

DERLEME REVIEW

Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Anti-VEGF'e Yanıtsızlık, Tedaviye Direnç ve İlaç Değişimleri

Non-Response to Anti-VEGF in Patients with Wet-Form (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration, Treatment Resistance and Switch of Anti-VEGF Agents

Şengül ÖZDEK *, Emine Esra KARACA**

* Profesör Doktor, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Uzman Doktor, SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.06.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 14.06.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şengül ÖZDEK / Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD, Beşevler / Ankara

Tel./Phone: +90 312 202 6315 E-posta/E-mail: sengulozdek@gmail.com

ÖZET

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) görme kaybına yol açan kronik ve dejeneratif bir hastalıktır. Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (Anti-VEGF) ilaçlar yaş tip YBMD'li olgularda tedavinin temel taşı oluşturursa da her hastada tedaviye benzer cevap alınamamaktadır. Cevapsız olgularda nedene yönelik tedavi yaklaşımının düzenlenmesi gerekmektedir. Tedaviye cevap kavramı konusunda fikir birliği bulunmasa da ilaç etkinliğinin zayıf olduğu olgularda alternatif anti-VEGF kullanımı oldukça yaygındır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, Anti-VEGF tedaviye yanıtsızlık, Anti-VEGF tedaviye direnç.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic and degenerative disease that causes vision loss. Although anti-vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) drugs are the mainstay of treatment in cases of age-related AMD, there is no similar response to treatment in each patient. In the case of non-response, the treatment approach for the cause must be regulated. Although there is no consensus on the concept of response to treatment, the use of alternative anti-VEGF in cases where drug efficacy is weak is quite common.

Key Words: Age related macular degeneration, non-response to anti-VEGF treatment, resistance to anti-VEGF treatment.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) kronik dejeneratif bir süreç olup, gelişmiş ülkelerde 60 yaş üstü bireylerde kalıcı görme kaybına yol açan önemli bir hastalıktır.^[1] YBMD'nin yaş tipi (neovasküler-eksudatif) ise bu hastaların yaklaşık %10'unu oluşturmakta ve ciddi görme kayıplarıyla sonuçlanmaktadır.^[2] Neovasküler YBMD'nin (n-YBMD) patofizyolojik mekanizmalarında vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) rolünün anlaşılması ile tedavide intravitreal olarak uygulanan anti-VEGF ilaçlar kullanılmaya başlanmış ve hastalardaki ciddi görme kayıpları büyük oranda azalmıştır.^[3,4] Anti-VEGF'in n-YBMD'deki etkisi oldukça yüz güldürücü olsa da, tüm hastalarda tedaviye benzer cevaplar alınamamaktadır. Hala tedaviye cevap kavramının nelerle ilişkili olduğuna, oküler ve genetik özelliklerin veya taşıfılaksi gibi biyo-terapötik etkileşimlerin herhangi bir rolü olup olmadığına dair fikir birliği yoktur.

Doğal Seyir:

Aslında bu hastalığı daha iyi anlayabilmek için doğal gidiş çalışmalarına bakmak gerekir. MARINA ve PIER çalışmaları

rının kontrol gruplarına bakıldığında, hastalığın oldukça heterojen olduğu, o nedenle tedavisiz takiplerde doğal hastalık progresyonu yavaş (5 harf kaybı/yıl), orta (12,6 harf kaybı/yıl), ve hızlı (19 harf kaybı/yıl) olan gruplar olduğu, ortalamada ise yılda GK de 12,6 harf kayıp olduğu görülmektedir.^[5] Bu nedenle birçok çalışmada 15 harften daha az kayıp olumlu bir tedavi cevabı olarak değerlendirilmektedir. Hastalar arası standard sapma ise 20 harf/yıldır. Bu çalışmalarda sadece belirlenmiş kriterlere uyan hastaların dahil edilmesine rağmen bu kadar farklı sonuçlar alındığını da hatırlarsak hastalığın ne kadar heterojen olduğu daha iyi anlaşılacaktır.

Günümüzde, klinik olarak kullanılabilir üç anti-VEGF ajan mevcuttur; ranibizumab (Lucentis, Genentech, South San Francisco, CA), bevacizumab (Avastin-Altuzan, Genentech) ve aflibercept (Eylea, Regeneron, Tarrytown, NY, ABD). Bu ilaçların her biri geniş çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmalarda denenmiş ve tedavide oldukça başarılı oldukları gösterilmiştir.^[6-8] Bugüne kadar, anti-VEGF ajanlar arasında tedavi açısından belirgin bir fark gösterilmemiştir. Ancak, bir ajana cevap vermeyen hastaya alternatif anti-VEGF kullanımı

oldukça yaygındır. Yeni ajanla tedaviye yanıt veren olguların izlenmesi, hastalarda tedaviye yanıtta farklılıklar olabileceğini göstermektedir.^[1]

Anti-VEGF tedavide istenmeyen sonuç görmede azalma olmakla birlikte her görmede azalmanın cevapsızlık olarak nitelendirilmesi doğru değildir. Bevacizumab ve ranibizumabın karşılaştırıldığı CATT çalışmasının 5 yıllık sonuçlarına bakıldığında ilk 2 yılda sağlanan görme keskinliğindeki artışın 5.yılın sonunda korunamadığı (2.yıla göre ortalama 11 harf kaybı) saptanmıştır. Optik koherens tomografide (OCT) ise santral retinal kalınlıktaki azalmanın 2.yılda olduğu gibi 5.yılda da korunduğu izlenmiştir. Bu da anatomik iyilik halinin fonksiyonel iyilik haliyle paralel olmadığını göstermektedir. CATT çalışmasının 5.yılında 515 gözün 213'ünde (%41) coğrafi atrofi görülmüştür. OCT'de sıvı kaybolmasına rağmen meydana gelen atrofi görmenin azalmasına neden olmaktadır. Yani lezyon aktif değilken görme keskinliğinde azalma olabilir. n-YBMD'deki retina pigment epitel (RPE) atrofisi; anti-VEGF tedavi ile neovaskülarizasyondaki gerilemeye bağlı dış retinal katmanlarda iskemi veya VEGF'in nöroptoreksiyon etkisinin antagonizasyonu gibi mekanizmalarla ortaya çıkmış olabilir. RPE atrofisi dışında lezyondaki fibrozis de görme keskinliğinde azalmaya neden olabilir. Yani n-YBMD'de lezyon aktifken görme keskinliğinde azalma olabileceği gibi aktif değilken de (RPE atrofisi, skar ve fibroze bağlı) görmede azalma olabilir.

Anti-VEGF Tedaviye Cevap ve Cevapsızlık:

Hastaların ve klinisyenlerin anti-VEGF tedaviden bekledikleri başarı oldukça farklıdır. Hastaların beklentileri diğer gözün durumu, tedavinin süresi ve fazla sayıda girişimsel işlemden etkilenebilmektedir.^[9,10] Ayrıca n-YBMD'de tedaviye hangi durumlarda devam etmek, hangi durumlarda sonlandırmak veya başka bir tedavi yöntemine geçmek konuları da ortaya çıkan diğer sorunlardır. Bu bağlamda bir grup retina uzmanı, kanıta dayalı yayınlar ışığında, tedaviye cevabı değerlendirmede ortak bir karara varmak ve anti-VEGF tedaviye suboptimal yanıt veren hastalara önerilerin de yer aldığı bir kılavuz oluşturmak üzere bir araya gelmiştir.^[3] Bu grubun üyeleri Royal College of Ophthalmologists (RCOphth)'in ranibizumaba geliştirdiği kılavuzu yayınlayan grup ile benzerlik göstermektedir.^[11] Amoaku ve arkadaşları ilk üç doz uygulanması sonrası (erken dönem) anti-VEGF cevaplarını dört ana başlıkta gruplandırmışlardır;

a) İyi cevap (veya çok iyi cevap); tedavi uygulanan gözün başlangıç düzeyine göre >5 ETDRS harfi kazanması ve OCT'de sıvı olmaması. Bazı klinisyenler ≥ 15 harf kazanımını çok iyi cevap olarak nitelendirmektedir.

b) Kısmi cevap; tedavi uygulanan gözün başlangıç düzeyine göre 1-5 harf kazanması ve OCT'de başlangıç düzeyine göre santral retinal kalınlıkta (SRK) %25-75 oranında azalma, sıvının tamamen kaybolmaması

c) Zayıf cevap; başlangıç düzeyine göre 0-4 harf kazanımı ve OCT'de başlangıç düzeyine göre SRK'da ancak % 0-25 azalma olması, sıvının devam etmesi

d) Cevapsız; başlangıç düzeyine göre 5 harften fazla kayıp ve OCT'de herhangi bir değişiklik görülmemesi/ SRK, sıvı ve/veya pigment epitel dekolmanı (PED) düzeyinde artış olması.

Bu sınıflandırma her ne kadar pratik görünse de cevap ve cevapsız kavramını nitelendirmede sadece OCT ve görme düzeyi ile değerlendirmek mümkün değildir. Zira taşıfilaksi/tolerans,

Hemoraji	Yok	0
	Azalmış	1
	Aynı (başlangıç)	2
	Artmış	3
OCT Subretinal sıvı / retinal kalınlaşma / PED	Yok	0
	Azalmış	1
	Aynı (başlangıç)	2
	Artmış	3
FFA	Boyanma yok/pencere defekti	0
	Skar boyanması/PED	1
	Geç sızıntı	2
Lezyon boyutu (FA'da lezyon alanı)	Azalmış	0
	Aynı (başlangıç)	1
	Artmış	2
Görme (objektif)	Artmış	0
	Aynı (başlangıç)	1
	Azalmış	2
(Subjektif)	Artmış	0
	Aynı (başlangıç)	1
	Azalmış	2

Resim 1. Klinik aktivite skoru

RPE yırtıkları, vitreomakular ara yüzey hastalıkları ve hemorajik cevap gibi konulara bu çalışmada yer verilmemiştir. Ayrıca erken ve geç dönem cevap kavramları da sınıflandırmada esas alınması gereken başlıklardır. Anti-VEGF cevabı değerlendirirken görme düzeyi, OCT'de sıvı, lezyon boyutu ve hemoraji varlığının yer aldığı klinik aktivite skoru göz önünde bulundurulmalıdır (Resim 1). Klinik aktivite skorundaki artış cevapsızlığı tarif etmede pratik bir yöntemdir.

Bizim retina pratiğimizde yaptığımız aylık düzenli takip ve tedavileri yapılmış hastalarda erken dönem anti-VEGF cevapları şu ana başlıklarda gruplandırılabilir:

a) Çok iyi cevap; ilk 3 doz ile OCT'de sıvının tamamen kaybolması ve görme keskinliğinde 5 harften fazla artış.

b) Suboptimal cevap; ilk 3 doz ile OCT'de sıvının azalması ve görme keskinliğinde 5 harfe kadar artış.

c) Stabilizasyon; ilk 3 doz ile OCT'de sıvının ve görme keskinliğinin aynı düzeyde (5 harften az fark) kalması.

d) Hemorajik cevap; ilk dozlarda giderek artan hemorajiler.

e) Komplikasyonlar; RPE yırtıkları, atrofi.

f) Cevapsızlık; ilk 3 doz ile OCT'de sıvı artışı/ görme keskinliğinde azalma/ yeni küçük hemoraji gelişmesidir.

Uzun dönemde ise şu kavramlar dikkat çekmektedir:

a) Çok iyi cevap verenler; İlk yükleme dozunu takiben yıllarca tedaviye gerek duyulmayan çok küçük bir azınlık.

b) Yavaş cevap verenler; Bunlar başlangıçta suboptimal cevap veya stabilizasyon olarak nitelendirilen vakalardır ve ilk 3 aydan sonra bir yıla kadar OCT'de sıvıda azalma ve görme keskinliğinde üç sıra veya üstü artış olan vakalardır.^[12]

c) Sık tedavi gerektirenler; aylık tedaviye rağmen persistan sıvısı olanlar veya tedaviye iyi cevap verip sık reaktif olan vakalardan oluşmaktadır. Bunlar genellikle retinal anjiyomatöz proliferasyonlar (RAP), polipoidal koroidal vaskülopati (PCV) veya geniş gizli membranlardır.

d) Taşıfilaksi/ Tolerans; başlangıçta iyi yanıt veren gözlerde zamanla bu yanıtta giderek azalma görülmesi durumudur.

İlk 3 doz sonrası suboptimal veya stabilizasyon cevabı olgularda anti-VEGF ajan değişikliğine gitmek her zaman doğru bir yaklaşım değildir. Zira bu olgular yavaş cevap veren grupta yer alıyor olabilir. MARINA, ANCHOR, HARBOR ve CATT çalışmalarında aylık veya PRN ranibizumab enjeksiyonu ile ol-

guların %8-16'sında ilk 3 aydan sonra ancak 1 yılın sonunda görme düzeyinde ≥ 15 harf artış sağlanmıştır.^[12] Bu nedenle tedaviye cevabın en az 6 ay düzenli anti-VEGF tedavisinden sonra değerlendirilmesini öneren araştırmacılar bulunmaktadır.^[13,14] Stabilizasyonun dahi doğal gidişten (görme kaybı) daha iyi olması nedeniyle bir tür tedavi cevabı olarak nitelendirilebileceği unutulmamalıdır.

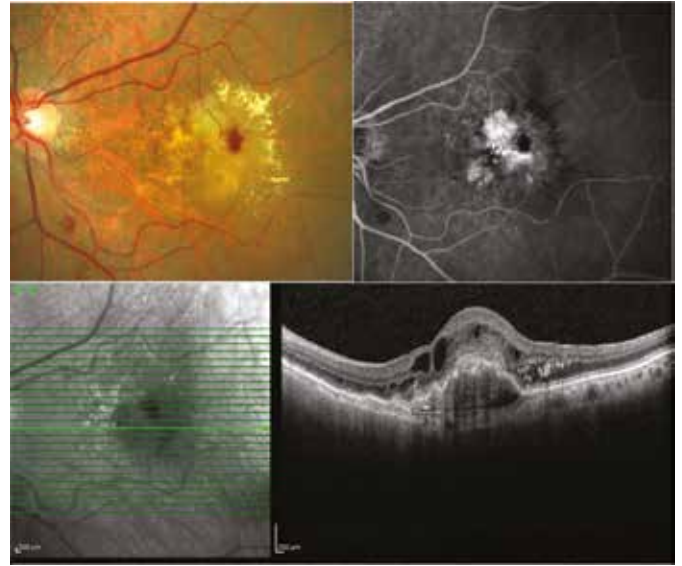
Ayırıcı Tanıda Zorluklar

n-YBMD'de anti-VEGF ajanlarla görme keskinliğinde artış yaşanan hasta oranı %28-43 arasında değişmekle birlikte hastaların %50'sinden fazlasında görme keskinliği artışı sağlanamamaktadır.^[15] PRONTO tedavi şemasıyla anti-VEGF tedavi cevabı zayıf olan 52 gözün değerlendirildiği bir çalışmada 24 göze (%46.2) yanlış teşhis konulduğu saptanmıştır.^[16] Yine bu çalışmada olguların %22'sinde taşıfilaksi-toleransın, %11,6'sında RPE yırtığı ve fibrozis gibi komplikasyonların ve ancak %26,9'unda gerçek cevapsızlığın anti-VEGF direncine neden olduğu gösterilmiştir. Yanlış teşhis konulanların da %79,2'sinin polipoidal koroidal vaskülopati (PCV), %16,7'sinin retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP), %4'ünün erişkin tip vitelliform maküler distrofi hastaları olduğu gösterilmiştir. Bunların dışında santral seröz koryoretinopati (SSKR) ve pakikoroid spektrumlu hastalarda da yanlış tanı konulabilmektedir. Karışıklığa neden olan bu hastalıkların ortak özelliği makulada drusenin bulunmayışıdır.

PCV, n-YBMD'nin bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Eksudatif YBMD'li beyaz ırkın %8-13'ünde, Asya ırkının %24-50'sinde PCV bulunmaktadır.^[17] PCV'de drusen bulunmaz, peripapiller yerleşim gösteren turuncu renkli subretinal polipler ve dallanan dilate damarlar ile karakterizedir. Sıklıkla RPE altı kanamalar bulunmaktadır. Kesin tanı ICG ile konulmaktadır ve ICG'de iç koroidal damarlardan kaynaklanan vasküler anevrizmal dilatasyonlar şeklinde görülen polipoidal oluşumlar ile dallanan vasküler ağ hiperfloresan olarak görülmektedir. Tek başına intravitreal anti-VEGF ilaçların n-Y-

BMD tedavisinde etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmekle birlikte PCV tedavisindeki etkisi sınırlıdır ve iyi cevap alınan olgularda dahi çok sık tedavi gereksinimi söz konusudur.^[18,19] Yapılan çalışmalarda anti-VEGF tedavi sonrası OCT ile belirlenen retinal kalınlıkta azalma ve fonksiyonel başarı gösterilmiş ancak polipoidal lezyonlarda gerilemenin fotodinamik tedavi (FDT) ile daha yüksek oranda sağlanabileceği bildirilmiştir (Resim 2).^[19,20]

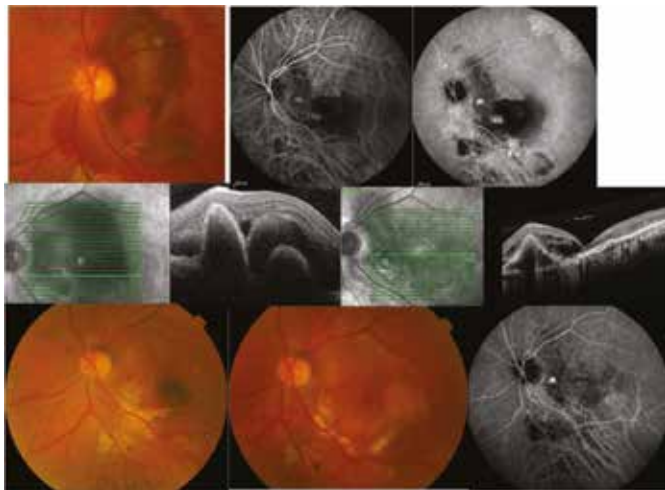
RAP ilk kez 2001 yılında Yanuzzi tarafından tanımlanan YBMD'nin bir alt tipidir.^[21] Retinal kapiller proliferasyon ile karakterize olan hastalık üç evrede incelenebilir. 1.evre: intraretinal vaskülarizasyon, 2.evre: subretinal neovaskülarizasyon, 3.evre: koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ile tanımlanmıştır.^[22] Klinik olarak, PED ve retiküler pseudodrusen ile karakterizedir. Floresein anjiyografide (FA) intraretinal ve subretinal damarların seröz pigment epitel dekolmanı ile ilişkisi adeta bir gizli tip YBMD'yi andırır (Resim 3).



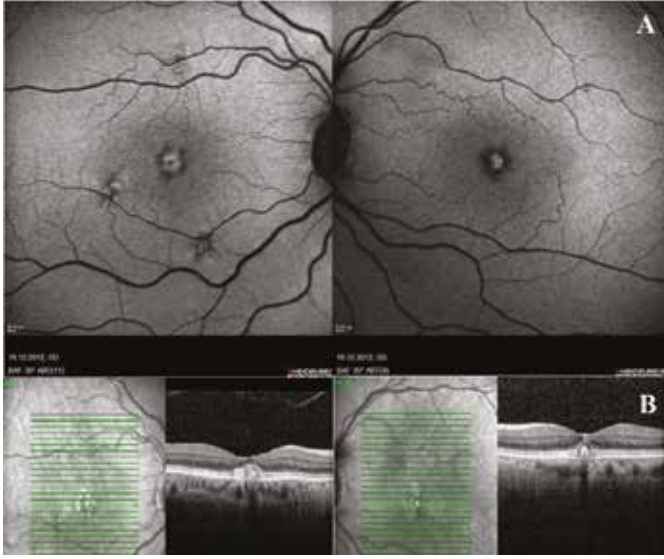
Resim 3. Merkezde retinal hemoraji ve etrafında eksudaların olduğu, pigment epitel dekolmanının da eşlik ettiği retinal anjiyomatöz proliferasyonu olan bir olgu

FA'da anjiyomatöz proliferasyonu çevreleyen dilate retina damarlar, pre-, intra- ve subretinal hemorajiler ve eksudalar RAP'ı düşündürmektedir. Ayrıca indosiyenin yeşili (ICG) anjiyografide fokal hiperfloresans (sıcak nokta) varlığı RAP'ı tanımlamada yardımcı olmaktadır. Ancak ICG, RAP'ı tanımlamada faydalı olsa da lezyonun gelişimini ve yeni damarların yerinin kesin olarak belirlenmesi oldukça güçtür. RAP'ın neden olduğu n-YBMD'ye tip 3 KNV de denilmektedir. RAP'ın prognozu tipik YBMD'ye göre daha kötü olmaya meyillidir. Daha sık tedavi gerektirir, coğrafik atrofi ve RPE yırtıkları daha sık görülür.^[23,24] Tedaviye daha dirençli olan bu grupta anti-VEGF ajanlar ilk tercih edilen tedavi yöntemi olmakla birlikte FDT kombinasyonları da gerekebilmektedir.

Vitelliform lezyonlar ya da patern distrofi (Erişkin başlangıçlı vitelliform maküler distrofi- AOVMD) n-YBMD ile karıştırılan bir diğer gruptur. Bu hastalarda n-YBMD'den farklı olarak görme düzeyi iyi olup, minimal metamorfopsi dışında bir şikâyet yoktur. Genellikle gözlük muayenesi için gidildiğinde tesadüfen fark edilir, intraretinal veya subretinal sıvı bulunmaz. OCT'de subfoveal vitelliform birikimler bulunur, fundus otof-



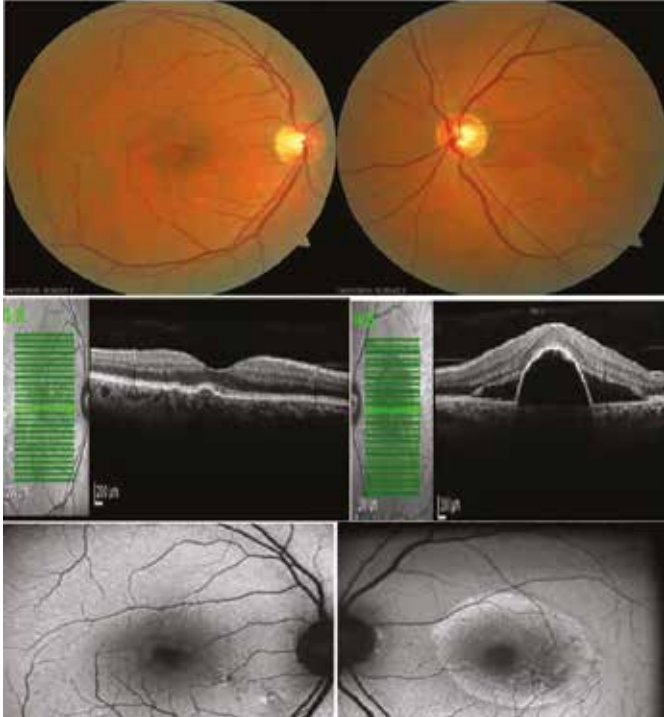
Resim 2. Polipoidal koroidal vaskülopatili bir olgunun renkli ilk başvuru da peripapiller subretinal ve RPE altı kanamaları, papilla alt nazalindeki büyük turuncu renkli tipik polipinin görüldüğü fundus fotoğrafı (a) ve FFA'da pek anlaşılmayan poliplerin indosiyenin anjiyografisindeki tipik görüntüsü (b). İlk başvuruda büyük polipten geçen OCT kesitindeki dik PED görünümülü polip (c) ve tedavi sonrası 3 yıllık takipteki sebat eden görünümü (d), başvurudan sonraki 1. Yıl (e) ve 3. Yıl (f) fundus görüntümü ve son kontroldeki ICG de küçülmüş olarak kalan tek polip görünümü (g).



Resim 4. Erişkin başlangıçlı vitelliform maküler distrofisi olan ve her iki gözde görme keskinliği 0,9 olan olgunun A) Foveada bilateral hiperotofloresans görüntüsü. B) Foveanın altında birikimin olduğu bilateral OCT görüntüsü

loresans (FOF) görüntülemeye tipik hiperotofloresans görüntü mevcuttur (Resim 4). Çok nadiren KNV gelişebilir. Özellikle bu vitelliform materyalin erimiş olduğu gözlerde oluşan sıvı görüntüsü bu hastaların n-YBMD tanısı almalarına ve gereksiz yere anti-VEGF uygulanmasına yol açabildiği gibi, bu sıvı görünümünün tedavi ile değişmemesi de bu hastaların tedaviye dirençli nYBMD olarak tanımlanmalarına neden olabilmektedir.

Kronik SSKR de ayırıcı tanıda oldukça önemlidir. Genç erkek hastalarda sık görülmesine rağmen ileri yaşta görüldüğü



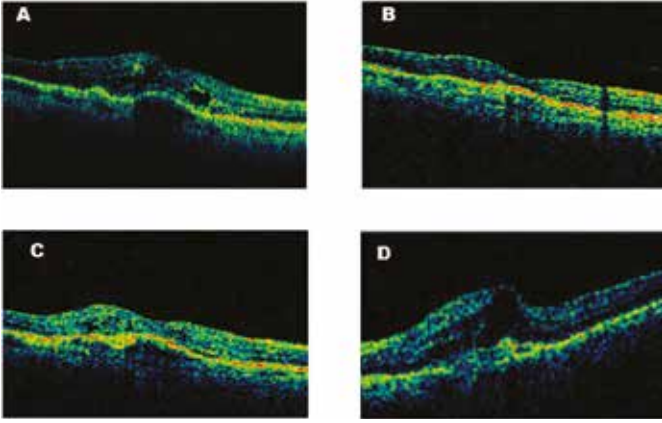
Resim 5. 62 yaşında, yalnız n-YBMD tanısı ile 3 doz anti-VEGF enjeksiyonu uygulanmış olan kronik SSKR'li olgu. Sol gözde pigment epitel dekolmanı ve subretinal sıvı ile birlikte fotoreseptörlerin dış segmentlerinden atılan floroforların verdiği hiperotofloresans görüntü dikkat çekmekte

zaman n-YBMD ile karışabilmektedir. FA'da genellikle bilateral multiodaklı sızıntılar, OCT'de fırçamsı kenar ile karakterize subfoveal sıvı ve PED, ICG'de koroidal hiperpermeabilite, EDI (Enhanced Depth Imaging)-OCT'de ise kalın koroid ile karakterizedir. FOF görüntüsü ise oldukça tipik olup subretinal biriken floroforlara bağlı hiperotofloresans görülmektedir. Tedavisinde FDT oldukça etkindir. (Resim 5) Bu hastalar da sıklıkla anti-VEGF uygulanıp tedaviye cevapsız olarak değerlendirilmektedir. Bunlardan pakikoroid neovaskülopati dediğimiz gruba giren ve sıklıkla ancak OCT anjiyografi (OCTA) ile gösterilebilen patolojik damar yapıları olan durumlarda anti-VEGF tedavi gündeme gelebilir.

Taşiflaksi-Tolerans

Anti-VEGF tedaviye direnç olarak yorumlanan durumlardan bir de taşiflaksi tolerans gelişimidir. Biyolojik ajanların uzun süreli kullanımı sırasında etkinlikte progresif azalma olarak tanımlanmaktadır. Tedavi başlangıcında iyi cevap alınan vakalarda zamanla anti-VEGF tedavi cevabında azalmalar görülebilmektedir. Bu durum tolerans ya da taşifilaksi ile açıklanabilir. İntravitreal anti-VEGF tedavide taşifilaksi kavramı ilk kez Keane ve ark.^[25] tarafından tanımlanmıştır. Teorik olarak taşifilaksi/tolerans gelişiminde pek çok faktör rol oynamaktadır. Uzun dönem anti-VEGF kullanımında reseptörlerin desensitizasyonuna bağlı ilaç etkinliğinde azalma,^[26] farmakokinetik tolerans olarak da bilinen nötralizan antikör gelişimi,^[27] VEGF ekspresyonunun artması (farmakodinamik tolerans), VEGF azalmasını kompanse eden fibroblast büyüme faktörü (FGF) veya Plasental büyüme faktörü (PlGF) gibi anjiyojenik faktörlerin düzeyinde artış^[28] ve ilerleyen dönemde KNV matürasyonuna bağlı anti-VEGF'e hassasiyette azalma^[28,29] ve fibrozis ile oluşan rezorbsiyon bariyeri bu faktörlerden bazılarıdır. Ne kadar sürede ve ne oranda taşiflaksi –tolerans geliştiği konusu tartışmalıdır. Forooghian ve ark.^[30] 100 haftada ortalama 8 enjeksiyon sonrası hastaların %10'unda taşifilaksi saptamıştır. Eghoj ve ark.^[31] ise %2 düzeyinde taşifilaksi saptamıştır. Gasperini ve ark.^[32] taşiflaksi gelişen 26 gözün bazılarında 2-3 uygulama sonrası (erken), bazılarında 10-11 enjeksiyon sonrası (geç) etkinlikte azalma geliştiğini saptamıştır. Bu gözlerin %81'inde diğer bir anti-VEGF ajana geçişte olumlu yanıtlar aldığını göstermişlerdir. Binder'ın yazdığı bir editoryalde erken dönemde gelişen yanıtta azalmanın taşiflaksi, geç dönemde gelişen azalmanın ise tolerans olarak nitelendirilmesinin uygun olacağı belirtilmiştir. Bizim kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada da, benzer bir yorumla,^[33] n-YBMD'nin ranibizumabla tedavisi sırasında cevapta azalma gelişimi 6 enjeksiyonun altında ise taşifilaksi, 6 veya daha fazla enjeksiyondan sonra ise tolerans olarak kabul edilmiştir. Toplam 206 gözün en az 36 aylık takibinde 16'sında (%7,7) tedaviye cevapta azalma izlenmiştir. 16 gözün 12'si taşifilaksi (%5,8), 4'ü (%1,9) tolerans olarak değerlendirilmiştir. Taşifilaksi gelişene kadar medyan enjeksiyon sayısı 4 (2-5), tolerans gelişene kadar enjeksiyon sayısı 11 (7-21) olarak saptanmıştır. Resim 6, ilk üç enjeksiyona çok iyi cevap veren, 4. enjeksiyondan iki ay sonra intraretinal sıvı oluşumu başlayan bir olguyu göstermektedir.

Yapılan taşifilaksi çalışmalarında tedaviye ara vermek veya başka anti-VEGF ajana geçmek,^[34] tolerans çalışmalarında ise dozu arttırmak, tedavi aralıklarını azaltmak, steroid eklemek^[35] veya başka bir anti-VEGF ajana geçmek/diğer yolların blokajı^[36] gibi çözüm önerilerinde bulunulmuştur. Bevacizumabla



Resim 6. Taşiflaksi olgusu. A) Enjeksiyon öncesi görme keskinliği 0,3 olan bir n-YBMD olgusunun OCT görüntüsü, B) 3 ranibizumab enjeksiyonu sonrası OCT'de intraretinal sıvının tamamen kaybolduğu görülmekte, bu esnada görme düzeyi 0,5, C) 2 ay sonra görme keskinliği 0,3 düzeyinde ve OCT'de tekrar sıvı oluşumu mevcut, D) 3 ranibizumab enjeksiyonuna rağmen intraretinal sıvıda artış izlenmekte

yetersiz yanıt alınıp ranibizumaba geçilen çalışmaların çoğunda görme keskinliğinde belirgin artış veya santral retinal kalınlıkta (SRK) belirgin azalma olduğu gösterilememişken, [37-39] diğer bazı çalışmalar bunun tersine olumlu sonuçlar vermiştir. [40,41] Moisseiev ve ark.nın [42] yaptığı çalışmada başlangıçta bevacizumabla tedavi edilip sonra ranibizumaba geçilen 110 hasta retrospektif olarak incelenmiş, görme keskinliğinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış, ancak 3 doz ranibizumabla SRK'da anlamlı azalma saptanmıştır. Fakat SRK'daki bu azalma takiplerde devam etmemiştir. Ehlken ve ark.nın [34] 138 cevapsız olguda yaptığı çalışmada 114 gözde bevacizumabdan ranibizumaba, 24 gözde ranibizumabdan bevacizumaba geçilmiştir. Tedavi değişikliği ile anlamlı cevap veren olgulardaki prognostik faktörler incelenmiş, ancak yaş, makula kalınlığı, ilaç değişiminden önceki enjeksiyon sayısı ve görme düzeyi ile anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Anti-VEGF direncinin farmakolojik nedenleri tolerans, taşiflaksi ve lezyonun neovasküler değişiminden oluşmaktadır. İlaç toleransı spesifik bir ilaca reaksiyon ve tekrarlanan kullanımda fizyolojik konsantrasyonunda azalma ve buna bağlı ilaç etkinliğini sağlamak için yüksek doz ve tekrarlayan sıklıkta ilaç kullanımıyla sonuçlanan farmakolojik bir tanımdır. Ancak tedaviye geçici olarak ara verildiğinde etkinlik depolanmaz. 12-24 ay boyunca aylık enjeksiyon yapılan ranibizumabın 1-yıllık klinik etkinlik ve güvenilirliğine dayanarak faz 3 çalışmalarda (ANCHOR ve MARINA) ve faz 1-2 çalışmalarda (FOCUS) ranibizumaba olan immunreaktivite %1-6 olarak saptanmıştır. [30] Brown ve ark. [43] toleransı olan olgularda 2.0 mg ranibizumab uygulamışlar, anatomik cevapta ve en iyi görme keskinliğinde artış saptamışlardır. Stewart ve ark. [44] kısa bir süreliğine 2 hafta aralıklarla uygulanan bevacizumab, ranibizumab veya afliberceptin bağlanma kapasitesinde artışa neden olacağını bildirmişlerdir. Ancak 2 haftada bir yapılan uygulama hem ekonomik olarak yüksek maliyet gerektirir hem de hasta uyumunun zorlaşmasına neden olur.

Taşiflaksi ise medikal bir tanım olup ilaç etkinliğindeki ani düşüşü ifade eder. İlk dozlarda veya takip eden dozlarda oluşabilir. Doz artışı yapılarak taşiflaksinın üstesinden gelmek zordur. Ancak tedaviye bir süre ara vererek ve tedavi aralığını uzatarak bir çözüm üretilebilir. Taşiflaksi geliştiğinde klinis-

yenler tedaviye bir süre ara vermeli veya başka bir anti-VEGF ilaca geçmelidirler. Bu ilaç değişimlerinin büyük çoğunluğunu bevacizumabdan ranibizumaba, ranibizumabdan bevacizumaba ve bevacizumab/ranibizumabdan aflibercepte geçiş oluşturur. [45] Ranibizumab ve bevacizumabın etkinlik farkı, molekül büyüklüklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Ranibizumab daha küçük olduğundan intravitreal enjeksiyon sonrası retinaya diffüz olarak geçebilir. Afliberceptin etkinliği ise daha yüksek bağlanma kapasitesi ve bevacizumab /ranibizumabdan daha geniş spektrumundan kaynaklanabilir. Şimdiye kadar bevacizumab /ranibizumabdan aflibercepte geçişle ilgili pek çok çalışma yapılmış ancak çok az bir kısmında görme düzeyinde artış sağlanmıştır. [46,47]

Vasküler endotelial hücreler anjiyogeneze önemli rol oynarlar. Bu hücrelerde meydana gelen mutasyonlar da reseptörlerde yapısal değişikliklere neden olarak anti-anjiyojenik ajanlara olan duyarlılığın düşmesine neden olabilir. [48] Ayrıca kronik enflamasyon KNV kompleksinin damar duvarında kalıcı yapısal değişikliğe neden olabilir. Bu da anormal vasküler sızıntı ve persistan eksudasyona yol açarak anti-VEGF tedaviye yanıt vermemeye sonuçlanabilir. İnflamatuvar stimülasyon KNV'deki fibrozisin artmasına da yol açabilir. Bu nedenle anti-inflamatuvar ve anti-fibrotik ajanların kombine kullanımı kronik inflamatuvar değişimi geciktirebilir.

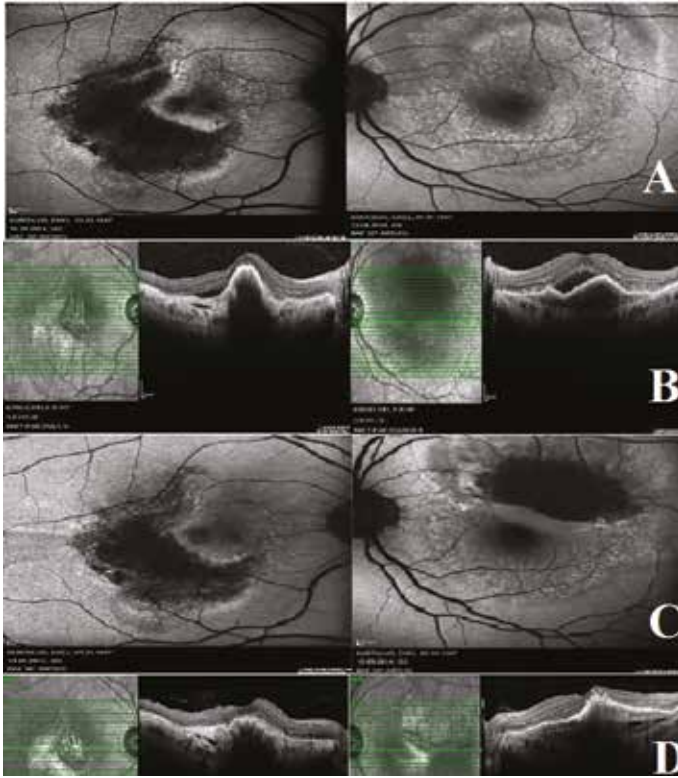
Komplikasyonlar

Anti-VEGF tedavisi sırasında gelişebilen RPE yırtığı, atrofi ve skar oluşumu gibi komplikasyonlar da istenmeyen bir tedavi cevabı olup bazen cevapsızlıkla karıştırılabilmektedir. [51-55] Bu komplikasyonlar n-YBMD'de görme kaybı nedenlerinin %11,6'sını oluşturmaktadır. Yine kliniğimizde yaptığımız anti-VEGF tedavi alan 226 n-YBMD hastasının incelendiği bir çalışmada 28 gözde (%12,3) RPE yırtığı saptanmış ve PED'li gözlerde RPE yırtığı gelişme oranı (%19,7) daha yüksek bulunmuştur. [56] RPE yırtığı gelişimi sonrası görme keskinliğindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PED yüksekliğinin 580 mikrondan yüksek olması ve PED süresinin 4.5 aydan kısa olması (taze olması) RPE yırtığı gelişiminde en önemli risk faktörleri olarak ortaya konmuştur. Chan ve ark. [52] ortalama PED boyutu ile, Chiang ve ark. [57] ise PED'in bazal çapı ve vertikal yüksekliği ile RPE yırtığı gelişimi arasında korelasyon bulmuşlardır.

RPE yırtığı cevapsızlık olarak nitelendirilmemelidir. RPE yırtıklarının oluşum mekanizmaları ile ilgili çeşitli teoriler öne sürülmüştür. KNV'nin taze olması yani immatür damarların varlığı, bu hastaların anti-VEGF'lere daha hassas olmasına ve bu hastalarda anti-VEGF cevabının daha dramatik gözlenmesine neden olabilmektedir. [56] Ayrıca anti-VEGF tedavi fibrovasküler kontraksiyona neden olarak VEGF ile sağlanan sıkı bariyerin yıkılmasına neden olmaktadır. [58] Yüksek hidrostatik koroid basıncı ve Bruch membranındaki geçirgenliğin azalması da RPE yırtığı oluşumuna neden olmaktadır. [59] RPE yırtığı geliştikten sonra anti-VEGF tedaviye devam edilip edilmemesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bizim tecrübemizde [56] RPE yırtığı geliştikten sonra ortalama 20 aylık takip sürecinde ortalama 4 anti-VEGF enjeksiyonu ile tedaviye devam ederek görme düzeyi korunabilmiştir. Burada görsel sonucu belirleyen en önemli faktör foveanın yırtığa dahil olup olmama durumudur. Eğer fovea çıplak kalmazsa sonuç genellikle iyidir. Fovea çıplak ise yapılacak anti-VEGF lerin görmeyi arttırıcı et-

kisi olamaz. Bu hastalarda RPE-koroid yama grefti gibi farklı alternatifler düşünülebilir. Benzer şekilde Coco ve ark.^[60] RPE yırtıklarında anti-VEGF tedavinin fonksiyonel cevaba katkısı olduğunu göstermişlerdir. Ancak Gutfleisch ve ark.^[61] RPE yırtığı bulunan 30 hastanın 22 aylık takiplerinde anti-VEGF tedavisi ile görme keskinliğinde progresif azalma saptamışlardır. Sarraf ve ark.^[62] RPE yırtıklarına lineer çapına göre sınıflandırarak anti-VEGF tedavinin prognozu ile ilgili önemli çıkarımlarda bulunmuştur.

Retina pigment epitel yırtıkları, yırtığın vektör yönüne ve fovea tutulumuna bağlı olarak bir ile dört arasında derecelendirilmiştir. Düşük dereceli yırtıklarda görme keskinliğinin daha iyi olduğunu ve anti-VEGF'e daha iyi yanıt alındığını göstermişlerdir. Unutulmamalıdır ki, RPE yırtığı cevapsızlıktan ziyade bir komplikasyondur ve bu komplikasyonu iyi yönetmek gerekmektedir. Fovea RPE'den yoksun kalmadıkça tedaviye devam etmek gerekmektedir. Hatta bazı vakalarda RPE yırtığı gelişmesi vakasının daha da sakinleşmesine ve uzun süre tekrar aktifleşmemesine dahi neden olabilmektedir (Resim 7).



Resim 7. A) Sağ göze n-YBMD nedeniyle anti-VEGF enjeksiyonu yapılan ve 6 enjeksiyon sonrasında RPE yırtığı gelişen olgunun fundus otofloresansda RPE'den yoksun bölgede hipootofloresans gösteren alanları mevcut, fovea korunmuş. Sol da ise fibrovasküler PED mevcut. B) Sağ gözde RPE yırtığına bağlı OCT'de RPE düzeyinde ondülasyon görülmekte, sol gözde PED ve subretinal sıvı izlenmekte. C) Anti-VEGF tedaviye devam edilen olguda sol gözde de 3. Enjeksiyon sonrasında RPE yırtığının oluştuğunu gösteren fundus otofloresans görüntüsünde her iki gözde de foveanın korunduğu görülmekte. D) Bilateral anti-VEGF tedavi ile sıvının tamamen rezorbe olduğu ve son bir yıldır tedavi ihtiyacı olmayan hastanın 3 yıllık takibinde son dozdan 1 yıl sonraki OCT görüntüsü

Gerçek Cevapsızlık (Direnç)

Yeterli ve düzenli aylık enjeksiyonlara rağmen takiplerde klinik aktivite skoru artan (OCT'de sıvı artışı, görme keskinliğinde azalma, hemorajide artış, lezyonda büyüme) hastalar anti-VEGF'e yanıtızsız olarak nitelendirilmelidir. Ancak OCT'de görülen fibrotik skar üzerindeki retinadaki intraretinal kistle-

rin sebat etmesi cevapsızlık olarak nitelendirilmemelidir.

Takiplerde klinik aktivite skoru stabil ise (görme keskinliği aynı, sıvı miktarı aynı, aktivite skoru aynı) veya kısmi cevap varsa (görme stabil, sıvı kısmen azalmış ama tamamen kaybolmamış) aynı tedaviye devam edilmelidir. Zira bu vakalar geç cevap veren (3 aydan sonra) vakalardan olabilir. KNV'nin eski olması, genetik alt yapı, vitreomakular traksiyon ve epiretinal membran varlığı da suboptimal cevap veya cevapsızlık nedenleri arasında gösterilmektedir.^[63]

Genetik Poliformizm ve Cevapsızlık

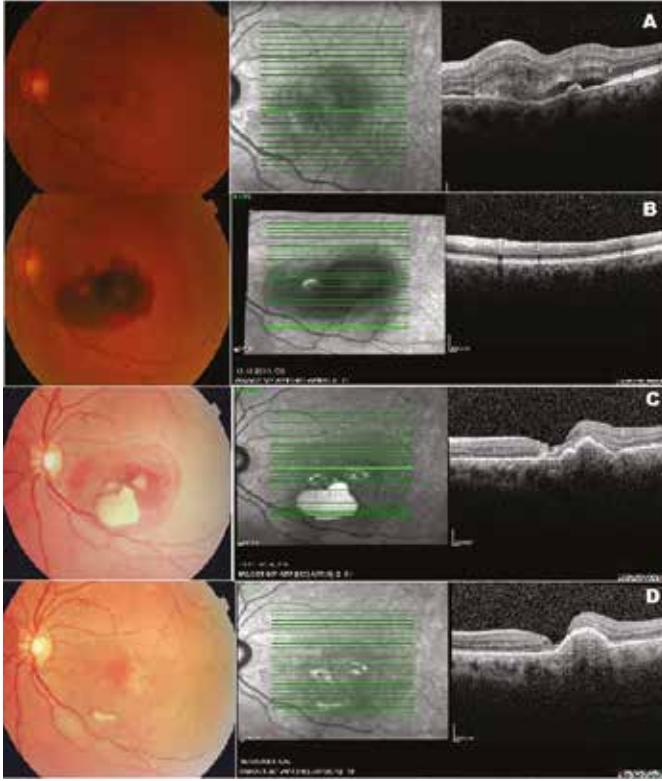
Oftalmologlar genetik predispozisyonun anti-VEGF cevabını etkilediğini savunsa da standart YBMD tanı ve tedavisinde genetik test yapılmamaktadır. rs1061170 (T1277C, Y402H) polimorfizmi n-YBMD varlığı ve progresyonu ile ilişkisi gösterilen en olası varyanttır.^[64] CFH Y402H risk alleli bulunan hastalar %37 oranında daha fazla ranibizumab enjeksiyonuna ihtiyaç duymuştur.^[65] Abedi ve ark.^[66] LOC387715/ARMS2 genindeki rs10490924 SNP'nin anti-VEGF'de zayıf cevaba neden olduğunu saptamışlardır. Chen ve ark. CFH genindeki rs1061170 polimorfizminin anti-VEGF cevap prediktörü olduğunu, homozigot mutantlarda tedaviye cevapta 1,6 kat azalma olduğunu bildirmişlerdir.^[67] Başka bir çalışmada ise CFH, ARMS2 ve HTRA1 genleri ile tedavi arasında ilişki saptanmamıştır.^[68] Yine kliniğimizde Türk toplumunda kompleman faktör H- CFH (Y402H) ve VEGF rs2146323, rs699947 single nükleotid polimorfizmlerinin anti-VEGF tedavi etkinliğine etkisini incelediğimiz bir çalışmada, bu polimorfizmlerin tedavi etkinliğini etkilemediği yönünde sonuç alınmıştır.^[69] Riskli YBMD genetik varyantları olan hastalar muhtemelen daha yüksek inflamasyona sahip olup, neovaskülarizasyonlarda hızlı rekürens göstermektedir.^[65] Gelecekte YBMD tedavisinde kişinin genetik risk profili ortaya konularak kişiye özgü tedavi uygulaması yapılabilir.^[50] Mesela rs1061170 polimorfizmi olan hastalara intravitreal eksojen CFH veya CFH ilişkili kompleman inhibitörleri geliştirilebilir.^[70]

Vitreomaküler Ara Yüzey Hastalıkları ve Cevapsızlık

n-YBMD'de epiretinal membranların (ERM) ve vitreomakular traksiyonların da suboptimal cevap veya cevapsızlığa neden olabileceği düşünülmektedir.^[63, 71] Kliniğimizde yaptığımız n-YBMD'de epiretinal membran varlığının anti-VEGF tedaviye muhtemel etkisinin incelendiği bir başka çalışma da bu düşüncüyü destekler niteliktedir.^[53] Bu çalışmada ERM olan grupta, vitreomakular adezyon ve arka vitre dekolmanı olan gruplara göre enjeksiyon sayısı anlamlı ölçüde yüksek (sırasıyla 11.6; 8.32; 6.87), enjeksiyon aralığı ise anlamlı ölçüde düşük (sırasıyla ortalama 6.1; 7.5; 7.2 hafta) bulunmuştur.^[63] ERM varlığının anti-VEGF yanıt üzerine olumsuz etkisi 2 teoriyle açıklanabilir; ERM varlığı mekanik bir bariyer oluşturarak anti-VEGF tedavinin retinaya ulaşmasını engelleyebilir veya ERM'li bu gözlerin lezyon aktivitesi oldukça yüksek olduğu için belki de ERM oluşturmaktadır.

Hemorajik Cevap

Bazı hastalarda anti-VEGF tedavi sırasında artan hemorajilerle karşılaşılabilen ve bu durum cevapsızlık olarak yorumlanabilmektedir (Resim 8). Böyle bir durumu dikkatli yorumlamak gerekir zira bu hemoraji bir cevapsızlık olmayabilir. Resim 8 deki hasta bu konuda ideal bir örnektir. İlk başvuruda tipik bir juxtafoveal klasik KNV iken ilk anti-VEGF enjeksiyo-



Resim 8. A) 63 yaşında sol göz görme keskinliği 0,6 düzeyinde n-YBMD'si olan olgu B) İlk ranibizumab enjeksiyonundan 15 gün sonra ani görme azalması ile geldiğinde makula bölgesinde yoğun subretinal hemoraji izlenmekte. C) Hemorajik yanıt gelişen hastanın doku plazminojen aktivatörü (tPA), SF6 gazı ve yüzüstü pozisyon sonrası 1.ay görüntüsü D) Aynı hastanın 4 doz ranibizumab enjeksiyonu sonrası görüntüsünde sıvı ve hemorajinin tamamen kaybolduğu izlenmekte. Bu tablo ilk hemoraji döneminde yanlışlıkla tedaviye cevapsızlık olarak değerlendirilebilir.

nu yapılmış ve hasta 2 hafta sonra ani görme kaybı ile tekrar başvurduğunda submaküler ciddi hemoraji olduğu görülmüştür. Bu halde ilk akla gelen bu durumun bir cevapsızlık durumu olabileceğidir. Oysa hastaya pnömatik yer değiştirme yapıp aynı anti-VEGF ile tedaviye devam edildiğinde gayet iyi bir cevap alındığı, görmenin tekrarlayan enjeksiyonlarla gayet iyi bir düzeyde korunabildiği görülmüştür. Bunun cevapsızlıktan ziyade farklı bir isimle anılması örneğin "hemorajik cevap" olarak değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. Zira hemorajinin nedeni lezyon aktivitesinin devam etmesinden ziyade, aksine belki de hızlı anti-VEGF cevabı sırasında vasküler yapıdaki akut kontraksiyon olabilir ki bu da iyi bir anti-VEGF cevap göstergesi bile olabilir.

Direnç Durumunda Diğer Anti-VEGF'e Geçiş Etkili mi?

Anti-VEGF'e direnç ve cevapsızlık tedavinin herhangi bir aşamasında oluşabilir. Anti-VEGF tedavi baştan hiç faydalı olmayabilir veya başlangıçta başarılı tedaviye rağmen ilerleyen dönemde etkisiz olmaya başlayabilir. Yapılan çalışmalarda anti-VEGF'e cevapsız olgularda ilaç değişimi, FDT-anti VEGF kombinasyonu ya da ilaç dozunu arttırma gibi önerilerde bulunulmaktadır.^[34,43]

Almony ve ark.^[72] 50 cevapsız olguda ranibizumabdan bevacizumab tedavisine geçmiş, ortalama 0,3 sıra görme kazancı sağlamışlardır.

Kumar ve ark.^[45] ranibizumab tedavisiyle persistan sıvısı olan 34 gözde aflibercept tedavisine geçmiş, hastalar 3 ardışık dozdan (6 ay sonra) değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama gör-

me düzeyi 20/75 logMAR düzeyinden 20/60 logMAR düzeyine yükselmiş, santral foveal kalınlık 416 mikrondan 248 mikrona gerilemiştir. Maksimum PED yüksekliği 260 mikrondan 214 mikrona gerilemiş ($p<0.001$), PED çapı 3,26'dan 2,94'e düşmüştür ($p=0.04$).

Ehlken ve ark.nın^[34] 138 cevapsız gözü incelediği çalışmada 114 hastada bevacizumabdan ranibizumaba, 24'ünde ise tam tersi bir ilaç değişimi yapılmış, iyi yanıt alınan olgularda yaş, görme düzeyi ve maküler kalınlık olası prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre anlamlı olan tek prognostik faktör hastanın ilaç değişiminden hemen önceki görme düzeyidir. İyi görme düzeyi olan hastalar ilaç değişimine daha iyi yanıt vermiştir. Bevacizumabdan ranibizumab tedavisine geçilen başka bir çalışmada, 3 doz ranibizumab enjeksiyonu ile başlangıç düzeyine göre 0,1 logMAR ve daha fazla görme kaybı olan hastalarda ilaç değişimiyle görme keskinliğinin daha fazla arttığı saptanmıştır.^[42] Yine ilk 3 doz ranibizumabla %10 SRK düşüşü yaşanan olgularda 12 ayın sonunda bu düşüşün korunabildiği gösterilmiştir.^[42] Bu da ilk 3 doz tedaviyle elde edilen anatomik sonucun uzun dönem prognozunu göstermede faydalı olduğunu göstermektedir.

Cevapsız olgularda nedene yönelik tedavi yaklaşımının düzenlenmesi önem arz etmektedir. Yang ve ark.^[70] Anti-VEGF direncini klinik faktörlerin neden olduğu zayıf ilaç cevabı, anti-VEGF direncinin farmakolojik nedenleri, diğer anjiyojenik ve patojenik yollar şeklinde alt gruplara ayırmıştır. Başlangıçta zayıf cevaba neden olan faktörler içinde yanlış tanı (PCV, RAP) ve YBMD'ye neden olan riskli genetik varyantları ele almışlardır. PCV'li hastalarda VEGF'in patogenezdaki rolü düşük olduğundan bu hastalar ranibizumab ve bevacizumaba dirençlidir. PCV saptandığında FDT veya anti-VEGF-FDT kombinasyonu denenmektedir. Ancak afliberceptin PCV üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada daha önceden tedavi almamış PCV'li hastalarda görme keskinliği ve maküler morfolojide iyileşme saptanmıştır.^[73] RAP saptanan olgularda anti-VEGF direnci varsa FDT ile kombine anti-VEGF görme keskinliğini artırıp, ödemi azaltabilmektedir.^[74]

Yeniden İlaç Değişimi (SwitchBack-Reswitch)

Aflibercepte geçiş yapılan bazı hastaların kliniğinde persistan ve rekürren sıvı oluşumu ile kötüleşme olmaktadır.^[75-77] Bu nedenle bevacizumab/ranibizumabdan aflibercepte geçiş yapılan hastalarda tekrar bevacizumab/ranibizumaba dönüşün yapıldığı çalışmalar vardır. Slean ve ark.nın^[78] 21 gözü incelediği vaka serisinde başta ortalama 20,7 bevacizumab/ranibizumab uygulanan olgularda ortalama 7,2 aflibercept enjeksiyonundan sonra bevacizumab veya ranibizumaba dönüş yaşanmıştır. Bu çalışmada cevapsızlık ilk 3 yükleme dozundan 1 ay sonra değerlendirilmiştir ve cevapsızlıktan taşıfilaksi sorumlu tutulmuştur. Başlangıçta bevacizumab/ranibizumabdan aflibercepte geçilen olguların ortalama santral maküler kalınlığında azalma ($317 \mu\text{m}$ 'dan $285 \mu\text{m}$ 'a, $p=0.034$); subretinal sıvı, intraretinal sıvı ve PED hacminde azalma sağlanmış olsa da aflibercept tedavisi süresince kötüleşme olmuştur. Afliberceptten bevacizumab/ranibizumaba tekrar dönüş yapıldığında santral maküler kalınlıkta ($296 \mu\text{m}$ 'dan $283 \mu\text{m}$ 'a, $p=0.016$), sıvı ve PED hacminde tekrar azalma sağlanmıştır.

Despreaux ve ark.^[79] daha önce ranibizumabla tedavi edilip aflibercepte geçilen ve daha sonra tekrar ranibizumaba dönüşen 45 hastanın en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini (EDGK),

santral foveal kalınlıklarını (SFK) ve 5 harf veya daha fazla kazanç yüzdesini değerlendirmiştir. Ranibizumabdan aflibercepte geçildiğinde EDGK'de anlamlı artış olmazken afliberceptten ranibizumaba dönüldüğünde EDGK ortalama 66,7'den 68,2'ye yükselmiştir ($p=0.02$). Ancak aflibercepte geçmeden önceki EDGK ile tekrar ranibizumaba geçiş sonrası olan EDGK arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.42$). Yine ranibizumabdan aflibercepte geçildiğinde ortalama SFK 317,8 μm 'dan 306,9 μm 'a, tekrar ranibizumaba dönüldüğünde 291,2 μm 'a gerilemiştir. Hastaların %27'si ise tekrar ranibizumaba dönüldüğünde EDGK'da 5 veya daha fazla harf kazanmıştır. Bu çalışmada da cevapsızlıktan taşıfıllaksi ve tolerans sorumlu tutulmuştur. Çözüm olarak da anti-VEGF ajanlar arası geçiş ve gerekirse tekrar bir önceki ajana geri dönüş önerilmiştir. Bu nedenle anti-VEGF ajanlar arasındaki periyodik geçişin cevapsız n-YBMD olgularında faydalı olduğu düşünülebilir.

SONUÇ

Anti-VEGF tedavilerdeki gelişmelere rağmen, hastaların çoğu sık enjeksiyon ve uzun dönem takip gerektirmektedir. Pek çok hasta tedaviye iyi yanıt verse de bazı hastalarda cevapsızlık ve direnç oluşmaktadır. Cevapsızlık ve direnç tanımlarının netleştirilmesi anti-VEGF tedavi değişimlerinin değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Bunun yanında cevapsızlığa neden olan prognostik faktörlerin belirlenmesi de tedaviyi yönlendirmede faydalı olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Seguin-Greenstein S, Lightman S, Tomkins-Netzer O: A Meta-Analysis of Studies Evaluating Visual and Anatomical Outcomes in Patients with Treatment Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration following Switching to Treatment with Aflibercept. *J Ophthalmol*. 2016;2016:4095852.
2. Ferris FL, Fine SL, Hyman L: Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch ophthalmol*. 1984;102:1640-1642.
3. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al: Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)* 2015; 29:1397-1398.
4. Takahashi H, Shibuya M: The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:227-241.
5. Holz FG, Korobelnik JF, Lanzetta P, Mitchell P, Schmidt-Erfurth U, Wolf S, et al: The effects of a flexible visual acuity-driven ranibizumab treatment regimen in age-related macular degeneration: outcomes of a drug and disease model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51:405-12
6. 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;355:1432-44
7. 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;119:2537-2548.
8. 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;364:1897-1908.
9. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K: Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120:2292-2299.
10. Rasmussen A, Bloch SB, Fuchs J, Hansen LH, Larsen M, Lacour M, et al: A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:2630-2636.
11. Amoaku W: Ranibizumab: The clinician's guide to commencing, continuing, and discontinuing treatment. *Eye (Lond)* 2009;23:2140-2142.
12. Gale R, Korobelnik JF, Yang Y, Wong TY: Characteristics and Predictors of Early and Delayed Responders to Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Analysis from the ANCHOR, MARINA, HARBOR, and CATT Trials. *Ophthalmologica*. 2016;236:193-200.
13. Broadhead GK, Hong T, Chang AA: Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:713-723.
14. Grewal DS, Gill MK, Sarezyk D, Lyon AT, Mirza RG: Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eye (Lond)*. 2014;28:895-9.
15. 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; 355:1432-1444.
16. Manoj S: Why does anti VEGF treatment fail in age related macular degeneration (AMD). *Kerala Journal of Ophthalmology* 2011;23:282-286.
17. Sho K, Takahashi K, Yamada H, Wada M, Nagai Y, Otsuji T, et al: Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch ophthalmol*. 2003; 121:1392-1396.
18. Koh AH, Chen LJ, Chen SJ, Chen Y, Giridhar A, Iida T, et al: Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina* 2013;33:686-716.
19. Nowak-Sliwinska P, van den Bergh H, Sickenberg M, Koh AH: Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2013; 37:182-199.
20. Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H, et al: EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32:1453-1464.
21. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, Freund KB, et al: Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001; 21:416-434.
22. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al: Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. 2001. *Retina* 2012; 32 Suppl 1:416-434.
23. Hata M, Yamashiro K, Oishi A, Ooto S, Tamura H, Miyata M, et al: Retinal Pigment Epithelial Atrophy after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections for Retinal Angiomatous Proliferation. *Retina* 2017.
24. Cho HJ, Kim HS, Yoo SG, Han JI, Lew YJ, Cho SW, et al: Retinal Pigment Epithelial Tear After Intravitreal Ranibizumab Treatment for Retinal Angiomatous Proliferation. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:1000-1005.e2.
25. Keane PA, Liakopoulos S, Ongchin SC, Heussen FM, Msutta S, et al: Quantitative subanalysis of optical coherence tomography after treatment with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3115-3120.
26. Binder S: Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol*. 2012; 96:1-2.
27. Forooghian F, Chew EY, Meyerle CB, Cukras C, Wong WT: Investigation of the role of neutralizing antibodies against bevacizumab as mediators of tachyphylaxis. *Acta Ophthalmol*. 2011;89:e206-207.
28. Spaide RF: Rationale for combination therapy in age-related macular degeneration. *Retina* 2009; 29(6 Suppl):S5-7.
29. Wang H, Bartselli G, Freeman WR, Lee SN, Chhablani J, El-Emam S, et al: Temporal pattern of resolution/recurrence of choroidal neovascularization during bevacizumab therapy for wet age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2013;6:600-605.
30. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT: Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2009; 29:723-731.
31. Eghoj MS, Sorensen TL: Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:21-23.
32. Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, Lam L, Chong LP, Elliott D, et al: Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96:14-20.
33. Doguizi S, Ozdek S, Yuksel S: Tachyphylaxis during ranibizumab treatment of exudative age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2015;8:846-848.

34. Ehlken C, Jungmann S, Bohringer D, Agostini HT, Junker B, Pielen A: Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye (Lond)* 2014;28:538-545.
35. Schaal S, Kaplan HJ, Tezel TH: Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology* 2008;115:2199-2205.
36. Patel KH, Chow CC, Rathod R, Mieler WF, Lim JJ, Ulanski LJ, 2nd, Leiderman YI, Arun V, Chau FY: Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye (Lond)* 2013;27:663-667.
37. Stepien KE, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Shi W, Al-Attar L, et al: Comparison of intravitreal bevacizumab followed by ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29:1067-1073.
38. Kaiser RS, Gupta OP, Regillo CD, Ho AC, Fineman MS, Vander JF, et al: Ranibizumab for eyes previously treated with pegaptanib or bevacizumab without clinical response. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;43:13-19.
39. Aslankurt M, Aslan L, Aksoy A, Erden B, Cekiç O: The results of switching between 2 anti-VEGF drugs, bevacizumab and ranibizumab, in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eur j ophthalmol* 2013; 23:553-557.
40. Karagiannis DA, Ladas ID, Parikakis E, Georgalas I, Kotsolis A, Amariotakis G, et al: Changing from bevacizumab to ranibizumab in age-related macular degeneration. Is it safe? *Clinical interventions in aging* 2009; 4:457-461.
41. Kent JS, Iordanous Y, Mao A, Powell AM, Kent SS, Sheidow TG: Comparison of outcomes after switching treatment from intravitreal bevacizumab to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2012; 47:159-164.
42. Moisseiev E, Katz G, Moisseiev J, Loewenstein A, Goldstein M, Lomnicki Y, et al: Switching Treatment For Neovascular Age-Related Macular Degeneration From Bevacizumab To Ranibizumab: Who is Likely to Benefit From the Switch? *Retina* 2015;35:1323-1330.
43. Brown DM, Chen E, Mariani A, Major JC, Jr.: Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point. *Ophthalmology* 2013; 120:349-354.
44. Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM, Wang F, Yehoshua Z, Bueno-Lopez E, et al: Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina* 2012; 32:434-457.
45. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, Fung AT, Slakter J, Sorenson J, et al: Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:1605-1612.
46. Heussen FM, Shao Q, Ouyang Y, Jousen AM, Muller B: Clinical outcomes after switching treatment from intravitreal ranibizumab to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252:909-915.
47. Fassnacht-Riederle H, Becker M, Graf N, Michels S: Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:1705-1709.
48. Abdullah SE, Perez-Soler R: Mechanisms of resistance to vascular endothelial growth factor blockade. *Cancer* 2012;118:3455-3467.
49. Jaffe GJ, Schmitz-Valckenberg S, Boyer D, Heier J, Wolf-Schnurrbusch U, Staurengi G, Schmidt-Erfurth U, Holz FG: Randomized Trial to Evaluate Tandozpirone in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: The GATE Study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:1226-1234.
50. Weber BH, Charbel Issa P, Pauly D, Herrmann P, Grassmann F, Holz FG: The role of the complement system in age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111:133-138.
51. Arias L, Caminal JM, Rubio M, Pujol O, Arruga J: Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for predominantly classic choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17:992-995.
52. Chan CK, Meyer CH, Gross JG, Abraham P, Nuthi AS, Kokame GT, et al: Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:541-551.
53. Garg S, Brod R, Kim D, Lane RG, Maguire J, Fischer D: Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 36:252-256.
54. Gelissen F, Ziemssen F, Voelker M, Bartz-Schmidt KU, Inhoffen W: Retinal pigment epithelial tears after single administration of intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2009;23:694-702.
55. Bakri SJ, Kitzmann AS: Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:505-507.
56. Doguizi S, Ozdek S: Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34:1156-1162.
57. Chiang A, Chang LK, Yu F, Sarraf D: Predictors of anti-VEGF-associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis. *Retina* 2008; 28:1265-1269.
58. Hartnett ME, Lappas A, Darland D, McCollm JR, Lovejoy S, D'Amore PA: Retinal pigment epithelium and endothelial cell interaction causes retinal pigment epithelial barrier dysfunction via a soluble VEGF-dependent mechanism. *Exp Eye Res*. 2003;77:593-599.
59. Chuang EL, Bird AC: Repair after tears of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)* 1988; 2 (Pt 1):106-113.
60. Coco RM, Sanabria MR, Hernandez AG, Fernandez Munoz M: Retinal pigment epithelium tears in age-related macular degeneration treated with antiangiogenic drugs: a controlled study with long follow-up. *Ophthalmologica*. 2012;228:78-83.
61. Gutfleisch M, Heimes B, Schumacher M, Dietzel M, Lommatzsch A, Bird A, et al: Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. *Eye (Lond)* 2011; 25:1181-1186.
62. Sarraf D, Reddy S, Chiang A, Yu F, Jain A: A new grading system for retinal pigment epithelial tears. *Retina* 2010;30:1039-1045.
63. Karaca EE, Kepez Yldz B, Cubuk MO, Ozdek S: Epiretinal Membranes In Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Effect on Outcomes of Anti-vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Retina* 2015;35:1540-1546.
64. Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML: Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA* 2007;297:1793-1800.
65. Lee AY, Raya AK, Kymes SM, Shiels A, Brantley MA, Jr.: Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93:610-613.
66. Abedi F, Wickremasinghe S, Richardson AJ, Islam AF, Guymer RH, Baird PN: Genetic influences on the outcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120:1641-1648.
67. Chen H, Yu KD, Xu GZ: Association between variant Y402H in age-related macular degeneration (AMD) susceptibility gene CFH and treatment response of AMD: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e42464.
68. Orlin A, Hadley D, Chang W, Ho AC, Brown G, Kaiser RS, Regillo CD, Godshalk AN, Lier A, Kaderli B et al: Association between high-risk disease loci and response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for wet age-related macular degeneration. *Retina* 2012;32:4-9.
69. Kepez Yildiz B, Ozdek S, Ergun MA, Ergun S, Yaylacioglu Tuncay F, Elbeg S: CFH Y402H and VEGF Polymorphisms and Anti-VEGF Treatment Response in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res*. 2016, 56:132-138.
70. Yang S, Zhao J, Sun X: Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1857-1867.
71. Lee SJ, Koh HJ: Effects of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor treatment for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118:101-110.
72. Almony A, Mansouri A, Shah GK, Blinder KJ: Efficacy of intravitreal bevacizumab after unresponsive treatment with intravitreal ranibizumab. *Can J Ophthalmol*. 2011; 46:182-185.
73. Yamamoto A, Okada AA, Kano M, Koizumi H, Saito M, Maruko I, et al: One-Year Results of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmology* 2015;122:1866-1872.
74. Saito M, Shiragami C, Shiraga F, Nagayama D, Iida T: Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:935-941.e931.
75. Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, et al: Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:23-28.e22.

76. Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, et al: Afibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156:15-22.e11.

77. Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS: Afibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2013; 97:1032-1035.

78. Slean GR, Hemarat K, Khurana RN, Stewart JM: Conversion back to

bevacizumab or ranibizumab for recurrent neovascular activity with afibercept in age-related macular degeneration: a case series. *Int J Retina Vitreous*. 2016, 2:2.

79. Despreaux R, Cohen SY, Semoun O, Zambrowski O, Jung C, Oubraham H, et al: Short-term results of switchback from afibercept to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration in clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254:639-644.



Prof. Dr. Şengül ÖZDEK

1994'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Göz Hastalıkları'nda uzmanlık eğitimi almıştır. 1999'da öğretim görevlisi olarak devam ettiği GÜTF Göz'de, Retina alanında çalışmalarına başlamıştır. 2005'de Doçent, 2011'de Profesör olmuştur. Uluslararası dergilerde 90, ulusal dergilerde 100 civarında bilimsel çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmalarını 550'nin üzerinde atıf almıştır. Çok sayıda uluslararası ve ulusal kitaplarda bölüm yazarlığı yapmıştır. Evli ve 2 çocuk annesidir. Türk Oftalmoloji Derneği (TOD) Vitreoretinal Cerrahi Birimi Yürütme Kurulu Üyesi ve Avrupa Vitreoretinal Cerrahi Derneği Yönetim Kurulu Sekreteri ve Üyesidir. Halen GÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalında çalışmalarını sürdürmektedir.