



Türkiye’de Yaş Tıp Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Anti-VEBF Tedavinin Gerçek Yaşam Sonuçları: Çok Merkezli Bir Çalışma, Bosphorus Retina Çalışma Grubu, Rapor 1

Real-World Outcomes of Anti-VEGF Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Turkey: A Multicenter Retrospective Study, Bosphorus Retina Study Group Report No: 1

İD Abdullah Özkaya*, İD Levent Karabaş**, İD Cengiz Alagöz*, İD Zeynep Alkın*, İD Özgür Artunay*,
İD Selim Bölükbaşı***, İD Gökhan Demir*, İD Mehmet Demir****, İD Ali Demircan*, İD Burak Erden****,
İD Gürkan Erdoğan*, İD Mehmet Erdoğan*****, İD Erdem Eriş*, İD Havva Kaldırım*****,
İD İsmail Umut Onur*****, İD Özen Osmanbaşıoğlu*****, İD Sezin Özdoğan Erkul*****,
İD Mine Öztürk*****, İD İrfan Perente*, İD Kübra Sarıcı*****, İD Nihat Sayın*****, İD Dilek Yaşa*,
İD İhsan Yılmaz*, İD Zeynep Yılmazabdurrahmanoğlu*****

Bosphorus Retina Çalışma Grubu

*Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

***Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

****Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*****Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*****Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*****Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*****İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*****Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Yaş tıp yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) hastalarında intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEBF) tedavilerin gerçek yaşam sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çok merkezli, geriye dönük, girişimsel, karşılaştırmalı olmayan çalışmadır. Ocak 2013 ile Aralık 2015 arası yaş tıp YBMD tanısı ile anti-VEBF tedavi başlanan ve gerektiğinde tedavi rejimi ile takip edilen hastaların dosyaları tarandı. Toplamda 12 aylık takip süresini doldurmuş olan hastalar çalışmaya alındılar. Çalışmanın birinci sonlanım noktası ilk yıl boyunca yapılan vizit ve enjeksiyon sayıları idi.

Bulgular: Yedi yüz seksen üç hastanın 880 gözü çalışmaya alındı. İlk 12 aydaki ortalama vizit sayısı $6,9 \pm 2,5$ (1-15 arası) idi. İlk 12 aydaki ortalama enjeksiyon sayısı $4,1 \pm 1,9$ (1-11 arası) idi. Başlangıç, 3., 6. ve 12. aydaki görme keskinlikleri sırası ile $0,90 \pm 0,63$ LogMAR (0,0-3,0 arası), $0,79 \pm 0,57$ LogMAR, (0,0-3,0 arası), $0,76 \pm 0,57$ LogMAR, (0,0-3,0 arası) ve $0,79 \pm 0,59$ LogMAR (0,0-3,0 arası) idi. Başlangıç, 6. ve 12. aydaki merkezi maküla kalınlığı sırasıyla 395 ± 153 mikrometre (91-1582 arası), 330 ± 115 mikrometre (99-975 arası) ve 332 ± 114 mikrometre (106-1191 arası) idi.

Sonuç: Gerektiğinde tedavi rejimi ile ulaşılan vizit ve enjeksiyon sayısı idealden çok düşük ve yetersizdir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü, tedavi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Abdullah Özkaya, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 850 811 50 52-1780 E-posta: abdozkaya@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-1940-8669

Geliş Tarihi/Received: 11.06.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.07.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Abstract

Objectives: To evaluate the real-world outcomes of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) patients.

Materials and Methods: Multicenter, retrospective, interventional, non-comparative study. The records of nAMD patients treated with an anti-VEGF agent on a pro re nata treatment regimen basis between January 2013 and December 2015 were reviewed. The patients who completed a follow-up period of 12 months were included. Primary outcome measures of this study were the visit and injection numbers during the first year.

Results: Eight hundred eighty eyes of 783 patients met the inclusion criteria for the study. Mean number of visits at month 12 was 6.9 ± 2.5 (range: 1-15). Mean number of injections at month 12 was 4.1 ± 1.9 (range: 1-11). Mean visual acuity at baseline and months 3, 6, and 12 was 0.90 ± 0.63 LogMAR (range: 0.0-3.0), 0.79 ± 0.57 LogMAR (range: 0.0-3.0), 0.76 ± 0.57 LogMAR (range: 0.0-3.0), and 0.79 ± 0.59 LogMAR (range: 0.0-3.0), respectively. Mean central retinal thickness at baseline and months 6 and 12 was 395 ± 153 μ m (range: 91-1582), 330 ± 115 μ m (range: 99-975), and 332 ± 114 μ m (range: 106-1191), respectively.

Conclusion: The numbers of visits and injections were much lower than ideal and were insufficient with the pro re nata treatment regimen.

Keywords: Age-related macular degeneration, anti-vascular endothelial growth factor, treatment

Giriş

Anti-vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (anti-VEBF) kullanılmasıyla önce, neovasküler yaşa bağlı maküler dejenerasyonda (nYBMD) tedavi hedefi sadece görme kaybını önlemektir.^{1,2,3,4,5,6,7} Pegaptanib nYBMD tedavisi için onaylı ilk intravitreal ilaçtı, daha sonra off-label olarak bevacizumab ve onaylı olarak aflibercept ve ranibizumab nYBMD hastalarının çoğunda görme kaybının önlenmesine ve bu hastaların üçte birinde görmede iyileşmeye olanak sağladı.^{4,5,6,7,8} Her ilaç için randomize kontrollü çalışmalarda çeşitli tedavi rejimleri değerlendirildi. Aylık sabit, ilk 3 aylık yükleme dozu yapılarak veya yapılmadan gerektiğinde (pro re nata, [PRN]), ilk 3 aylık yükleme dozundan sonra iki ayda bir yapılan enjeksiyon ve “tedavi et ve uzat” rejimleri daha önce tanımlanan tedavi rejimlerinden bazılarıydı.^{5,6,7,8,9,10} Aylık ve PRN rejimleri ilk çalışılan tedavi rejimleridir.^{3,5,6,7} Lalwani ve ark.⁷ tarafından yapılan PrONTO çalışmasından sonra, Türkiye de dahil olmak üzere dünyada PRN rejimi popüler hale geldi.⁸ Bu tedavi rejiminin sonuçlarını yeniden değerlendirmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır.^{6,8,11,12} Doktorlar hastaları her ay izleme ve gerektiğinde enjeksiyon yapma fikrini sevdiler, çünkü PRN rejimi hastaya özel dozlama yapma avantajına sahip gibi görünüyordu.⁸ Ancak, daha sonra yayımlanan gerçek yaşam çalışmalarının çoğu, günlük uygulamada randomize kontrollü çalışmalarda gerekli olan sıkı takip ve tedavi kriterlerine uymanın mümkün olmadığını ortaya koymuştur.^{10,11,13,14,15,16,17,18,19,20} Bu çalışmaların çoğu, PRN rejiminde hasta takibi ve enjeksiyon sıklığının azaldığını göstermiştir. Bu fenomeni değerlendirmek için birçok tek merkezli ve çok merkezli ulusal çalışma yapılmıştır.^{13,14,15,16,17,18,19,20} Bu nedenle, bu çok merkezli çalışmayı Türkiye'nin en yüksek nüfuslu şehri olan İstanbul'da ve yakınında yer alan 9 üçüncü basamak sağlık kuruluşunda takip ve tedavi edilen nYBMD hastalarında intravitreal anti-VEBF tedavisinin gerçek dünyadaki sonuçlarını değerlendirmek için gerçekleştirdik ve sonuçlarımızın Türkiye'deki genel tedavi rejimi eğilimlerini yansıtacağını düşünmekteyiz.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Türkiye'de 9 üçüncü basamak merkezde gerçekleştirilen, geriye dönük, girişimsel, karşılaştırmalı

olmayan bir gerçek yaşam deneyimi çalışmasıydı. Ocak 2013 ile Aralık 2015 tarihleri arasında PRN tedavi rejimi kullanılarak bir anti-VEBF ajan ile tedavi edilen nYBMD hastalarının kayıtları incelendi. Tüm hastalarda tedaviden önce yazılı onam alındı ve çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı. Etik kurul onayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alındı.

Aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi: Yaş ≥ 50 yıl, nYBMD tanısı olan ve en az 12 aylık süre ile izlenen hastalar. nYBMD dışında retina hastalığı (örneğin; diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı) olan hastalar ve ziyaret sırasında polipoidal koroidal vaskülopati veya retinal anjiyomatöz proliferasyon tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalardan toplanan veriler; yaş, cinsiyet, lens durumu, kullanılan ilaç, hastanın daha önce tedavi görüp görmediği, 3 enjeksiyonluk yükleme dozu alıp almadıkları, 3 yükleme dozunun süresi, ilk muayene ve 3., 6., 9. ve 12. aylarda düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) ve merkezi retina kalınlığını (MRK) değerleri ile ve ilk yıl boyunca yapılan ziyaret ve enjeksiyon sayılarından oluşmaktaydı.

Tüm hastalara Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) eşeli veya 4 metre projeksiyon eşeli ile DEİGK ölçümü, biyomikroskopik muayene, fundus bakışı ve aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümünden oluşan standart bir muayene yapıldı. Tedaviden önce fundus fotoğrafı çekildi, floresein anjiyografi (FA) ve optik koherens tomografi (OKT) yapıldı. Çalışma çok merkezli olduğu için, hastaları değerlendirmek için farklı markalarda FA ve OKT cihazları kullanıldı. FA hariç tüm incelemelerin aylık olarak tekrarlanması planlandı. FA, sadece görme keskinliğinin bozulma nedeni, klinik muayene ve diğer görüntüleme yöntemleri ile açıklanamadığı zaman tekrarlandı. Subretinal sıvı ve MRK ölçümü için OKT kullanıldı. Merkezi 1 mm çapındaki alanda retinanın ortalama kalınlığı olarak tanımlanan MRK, cihazın OKT haritalama yazılımı kullanılarak hesaplandı.

Tüm enjeksiyonlar ameliyathanede veya ayaktan hasta müdahale odasında (temiz oda) steril koşullar altında gerçekleştirildi. Topikal anestezi ve %10 povidon-iyot (Betadine; Purdue Pharma, Stamford, CT, ABD) göz kapakları ve kirpiklere uygulandı ve konjonktival keseye %5 povidon-iyot verildi. İntravitreal bevacizumab 1,25 mg/0,1 mL, ranibizumab 0,5

mL/0,1 mL, veya aflibercept 2 mg/0,1 mL, 30 gauge iğne ile pars planada limbusa 3,5-4 mm posterior olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra, 1 hafta boyunca günde 5 kez %0,5 moksifloksazin (Vigamox; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas, ABD) oftalmik solüsyon verildi. Hastalar görmede azalma, gözde ağrı veya herhangi yeni bir semptom yaşamaları halinde hastaneye başvurmaları gerektiği açıklandı.

Bazı hastalar başlangıçta üç aylık anti-VEBF yükleme doz alırken, diğerleri almadı. Yükleme dozu uygulanıp uygulanmayacağı kararı, sıkı kriterlere göre değil doktorların tercihiyle alındı. Hastaların aylık ziyaret için çağırılması planlandı. Görme keskinliğinin son vizitten bir veya daha fazla satır azalması veya yeni maküler kanama gelişmesi, subretinal sıvı görülmesi veya OKT'de persistan intraretinal sıvı varlığında ilk tercih edilen anti-VEBF ajan ile bir kez enjeksiyon tekrarlandı.

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası ölçütü, ilk yıl boyunca yapılan ziyaret ve enjeksiyon sayılarıydı. İkincil sonlanım noktası göstergeleri ise ilk muayane ile 12. ay arasında DEİGK ve MRK'de meydana gelen değişimdi.

İstatistiksel Analiz

Görme keskinliği, istatistiksel analiz için ondalık sistemden minimum rezolüsyon açısının logaritmasına (LogMAR) dönüştürüldü. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler ise ortalama ve standart deviasyon olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılımı gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Verilerin dağılımı normal bulunduğu için, başlangıç ve diğer zaman noktaları arasındaki DEİGK ve MRK değerlerinde meydana gelen değişiklikler tekrarlanan ölçümler testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS yazılımı (sürüm 21.0, SPSS, Inc. Chicago, IL, ABD) kullanıldı. İstatistiksel açıdan p-değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yedi yüz seksen üç hastanın 883 gözü çalışmaya alınma kriterlerini karşıladı. Yaş ortalaması 73,2±8,8 yılı (aralık, 50-94 yılı); 345 hasta (%44,0) kadın, 438 hasta (%56,0) erkekti. Yüz otuz sekiz göz (%15,7) daha önce tedavi almıştı, 742 göz (%84,3) ise tedavi görmemişti. Otuz altı göze (%4,1) intravitreal bevacizumab, 222 (%25,2) göze intravitreal aflibercept, 622 göze (%70,7) ise intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

On ikinci aydaki ortalama ziyaret sayısı 6,9±2,5 (aralık: 1-15) idi. On ikinci aydaki ortalama enjeksiyon sayısı 4,1±1,9 (aralık: 1-11) idi. Üç ardışık aylık yükleme dozu enjeksiyon 218 göze (%24,8) yapılmadı ancak diğer 662 göze (%75,2) yapıldı. Yükleme dozunu alan hastalar alt grubunda 3 dozluk yükleme dozunun ortalama uygulama süresi 83±22 gündü (aralık: 56-150 gün).

İlk muayenede ve 3., 6. ve 12. aylarda ölçülen DEİGK'nin ortalama değerleri sırasıyla 0,90±0,63 LogMAR (aralık: 0,0-3,0), 0,79±0,57 LogMAR (aralık: 0,0-3,0), 0,76±0,57 LogMAR (aralık: 0,0-3,0) ve 0,79±0,59 LogMAR (aralık: 0,0-3,0) (hepsi

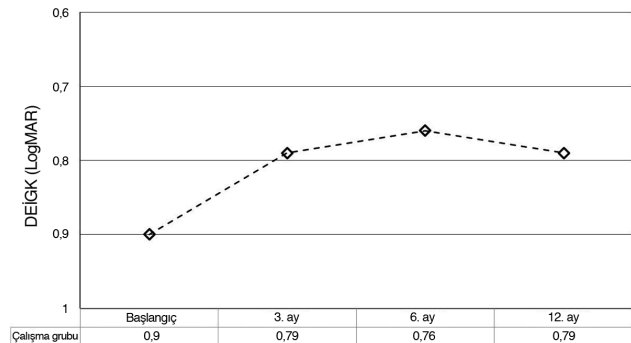
için p<0,0001) idi (Şekil 1). Bu çalışma, esasta bir etkinlik çalışması olmadığı için, hastaları çalışmaya dahil ederken görme keskinliği için kesme değeri kullanmadık. Bununla birlikte, DEİGK değeri 1,3 ile 0,3 LogMAR arasında olan gözlerin dahil edildiği alt grupta stabil olan veya ≥3 satırdan fazla görme kaybı olan gözlerin oranını hesapladık. Bu alt grupta 580 göz vardı. Bu gözlerin 175'inde (%30,2) görme keskinliğinde ≥3 satır iyileşme, 336'sında (%57,9) stabil görme (stabil, görmede <3 satır iyileşme veya <3 satır kayıp) ve 69'unda (%11,9) ise görmede ≥3 satır kayıp vardı.

İlk muayene ve 6. ve 12. aylardaki ortalama MRK değerleri sırasıyla 395±153 µm (aralık: 91-1582), 330±115 µm (aralık: 99-975) ve 332±114 µm (dağılım: 106-1191) idi (6. ve 12. aylar için p<0,0001) (Şekil 2).

Görülen komplikasyonlar subkonjonktival kanama, epitleyopati ve hafif ön kamara reaksiyonu ile sınırlıydı. Çalışma süresince hiçbir gözde endoftalmi saptanmadı.

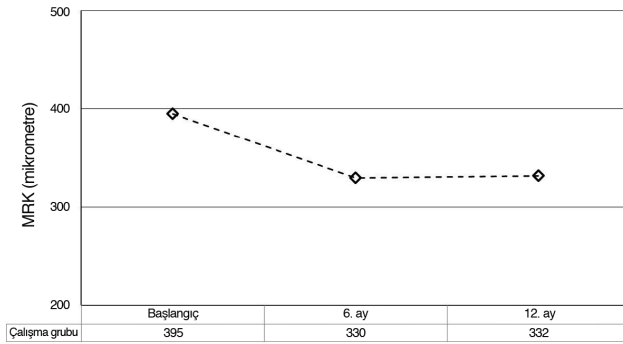
Tartışma

Bu çok merkezli çalışmanın ilk raporunda nYBMD hastalarının intravitreal anti-VEBF tedavisinin gerçek yaşam sonuçlarını, tedavinin ilk yılında yapılan ziyaret ve enjeksiyon sayılarına odaklanarak değerlendirdik. Çalışmaya katılan tüm hekimler hastalarının tıbbi kayıtlarını gözden geçirdiler ve 783 hastanın 880 gözüne ait verileri analiz edildi. Ortalama



Şekil 1. Farklı zaman noktalarında ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliğindeki değişimler
DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri	
Genel özellikler	
Yaş (ortalama ± SD) (aralık), yıl	73,2±8,8 (54-87)
Cinsiyet (K/E)	345/438
Başlangıç DEİGK (ortalama ± SD) (aralık), LogMAR	0,90±0,63 (0,0-3,0)
Başlangıç MRK (ortalama ± SD) (aralık), µm	395±153 (91-1582)
Lens durumu (fakik/psöföfakik/afak)	614/263/3
İlk ilaç (bevacizumab/aflibercept/ranibizumab)	36/222/622
Daha önce tedavi (evet/hayır)	138/742
Yükleme dozu (evet/hayır)	662/218
E/K: Erkek/kadın, DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, LogMAR: Minimum çözünürlük açısının logaritması, MRK: Merkezi retina kalınlığı, SS: Standart deviasyon	



Şekil 2. Farklı zaman noktalarında ortalama merkezi retina kalınlığındaki değişim
MRK: Merkezi retina kalınlığı

vizit sayısının 6,9 ve enjeksiyon sayısının 4,1 olduğu bulundu. PrONTO çalışmasında, ilk yılda yapılan enjeksiyon sayısının 5,6 olduğu bildirilmiştir.⁷ Bununla birlikte, bu çalışma yapıldığında time-domain OKT kullanılmıştır ve daha sonra, time-domain OKT cihazlarının, spektral-domain OKT cihazlarına kıyasla hastaların en azından üçte birinde anatomik hastalık aktivitesini tespit edemedikleri gösterilmiştir.²¹ Diğer büyük prospektif çalışmalarda, nYBMD tedavisi için ilk yılda yapılması gereken ortalama enjeksiyon sayısı 7-9 olarak bulunmuştur.^{6,8,9,12} Bununla birlikte, bu sayı gerçek yaşam çalışmalarının çoğunda 3-4 olarak bildirilmiştir.^{13,14,15,16,17,18,19,20} Ek olarak, ideal bir PRN tedavi takip protokolünde 12-13 vizit gereklidir.^{6,7} Bizim çalışmamızda ortalama vizit sayısı 6,9 idi. Daha önce yapılan bazı gerçek yaşam çalışmaları, ortalama vizit sayısı 6 ile 12 arasında bulunmuştur.^{13,14,15,16,17,18,19,20}

nYBMD'de tedavinin başlangıcında ilk 3 yükleme dozunun verilmesinin önemi daha önce yapılan bir çalışmada belgelenmiştir.¹⁷ İlk 3 yükleme dozunun alan hastalarda, almayanlara göre görmede daha iyi sonuçlara ulaşılmıştır. Görme keskinliğindeki artış, yükleme dozunun alan hasta grubunda almayanlara göre 6 harf daha yüksek bulunmuştur.¹⁷ Verilerimizi de bu bağlamda değerlendirdik ve çalışmaya dahil edilen hastaların %75,2'sine ilk 3 yükleme enjeksiyonunu yapılırken, %24,8'ine yapılmamıştı. Üç yükleme dozunun süresi 56 ila 150 gün arasında değişmekteydi ve ortalama süre 83 gündü. Bu süre ideal durumda 60 gün olmalıdır.⁷

Gözlerin %4,1'inde birinci basamak tedavi olarak bevacizumab, %25,2'sinde aflibercept, %70,7'sinde ranibizumab tercih edilmiştir. Bu çalışma retrospektif ve randomize olmayan bir çalışma olduğundan, ilaç seçimi hekimin tercihinin bağlıydı. Etiketli dışı olarak kullanılan bevacizumab en nadir kullanılan ilaçtı. Ranibizumab en çok tercih edilen ilaçtı, çünkü onaylı iki ilaç arasında ilk onaylanan ilaçtı.

Öncelikli hedef vizit ve enjeksiyon sayılarını değerlendirip tartışmak olduğundan, bu raporda görme düzeyini ve anatomik sonuçları derinlemesine analiz etmedik. Ortalama görme keskinliği 0,90 LogMAR'dan 12. ayda 0,79'a yükseldi ve ortalama MRK 395 µm'den 332 µm'ye düştü.

Gerçek yaşam çalışmalarının çoğunda, vizit ve enjeksiyon sayıları idealden çok uzak bulunmuştur.^{13,14,15,16,17,18,19,20} Bunun

nedeni, yoğun hasta yükü, vizit ve enjeksiyon planlamasında yaşanan sorunlar ve hasta uyumuna sekonder olabilir. Bu nedenle, PRN tedavi rejimi sonuçlarımıza ve diğer çalışmaların sonuçlarının çoğuna göre günlük pratikte nYBMD tedavisi için uygun olmayabilir. Her ne kadar ortalama görme keskinliği çalışmamızda 1,1 LogMAR yükselse de bu çalışma bir etkinlik çalışması olarak tasarlanmamıştır ve görme keskinliği çok düşük olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir, elde edilen sonuç buna bağlı olabilir. İzlem ve tedavi kriterlerine sıkı sıkıya bağlı kalan randomize kontrollü çalışmalarda, 3 yükleme enjeksiyonundan sonra ayda bir kez ranibizumab veya bevacizumab enjeksiyonu, iki ayda bir kez aflibercept enjeksiyonu, PRN tedavi rejimi ve tedavi et-uzat gibi daha esnek tedavi rejimleri ile 12 aylık izlemden sonra 5-12 ETDRS harf görme kazanımı elde edilmiştir.^{3,5,6,7,8,9,12} MARINA, ANCHOR ve CATT çalışmalarında aylık ranibizumab tedavisi, 12. ayda 11 harf görme kazanımına neden olmuştur.^{3,5,6} CATT ve IVAN çalışmalarının tedavi kollarına göre PRN rejimi, aylık tedavi rejimleri kadar etkili bulunmuştur.^{6,12} Bu tedavi rejimlerine ek olarak, Wyckoff ve ark.²², tedavi et-uzat rejimi ile ranibizumabın 12. ayda 10,5 harf görme kazanımı sağladığını bildirmiştir.

Aflibercept ayrıca çeşitli tedavi rejimleri kullanılarak değerlendirilmiştir.^{8,23,24} VIEW çalışmasında, 3 yükleme dozundan sonra aylık ve iki ayda bir kez aflibercept tedavisi, 12. ayda 8-9 harf görme kazanımı sağlamıştır.⁸ Yamamoto ve ark.²⁵, afliberceptin tedavi et-uzat rejimi ile nYBMD'de etkinliğini değerlendirmiş ve 12. ayda 1,5 satır görme kazanımı olduğunu göstermiştir. Tüm bu ve diğer randomize kontrollü çalışmalarda, ilk yıldaki ortalama enjeksiyon sayısı en az 8 olarak bildirilmiştir.^{6,8,12,23,24,25} Öte yandan, bu enjeksiyon sayısına PRN tedavi rejimi ile gerçek hayatta ulaşmak neredeyse imkansız görünmektedir.^{13,14,15,16,17,18,19,20} Geriye dönük gerçek yaşam çalışmalarının çoğu, ilk yılda yapılan enjeksiyon sayısını 3-4 olarak bildirmiştir.^{13,14,15,16,17,18,19,20} Çok merkezli bir çalışmada, farklı ülkelerdeki hastalarda 12 aylık ortalama enjeksiyon sayısının 4,3 ile 5,7 arasında olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Fransa'dan yapılan iki ardışık çalışmada PRN rejimi ile nYBMD'nin gerçek yaşam tedavisi sonuçları iki farklı zaman diliminde değerlendirilmiştir.¹⁵ Yazarlar ikinci çalışmada sonuçları karşılaştırmıştır.¹⁵ LUMIERE çalışmasına, 2006 ve 2009 yılları arasında tedavi edilen nYBMD hastaları dahil edildi ve bu çalışmayı takip eden TWIN çalışması ise 2010-2011 yılları arasında tedavi edilen hastalardan oluşuyordu.^{15,26} Takip ve tedavi parametrelerinde iyileştirmeler yapılmasına rağmen, 12. ayda ortalama enjeksiyon sayısının yaklaşık 5,5 olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, düzenli postindüksiyon vizitinin (3 yükleme dozundan sonra) önemini vurgulamışlar ve bunun başarılı tedavinin en önemli belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir.^{15,26} Holz ve ark.¹⁴ tarafından yapılan çok uluslu bir gerçek yaşam çalışmasına Kanada, Fransa, Almanya, İrlanda, İtalya, Hollanda, Birleşik Krallık ve Venezuela'dan hastalar dahil edilmiştir. Ortalama enjeksiyon sayısı 12. ayda 5,0 ve görmede ortalama değişim 2,4 harf olarak bildirilmiştir. Bu çalışma ile bağlantılı olarak, ulusal hasta verileri kullanılarak birçok ulusal rapor yayımlanmıştır. Ziemssen ve ark.,¹⁶ tarafından yapılan Alman gerçek yaşam

çalışmasında, 12. ayda ortalama anti-VEBF enjeksiyon sayısı 4,3; görme kazanımı ise 1,1 harf olarak bulunmuştur. En büyük ortalama enjeksiyon sayısı AURA çalışmasına dahil olan ülkeler arasında İngiltere'den bildirilmiştir.¹⁷ Ortalama enjeksiyon sayısı 12. ayda 5,0 ve ortalama görme kazanımı 6,0 harf olarak bildirilmiştir. Diğer retrospektif gerçek yaşam çalışmalarında 12 aylık ortalama enjeksiyon sayısı Kataja ve ark.¹⁸ tarafından 5,7 Silva ve ark.¹⁹ tarafından 3,8 ve Jain ve ark.²⁰ tarafından 3,7 ile 4,9 arasında olarak bildirilmiştir. Gerçek yaşam çalışmalarının neredeyse tamamı, uygun sayıda ziyaret ve enjeksiyon yapılmasının mümkün olmadığını göstermiştir. Bu gerçeği ispatladıktan sonra, yeni çalışmalarda diğer tedavi rejimlerinin performansı değerlendirilmiş veya PRN rejimiyle karşılaştırılmıştır.^{9,10,23} Ozturk ve ark.²³, afliberceptin iki ayda bir sabit enjeksiyonunun sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmiştir. Hastaların %50'sine 12 ay içinde 8 zorunlu enjeksiyonun yapıldığını ve 42 hastadan sadece ikisine, çalışmaya dahil edilen hastalar arasında en düşük enjeksiyon sayısı olan, 5 enjeksiyon yapıldığını bildirmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Lotery ve ark.²⁴ tarafından yapılan başka bir çalışmada, ortalama ranibizumab ve aflibercept enjeksiyon sayıları sırasıyla 6,7 ve 7,0 olarak bildirilmiştir.

İki ilgi çeken çalışma, nYBMD'de PRN ve tedavi et-uzat rejimleri arasındaki farkı karşılaştırmıştır.^{9,10} Birleşik Krallık'ta yapılan TERRA çalışmasında, yazarlar daha önce PRN rejimi ile tedavisi gören ve daha sonra tedavi et-uzat rejimlerine geçiş yapan hastaların ortalama enjeksiyon sayılarını karşılaştırdılar.⁹ İlginç bir şekilde, PRN rejiminde 12 aylık ziyaret sırasında ortalama enjeksiyon sayısı 4,7 iken ve tedavi et-uzat rejimine geçtikten sonra bu sayı 8,9'a yükselmiştir. Johnston ve ark.¹⁰ Avustralya ve Birleşik Krallık'ta uygulanan farklı tedavi eğilimlerine dayalı bir gerçek yaşam çalışması yürütmüştür. Avustralya'dan elde edilen verileri tedavi et-uzat rejimini ve Birleşik Krallık'ta elde edilen verileri PRN rejimini analiz etmek için kullanmışlardır. On iki aylık ortalama enjeksiyon sayıları tedavi et-uzat grubunda 9,2; PRN grubunda ise 6,0 olarak bildirilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışma grubumuzun bu ilk raporunda çalışmanın görme ve anatomik sonuçlarını ayrıntılı olarak değerlendirmedik. Gelecekte bu sonuçların daha derin bir değerlendirmesini yapmayı planlıyoruz. Ancak, bu ulusal çalışma demografik nitelik ve enjeksiyon özellikleri açısından güçlü bir çalışmadır.

Sonuç

Sonuç olarak, farklı ülkelerden yapılan çok merkezli ya da tek merkezli çalışmaların kanıtladığı gibi, nYBMD hastalarında PRN rejiminin sıkı ziyaret ve yeniden tedavi kriterlerine uymak çok zordur.^{13,14,15,16,17,18,19,20} Bu çalışma, bu durumu işaret eden Türkiye'de yapılan ilk çok merkezli çalışmadır. nYBMD'de tedavi eğilimlerini göstermek için Avrupa ile Orta Doğu arasında bir ülkede yürütülen çok merkezli bu çalışmaya dahil edilen hasta sayısı tatmin edicidir. PRN tedavi rejimi ile ziyaret ve enjeksiyon sayıları ideal olmaktan uzaktır. Çalışmaya katılan tüm

merkezlerin, nYBMD tedavisinde klinik yaklaşımlarını organize etmesi, daha sık ziyaret ve enjeksiyon yapmaya çalışması veya tedavi et-uzat veya sabit tedavi rejimleri gibi başka rejimlere geçmesi gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Abdullah Özkaya, Levent Karabaş, Cengiz Alagöz, Zeynep Alkın, Özgür Artunay, Selim Bölükbaşı, Gökhan Demir, Mehmet Demir, Ali Demircan, Burak Erden, Gürkan Erdoğan, Mehmet Erdoğan, Erdem Eriş, Havva Kaldırım, İsmail Umut Onur, Özen Osmanbaşıoğlu, Sezin Özdoğan Erkul, Mine Öztürk, İrfan Perente, Kübra Sarıcı, Nihat Sayın, Dilek Yaşa, İhsan Yılmaz, Zeynep Yılmazabdurrahmanoğlu, Konsept: Abdullah Özkaya, Levent Karabaş, Cengiz Alagöz, Zeynep Alkın, Özgür Artunay, Selim Bölükbaşı, Gökhan Demir, Mehmet Demir, Ali Demircan, Burak Erden, Gürkan Erdoğan, Mehmet Erdoğan, Erdem Eriş, Havva Kaldırım, İsmail Umut Onur, Özen Osmanbaşıoğlu, Sezin Özdoğan Erkul, Mine Öztürk, İrfan Perente, Kübra Sarıcı, Nihat Sayın, Dilek Yaşa, İhsan Yılmaz, Zeynep Yılmazabdurrahmanoğlu, Dizayn: Abdullah Özkaya, Levent Karabaş, Cengiz Alagöz, Zeynep Alkın, Özgür Artunay, Selim Bölükbaşı, Gökhan Demir, Mehmet Demir, Ali Demircan, Burak Erden, Gürkan Erdoğan, Mehmet Erdoğan, Erdem Eriş, Havva Kaldırım, İsmail Umut Onur, Özen Osmanbaşıoğlu, Sezin Özdoğan Erkul, Mine Öztürk, İrfan Perente, Kübra Sarıcı, Nihat Sayın, Dilek Yaşa, İhsan Yılmaz, Zeynep Yılmazabdurrahmanoğlu, Veri Toplama veya İşleme: Abdullah Özkaya, Levent Karabaş, Cengiz Alagöz, Zeynep Alkın, Özgür Artunay, Selim Bölükbaşı, Gökhan Demir, Mehmet Demir, Ali Demircan, Burak Erden, Gürkan Erdoğan, Mehmet Erdoğan, Erdem Eriş, Havva Kaldırım, İsmail Umut Onur, Özen Osmanbaşıoğlu, Sezin Özdoğan Erkul, Mine Öztürk, İrfan Perente, Kübra Sarıcı, Nihat Sayın, Dilek Yaşa, İhsan Yılmaz, Zeynep Yılmazabdurrahmanoğlu, Yazan: Abdullah Özkaya.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Açıklama: Bu çalışma için araştırmacı toplantıları Bayer Türkiye tarafından desteklendi.

Kaynaklar

1. Tornambe PE, Poliner LS, Hovey LJ, Taren D. Scatter macular photocoagulation for subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. A pilot study. *Retina*. 1992;12:305-314.
2. García-Finana M, Murjane S, Mahmood S, Harding SP. Baseline clinical measures and early response predict success in verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2010;24:1213-1219.
3. 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;355:1432-1444.
4. 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;351:2805-2816.
5. 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;355:1419-1431.
6. 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;364:1897-1908.
7. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:43-58.
8. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittit R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121:193-201.
9. Yang Y, Downey L, Mehta H, Mushatq B, Narendran N, Patel N, Patel PJ, Ayan F, Gibson K, Igwe F, Jeffery P. Resource Use and Real-World Outcomes for Ranibizumab Treat and Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the UK: Interim Results from TERRA. *Ophthalmol Ther*. 2017;6:175-186.
10. Johnston RL, Carius HJ, Skelly A, Ferreira A, Milnes F, Mitchell P. A Retrospective Study of Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD) in Australia and the United Kingdom. *Adv Ther*. 2017;34:703-712.
11. Ozkaya A, Alkin Z, Togac M, Ahmet S, Perente I, Taskapili M. Five-year Outcomes of Ranibizumab in Neovascular Age-related Macular Degeneration: Real Life Clinical Experience. *Korean J Ophthalmol*. 2017;31:424-430.
12. 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;382:1258-1267.
13. Holz FG, Bandello F, Gillies M, Mitchell P, Osborne A, Sheidow T, Souied E, Figueroa MS; LUMINOUS Steering Committee. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1161-1167.
14. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, Hoyng CB, Hykin P, Staurengi G, Heldner S, Bogumil T, Heah T, Sivaprasad S. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:220-226.
15. Souied EH, Oubrahim H, Mimoun G, Cohen SY, Quere S, Derveloay A; TWIN Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: The TWIN Study. *Retina*. 2015;35:1743-1749.
16. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z, Holz FG; AURA-Studiengruppe. [Retrospective investigation of anti-VEGF treatment reality and effectiveness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Germany: treatment reality of ranibizumab for neovascular AMD in Germany]. *Ophthalmologie*. 2015;112:246-254.
17. Hykin P, Chakravarthy U, Lotery A, McKibbin M, Napier J, Sivaprasad S. A retrospective study of the real-life utilization and effectiveness of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the UK. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:87-96.
18. Kataja M, Hujanen P, Huhtala H, Kaarniranta K, Tuulonen A, Uusitalo-Jarvinen H. Outcome of anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration in real-life setting. *Br J Ophthalmol*. 2017;102:959-965.
19. Silva R, Goncalves C, Meireles A, Teixeira C, Rosa P, Monteiro-Grillo M, Canelas J, Carneiro A, Flores R. A Retrospective Analysis of the Real-Life Utilization of Ranibizumab in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration from Portugal. *Acta Med Port*. 2017;30:449-456.
20. Jain N, Yadav NK, Jayadev C, Srinivasan P, Mohan A, Shetty BK. The ARMOUR Study: Anti-VEGF in Neovascular AMD--Our Understanding in a Real-World Indian Setting. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6:488-492.
21. Ozkaya A, Alkin Z, Ozkaya HM, Agca A, Ozgurhan EB, Karakucuk Y, Yazici AT, Demirok A. Is spectral-domain optical coherence tomography essential for flexible treatment regimens with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration? *J Ophthalmol*. 2013;2013:786107.
22. Wyckoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, Abdelfattah NS, Sadda SR; TREX-AMD Study Group. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology*. 2015;122:2514-2522.
23. Ozturk M, Harris ML, Nguyen V, Barthelmes D, Gillies MC, Mehta H. Real-world visual outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration receiving aflibercept at fixed intervals as per UK licence. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46:407-411.
24. Lotery A, Griner R, Ferreira A, Milnes F, Dugel P. Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set. *Eye (Lond)*. 2017;31:1697-1706.
25. Yamamoto A, Okada AA, Nakayama M, Yoshida Y, Kobayashi H. One-Year Outcomes of a Treat-and-Extend Regimen of Aflibercept for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2017;237:139-144.
26. Cohen SY, Mimoun G, Oubrahim H, Zourhani A, Malbrel C, Queré S, Schneider V; LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*. 2013;33:474-481.