıl sonuçları yayınlandı. Chakravarthy ve ark. bu çok merkezli, randomize, prospektif araştırmayı CATT çalışmasına benzer bir dizayn kullanarak her iki molekülü de PRN ve aylık sabit dozlarda uygulayacak şekilde 4 koldan yürütmüşlerdi. Aylık enjeksiyon gruplarında her iki ilaç arasında ranibizumab lehine 1.37 harf fark vardı, ancak inferiority sınırı 3.5 harf olarak belirlendiğinden bu fark anlamlı bulunmadı. PRN rejim gruplarında ise fark yine ranibizumab lehine bulundu (1.63 harf) ancak anlamlı bulunmadı. Sistemik yan etkiler açısından çalışmanın hiçbir kolunda anlamlı fark tespit edilmedi (%6 R vs %4 B; %4 aylık vs % 7 PRN), ancak her iki ilacın PRN rejimi sistemik açıdan daha riskli bulundu.

Avusturya'dan çok merkezli, randomize, çift kör ve prospektif bir araştırma olan MANTA^[35] çalışmasında Krebs ve ark. 317 gözde 2 koldan 3 aylık yükleme dozu ardından PRN rejimle tedavi metodu ile ranibizumab ve bevacizumabı karşılaştırdılar. Çalışmanın sonlanım noktası olan 1.yılın sonunda vizyon kazanımı B grubunda 4.9 harf iken R grubunda 4.1 harf olarak bulundu (p:0.78). Sistemik vasküler yan etkiler (%3.2 B; % 1.9 R) ve tüm sistemik yan etkiler (%12.3 B; %9.2 R) açısından sonuçlar ranibizumab lehine olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsızdı. Bir yıl sonra Fransa'dan MANTA çalışmasıyla birebir aynı dizaynda olan GEFAL^[36] çalışması yayınlandı. Bu çalışmada da (n:501) 3 aylık yükleme dozu ardından her iki ajanla da PRN rejim ile tedaviye devam edilmişti. Bir yıllık takip sonunda enjeksiyon sıklığında (B:6.8 vs R: 6.5) veya görsel kazanımda (B: 5.36 harf vs R: 3.63 harf) istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. Ciddi sistemik yan etki ve oküler yan etkiler açısından iki molekül arasında fark bulunamadı. Bu iki araştırmanın ardından Norveç'ten farklı bir tedavi protokolü olan treat-and-extend rejimi ile her iki ajanın karşılaştırıldığı LUCAS^[37] çalışması yayınlandı. Yine çok merkezli, randomize ve prospektif olan bu çalışmada (n:441) her iki ajan grubunda da hastalığın stabilizasyonuna kadar aylık enjeksiyonları takiben 2 haftalık artışlarla enjeksiyon aralıkları 12 haftaya kadar

açılmaktaydı. Çalışmanın sonlanım noktası olan 12. ayda vizyon kazancı (B: 7.9 vs R: 8.2 harf) her iki ilaçla benzer iken, bevacizumab grubunda anlamlı olarak daha fazla enjeksiyon (8.9 vs 8.0; $p<0.001$) gerekmişti. SMK azalması olarak tanımlanmış olan anatomik başarı her iki grupta benzer bulundu (B:112 μ vs R:120 μ). Tromboembolik olay sıklığı bevacizumab grubunda (%1.4) ranibizumab grubuna göre (%4.5) daha seyrek iken, ranibizumab grubunda kardiyak olay görülme sıklığı daha fazlaydı ($p: 0.036$). Yine de yazarlar her iki ajanın da treat-and-extend protokolünde benzer etkinlik ve güvenlik profili sergilediğini bildirdiler.

Literatürde yer alan uzun takip süreli karşılaştırmalı çalışmalar dikkate alındığında CATT çalışma grubunun^[38] 2016 yılında yayınladıkları 5 yıllık takip ve tedavi sonuçları dikkat çekicidir. İlk 2 yılında 4 koldan sürdürülmüş olan bu çalışmada 5 yılın sonunda ortalama görme keskinliği tüm çalışma grubunda (n:647) başlangıça göre 3 harf, 2.yıl sonucuna göre ise 11 harf azalmış tespit edildi. FFA incelemesi yapılabilmemiş olan 467 gözde ortalama lezyon alanının (12.9 mm²) 2. yıl sonucuna 4.8 mm² arttığı; coğrafi atrofi oranının değerlendirmeye alınabilen 515 gözde %41 oranında bulunduğu (%17 subfoveal); SD-OCT incelemesi yapılabilmemiş olan 555 gözde ise % 83 oranında (% 61 intraretinal, % 38 subretinal, % 36 subRPE) sıvı bulunduğu gösterildi. Çalışmanın 2. yılı ile 5. yılı arasında % 60 hastanın en az bir doz başlangıç grubundakinden farklı bir ajanla tedavi edilmiş olduğu görüldü. Vizyon kaybı açısından protokoller arasında bir farklılık bulunmazken, başlangıçta ranibizumab grubunda olan hastaların bevacizumab grubunda olan hastalara göre son 3 yılda 4 harf daha fazla vizyon kaybettikleri (13 vs 9) ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p:0.0008$) tespit edildi. 2.yıl ile 5.yıl arasındaki takipte gözlemlenen ciddi sistemik yan etkiler incelendiğinde birçok parametrede iki grup arasında fark yok ise de arteriotrombotik olaylar ranibizumab grubunda -beklenilenin aksine- anlamlı olarak (%7.6 vs % 4.5) daha fazla görülmüştü.

Uzun dönem tedavi sonuçlarını içeren bir başka bevacizumab yayını, Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) ekibinin 2016'da^[39] yayınladığı sonuçlardı. Arevalo ve ark.'nın minimum 5 yıl takipli, bevacizumab monoterapi almış olan 292 gözde yapmış olduğu bu çok merkezli, retrospektif çalışmada hastalık stabilizasyonuna kadar aylık enjeksiyonları takiben PRN bir protokole geçilmekteydi. Ortalama enjeksiyon sayısı 10.9 ± 6.4 bulundu. Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) 20/150' den 20/250'ye gerilemişti ($p<0.0001$). Ortalama SMK 343.1 μ 'dan 314.7 μ 'a düşerken ($p:0.009$), başlangıçta %16 olarak belirlenen coğrafi atrofi sıklığı % 42.5'e yükselmışti ($p<0.0001$). Bu sonuçlar hangi ajanla ve ne sıklıkla tedavi etsek de YBMD'nin dejeneratif ve progresif karakterini bir kez daha ortaya koymuştur.

BEVACİZUMAB İLE İLGİLİ ENDİŞELER

Bevacizumab molekülünün oftalmoloji için özellikle üretilmiş olan diğer anti-VEGF'lerden farklı olarak 100 ve 400 mg'lık formlarının intravitreal kullanım için hazırlanması özen ve dikkat istemektedir. ABD ve gelişmiş bazı ülkelerde kullanılacak nihai formların üretiminde (compounding pharmacy) profesyonel bir endüstriyel sektör bulunmaktadır. Intravitreal kullanım için dilüe edilip enjektörlere çekilmiş hazır bevacizu-

mabın 2-8 °C'de ışıktan korunması ve çalkalanmaması gerekmektedir. Uzun süren bekleme süresince mikron düzeyindeki protein agregatlarının oluştuğu ve bunların trabeküler ağı tıkararak göz içi basıncında artışa yol açabileceği öne sürülmüştür. Göz içi basıncını artırabilecek bir diğer ihtimal de şırıngalarda bulunan silikon yağının mikro damlacıklarının bekleme süresince ilaca karışarak enjeksiyon sonrası trabeküler ağı tıkarabileceği hipotezidir.^[40] Gerçekten de tekrarlanan enjeksiyon sayısı ile korrele artan göz içi basıncı serileri bildiren yayınlar bulunmaktadır.^[41,42] Ancak farklı yayınlarda^[43,44] intravitreal enjeksiyonları takiben artmış göz içi basıncı bulgusu hem ranibizumab hem de bevacizumab serilerinde bildirilmiştir. Hoang ve ark.^[45] enjeksiyonu takiben gelişen vitreal reflünün göz içi basıncı artışında özellikle etkili olduğunu, reflü gelişmeyen gözlerde basınç artışının anlamlı farklı olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada reflü gelişmeyen 12 olguda göz içi basınç artışının uzun süreli olduğu tespit ettiler, bu durumu tekrarlayan enjeksiyonlarla mekanik ekspantil strese sekonder trabeküler ağın yapısının da değişmiş olabileceği hipotezine dayandırdılar. Yine Pang CE ve ark.^[46] enjeksiyonda kullanılan iğne kalınlığının (30 g vs 32 g) incelenmesi durumunda vitreal reflünün azalması sonucu göz içi basıncındaki ani yükselişin anlamlı derecede arttığını gösterdiler.

Ülkemizden Özçalışkan ve ark.'nın^[47] çalışmasında enjeksiyon öncesi ortalama GİB değerinin (17.91 ± 3.7 mmHg) enjeksiyon sonrası birinci dakikada 34.58 ± 13.5 mmHg'a yükseldiği; 30. dakika (21.86 ± 5.39 mmHg) ve birinci saatte (20.64 ± 5.77 mmHg) de istatistiksel olarak yüksek bulunduğu bildirildi.

Bevacizumabın endikasyon dışı kullanımında en korkulan komplikasyon şüphesiz enjeksiyona bağlı endoftalmi gelişimidir. Randomize karşılaştırmalı klinik çalışmalarda ranibizumab ve bevacizumab kollarında endoftalmi açısından bir fark bildirilmemiştir. Biagi ve ark.^[48] Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO) geniş veri tabanına (VigiBase) dayanarak Ocak 2002- Aralık 2012 tarihleri arasında YBMD tedavisinde kullanılan 3 anti-VEGF ajanla (ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanib) ilgili bildirilen tüm ilaç yan etki raporlarını incelediler. 7753 yan etki raporunun incelendiği bu analize göre ranibizumab olgularında serebrovasküler olay ve myokard enfarktüsü (OR: 1.54 ve 1.73) daha sık gözlenmekteydi, pegaptanib grubunda ilaç hipersensitivitesi (OR: 8.75), bulantı (OR: 3.29), kusma (OR: 2.91) ve görme azalması (OR:1.98) diğer iki ajana göre daha ağırlıklı görülmekteydi. Bevacizumab grubunda ise endoftalmi (OR:1.90) ve üveitit reaksiyonlara (OR:10.62) daha sık rastlanıyordu. Sonuç olarak yazarlar endoftalmi ve üveit açısından bevacizumab aleyhine olan bu durumu ilacın hazırlanmasında yapılmış olabilecek sterilizasyon ve depolama hatalarına bağlamışlardır.

ÜLKEMİZDE YBMD VE BEVACİZUMAB

Ülkemizde YBMD tedavisinde resmi endikasyon ve geri ödeme alan ilk ilaç pegaptanibtir, ancak yapılan çalışmalarda pegaptanibin FDT'ye göre belirgin bir üstünlük sağlayamaması ve görsel kazanımların sınırlı olması ilacın klinik pratiğimizde yaygın kullanılmamasına sebebiyet vermiştir. Ranibizumabın 2008 yılında YBMD tedavisinde endikasyon ve geri ödeme almasına kadar geçen sürede, 2005-2006 yıllarında bevacizumab ile ilgili olumlu sonuçlar bildiren yabancı çalışmaların ışığında

YBMD tedavisinde intravitreal bevacizumab (IVB)(1.25 mg ;PRN) endikasyon dışı olarak kullanılmıştır. IVB tedavisinin sabit doz rejimi yerine çoğunlukla başlangıçtan itibaren PRN kullanıldığı ülkemizden randomize kontrollü bir çalışma bildirilmemiştir. Uluslararası yayın dizininde(Pubmed) ülkemizden YBMD tedavisinde bevacizumab ile ilgili 10 kadar yayın bulunmaktadır. Özdemir ve ark.^[49] 12 olguda 3 yükleme dozu ardından PRN uyguladıkları IVB tedavisinin makuladaki 6 aylık mikropereimetrik sonuçlarını incelemişler, santral 4^o makular sensitivite, MP-1 sentivite ve absolut skotom testlerinde hepsinde oldukça anlamlı (p<0.001) düzelmeler saptamışlardır.

Toklu ve ark.^[50] ise 14 hastada renkli Doppler ile IVB enjeksiyonunu takiben santral retinal arter ve posterior silier arterlerde kan akım hızında azalma ve direnç indekisinde (resistivity index) artma tespit etmişler, tedavinin 1. ayında ise hemodinamik değişikliklerin enjeksiyon öncesi değerlere geri döndüğünü göstermişlerdir. Sobacı ve ark.^[51] YBMD hastalarında bevacizumab (n:35) ve ranibizumab (n:30) tedavisinin retina sinir tabakasına (RNFL) etkisini araştırmışlar, her iki ajanın da RNFL tabakasına etki etmediğini bildirmişlerdir. Alkın ve ark.^[52] 18 aylık takipli retrospektif çalışmalarında YBMD olgularında epi-retinal membran varlığının IVB tedavisinin sonuçlarına ve kliniğine etki etmediğini göstermişlerdir.

Şengül ve ark.^[53] IVB ve IVR tedavisi alan normotansif hastalarda 24 saatlik ambulator tansiyon takibi yapmıştır. Ranibizumab grubunda enjeksiyon sonrası anlamlı fark saptanmazken, bevacizumab grubunda hem sistolik hem de diastolik kan basıncında gündüz ve gece ölçümlerinde oldukça anlamlı (p<0,001) bir artış görülmüştür. Bu çalışmada dikkat çekici olan nokta 24 saatlik ölçümlerde gece-gündüz farkının %10'dan fazla azaldığı kötü prognostik faktör olan non-dipper tansiyon artışının bevacizumab grubunda %5.3'den % 28.9'e yükselmiş olmasıdır (P=0.004).

Küçükercöndömez ve ark.^[54] da ranibizumab ve bevacizumab arasında her iki yönde de switch yapılan hastaların sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada yaklaşık 24 aylık takipte her iki switch grubunda da switch sonrası benzer şekilde % 30 olguda DGK'de artış saptanmış, bevacizumabdan ranibizumaba switch yapılan grupta ise anatomik düzelme (SMK'de gerileme) daha belirgin bulunmuştur. Sızma ve ark.^[55] tek doz IVR(n:20) ve IVB (n:20) gruplarında SMK ve santral koroidal kalınlık değişimlerini incelemiş ve iki grup arasında farkın anlamlı olmadığını göstermişlerdir.

SONUÇ

Günümüz itibarıyla YBMD anti-VEGF tedavisinde endikasyonlu 3 ajan (aflibercept, ranibizumab, pegaptanib) tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Bu tedavilerin uygulanabilmesi 3. basamak hastanelerin denetimine verilmiştir. Üçüncü basamak tedavi kurumları olan eğitim araştırma hastaneleri ve üniversite kliniklerinde hastaların detaylı son laboratuvar ve muayene bulgularının yer aldığı 3 uzman imzalı ilaç raporları ile anti-VEGF terapiler başlanabilmektedir. Raporların kısa dönemli, 3 uzman imzalı ve üçüncü basamak tedavi kurumlarında verilmesi gerçeğine rağmen hastalar ilaç başına katkı payı ödemek durumundadır. Bu finansal yük zaman zaman hastaların tedavilerini aksatmasına sebebiyet verebilmektedir. Bu durumda hastaların mağdur olmaması adına intravitreal bevacizu-

mab ile tedaviye devam kararı almak durumunda olan hekimleri endikasyon dışı ilaç kullanımının riskleri beklemektedir. Zira endikasyonlu 3 ajanın bulunduğu yaş tip YBMD hastalığında hekimin endikasyon dışı bevacizumab kullanabilmesi için tıbbi bir gerekçe sunması ve bunu raporlaması beklenmektedir. İşin bir diğer boyutu da kronik ve progresif bir hastalık olan YBMD tedavisinin çoğunlukla ömür boyu sürmesinden dolayı tedavinin sağlık sistemine kümülatif maddi yüküdür. Bevacizumabın diğer anti-VEGF ajanlara oranla ekonomik anlamda çok daha uygun olduğu açıktır, ancak uygulayıcı durumunda olan hekimlerin bu toplumsal fayda adına tüm sorumluluğu tek başlarına almaları beklenmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FLr, Friedman DS, Klein R, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Age-Related Eye Disease Study Research Group Potential public health impact of age-related eye disease study results: AREDS report no. 11. Arch Ophthalmol 2003;121:1621-1624
2. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J et al. The burden of age-related macular degeneration:a value based analysis. Curr Opin Ophthalmol 2006;17:257-266
3. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1984;102:1640-2.
4. Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. Arch Ophthalmol 2001;119:198-207
5. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic factors in age-related maculopathy. Br J Ophthalmol 1997;81:154-162.
6. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2004; 30;351(27):2805-16.
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
8. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group.. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006 Oct 5;355(14):1432-44.
9. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzsch G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012 Dec;119(12):2537-48
10. Hurlwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-42.
11. Seo MS, Kwak N, Ozaki H, Yamada H, Okamoto N, Yamada E, Fabbro D, Hofmann F, Wood JM, Campochiaro PA. Dramatic inhibition of retinal and choroidal neovascularization by oral administration of a kinase inhibitor. Am J Pathol. 1999 Jun;154(6):1743-53.
12. Saishin Y, Saishin Y, Takahashi K, Lima e Silva R, Hylton D, Rudge JS, Wiegand SJ, Campochiaro PA. VEGF-TRAP(R1R2) suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier. J Cell Physiol. 2003 May;195(2):241-8
13. Tolentino MJ, Husain D, Theodosiadis P, Gragoudas ES, Connolly E, Kahn J, Cleland J, Adamis AP, Cuthbertson A, Miller JW. Angiography of fluoresceinated anti-vascular endothelial growth factor antibody and dextrans in experimental choroidal neovascularization. Arch Ophthalmol. 2000 Jan;118(1):78-84.
14. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve week results of an uncontrolled open-label clinical study.

Ophthalmology. 2005;112:1035-1047

15. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):2002.e1-12

16. Shah MA, Ilson D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2574-2576

17. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, D'Amore PA, Miller JW. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularisation in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:66-71

18. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005; 36:331-335

19. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, Gonzalez S, Feuer WJ, Lin RC, Lalwani GA, Nguyen JK, Kumar G. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26:495-511

20. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Kianci JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26:383-390

21. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26:994-998

22. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:363-372

23. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saad A, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol* 2008;145:249-56.

24. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saad A, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:59-65.

25. Abraham-Marín ML, Cortes-Luna CF, Alvares-Rivera G, Hernández-Rojas M, Quiroz-Mercado H, Morales-Cantón V. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:651-655

26. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularisation caused by AMD (IBeVe Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47: 4569-78

27. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143: 510-2

28. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, Emerson GG, Schlesinger TK, Nolte SK, Klein ML. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27: 439-44

29. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:2459.

30. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack AF, Peters S, Ziemssen F, Niggemann B, Julien S, Bartz-Schmidt KU, Schraermeyer U; Tübingen Bevacizumab Study Group. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2007;48:2814-2823

31. Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1244-6.

32. CATT Research Group Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908

33. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC, IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1399-411.

34. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC; IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Oct 12;382(9900):1258-67

35. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, Schönherr U, Haas A, Ansari-Shahrezaei S, Binder S; MANTA Research Group. 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 Mar;97(3):266-71

36. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Fajssse M, Behar-Cohen E, Decullier E, Huot L, Aulagner G; GEFAL Study Group. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2300-9

37. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):146-52.

38. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group., Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL 3rd, Fine SL. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016 Aug;123(8):1751-61.

39. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, Acón D, Berrocal MH, Diaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R, Serrano MA, Alezzandrini AA, Rojas S, Maia M, Lujan S; Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) INTRAVITREAL BEVACIZUMAB FOR CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: 5-Year Results of The Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Retina*. 2016 May;36(5):859-67.

40. Liu L, Ammar DA, Ross L, Mandava N, Kahook M, Carpenter J. silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects on long-term storage and product mishandling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(2): 1023-1034

41. Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ, Ammar DA, Maycotte MA, Mandava N. Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009; 40: 293-295

42. Mathalone N, Arodi-Golan A, Sar S, Wolfson Y, Shalem M, Lavi I, Geyer O. Sustained elevation in intraocular pressure after intravitreal injections of bevacizumab in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250: 1435-1440

43. Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections.

44. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2011;95: 1111-1114

45. Hoang QV, Jung JJ, Mrejen S, Freund KB. Influence of axial length and postinjection reflux on sustained intraocular pressure elevation as a result of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2014 Mar;34(3):519-24

46. Pang CE, Mrejen S, Hoang QV, Sorenson JA, Freund KB. ASSOCIATION BETWEEN NEEDLE SIZE, POSTINJECTION REFLUX, AND INTRAOCULAR PRESSURE SPIKES AFTER INTRAVITREAL INJECTIONS. *Retina*. 2015 Jul;35(7):1401-6

47. Şehnaz Özçalışkan, Pelin Yılmazbaş, Faruk Öztürk, Özlem Beyazyıldız. İntravitreal Bevacizumab Uygulamasının Erken Dönem Göz İçi Basıncına Etkisi. *Türk J Ophthalmol* 2014; 44: 361-364

48. Biagi C, Conti V, Montanaro N, Melis M, Buccellato E, Donati M, et al. Comparative safety profiles of intravitreal bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib: the analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* (2014) 70:1505-1512

49. Ozdemir H, Karacorlu M, Senturk F, Karacorlu SA, Uysal O. Microperimetric changes after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2012 Feb;90(1):71-5

50. Toklu Y, Cakmak HB, Raza S, Anayol A, Asik E, Simşek S. Short-term effects of intravitreal bevacizumab (Avastin®) on retrobulbar hemodynamics in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2011 Feb;89(1):e41-5

51. Sobacı G, Güngör R, Ozge G. Effects of multiple intravitreal anti-VEGF injections on retinal nerve fiber layer and intraocular pressure: a comparative clinical study. *Int J Ophthalmol*. 2013 Apr 18;6(2):211-5.

52. Alkin Z, Ozkaya A, Osmanbasoglu OA, Agca A, Karakucuk Y, Yazici AT, Demirok A. The role of epiretinal membrane on treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal bevacizumab. *ScientificWorldJournal*. 2013 Dec 24;2013:958724.

53. Sengul A, Rasier R, Ciftci C, Artunay O, Kockar A, Bahcecioglu H, Yuzbasioglu E. Short-term effects of intravitreal ranibizumab and bevacizumab administration on 24-h ambulatory blood pressure monitoring recordings in normotensive patients with age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*.

2017 May;31(5):677-683.

54. Küçükerdönmez C, Gelisken F, Yueruek E, Bartz-Schmidt KU, Leitritz MA. Switching intravitreal anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2015 Jan-Feb;25(1):51-6

55. Sizmaz S, Kucukerdonmez C, Kal A, Pinarci EY, Canan H, Yilmaz G. Retinal and choroidal thickness changes after single anti-VEGF injection in neovascular age-related macular degeneration: ranibizumab vs bevacizumab. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Nov-Dec;24(6):904-10.



Op. Dr. Burak ERDEN

1976 yılında İstanbul'da doğdum. Sankt George Avusturya Lisesi'nin(95) ardından 2001 yılında İst.Ü. İst. Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2007 yılında Beyoğlu Göz EAH'de ihtisasımı tamamladıktan sonra 2007-8 yılları arasında Derince Asker H'de askerlik görevimi yaptım. Mecburi hizmet görevimi 2008-10 yılları arasında Kars Devlet H'de yaptıktan sonra S.B.inca 2010 yılında düzenlenen sınavla Okmeydanı EAH Göz Kliniğine Başasistan olarak atandım. 2015 yılında DISSO diplomasını aldım. Halen aynı klinikte retina departmanında görev yapmaktayım. Evli ve iki kız babasıyım.