

DERLEME REVIEW

Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Anti-VEGF Tedavisi Sonrası Sistemik Sorunlar ve Geografik Atrofi

Systemic Side Effects and Geographic Atrophy after Anti-VEGF Treatment in Wet-Form (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration

Harun ÇAKMAK *, Sema ORUÇ DÜNDAR **

* Doçent Doktor, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

** Profesör Doktor, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

Geliş Tarihi/Received: 29.04.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 22.05.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Harun ÇAKMAK / Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Kampüsü, Kepez Mevkii, 09010 Efeler / Aydın Tel./Phone: +90 544 440 0626 Faks/Fax: +90 256 212 0146 E-posta/E-mail: dharuncakmak@gmail.com

ÖZET

Neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (nYBMD) ileri yaşta görmenin ciddi şekilde azalmasının en başta gelen nedenlerinden birisidir. nYBMD tedavisinde intravitreal anti vasküler endotelial growth faktör (anti-VEGF) ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu derlemede nYBMD'de anti-VEGF ajanların intravitreal uygulanımı sonrası meydana gelebilen sistemik sorunlar ve geografik atrofiden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF, geografik atrofi, intravitreal, sistemik yan etki.

ABSTRACT

Neovascular (wet-form) age-related macular degeneration (nARMD) is one of the leading causes of serious loss of vision in elderly population. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents are commonly used in the treatment of nARMD. Systemic side effects and geographic atrophy following intravitreal administration of anti-VEGF agents in nARMD are mentioned in this review.

Keywords: Anti-VEGF, geographic atrophy, intravitreal, systemic side effect.

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) klinik olarak kuru tip ve yaş (neovasküler) tip olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Neovasküler (yaş-tip) YBMD (nYBMD) tüm olguların yaklaşık %10'unu oluşturmalarına rağmen, ileri yaşta meydana gelen yasal körlüklerin en başta gelen nedenlerinden birisidir.^[1]

Bu derlemede nYBMD'de anti-vasküler endotelial growth faktör (anti-VEGF) ajanların intravitreal uygulanımı sonrası meydana gelebilen sistemik sorunlar ve geografik atrofiden (GA) bahsedilecektir.

Oftalmolojide anti-VEGF ajanların uygulanımı ve kullanım alanları her geçen gün artmaktadır.^[2-5] Anti-VEGF ajanlardan ranibizumab ve aflibercept ülkemizde nYBMD, diyabetik maküla ödemi ve retinal ven tıkanıklıklarında sağlık bakanlığı tarafından onaylı ve ruhsatlandırılmış olarak kullanılmaktadır.

VEGF normalde yara iyileşmesi, kemik gelişimi, menstruel siklusun düzenlenmesi, normal kan damarlarının oluşması, aterom plaklarının stabilizasyonu, kanın pıhtılaşması gibi birçok fizyolojik ve neoplazi, iskemi, ülser gibi patolojik olaylarda rol almaktadır.^[6-10] İnsan vücuduna bu kadar geniş etkisi bulunan bir faktörün inhibe edilmesi beklenmeyen olayları da beraberinde getirmekte midir? Özellikle solid tümörlerin

tedavisinde yaygın olarak kullanılan sistemik anti-VEGF ajanların inme, konjestif kalp yetmezliği, venöz tromboembolizm, hipertansiyon, proteinüri gibi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir.^[11-14]

Intravitreal anti-VEGF uygulanması, kullanılan ajanın dozuna bağlı olarak meydana gelen nötralizasyon işlemidir ve bu nedenle anti-VEGF ajanların belirli aralıklarla tekrarlanması gerekmektedir. Kan-oküler bariyerinin sağlam olduğunda anti-VEGF ajanların sistemik etkinliğinin olmaması beklenirken anti-VEGF uygulama endikasyonu konulmuş birçok göz patolojisinde kan-oküler bariyerinin bozulduğu bilinmektedir.^[15,16]

Bevacizumab özellikle solid tümörlerin tedavisinde kullanılan, VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanan, 149 KDa ağırlığında, hümanize monoklonal antikordur ve intravenöz infüzyon sonrası 20 gün gibi uzun bir yarılanma ömrü mevcuttur.^[17] Öte yandan bevacizumabın intravitreal enjeksiyon sonrası yarılanma ömrü ortalama 9,8 gün olarak bulunmuştur.^[18] Ranibizumab ise 48 KDa ağırlığında, VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanan, insanlaştırılmış rekombinan antikordur ve ortalama yarılanma ömrü 7 gündür.^[19] Aflibercept ise 115 KDa ağırlığında, VEGF-A, VEGF-B, plasental derive growth faktöre (PDGF) bağlanan, insanlaştırılmış rekombinan füzyon proteindir ve yarılanma ömrü 5-6 gündür.^[20]

Avery ve arkadaşları nYBMD'li 56 hastaya uygulanmış olan intravitreal ranibizumab (0,5 mg), bevacizumab (1,2 mg) veya aflibercept (2,0 mg) için birinci ve üçüncü enjeksiyonlar sonrası serum ve plazmadaki VEGF'in farmakokinetik özelliklerini değerlendirmişlerdir. İlk intravitreal enjeksiyon sonrasında serumdaki maksimum konsantrasyonlarına bevacizumab 7 günde, ranibizumab 0,9 günde, aflibercept ise 1,1 günde ulaşmıştır. Çalışmalarında bevacizumab ile en fazla, ranibizumab ile ise en az sistemik maruziyet meydana geldiği belirtmişlerdir.^[21]

Mete ve arkadaşları nYBMD tanısı olan toplam 30 hastaya uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası birinci günde, aynı hastanın tekrarlayan ölçümleri ile retrobulber kan akımını renkli doppler ultrasonografi ile değerlendirmişlerdir. Posterior siliyer arterlerde peak sistolik hızı ve end-diastolik hızı belirgin şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca santral retinal ven ve santral retinal arterdeki doppler parametrelerinde değişiklik olmadığı belirtilmiştir.^[22]

Bonnin ve arkadaşları ise intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu uygulanan 15 hastanın 4 hafta sonraki retrobulber kan akımını değerlendirmişlerdir. Santral retinal arter, posterior siliyer arter ve oftalmik arterdeki kan akım hızını azalmış olarak bulmuşlardır.^[23]

Ranibizumab 2006 yılında nYBMD'de FDA tarafından onaylanmış anti-VEGF ajandır. Ranibizumabın etkinlik ve güvenirliliğinin değerlendirildiği iki önemli klinik çalışma MARINA^[24] ve ANCHOR^[25] çalışmalarıdır. MARINA çalışmasının iki yıllık takip sonunda toplam 17 hasta ölmüştür. Bunlardan 6 hasta (%2,5) sham enjeksiyon grubundadır ve 2 hasta inme, 1 hasta konjestif kalp yetmezliği, 1 hasta böbrek yetmezliği, 1 hasta akut respiratuar yetmezlik nedeniyle ölürlen, 1 hastanın ölüm nedeni ise belirsiz olarak not edilmiştir. 0,3 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta ise 5 hasta (%2,1) ölmüştür. Bunlardan 2 tanesi miyokard enfarktüsü, 1 tanesi non-Hodgkin lenfoma komplikasyonu nedeniyle, 1 tanesi pnömoni nedeniyle ölürlen, 1 hastanın ölüm nedeni ise belirsiz olarak not edilmiştir. 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 6 (%2,5) hasta ölmüştür. Bunlardan ikisi inme, 1 tanesi trafik kazası, 1 tanesi küçük barsak enfarktüsü, 1 tanesi sepsis, 1 tanesinde ise KOAH'a bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle ölüm meydana gelmiştir.

Tromboembolik olaylar; Antiplatelet Trialist Collaboration tarafından belirlenen ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan iskemik inme, ölümcül olmayan hemorajik inme, vasküler kaynaklı veya sebebi belirlenemeyen nedenlerle ölümleri içermektedir.^[24]

Arterial tromboembolik (ATE) olay sham enjeksiyon grubunda %3,8 iken, 0,3mg ranibizumab grubunda %4,6 ve 0,5 mg ranibizumab grubunda %4,6 olarak bulunmuştur. Nonoküler hemoraji sham enjeksiyon grubunda %0,5, 0,3 mg ranibizumab grubunda %9,2 ve 0,5mg ranibizumab grubunda ise %8,8 olarak bulunmuştur.^[25]

ANCHOR çalışmasında birinci yılsonunda nonoküler hemoraji sadece fotodinamik tedavi (FDT) uygulanan grupta %2,1 iken, FDT ile birlikte ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta %5,8 olarak bulunmuştur.^[26] İkinci yılsonunda bu oran sadece FDT uygulanan grupta %4,9 olurken, FDT ile birlikte ranibizumab uygulanan grupta %9 olarak bulunmuştur.

FDT grubunda tromboembolik olay birinci yılda %2,1 iken 0,3 ve 0,5 mg ranibizumab gruplarında sırasıyla %2,1 ve %4,3

olarak bulunmuştur. İkinci yılın sonunda tromboembolik olay 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab gruplarında sırasıyla %4,4 ve %5 olarak bulunmuştur.

MARINA ve ANCHOR çalışmalarının uzun dönem etkinlik ve güvenirliliklerini değerlendirmek için 12 aylık, çok merkezli, faz3b SAILOR çalışması planlanmıştır.^[27] Çalışmada hastalar 2 farklı Kohort grubunda değerlendirilmiştir. Kohort 1'de toplam 2378 hasta 0.3 mg ranibizumab ve 0.5mg ranibizumab intravitreal enjeksiyon olanlar 1:1 oranında randomize edilmiştir. Bu grup hastalara ardışık 3 enjeksiyon uygulandıktan sonra PRN enjeksiyon uygulanmıştır. Kohort 2'de toplam 1922 hastaya 0.5mg ranibizumab enjeksiyonu sonrasında fonksiyonel ve/veya anatomik kriterlere göre PRN enjeksiyon uygulanmıştır.

Kohort 1 grubunda nonvasküler ölüm, inme ve hemoraji oranı 0.5 mg ranibizumab uygulanan grupta sayısal olarak daha çok meydana gelmiştir. 0.3 mg ranibizumab grubunda 7 kişide, 0.5mg ranibizumab grubunda ise 15 kişide 12 aylık takip periyodunda inme meydana gelmiştir. Miyokard enfarktüsü ve ATE olay her iki grupta da benzer oranlarda meydana gelmiştir. Daha önceden inme geçirme öyküsü olan 0.5 mg ranibizumab uygulanan 73 hastanın 7'sinde (%9.6) tekrar inme geçirirken, 0.3mg ranibizumab uygulanan 73 hastanın 2'sinde (%2.7) tekrar inme meydana gelmiştir.

Kohort 2 grubunda sistemik yan etkiler Kohort 1 grubuna göre daha az olarak meydana gelmiştir ve daha önceden inme geçirmiş hiçbir hastada 12 aylık takip sürecinde tekrar inme meydana gelmemiştir. Kohort 1 ve Kohort 2 analizlerine göre sistemik yan etkiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kohort 1'de 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab uygulanan hastalar için sistemik yan etki insidansı % olarak verilmiştir. Kohort 2'de 0.5mg ranibizumab uygulanan hastalar için sistemik yan etki insidansı % olarak verilmiştir.

Sınıflama, %	KOHORT 1		KOHORT 2
	0.3 mg n=1169	0.5 mg n=1209	0.5 mg n=1922
ATE			
Toplam	3.8	4.1	2.4
Ciddi	2.5	3.1	1.6
Hipertansiyon			
Toplam	9.0	10.3	3.0
Ciddi	0.1	0.1	0
Nonoküler Hemoraji			
Toplam	2.9	3.1	1.4
Ciddi	0.9	1.5	0.6
Proteinüri			
Toplam	0.1	0	0
Ciddi	0	0	0
Diğer			
Toplam	0.7	0.4	0.1
Ciddi		0.2	0.1

nYBMD'de uygulanan intravitreal bevacizumab ve ranibizumabın etkinlik ve güvenirliliklerinin değerlendirildiği CATT çalışmasının 2. yıl verilerinde; ATE olay ranibizumab tedavi grubunda %4.7, bevacizumab tedavi grubunda ise %5 oranında meydana gelmiştir.^[28] Venöz tromboembolik olay ise ranibi-

Tablo 2 Ranibizumab ve aflibercept için VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmasındaki sistemik yan etki insidansı. Parantez içinde % değerler verilmiştir. APTC; Antiplatelet Trialists' Collaboration ATE olay; arterial tromboembolik olay

	VIEW1				VIEW2			
	Ranibizumab		Aflibercept		Ranibizumab		Aflibercept	
Ciddi sistemik yan etki	57 (18.8)	40 (13.2)	51 (16.8)	50 (16.4)	26 (8.9)	36 (11.7)	38 (12.4)	37 (12.5)
APTC ATE olay								
Herhangi biri	5 (1.6)	2 (0.7)	6 (2)	7 (2.3)	5 (1.7)	4 (1.3)	8 (2.6)	5 (1.7)
Vasküler ölüm	1 (0.3)	0	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
Nonfatal MI	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.6)	2 (0.6)
Nonfatal inme	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
Hipertansiyon	29 (9.5)	25 (8.2)	26 (8.6)	31 (10.2)	29 (10)	31 (10)	28 (9.1)	22 (7.4)
Venöz Tromboemboli	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Konjestif kalp yetmezliği	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
GİS perforasyonu	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Nonoküler hemoraji	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1)	3 (1)	0	2 (0.6)	3 (1)	0

zumab grubunda 3 hastada (%0.5), bevacizumab grubunda ise 10 hastada (%1.7) meydana gelmiştir. Bir veya daha fazla ciddi sistemik yan etki ranibizumab grubunda toplam 599 hastanın 190'unda (%31.7), bevacizumab grubunda ise toplam 586 hastanın 234'ünde (%39.9) meydana gelmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$). Tüm demografik özellikler, alta yatan eşlik eden hastalıklar değerlendirildikten sonra, bevacizumab için risk oranı 1.30 (%95 CI, 1.07-1.57, $p=0.009$) olarak bulunmuştur.^[28]

Her iki ajanın etkinliğinin ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı bir diğer büyük çalışma IVAN çalışmasıdır.^[29] Çalışmanın birinci yıl sonuçlarında; ATE olay bevacizumab grubunda %0.7, ranibizumab grubunda ise %2.9 oranında meydana gelmiştir ($p=0.03$). Bir veya daha fazla ciddi sistemik yan etki ranibizumab grubunda toplam 314 hastanın 30'unda (%9.6) meydana gelirken, bevacizumab grubunda toplam 296 hastanın 37'sinde (%12.5) meydana gelmiştir ($p=0.25$).

Birbirlerine benzer şekilde dizayn edilmiş olan VIEW1 ve VIEW2 çalışmasında; nYBMD tanısı olan hastalar dört gruba ayrılmıştır.^[30] Birinci gruptaki hastalara intravitreal 0.5mg aflibercept aylık enjeksiyon, ikinci gruptaki hastalara 2mg aflibercept aylık enjeksiyon, üçüncü gruptaki hastalara ilk üç ay aylık ardışık enjeksiyonlar sonrası iki ayda bir 2mg aflibercept enjeksiyonu ve dördüncü gruptaki hastalara ise aylık 0.5mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Her iki çalışma ile ilgili sistemik yan etkiler Tablo 2'de belirtilmiştir.

Sonuç olarak anti-VEGF ajanlar retinal hastalıkların tedavisinde devrim niteliğinde etkiye neden olmuştur. Sistemik kullanıma göre, intravitreal ve düşük dozlarda kullanılıyor olması güvenilir olarak gözükse de anti-VEGF'lerin potent ajanlar ol-

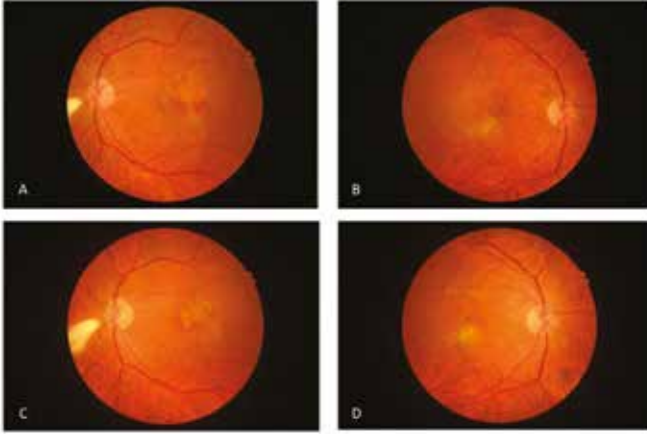
duğu unutulmamalıdır. Birçok çalışmada intravitreal enjeksiyon sonrası sistemik anti-VEGF seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bilimsel veriler ölüm, ATE, ciddi sistemik yan etki açısından birbirleri arasında fark olmadığını göstermektedir.^[31,32] Klinik çalışmaların boyutu ve uygunluk kriterleri farklı olabileceğinden klinik pratiğimizde yaşlı hastalarda, yakın zamanda inme öyküsü olan, diyabet vb. öyküsü olan hastalarda bireyselleştirilmiş tedavinin önemi unutulmamalıdır.

GEOGRAFİK ATROFİ GELİŞİMİ

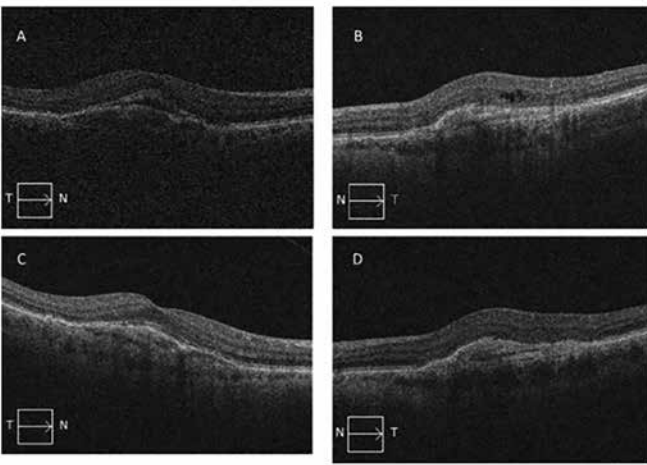
nYBMD tedavisinde anti-VEGF ajanların kullanımına başlanılmadan önce 1999 yılında Green, YBMD bulunan gözle rin histopatolojik çalışmasında, 760 gözün %37'sinde retina pigment epitel (RPE) atrofisinin olduğunu ve bu nedenle de nYBMD'nin GA ile birlikteliği olabileceğini ileri sürmüştür.^[33] Diğer taraftan Schatz ve McDonald ise RPE atrofi sonuc u olarak koryokapillaris yokluğunda meydana gelen GA alanlarında nYBMD'nin meydana gelmediğini belirtmişlerdir.^[34]

Grob ve ark. GA ile nYBMD birlikte bulunan hastaları inceledikleri çalışmalarında, GA'nın nYBMD'den daha önce gelişme eğiliminde olduğunu ve spesifik YBMD fenotipleriyle ilişkili gen alellerinde belirgin bir birliktelik olmadığını belirtmişlerdir.^[35] Anti-VEGF ajanlarının kısa yarı ömürlü olması ve uzun süreler/yıllar boyunca tekrarlanan intravitreal uygulamaları sonrasında bazı hastalarda maküler atrofisinin geliştiği veya mevcut atrofi sahalarının genişlediği klinik olarak gözlemlenmektedir (Resim 1-3).

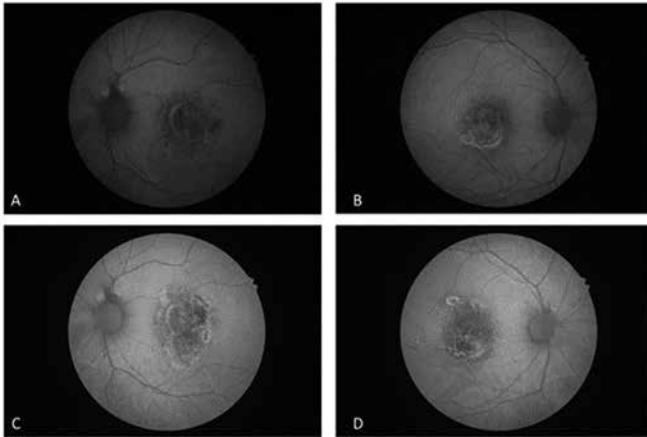
MARINA, ANCHOR ve HORIZON çalışmalarının yedi yıl gibi uzun dönem takip sonuçlarının analizleri SEVEN-UP ça-



Resim 1



Resim 2



Resim 3

Resim 1-3: 65 yaşında erkek hasta bilateral nYBMD tanısı ile her iki gözüne 9'ar defa intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış (Resim 1AB, 2AB, 3AB). Kliniğimize başvurduğu andan itibaren 18 ayda her iki göze toplamda 7'şer defa intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. İntraretinal sıvının kaybolduğu (Resim 2CD) bununla birlikte GA alanının genişlediği gözlenmiştir (Resim 1CD, 3CD).

ışması olarak yayınlanmıştır.^[36] Bu çalışmada maküler atrofi; RPE defekti ile birlikte demarkasyon hattı, büyük koroidal damarların görünür hale gelmesi, fundus flöresein anjiyografide pencere defektinin izlenmesi, fundus otofloresansının azalması olarak tanımlanmıştır. Tüm hastalarda yedinci yılsonunda maküler atrofide artma tespit edilmiştir. İkinci yılda 1 optik

disk alanı veya daha büyük maküler atrofi oranı %15 iken bu oran yedinci yılda %55'e yükselmiştir. İkinci yılda 2 optik disk alanı veya daha büyük maküler atrofi oranı %2.5 iken, yedinci yılda %20'ye yükselmiştir. Buna bağlı olarak da hastaların görmeleri ikinci yılda ortalama 66.5 ± 14.75 iken yedinci yılda 44.92 ± 26.06 'ya düşmüştür. Yedi yıllık takip ve regresyon analizi sonrasında maküler atrofisinin nihai görme keskinliğine etkili tek anatomik faktör olduğu belirtilmiştir.^[36]

Toplam 1185 nYBMD hastasına randomize şekilde bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyonu uygulandığı CAT'T çalışmasının 5 yıllık takipleri süresince GA gelişim insidansı değerlendirilmiştir.^[37] GA gelişimi kümülatif insidansı birinci yılda %12, ikinci yılda %17 ve beşinci yılda %38 olarak bulunmuştur. Başlangıçta ileri yaş, kötü görme keskinliği, hiperkolesterolemi, geniş koroidal neovasküler membran alanı, retinal anjiyomatöz proliferasyon varlığı, diğer gözde GA varlığı, intraretinal sıvı varlığı GA gelişimi açısından risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir.

Kalın subretinal doku kompleksi ve subretinal sıvı varlığında ise daha az GA gelişimi meydana geldiği belirtilmiştir. İlk iki yıl sonuçlarında bevacizumab enjeksiyonu uygulanan grupta GA gelişimi 0.28 mm/yıl iken, bu oran ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta 0.38 mm/yıl olarak bulunmuştur ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.009$). Subretinal pigment epitelyumunda sıvı bulunmaması, diğer gözde GA varlığı ve hemoraji mevcudiyetinde GA genişleme hızının daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Young ve arkadaşlarının nYBMD tanısı nedeniyle intravitreal ranibizumab veya bevacizumab uygulanan hastalarda koroidal ve RPE atrofi gelişimi insidansını değerlendikleri çalışmalarında toplam 415 göz retrospektif olarak değerlendirilmiştir.^[38] Hastaların ortalama takip süresi 2.2 yıldır. Hastalar tedavi et ve uzat rejimine göre tedavi edilmiştir. Tedavi edilmeyen ve nYBMD olmayan diğer gözleri kontrol grubu olarak alınmıştır. Tedavi edilen gözlerde kontrol gözlerle göre 0.001). RPE atrofi progresyonu yaştan, bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyon sayısından bağımsız olarak bulunmuştur. Koroidal atrofi de aynı şekilde anti-VEGF enjeksiyonu sayısından bağımsız olarak bulunmuştur.

nYBMD nedeniyle başlangıçta ranibizumab tedavisi uygulanan ve yeterli yanıt alınamaması nedeniyle aflibercept tedavisi ile devam edilen toplam 96 gözün RPE kaybının oranları değerlendirilmiştir.^[39] Toplam 22 gözde aflibercept tedavisine geçilmeden 1 yıl önce RPE atrofi mevcut iken, 19 gözde aflibercept tedavisine geçildiği zaman RPE atrofi mevcut ve 17 gözde de aflibercept tedavisine başladıktan 1 yıl sonra RPE atrofi mevcut olarak bulunmuştur. Ranibizumab tedavisi ile ortalama RPE kaybı 0.15mm/yıl olarak bulunurken, aflibercept tedavisi ile ortalama RPE kaybı 0.13mm/yıl olarak bulunmuştur.^[39]

nYBMD nedeniyle uzun dönem (en az 30 enjeksiyon) ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonu uygulanan toplam 47 hastanın 49 gözünde GA prevalansı ve progresyonu değerlendirilmiştir.^[40] Ortalama tedavi süresi 6.2 ± 1.3 yıl ve yıllık enjeksiyon sayısı 8 ± 2.1 'dir. Başlangıçta GA 22 hastada (%45) mevcut iken, çalışmanın sonunda 36 hastada GA mevcut olarak bulunmuştur (%73.5).

Ranibizumab ile tedavi süresi ortalama 5.2 ± 1.7 yıl ve bu sürede ortalama 37 ± 11 enjeksiyon uygulanmıştır. nYBMD ala-

nı içinde ve dışında ortalama GA yıllık genişlemesi sırasıyla 0.47 ± 0.63 mm² ve 0.2 ± 0.38 mm² olarak bulunmuştur. Kırkdört gözde ranibizumab tedavisinden aflibercept tedavisine geçilmiştir. Aflibercept ile tedavi süresi 1.6 ± 0.8 yıl ve enjeksiyon sayısı ortalama 11 ± 6 'dır. Bu sürede 4 hastada yeni GA gelişmiştir. nYBMD alanı içinde ve dışında ortalama GA yıllık genişlemesi sırasıyla 0.68 ± 0.64 mm² ve 0.64 ± 0.81 mm² olarak bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda posterior vitreus dekolmanı, intraretinal kist varlığı, retiküler psö-dodruzen varlığı GA ile ilişkili bulunurken, enjeksiyon sayısı ve tedavi süresi GA ile ilişkili bulunmamıştır.

nYBMD'de ilk tedavi seçeneği olarak aflibercept kullanılan ve GA insidansını gösteren literatürde çalışma bulunmamaktadır. İlk tedavi seçeneği olarak ranibizumab veya aflibercept uygulanan hastalarda GA gelişiminin değerlendirildiği RIVAL çalışması halen devam etmektedir ve Ekim 2017'de çalışmanın tamamlanması planlanmaktadır. (A Comparison of Ranibizumab and Aflibercept for the Development of Geographic Atrophy in (Wet) AMD Patients (RIVAL), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02130024).

Sonuç olarak nYBMD olgularında intravitreal anti-VEGF uygulanan günümüz için vazgeçilmez tedavi yöntemidir. Öte yandan VEGF retina ve koroid için hayati öneme sahip olduğu da bilinmektedir. Uzun dönem uygulanmış anti-VEGF tedavisi sonrasında ortaya çıkan GA, geç dönemde meydana gelen görme azlığının en sık sebebi olarak görülmektedir. Bu sebeple ilerleyen dönemlerde görme düzeyinin optimumda tutmak ve GA gelişimini minimuma indirmek için gerekli tedavi yöntemleri ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, Hudson H, Sonkin P, Hariprasad SM ve ark. A phase I study of intravitreal vascular endothelial growth factor trap-eye in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2141-8.
2. Bock F, König Y, Dietrich T, Zimmermann P, Baier M, Cursiefen C. Inhibition of angiogenesis in the anterior chamber of the eye. *Ophthalmology*. 2007;114:336-44.
3. Dastjerdi MH, Saban DR, Okanobo A, Nallasamy N, Sadrai Z, Chauhan SK ve ark. Effects of topical and subconjunctival bevacizumab in high-risk corneal transplant survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2411-7.
4. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(6):502-8.
5. Andrés-Guerrero V, Peruch-González L, García-Feijoo J, Morales-Fernández L, Saenz-Francés F, Herrero-Vanrell R ve ark. Current Perspectives on the Use of Anti-VEGF Drugs as Adjuvant Therapy in Glaucoma. *Adv Ther*. 2017 34(2):378-395.
6. Raser HM, Wilson H, Rudge JS, Wiegand S. Single injections of vascular endothelial growth factor trap block ovulation in the macaque and produce a prolonged, dose-related suppression of ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):1114-22.
7. Thanasopoulos AN, Schneider D, Keiper T, Thanasopoulos AN, Schneider D, Keiper T, ve ark. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced up-regulation of CCN1 in osteoblasts mediates proangiogenic activities in endothelial cells and promotes fracture healing. *J Biol Chem*. 2007;282(37):26746-5.
8. Affert F, Le T, Sennino B, Thurston G, Kuo CJ, Hu-Lowe D ve ark. Cellular changes in normal blood capillaries undergoing regression after inhibition of VEGF signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(2):547-59.
9. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh. VEGF receptor signalling in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(5):359-7.
10. Nishijima K, Ng YS, Zhong L, Bradley J, Schubert W, Jo N ve ark. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J*

Pathol. 2007;171(1):53-6.

11. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology*. 2005;69 (Suppl 3):25-3.
12. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F ve ark. Arterial Thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16):1232-1239.
13. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackay H ve ark. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5180-6.
14. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M ve ark. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*. 1996;380(6573):435-9.
15. Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature*. 2005;438(7070):960-6.
16. Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of Ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA*. 2005;293(12):1509-13.
17. Han K, Peyret T, Marchand M ve Quartino A, Gosselin NH, Girish S ve ark. Population pharmacokinetics of bevacizumab in cancer patients with external validation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Aug;78(2):341-51.
18. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intracocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):508-12.
19. Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intracocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(4):682-686.
20. Sharma YR, Tripathy K, Venkatesh P, Gogia V. Aflibercept – How does it compare with other Anti-VEGF Drugs? *Austin J Clin Ophthalmol*. 2014;1(3):1016.
21. Avery RL, Castellari AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R ve ark. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. 2014 ;98(12):1636-41.
22. Mete A, Saygili O, Mete A, Bayram M, Bekir N. Effects of intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy on retinobulbar blood flow parameters in patients with neovascular age-related macular degeneration. *J Clin Ultrasound*. 2010; 38: 66-70.
23. Bonnin P, Pournaras JA, Lazrak Z, Cohen SY, Legargasson JF, Gaudric A ve ark. Ultrasound assessment of short-term ocular vascular effects of intravitreal injection of bevacizumab (avastin) in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88: 641-645.
24. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and inme by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration.. BMJ*. 1994 Jan 8;308(6921):81-106.
25. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS ve ark. Ranibizumab for neovascular age et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431.
26. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY ve ark. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444.
27. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009 Sep;116(9):1731-9.
28. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group Daniel F. Martin, Maureen G. Maguire, Stuart L. Fine, Gui-shuang Ying, Glenn J. Jaffe, Juan E. Grunwald ve ark. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology*, Vol. 119, Issue 7, p1388-1398.
29. IVAN Study Investigators., Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S ve ark. 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.
30. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD ve ark. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-2548.
31. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Gambicorti E, Romano MR, Costagliola C. Systemic thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for neovascular age-related macular degeneration: an overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(6):785-802.

32. Scott LJ, Chakravarthy U, Reeves BC, Rogers CA. Systemic safety of anti-VEGF drugs: a commentary. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Mar;14(3):379-88.
33. Green WR.. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 1999;3;5:27.
34. Schatz H, McDonald HR. Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology* 1989; 96: 1541–1551.
35. Grob S, Luo J, Hughes G, Lee C, Zhou X, Lee J ve ark. Genetic analysis of simultaneous geographic atrophy and choroidal neovascularization. *Eye (Lond)* 2012; 26: 1106–1113.
36. Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, Enanoria W, Boyer DS, Sadda SR ve ark. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):915-24
37. Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E, Ying GS, Pan W, Jaffe GJ ve ark. Incidence and Growth of Geographic Atrophy during 5 Years of Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology.* 2017;124(1):97-104.
38. Young M, Chui L, Fallah N, Or C, Merkur AB, Kirker AW ve ark. Exacerbation of choroidal and retinal pigment epithelial atrophy after anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2014;34(7):1308-15.
39. Wons J, Wirth MA, Graf N, Becker MD, Michels S. Comparison of Progression Rate of Retinal Pigment Epithelium Loss in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab and Aflibercept. *J Ophthalmol.* 2017;2017:7432739.
40. Munk MR, Ceklic L, Ebnetter A, Huf W, Wolf S, Zinkernagel MS. Macular atrophy in patients with long-term anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2016 Dec;94(8):e757-e76



Doç. Dr. Harun ÇAKMAK

2002 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2007 yılında göz hastalıkları uzmanlık eğitimini tamamladım. 2011-2016 yılları arasında yardımcı doçent olarak çalıştım ve 2016 yılında doçent ünvanını aldım. Halen Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina biriminde aktif olarak görev yapmaktayım.