



Neovasküler Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Tedavisinde Risk Odaklı Tedavi Protokolü

Risk-based Algorithm-guided Treatment Protocol for the Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration

© Murat Karaçorlu, © Mümin Hocaoglu, © Serra Arf, © M. Giray Ersöz, © Işıl Sayman Muslubas
İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Neovasküler tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisinde uygulanan risk odaklı tedavi protokolünün etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Risk durumuna göre beliren ve başlangıç olarak üç farklı anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) tedavi protokolü uygulanan, takip süresi en az 2 yıl olan 184 hastanın 210 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. “Kısa dönem aylık enjeksiyon” protokolü düşük risk lezyon ve diğer gözde iyi görme seviyesi mevcut olan olgularda uygulandı. Yüksek risk lezyon ve diğer gözde iyi görme seviyesi olan veya düşük risk lezyon, fakat diğer gözde görme seviyesi düşük olan hastalarda “kısa dönem tedavi et ve uzat (TRES; treat and extend)” uygulandı. “Uzatılmış TRES” tedavi protokolü ise yüksek risk lezyon ve diğer gözde görme düzeyi düşük olan olgularda tercih edildi.

Bulgular: Başlangıç tedavi rejimi olarak kısa dönem aylık enjeksiyon 62 gözde (%30), kısa dönem TRES 120 gözde (%57) ve uzatılmış TRES rejimi 28 gözde (%13) uygulandı. Tedaviyi kesme kriterleri %63 olguda karşılandı. Bu olgularda ortalama 13 ay sonara yaklaşık %58 oranında nüks izlendi. On ikinci ayda ortalama +9,0 harf artışı sağlanırken, 24. ayda ortalama +8,0 harf artışı elde edildi. Ortalama takip süresi 46,8±22 ay ve ortalama yıllık anti-VEGF enjeksiyon sayısı 3,4±1,6 olarak belirlendi.

Sonuç: Lezyonun özelliği ve diğer gözün görme seviyesine göre bireyselleştirilmiş, risk odaklı tedavi protokolü uygulayarak, daha az enjeksiyon sayısı ile diğer kabul görmüş tedavi rejimlerine benzer görsel sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü, bireyselleştirilmiş tedavi, neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, tedavi et ve uzat

Abstract

Objectives: To assess outcomes of a risk-based algorithm-guided treatment protocol for neovascular age-related macular degeneration.

Materials and Methods: Two hundred and ten eyes of 184 patients managed with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents according to a protocol consisting of one of three initial regimens depending on risk with at least 2 years of follow-up were retrospectively evaluated. The “short-term monthly injections” protocol was used for low-risk patients with low-risk lesions and good fellow-eye vision. Patients with low-risk lesions but without good fellow-eye vision, or those with good fellow-eye vision and high-risk lesions were managed according to the “short-term treat-and-extend (TRES)” protocol. The “extended TRES” protocol was for patients with high-risk lesions and low fellow-eye visual acuity.

Results: The initial treatment plan consisted of short-term monthly injections in 62 eyes (30%), the short-term TRES regimen in 120 eyes (57%), and the extended TRES regimen in 28 eyes (13%). Overall, 63% of cases met the criteria for cessation of treatment. Approximately 58% of these cases had recurrence, at a mean of 13 months. The mean change in VA from baseline was +9.0 letters at 12 months and +8.0 letters at 24 months. VA improved during a mean follow-up of 46.8±22 months, with a mean of 3.4±1.6 anti-VEGF injections per year.

Conclusion: The risk-based algorithm-guided treatment protocol yielded visual outcomes similar to those of the common alternative treatment and monitoring regimens, with a dramatically reduced number of injections, as required by the individual lesion and vision in the fellow eye.

Keywords: Anti-vascular endothelial growth factor, individualized medicine, neovascular age-related macular degeneration, treat and extend dosing

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Murat Karaçorlu, İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 231 31 21 E-posta: mkaracorlu@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-5561-3339

Geliş Tarihi/Received: 10.02.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.04.2019

Cite this article as: Karaçorlu M, Hocaoglu M, Arf S, Ersöz MG, Sayman Muslubas I. Risk-Based Algorithm-guided Treatment Protocol in the Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration. Turk J Ophthalmol. 2019;49:258-269

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Sanayileşmiş ülkelerde yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) 50 yaş ve üzeri kişilerde görme kaybı ve körlüğün önde gelen nedenidir. Neovasküler YBMD (nYBMD), YBMD olgularının sadece %10-15'ini etkilese de, ileri derecede görme bozukluklarının %80-90'ından fazlasından sorumludur.^{1,2} İntravitral anti-VEGF tedavinin (Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept) etkinliği ve güvenilirliği pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir ve nYBMD için hala ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir.^{3,4,5,6,7,8,9,10}

Genetik zemin ve fenotipik çeşitlilik açısından nYBMD geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Ne yazık ki, kişilerin anti-VEGF tedaviye verdiği yanıt önemli ölçüde heterojenite gösterir ve çoğu gözde tekrarlayan veya dirençli eksüdatif özellikler gözlenir. nYBMD hastalarında istenen tedavi sonuçlarına ulaşmak için uygun dozda anti-VEGF tedavi gereklidir. Sabit doz rejimi (aylık veya iki ayda bir) görme keskinliğini (GK) önemli ölçüde artırır.^{3,4,7,13} Ancak, sık tedavi çoğu hasta için çok fazladır ve ekonomik yüke sebep olur. Ayrıca oküler ve sistemik yan etkilerin görülme sıklığını artırır.¹³ Bu yüzden, hastalığın aktivite belirtilerini yakından takip ederek reaktif tedaviyi içeren bireyselleştirilmiş, gerektiğinde tedavi (PRN; pro re nata) rejimi yaygın olarak kabul edilmiştir. PRN tedavisi enjeksiyon sayısını azaltsa da, hastalık nüksünü zamanında saptamak için aylık değerlendirme izlemleri halen gereklidir. Bu klinisyenler ve hastalar üzerinde ağır bir yük oluşturur. Aynı zamanda, büyük ölçekli prospektif ve gerçek yaşam çalışmalarında bu tedavi rejimleri ile elde edilen görme sonuçlarının genelde daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum, muayene ve enjeksiyon sayısı ortalamalarının düşük olması, yani tedavi sıklığının yetersiz olması ile ilişkilendirilebilir.^{5,6,15,16} Proaktif bir yaklaşımı benimseyen ve tedaviyi hastanın bireysel yanıtına göre uyarlayan tedavi et ve uzat (TREX; treat and extend) tedavi protokolü giderek daha popüler hale gelmeye başlamıştır. Bu tedavi protokolü faz III klinik çalışmalarında da gösterdiği gibi, hasta ziyareti, enjeksiyon sayısı ve buna bağlı olarak yıllık tıbbi maliyetin anlamlı ölçüde düşmesiyle ilişkili bulunmuştur.^{10,11,12} TREX yaklaşımı hakkındaki olası eleştiriler arasında kuru retinanın aşırı tedavi edilme olasılığı, atrofi riskinin artması, daha yüksek maliyet ve tedaviyi sonlandırma kriterlerinin henüz belirlenmiş olmamasıdır.

Neovasküler YBMD karmaşık ve kronik bir hastalıktır. Yeni nYBMD tanısı alan bir hastanın tedavi maliyeti 20 yılda 250.000 ABD dolarına ulaşması beklendiği için mevcut tedavi stratejilerinin uygun maliyetli olmadıkları ortadadır.¹⁷ Enjeksiyon sayısı belirsiz olan bir tedavi stratejisi, diğer sistemik komorbiditeleri olan yaşlı hastalar için maddi yükün yanında, sosyal ve psikolojik bir yük de oluşturmaktadır. Birçok hastanın tedaviyi geciktirdiği veya durdurduğu, ve bu sebeple tedavinin başında elde edilen yararın da zaman içinde kaybedildiği bilinmektedir. Gözlemsel araştırmalarda takipten çıkma oranları 1 yılda %17 ile %34 arasında, 2 yılda %16 ile %47 arasında, 4-5 yılda ise yaklaşık %50 olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Tedavilerin günümüzde amacı uzak GK'nin korumasının yanı sıra, yaşam

kalitesinin devamlılığını sağlamaya, günlük yaşam aktiviteleri ve duygusal iyi oluşu arttırmaya doğru kaymaktadır.¹⁸

Tedavi aralıkları ve enjeksiyon sayıları yeniden değerlendirilmelidir. nYBMD için en uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi için kapsamlı çalışmalar yürütülmektedir. Bireyselleştirilmiş tıp için uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi bir amaç olmaya devam etmektedir.¹⁹

Bu çalışmada, gündelik hayattaki gereksinimleri temel alan, diğer gözdeki lezyon morfolojisi ve GK'nin değerlendirildiği bir risk sınıflandırılması için kılavuz hazırlanmıştır. Aynı zamanda, anti-VEGF tedavi protokolü uygulanan nYBMD hastaları için bireyselleştirilmiş tedavi ve tedaviyi sonlandırma kriterleri sunulmaktadır. Bu yaklaşım risk tabanlı, algoritma destekli tedavi protokolü olarak tanımlanmıştır. Önerdiğimiz tedavi yaklaşımıyla koroid neovaskülarizasyonu (KNV) nüks oranı, enjeksiyon sayısı ve GK sonuçları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada İstanbul Retina Enstitüsü'nde (İstanbul, Türkiye) yeni tanımlanan "risk odaklı algoritma destekli tedavi protokolü" ile tedavi edilen nYBMD tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışma için Memorial Şişli Hastanesi Etik Kurulu'ndan izni alındı. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınmıştır. İntravitreal anti-VEGF uygulamasından önce her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

İstanbul Retina Enstitüsü'nün Neovasküler Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Protokolü

Klinik risk değerlendirilmesi ve sınıflandırması KNV'nin morfolojik özellikleri ve diğer gözdeki GK esas alınarak belirlenmiştir (Tablo 1). Sınıflandırmamıza göre büyük klasik ve gizli KNV lezyonları (>1 disk alanı), polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) ve retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) lezyonları dikkatle değerlendirilmelidir çünkü yüksek risk taşıdıkları kabul edilir. Yeni tanı konmuş bir nYBMD hastasında GK'nin 20/63'den düşük olması yakın izlem ve uygun tedaviyi gerektirmektedir. Bu konudaki deneyimlerimize göre bu durum, görme özürüllülüğü için önemli bir risk faktörüdür. Sonuç olarak, hastalar 3 risk grubuna ayrılmıştır.

Risk durumuna göre belirlenen tedavi stratejileri ve rejimleri Tablo 2'de sunulmuştur.

1) Kısa dönem aylık enjeksiyon protokolü düşük riskli lezyon ve diğer gözde günlük sosyal aktivitelerini etkilemeyecek düzeyde görme seviyesi olan düşük riskli hastalarda kullanıldı. Tedavi protokolü hastalık inaktif olana kadar üç aylık (30±7 gün) intravitreal anti-VEGF enjeksiyodan oluşmaktadır. Üçüncü enjeksiyondan sonra optik koherans tomografide (OKT) maküla kuru ise hastalar önce aylık olarak takip edilir. Ardından eğer maküla kuru görünümde ise bu süre kademeli olarak her seferinde 2 hafta arttırılarak, maksimum 3 ayı geçmeyecek şekilde araları açılarak, eksüdatif aktivitenin tekrarladığına ait belirti ve semptomlar saptanana kadar hastalar izlenir. Geç nüks (tedavinin kesilmesinden 12 ay sonra) durumunda ise kısa dönem aylık enjeksiyonlara tekrar başlanır. Hastalığın geç dönemde (tedavinin kesilmesinden 12 ay sonra) tekrarlaması durumunda ise kısa dönem aylık enjeksiyonlara tekrar başlanır.

2) Lezyon düşük riskli olmasına rağmen diğer gözde görme seviyesi düşük olan, veya diğer gözde görme seviyesi iyi olan ancak yüksek riskli lezyonu olan hastalar orta riskli hastalar olarak değerlendirilir ve kısa dönem TREX protokolüyle tedavi edilirler. Kısa dönem TREX protokolü OKT'de kuru maküla gözlenene kadar en az üç ay, aylık enjeksiyondan oluşur. Muayene ve tedavi aralıkları her seferinde 2 hafta olacak şekilde

kademeli olarak arttırılır. OKT'de sıvının artması durumunda, tedaviler arasındaki süre 2 hafta azaltılır. Kısa dönem TREX protokolü tedaviler arasındaki süre 3 ay olana kadar ve bu süreçte hastaya en az 8 intravitreal enjeksiyon yapılana kadar devam eder. Sekizinci enjeksiyondan sonra üçüncü 3 aylık muayenede maküla kuru ise tedavi sonlandırılır. Hastalar 3 aylık aralıklar ile izlenmeye devam edilir. Erken nüks durumunda uzatılmış

Tablo 1. Risk odaklı algortima destekli yaklaşımı; lezyonun morfolojik özellikleri ve diğer gözün görme keskinliğine (tedavisiz-naif göz) dayalı risk değerlendirmesi

Hastanın ilk değerlendirmesi			
1. Görme keskinliği testi 2. Optik koherans tomografi 3. Floresein anjiyografi 4. İndosyanin yeşili anjiyografi (şüpheli RAP veya PKV)			
Düşük riskli lezyonlar		Yüksek riskli lezyonlar	
· Aktif klasik veya gizli koroidal neovaskülopati lezyonu, büyüklüğü ≤1 disk alanı		· Aktif klasik veya gizli koroidal neovaskülopati lezyonu, büyüklüğü >1 disk alanı · Polipoidal koroidal vaskülopati · Retinal anjiyomatöz proliferasyon	
Diğer gözün görme keskinliği		Diğer gözün görme keskinliği	
≥20/63	<20/63	≥20/63	<20/63
Düşük riskli hasta	Orta riskli hasta	Orta riskli hasta	Yüksek riskli hasta
1. Düşük riskli lezyon + 2. Diğer gözde görme düzeyi iyi	1. Düşük riskli lezyon + 2. Diğer gözde görme düzeyi düşük	1. Yüksek riskli lezyon + 2. Diğer gözde görme düzeyi iyi	1. Yüksek riskli lezyon + 2. Diğer gözde görme seviyesi düşük

RAP: Retinal anjiyomatöz proliferasyon, PKV: Polipoidal koroidal vaskülopati

Tablo 2. Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarının risk odaklı algoritma yaklaşımı ile tedavisini gösteren akış şeması

Risk odaklı algoritma destekli tedavi protokolü		
Düşük riskli hasta	Orta riskli hasta	Yüksek riskli hasta
Başlangıç tedavi planı		
Kısa dönem aylık enjeksiyonlar	Kısa dönem tedavi et ve uzat	Uzatılmış tedavi et ve uzat
Maküla 3. ayda kuru Tedaviyi durdur* İzle ve uzat (en fazla 3 aya kadar)	Üçüncü 3 aylık vizitinde nüks yok Tedaviyi durdur† Üç ayda bir yeniden değerlendir	Üçüncü 3 aylık muayenede nüks yok Tedaviyi durdur‡ Üç ayda bir yeniden değerlendir
Tekrar tedavi planı		
Nüks (>1 yıl): Önceki protokol Nüks (<1 yıl): Kısa dönem “tedavi et ve uzat”	Nüks (>1 yıl): Önceki protokol Nüks (<1 yıl): Uzatılmış “tedavi et ve uzat”	Nüks: Önceki protokol

Düşük riskli hastalar için tedavi rejimi kısa dönem aylık enjeksiyondur ve 3 aylık intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarından oluşmaktadır. Orta riskteki hastalara kısa dönem “tedavi et ve uzat (TREX)” rejimi (toplamda 8 enjeksiyon) ve yüksek risk altındaki hastalara ise uzatılmış TREX rejimi (36 aya kadar enjeksiyon yapılabilir) uygulanır. Sonrasında, klinik özellikler ve optik koherans tomografi bulguları tedavinin yönünü belirler.

*Tedavinin kesilmesi için kriterleri karşılamıyorsa; kısa dönem TREX rejimiyle tedaviye devam edilir.

†Tedavinin kesilmesi için kriterleri karşılamıyorsa; uzatılmış TREX rejimiyle tedaviye devam edilir, ilacı değiştirmek veya fotodinamik tedavi ile kombine etmek düşünülmelidir.

‡Tedavinin kesilmesi için kriterleri karşılamıyorsa; aynı tedavi protokolü ile tedaviye devam edilir, ilacı değiştirmek veya fotodinamik tedavi ile kombine etmek düşünülmelidir (kontrollere zamanında düzenli devam etmeyen, uyumsuz hastalar).

TREX tedavi protokolü uygulanır. Geç nüks durumunda ise kısa dönem TREX rejimi yeniden başlatılır.

3) Uzatılmış TREX tedavi protokolü yüksek risk lezyona sahip ve diğer gözde görme seviyesi düşük olan yüksek riskli hastalar (bilateral körlüğe ilerleme riski yüksek olanlara) içindir. Uzatılmış TREX protokolü yukarıda anlatılan algoritma takip edilerek başlatılır ve uygulanır. Tedavi protokolünün uygulanmasından sonraki 36 ay içinde eğer üç ardışık 3 aylık muayenenin hepsinde maküla kuru ise tedavi sonlandırılır. Tedavinin durdurulmasından sonra, nüks belirtileri için hastalar 3 aylık aralıklar ile takip edilir. Takip süresi boyunca herhangi bir zamanda nüks geliştiğinde uzatılmış TREX rejimi yeniden başlatılır. Tedavi programı sürecinde herhangi bir noktada GK ve OKT görüntüsü ile hastanın tedaviye yanıt vermediği (sıvı azalma veya GK'de artma olmaması durumunda) veya tedaviye yanıtının yetersiz olduğu (KNV ile ilişkili sıvının artması, görme seviyesinin düşmesi veya her ikisinin birden olduğu) saptanırsa, anti-VEGF ajanı başka bir ajanla değiştirilir. PKV durumunda ise, anti-VEGF enjeksiyonu fotodinamik tedavi ile kombine edilir.

Veri Toplanması

Ocak 2010-Haziran 2018 tarihleri arasında anti-VEGF tedavisi alan yeni nYBMD tanısı konmuş 385 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Takiplere düzenli devam etmeyen veya 24 aydan daha az takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Dışlanma kriterleri arasında çalışmaya dahil edilecek göze daha önce KNV tedavisi yapılmış olması, subfoveal ve jukstafoveal fibrozis, coğrafik atrofi, retina pigment epiteli yırtıkları ve yaygın submaküler hemorajiden oluşan ileri evre lezyonların varlığı bulunmaktadır.

Tüm hastalara nYBMD tanısı hastanın klinik özellikleri ve spektral alan-OKT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), floresein anjiyografi (FA), ve indosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA, özellikle PKV ve RAP şüphesi olan olgularda) dahil olmak üzere multimodal görüntüleme teknikleriyle değerlendirilerek konulmuştur ve hastalar aynı merkezde görev yapan iki deneyimli retina uzmanı (M.K. and S.A.) tarafından tedavi edilmiştir. Anti-VEGF tedavisinin endikasyonları arasında oftalmoskopide hemoraji ve/veya lipit eksüdatasyonu, OKT'de KNV'yi düşündüren hiperreflektivitenin eşlik ettiği veya etmediği intraretinal ve/veya subretinal sıvı birikimi, veya FA ve İSYA'da KNV bulgularının saptanması yer almaktadır. Tedaviye intravitreal Bevacizumab (1,25 mg), Ranibizumab (0,5 mg) veya Aflibercept (2,0 mg) ile başlandı.

Her izlemde hastalar OKT ile değerlendirildi ve en iyi GK ETDRS eşeli ile ölçüldü. FA ve/veya İSYA ilk muayenede ve araştırmacının gerek gördüğü durumlarda yapıldı. Görmede herhangi bir bozulma fark etmeleri durumunda hastalardan kliniğe planlanan ziyaretlerini beklemeden başvurmaları önerildi. Herhangi bir zamanda klinik muayene ve OKT ile tespit edilen nüks varsa tedaviye derhal yeniden başlandı.

Tedavinin sonlandırılmasından sonra tekrar tedaviye başlamak için görme kaybının ≥ 5 harf, OKT'de intraretinal ve subretinal

sıvı veya yeni hemoraji varlığı kriterler olarak belirlendi. OKT'de maküler sıvı, görme kaybı ≥ 5 harf, yeni maküler hemoraji ve FA veya İSYA'da sızıntı veya lezyon büyümesi izlenmemesi tedaviyi uzatma kriterleri olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin ortalamaları t-testi ile karşılaştırıldı. Üç veya daha fazla bağımsız grup içeren analizler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak karşılaştırıldı. İlk tedavi gruplarının başlangıç GK değerleri arasındaki farklar Tamhane post-hoc analizi ile karşılaştırıldı. Üç veya daha fazla GK değerlerinden oluşan veriler tekrarlı ölçümlerde ANOVA analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Anti-VEGF tedavisi kesildikten sonra ve KNV rekürrensi nedeniyle tedaviye yeniden başlanarak görmenin iyileşmesinden sonra GK değerlerini karşılaştırmak için Bonferroni post-hoc testi kullanıldı. İstatistiksel açıdan p-değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

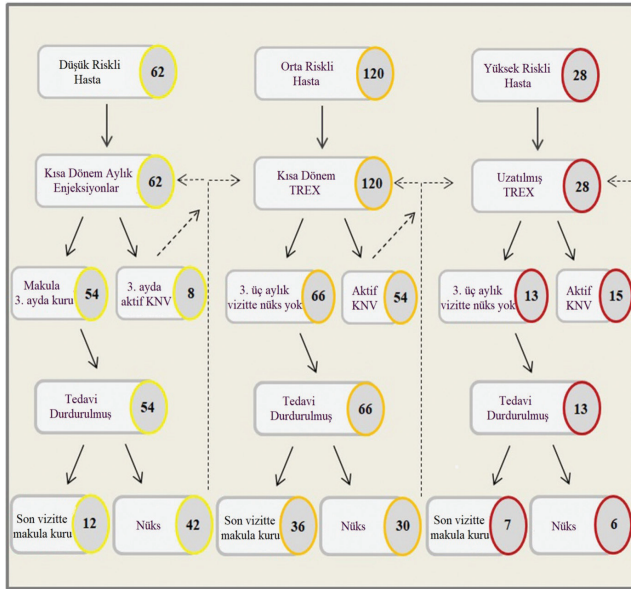
Üç yüz seksen beş hastanın 184'ü (210 göz) çalışma kohortunun dahil edilme kriterlerini karşıladı. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri başlangıç tedavi planlarına göre Tablo 3'te ayrıntılı olarak sunulmuştur. Üç başlangıç tedavi grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Katılımcıların yaklaşık %14'ünde (26/184) çalışmaya dahil edilmeye uygun bilateral nYBMD izlenmiştir. Kısa dönem TREX ve uzatılmış TREX ile tedavi edilen gruplar arasında lezyon özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ortalama bazal GK değeri, kısa dönem TREX grubunda kısa dönem aylık enjeksiyon grubuna kıyasla daha düşüktü ($p=0,003$).

Toplamda 133 göz (%63) başlangıçta planlanan tedavi rejimini tamamladı ve tedavinin sonlandırılması için gereken kriterlerini sağladı. Kalan 77 gözde bu kriterlere ulaşamadığı için, belirlenen protokollere göre tedaviye kademeli olarak devam edildi. Başlangıçta planlanan tedavi rejimini tamamlayan ve tedavinin kesildiği gözlerin 78'inde (%59) nüks izlendi ve ek tedaviye ihtiyaç duyuldu. Tedavi algoritması ile ilgili basamak basamak yönergeleri ve dağılımı gösteren tedavi protokolünün akış şeması Şekil 1'de sunulmuştur. Başlangıç tedavi rejiminin tamamlanmasından KNV'nin nüksüne kadar geçen ortalama süre $13,0 \pm 10,2$ ay (aralık, 2-43 ay) idi. Kısa süreli aylık enjeksiyon, kısa dönem TREX, ve uzatılmış TREX gruplarında tedavinin sonlandırılmasından nükse kadar geçen ortalama süre sırasıyla $10,8 \pm 10$ ay (aralık, 2-24 ay), $17,8 \pm 8$ ay (aralık, 2-43 ay), ve $6,2 \pm 2$ ay (aralık, 4-12 ay) idi. Kısa dönem TREX grubunda nüks aralığı kısa dönem aylık enjeksiyon ($p=0,008$), ve uzatılmış TREX ($p<0,001$) gruplarından anlamlı düzeyde daha uzun bulundu. Detaylar Şekil 2'de sunulmuştur.

Ortalama GK, ilk tedavi olarak kısa dönem TREX rejimi uygulanan hastalarda, kısa dönem aylık enjeksiyon rejimi uygulanan hastalardan 12. ayda (20/38'e karşın 20/30) ve 24. ayda (20/40'e karşın 20/30) anlamlı ölçüde düşüktü (sırasıyla, $p=0,009$ ve $p=0,001$). GK $\geq 20/40$ olan gözlerin yüzdesi 12.

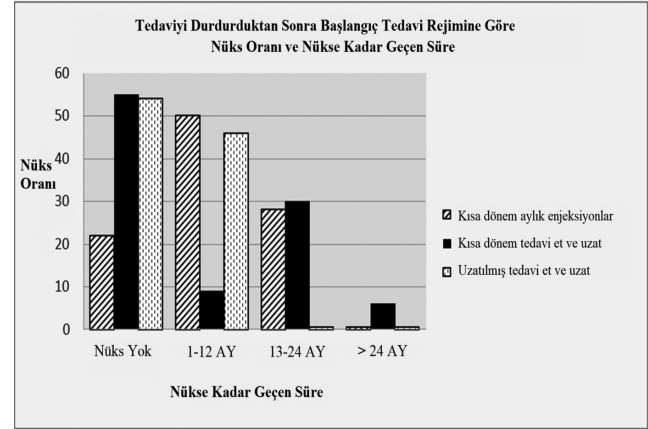
ayda %57, 24. ayda ise %52 olarak saptandı. On iki ayda GK 20/40'dan daha iyi olan hastaların oranı kısa dönem aylık enjeksiyon rejiminde %82, kısa dönem TREX rejiminde %64, ve uzatılmış TREX rejimlerinde %71 olarak bulundu. Bu oranlar 24. ayda GK 20/40 veya üzerinde olan olgulardan biraz daha yüksekti (sırasıyla, %77, %60 ve %57). On ikinci ve 24. aylarda Snellen eşdeğeri GK 20/200 veya daha düşük olan hasta yoktu.

Tedavinin 12. ve 24. ayında toplam GK artışı anlamlıydı ($p<0,001$). Tedavinin ilerleyen yıllarında GK'de azalma görülmesi ile birlikte, tedavinin 60. ayında, başlangıç değerlerine



Şekil 1. Önerilen risk odaklı algoritma destekli tedavi protokolünün hasta dağılımını ve tedavi basamaklarını gösteren akış şeması

göre halen GK'nin daha iyi olduğu saptanmıştır. On ikinci ayda 66 göz (%31) ve 68 gözde (%32) ≥ 15 harf iyileşme elde edilmesine karşın, 24. ayda 4 (%1,9) ve 10 gözde (%4,7) başlangıç değerlerine göre ≥ 15 harfin azaldığı görüldü. GK



Şekil 2. Tedavi kesildikten sonra koroid neovaskülarizasyonunun nüks oranları ve nükse kadar geçen süre

Başlangıç tedavi yaklaşımı kısa dönem aylık enjeksiyonlar: Toplamda, gözlerin %87'si (54/62) tedavinin sonlandırılması için gerekli kriterleri karşıladı. Gözlerin yaklaşık %22'sinde (12/54) ortalama 47 ay takip süresinde (aralık, 22-71 ay) nüks gözlenmezken, %50'sinde (27/54) 2-12 ay içinde ve %28'inde (15/54) 13-24 ayda nüks görülmüştür.

Başlangıç tedavi yaklaşımı kısa dönem TREX rejimi: Gözlerin %55'i (66/120) tedavinin kesilmesi için gerekli kriterleri karşılamıştır. Gözlerin yaklaşık %55'inde (36/66) ortalama 25 ay izlem süresinde (aralık, 9-66 ay) nüks gözlenmezken, %9'unda (6/66) 2-12 ay içinde, %30'unda (20/66) 13-24 ay içinde ve %6'sında (4/66) 24 aydan uzun sürede nüks görülmüştür.

Başlangıç tedavi yaklaşımı uzatılmış TREX rejimi: Gözlerin %46'sında (13/28) ortalama 17 (aralık, 15-23) enjeksiyon ile tedavinin kesilmesi için gerekli kriterleri karşılanmıştır. Tedavinin kesilmesinden sonra gözlerin yaklaşık %54'ünde (7/13) ortalama 15 aylık (aralık, 9-24 ay) izlemde nüks gözlenmezken, geri kalan %46'sında (6/13) 4-12 ay içinde (ortalama 6,5 ay) nüks izlenmiştir.

Tablo 3. Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu için risk odaklı algoritma destekli tedavi protokolü ile tedavi edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Başlangıç tedavi planı			
	Kısa dönem aylık	Kısa dönem TREX	Uzatılmış TREX	Tüm gözler
Göz sayısı, n (%)	62 (30)	120 (57)	28 (13)	210 (100)
Cinsiyet, erkek/kadın %	34/66	37/63	57/43	39/61
Yaş (yıl), ortalama (aralık)	74 (54-92)	74 (50-90)	75 (55-90)	74 (50-92)
Görme keskinliği (Snellen eşdeğeri), ortalama	20/45*	20/60*	20/53	20/54
Aralık	(20/20-20/100)	(20/20-20/400)	(20/20-20/100)	(20/20-20/400)
Görme keskinliği (ETDRS harf skoru)	67,5*	61,5*	64,0	63,5
Görme 20/40 veya daha iyi, n (%)	30 (48)	51 (42)	16 (57)	97 (46)
Görme 20/200 veya daha kötü, n (%)	0 (0)	15 (13)	3 (11)	18 (9)
Lezyon özellikleri				
1. Gizli, n (%)	53 (86)	57 (48)	18 (64)	128 (61)
2. Predominant klasik, n (%)	9 (14)	9 (7)	3 (11)	21 (10)
3. RAP, n (%)	0 (0)	37 (31)	6 (21)	43 (21)
4. PKV, n (%)	0 (0)	17 (14)	1 (4)	18 (8)

n: sayı, PKV: polipoidal koroidal vaskülopati, RAP: Retinal anjiyomatöz proliferasyon, TREX: Tedavi et ve uzat, *Tam hane post-hoc testi $p=0,003$, ETDRS: Erken tedavi diyabetik retinopati

başlangıç değeri olan 63,5 harften, 12. ayda 72,5 (+9,0), 24. ayda ise 71,5 (+8,0) harfe yükselmiştir. Son izlemde ortalama GK 20/47 (aralık, 20/20-20/400) idi. Son muayenede ortalama GK açısından 3 tedavi grubun arasında anlamlı fark yoktu. Genel izlem süresi ortalama 46,8±22 aydı (aralık, 24-92 ay). Ortalama izlem süresi açısından üç başlangıç tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu.

Başlangıç kısa dönem aylık enjeksiyonlardan sonra ortalama enjeksiyon sayısı (n=4,7) hem kısa dönem TREX (n=7,4), hem de uzatılmış TREX (n=7,8) rejimlerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür (p<0,001). Benzer şekilde, 24. ayda başlangıç kısa dönem aylık enjeksiyon (n=8,5), kısa dönem TREX (n=10,7) ve uzatılmış TREX (n=13,2) rejimleri arasındaki

enjeksiyon sayısında anlamlı fark vardı (p<0,001). Son izlemde başlangıç kısa süreli aylık enjeksiyon (n=14,8) ve kısa süreli TREX (n=16,2) rejimleri arasında enjeksiyon sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmazken, uzatılmış TREX (n=23,2) rejiminde bu gruplardan daha fazla enjeksiyon yapılmıştır (p=0,001). Hastalara ortalama izlem süresi olan 46,8±22 ay süresince ortalama 17,0±10 (aralık, 3-56) enjeksiyon yapılmıştır. Ortalama yıllık enjeksiyon sayısı ise 3,4±1,6'dır (aralık, 3-13).

GK'deki ve enjeksiyon sayılarının yıllık ortalama değişimi Tablo 4'te gösterilmektedir. Yakın zamanda yapılan önemli klinik çalışmalar ile bizim çalışma popülasyonumuz arasındaki görme sonuçları ve enjeksiyon sayılarının karşılaştırması Tablo 5'te sunulmaktadır.

Tablo 4. Görme keskinliğinde başlangıç değerlerinden yıllık değişimin genel ortalaması ve enjeksiyon sayıları

Zaman (ay)	Görme keskinliği		EDTRS harfleri kazanç/kayıp (ortalama)	Enjeksiyon sayısı (ortalama)	Göz sayısı
	Snellen eşdeğeri (ortalama)	Harf skoru (ortalama)			
12	20/35	72,5	+9,0	6,7	210
24	20/37	71,5	+8,0	3,7	210
36	20/43	68,5	+5,0	3,6	139
48	20/44	68,0	+4,5	2,9	94
60	20/50	65,5	+2,0	3,0	60
72	20/60	61,0	-2,5	1,9	39
84	20/64	59,5	-4,0	1,8	26

Tablo 5. Risk odaklı algoritma destekli tedavi protokolü ile seçilmiş sabit doz, gerektiğinde tedavi, tedavi et ve uzat anti-VEGF tedavi rejimlerinin karşılaştırılması

Klinik araştırma	Başlangıç görme keskinliği (harfler)	12 aylık sonuçlar			24 aylık sonuçlar		
		ETDRS harf kazancı (ortalama)	Kazanılan harf ≥15 (%)	Enjeksiyon sayısı (ortalama)	EDTRS kazanılan harf (ortalama)	Kazanılan harf ≥15 (%)	Enjeksiyon sayısı (ortalama)
Sabit aralıklı tedavi							
ANCOR	47,1	11,3	40,3	12	10,7	41,0	24
MARINA	53,7	7,2	33,8	12	6,6	33,3	24
Gerektiğinde tedavi (PRN)							
CATT							
Ranibizumab	61,5	6,8	24,9	6,9	6,7	30,7	12,6
Bevacizumab	60,4	5,9	28,0	7,7	5,0	28,3	14,1
HARBOUR	54,5	8,2	30,2	7,7	7,9	33,1	13,3
Tedavi et ve uzat							
LUCAS							
Ranibizumab	62,0	8,2	26,7	8,0	6,6	29,1	16,0
Bevacizumab	60,0	7,9	25,5	8,9	7,4	29,9	18,2
TREX YBMD	59,9	10,5	25,0	10,1	8,7	30,0	18,6
ATLAS	58,9	7,2	27,5	8,0	2,4	22,5	14,5
Mevcut çalışma							
Risk odaklı algoritma	63,5	+9,0	31,0	6,7	+8,0	32,0	10,4
PRN: Gerektiğinde tedavi, TREX: Tedavi et ve uzat, ETDRS: Erken tedavi diyabetik retinopati							

PRN: Gerektiğinde tedavi, TREX: Tedavi et ve uzat, ETDRS: Erken tedavi diyabetik retinopati

KNV nüksünden sonraki GK nüksten önceki GK ile karşılaştırıldı. İlk nüks öncesi ortalama en iyi düzeltilmiş GK 20/38 idi ve nüks sonrası anlamlı şekilde 20/51'e düştü ($p<0,001$). Tedavinin tekrar başlatılmasından sonraki dönemde 20/44 olan ortalama GK, KNV'nin nüksünden önceki ortalama GK'den anlamlı derecede düşüktü ($p=0,001$). Kısa dönem aylık enjeksiyon ve uzatılmış TREX grupları arasında, nüks öncesi ve tedavinin yeniden başlatılmasından sonraki dönemde ortalama GK değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Sonuç olarak, tedavi yeniden başlatıldıktan sonraki dönemde 20/51 olan ortalama EİDGK, kısa dönem TREX rejimi ile tedavi edilen hastaların KNV nüksünden önce 20/44 olan ortalama GK'den anlamlı derecede düşüktü ($p=0,01$).

Kısa dönem aylık enjeksiyon grubundaki gözlerin yaklaşık %87'sinin ($n=54$) 3 enjeksiyondan sonra kuru olduğu gözlemlendi. Protokolü tamamlayan ve daha sonra nüks izlenen 19 hasta kısa dönem aylık enjeksiyon ($n=8$) ve kısa dönem TREX ($n=10$) ek tedavi rejimlerini tamamladı. Bir hastaya ise kısa dönem ve uzatılmış TREX rejimlerini kombinasyonu uygulandı. Kısa dönem aylık enjeksiyon grubu içinde tedavinin kesilmesi için gereken kriterleri karşılamayan 2 hasta kısa dönem TREX rejimlerinin, 1 hasta ise uzatılmış TREX rejimini tamamladı. Kısa dönem TREX grubundaki gözlerin yaklaşık %55'i ($n=66$) 8 enjeksiyondan sonra kuruydu. Kısa dönem TREX protokolünü tamamladıktan sonra nüks izlenen 14 hasta kısa dönem TREX protokolünü, 3 hasta ise uzatılmış TREX protokolünü tamamladı. Başlangıç kısa dönem TREX'ten sonra tedavinin sonlandırma kriterlerini karşılamayan 4 hasta, uzatılmış TREX protokol(ler)ünü tamamladı. Uzatılmış TREX protokolünü tamamladıktan sonra nüks izlenen 2 hastada bir kez daha uzatılmış TREX protokolü tamamlanabildi.

Gözlerin çoğuna bevacizumab (%65, 136/210), Aflibercept (%11, 23/210) veya ranibizumab (%2, 4/210) tedavisi uygulandı. Kalan gözlerle bevacizumab ve aflibercept (%17, 36/210), ranibizumab ve aflibercept (%2, 4/210) veya üçünün kombine tedavileri (%3, 7/210) verildi.

Başlangıçta gözlerin %36'sı (75/210) psödotakikti. İzlem döneminde gözlerin %13'ü (28/210) katarakt ameliyatı geçirdi. Gözlerin yaklaşık %21'inde (45/210) son izlemde değişen derecelerde katarakt gözlemlendi.

Veriler toplanana kadar takiplere devam edenlerin oranı %66 idi (139/210). Kalan 71 gözün takiplere devam etmeme nedenleri şunlardı; ölüm ($n=19$), taşınma, sistemik hastalık nedeniyle kaçırılmış veya gecikmiş muayene veya bilinmeyen sebepler ($n=52$).

Tartışma

Bu çalışmada görme kaybı riskine göre bireyselleştirilmiş sınıflandırmaya dayanan risk odaklı algoritma destekli tedavi protokolü kullanılarak anti-VEGF ajanlar ile tedavi edilen ve daha önce tedavi almamış (naif) nYBMD hastalarından oluşan bir kohort incelenmiştir. Tek merkezde retrospektif olarak yapılan bu çalışmadaki olgular 8,5 yıl boyunca iki hekim (M.K. and S.A.) tarafından tedavi edilmiştir. Bir ve iki yılda elde edilen

GK sonuçları, nYBMD için yapılan geniş çaplı randomize anti-VEGF tedavisi klinik araştırmalarında elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılabilir düzeydedir ve bu sonuçlar ortalama 47 aylık izlemde uzun dönem korunmuştur. Bu sonuçlar, nYBMD tedavisinde risk odaklı tedavi protokolü ile gerçek yaşam koşullarında, azaltılmış enjeksiyon sayısı ile (yılda ortalama 3,4) uzun dönem görme artışı sağlanabileceğini ve takipten çıkma oranlarının azaltılabileceğini göstermiştir.

Uygun olmayan tedavilerden kaynaklanan görme kayıpları, nYBMD hastalarının bağımsızlığı, üretkenliği ve yaşam kalitesi üzerinde ciddi olumsuz etkilere sahiptir. nYBMD tanısı ve izleminde, dilate fundus muayenesi ve ileri görüntüleme tekniklerinin kullanılması büyük önem arz etmektedir. Her ne kadar kür olmasa da, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları ile zamanında ve sürekli tedavi GK'nin artmasını veya korunmasını sağlar ve klinik araştırmalara dayanarak tedavinin temelini oluşturur.^{3,4,5,6,7} Öte yandan, gündelik hayattaki zorlukların ve karşılanmayan ihtiyaçların tedavi hedeflerine ulaşmada önemli engeller oluşturduğu iyi bilinmektedir. Ancak maalesef gerçek hayatta elde edilen görme sonuçları klinik araştırmalardan daha kötüdür.¹⁸

Sık vizitler ve görüntüleme tetkiklerinin yanı sıra, anti-VEGF enjeksiyonu sayısı belirsiz olan tedaviler, hem hasta, hem de sağlık personeli için önemli yüke neden olmaktadır. İntravitreal enjeksiyonlar, ciddi oftalmik ve sistemik yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir. Suboptimal sonuçlar birçok karmaşık faktörle ilişkilendirilebilir: önemli sayıda hasta tedaviye yanıtın zayıf olması, hastalığın tedavi edilemeyen yönlerinin progresyonu veya finansal ve sosyal nedenlerden dolayı tedaviyi geciktirir veya devam etmez. En optimal tedavi rejimi ve süresi, izlem ve gerekli olursa yeniden tedavi sıklığı ve hangi hastalarda tedavinin kesebileceği ile ilgili pek çok soru vardır.²⁰

Günümüzde sabit aralıklı tedavi, PRN ve TREX rejimleri, en uygun tedavi protokolünün belirlenmesi için hem pratik, hem de etkinliği yüksek çözümler sunulmaktadır. Anti-VEGF ajanlarının etkisi birçok karmaşık faktörle ilişkili olduğu için, tedavinin yararları konusunda hastalar arasında farklılık gözlenmektedir. Sonuç olarak, tek bir tedavi protokolü ile en optimal sonuçlar elde edilemez. Bu nedenle, izlem ve enjeksiyon sıklığını optimize ederek, hastanın tedaviye uyumunu ve uzun dönem görme kazancını daha iyi hale getirmek için bir stratejik protokol geliştirmeyi hedefledik. Risk odaklı yönetim stratejimiz son bilimsel verilere dayanmakta ve KNV lezyon morfolojisi ve diğer gözdeki GK değerine göre bir risk sınıflandırması sağlamaktadır.

Bazı lezyon tiplerinin kısa ve uzun dönemde görsel kayıplar ile ilişkili olduğu bilimsel çalışmalarda gösterilmiştir.^{21,2,23,24} Önemli faz 3 çalışmaların post-hoc analizleri, en küçük lezyonlu (≤ 1 disk alanı) gözlerde, en büyük lezyonlu hastalardan GK'de yaklaşık 10 ETDRS daha fazla harf artışı sağlandığını göstermiştir.^{21,22} Buna ek olarak, başlangıçta KNV alanının daha büyük olması, fibrotik skar oluşumu için daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir.²³ Başlangıçta KNV lezyonlarının daha büyük olması ve retinal pigment epitelinin (RPE) elevasyonu, bağımsız olarak kısa ve uzun dönemde daha düşük GK ile ilişkilidir.²⁴

Gerçek yaşam çalışmalarından elde edilen veriler, lezyon alanı ile görme değişimi arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğunu, ve başlangıçtaki lezyon özelliklerine göre anti-VEGF tedavisinin bireyselleştirilmesinin önemli bir yaklaşım olabileceğine dikkat çekmiştir.²⁵ Büyük KNV lezyonları gibi bazal anjiyografik özellikler, ve daha kalın subretinal doku kompleksi gibi OKT özelliklerinin GK kaybı riskinin arttığına işaret ettiği açıktır. Büyük KNV lezyonlarının daha dikkatle incelenmesi, ve morfolojik sınıflandırma kriterlerimize göre yüksek riskli lezyonlar olarak değerlendirilmesi gerektiğine inanıyoruz.

PKV'nin nYBMD'nin bir alt tipi olduğuna inanılmaktadır.²⁶ PKV patogenezinde VEGF'in rolü tam olarak bilinmemektedir ve en uygun tedavi stratejisi netlik kazanmamıştır. Klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, sabit doz veya PRN olarak uygulanan anti-VEGF monoterapinin anatomik ve fonksiyonel iyileştirme sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle PKV için birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir.^{27,28} PKV tedavisinde TREX rejimi ile uygulanan anti-VEGF ajanların etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Güncel bir çalışmada Pak ve ark.²⁹ 29 PKV hastasında TREX rejimi ile ranibizumab uygulamış ve 12 aylık sonuçlarını bildirmiştir. Ortalama enjeksiyon sayısı 7 olarak belirlenmiş ve yükleme aşamasından sonra gözlerin %41'inde (12/29) nüks izlenmemiştir.

Anti-VEGF monoterapisinde enjeksiyon sayısının, fotodinamik tedaviyle kombine edilmesi ile kıyasla daha yüksek olabileceği öne sürülmüştür. On iki ay boyunca çoklu enjeksiyon (ortalama, 7-8) uygulanmayan olgularda klinik çalışmalarda bildirilen fonksiyonel sonuçlara ulaşılamayabilir.^{26,27} Bu bilgiler ışığında, PKV lezyonları geniş klinik özelliklere sahip olup, risk değerlendirmemize göre büyük öneme sahiptir.

RAP, anormal koroidal-retinal anastomoz ile karakterize bir nYBMD varyantı olarak kabul edilmektedir.³⁰ Retina ve koroid dolaşımı arasındaki anastomozlar daha belirgin hale geldikçe, anti-VEGF tedavisine karşı daha dirençli oldukları öne sürülmüştür.³¹ Gelişimlerinin erken döneminde RAP lezyonlarına genellikle intravitreal anti-VEGF ajanlara oldukça duyarlı intraretinal değişiklikler eşlik eder. Bu nedenle, erken dönem agresif tedavi geri dönüşü olmayan nörosensoriyel hasarı önlemek için esastır.^{32,33} Öte yandan, RAP olgularında devamlı anti-VEGF tedavi nedeniyle koroidin incelmeye RPE atrofisini arttırabilir.³⁴ RAP lezyonlarına ilişkin bazı klinik özellikler göz önünde bulundurulmalı ve risk değerlendirmemize göre bu lezyonlar yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir.

Klinik bulgular, bir gözdeki YBMD şiddeti ile diğer gözdeki hasar derecesinin benzerlik gösterdiğine işaret etmektedir.³⁵ Bu bilgi hastalığın simetrik yapısını vurgular, ve prognoz, tedavi ve izlem stratejilerini belirlerken daha emin olmamıza olanak sağlar. GK'nin azalmasıyla yaşam kalitesi arasında negatif ilişkili olduğu bilinmektedir. 20/50 ile 20/100 arasındaki değerlerde hastanın günlük fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için önemli miktarda yardıma ihtiyaç vardır.³⁶ İyi gören gözde GK'nin 20/63'ten düşük olması az görme, 20/400'den daha düşük olması ise körlük olarak tanımlanır. Ek olarak, kötü gören gözdeki GK'nin 20/63'ten az olması tek taraflı az görme, 20/400'den az

olması ise tek taraflı körlük olarak tanımlanır.³⁷ Sonuç olarak, diğer gözde GK'si düşük olan bir hastada nYBMD'nin hızlı progresyonu ve uygun olmayan yönetimi ile, komplike ve günlük sosyal faaliyetlerde kısıtlamalara yol açabilir. Kriterlerimize göre, yeni tanı konmuş bir nYBMD hastasında diğer gözde GK 20/63'ten az olması, görme kaybı için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir ve protokolün geliştirilmesinde ayrı bir başlık olarak alınmıştır.

Aylık hasta izlemleri ile tekrarlanan PRN tedavilerinin yapıldığı pek çok çalışmada enjeksiyon sayısının 2 yılda 3 ile 24 arasında değiştiği görülmüştür. SUSTAIN çalışması, hastaların yaklaşık %20'sinin ilk 12 ayda ilk 3 aylık enjeksiyondan sonra tekrar tedaviye ihtiyaç duymadığını ve %33'ünün sadece bir veya iki ek enjeksiyona ihtiyaç duyduğunu doğrulamıştır.³⁸ Bu bireyselleştirilmiş doz rejimini desteklemekte ve tedaviye iyi cevap veren hastaların aylık veya TREX doz stratejileri ile gereğinden fazla tedavi edilmekte olduğunu ileri sürmektedir. Tedaviye iyi yanıt veren bu sınırlı sayıda hasta popülasyonunun belirlenmesi, gereğinden fazla tedavinin en aza indirilebileceği anlamına gelmektedir. Bazı küçük lezyonlar için yalnızca yükleme dozu yeterli olabilir, ve sonraki yıllarda herhangi bir tedaviye ihtiyaç duyulmayabilir. Risk odaklı yaklaşımımız, bu sınırlı sayıda hastayı düşük riskli olarak tanımlayarak diğer gruplardan ayırmayı hedeflemektedir. Sık tedavi gerektirmeyen hastalar (>12 ay nüks gelişmeyen) kısa süreli aylık enjeksiyonlara devam edebilir, ancak hastalığın birkaç ay içinde tekrar etmesi durumunda, TREX rejimi daha uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak, çalışma kohortumuzdaki düşük riskli olguların önemli bir bölümünde (%22'ye kadar), üç aylık enjeksiyondan sonra tedavi kesildiğinde ortalama 47 ay (22-71) izlem süresinde nüks izlenmedi. Daha da önemlisi, gözlerin yaklaşık %50'sinde tedavi kesildikten sonra 12 ay içinde nüks gelişti. Ancak, bu gözlerin önemli bir kısmı, takip eden kısa dönem TREX veya uzatılmış TREX rejimlerini tamamlayabildi.

Anti-VEGF tedavisini bırakan hastaların sonuçları hakkında çok az şey bilinmektedir. CATT 5 çalışmasında, hastaların yaklaşık %15'i çalışmanın sonu ile izlem muayenesi arasında herhangi bir tedavi görmediği bildirilmiştir.³⁹ Buna ek olarak, HORIZON'dan çıkış ile SEVEN-UP değerlendirmesi arasında geçen ortalama 3,4 yılda çalışmadaki gözlerinin %41'i tedavi görmemiştir.⁴⁰ Yakın zamanda, "tedavi et, uzat ve durdur (treat-extend-stop)" protokolü olarak tanımlanan yeni bir tedavi stratejisinin sonuçları bildirilmiştir. TREX protokolü ile tedavi edilen nYBMD'lu hastaları anatomik stabiliteye ulaştıklarında tedavi durdurulmuştur. Yaklaşık %40 gözde ortalama 22 enjeksiyondan sonra tedavi sonlandırabildi (aralık, 7-48). Bu gözlerin yaklaşık %70'i stabil kalırken, geriye kalan %30 gözde ortalama 14 aylık izlem süresinde nüks gelişti.⁴¹

Çalışmamızda olguların %63'ü tedaviyi kesme kriterlerini karşıladı ve ortalama 6,8 enjeksiyondan (3-23, aralığında) sonra tedavi kesildi. Tedavinin kesilmesinden ortalama 13 ay (2-33, aralığında) sonra bu gözlerin yaklaşık %58 oranında nüks izlendi. Kısa dönem TREX ile tedavi edilen gözlerin %55'inde tedavi 8 enjeksiyondan sonra durdurulabildi. Bu

yüzde, “tedavi et, uzat ve durdur” protokolü ile tedavi edilip tedavisi kesenlerin yüzdesinden daha yüksektir ve daha az sayıda enjeksiyonla sağlanmıştır. Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonunu Aflibercept ile tedavi et ve uzat (ATLAS) çalışmasında hastaların ilk yılda %35’inde, ikinci yılda %41’inde 12 hafta veya daha uzun tedavi aralıklarına ulaşılmıştır. TREX AMD çalışmasındaki hastaların %68’indeki tedavi aralıkları mümkün olan en erken izlemde veya bir ek izlem sonra uzatılmıştır. Hastaların %30’unda her izlemde makülanın kuru olduğu izlenmiştir.¹⁰ Tüm bu veriler, TREX protokolü ile tedavi edilen önemli sayıda hastanın erken uzatma ile ciddi anatomik stabiliteye ulaşabildiğini göstermektedir. Çalışma kohortumuzda başlangıçta ortalama GK değerinin diğer çalışmalardan önemli ölçüde daha iyi olduğunu vurgulanmalıdır. Başlangıçta GK skorunun yüksek olması, KNV lezyonunun küçük olması, erken tanı ve anti-VEGF ajanları ile erken tedavinin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir.^{25,43,44,45} Sonuç olarak, çalışmamızda anatomik stabiliteye ulaşan ve kısa dönem TREX rejiminden sonra tedavisi kesilen hastaların oranının daha yüksek olması, hastalığın daha hafif seyretmesi ve hızlı müdahale ile açıklanabilir. Vurgulanması gereken önemli bir nokta, tedavi et-uzat-durdur protokolü ile tedavi edilen birçok hasta tedaviyi başarıyla tamamlamış ve KNV nüks etse bile görme seviyelerindeki iyileşme korunmuştur.⁴¹ İlginçtir ki, kısa dönem TREX sonrası tedavinin kesildiği önemli sayıda hastada nüks sonrası görme kaybı, nüks öncesindeki seviyeye erişmemiştir. İlk tedavinin kesilmesinden sonra KNV’nin nüksü, GK’nde ortalama 4 harf kayıp ile ilişkili bulunmuştur. Bu son bulgunun önemi vurgulanmalıdır ve tedavinin kesilmesi planlanırken göz önünde bulundurulması gerekir.

Çalışmamızda, başlangıç değerine göre GK’de maksimum ortalama iyileşme 12. ayda gözlemlendi ve hastaların %90’ından fazlasında bu değer 36 ay süresince çoğunlukla korundu. On ikinci ve 24. aylarda elde edilen görme sonuçlarının, 4 (n=94) ve 5 yıl (n=60) izlenen hasta alt grubunda uzun süreli korunmuş olması dikkat çekicidir. Ancak, 6. yılda ortalama GK değerinin, başlangıç değerinden 2,5 harf, 2. yıldaki değerinden ise 10,5 harf azaldığı görüldü. NYBMD için anti-VEGF ajanlar ile tedavi edilen hastalarda uzun süreli takip konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. CATT izlem çalışmasında (ortalama 5,5 yıl), ortalama GK değeri başlangıçtaki değerden 3,3 harf, 2. yıldaki değerden de 10,8 harf düşük bulunmuştur. SEVEN-UP uzun dönem takip çalışmasında (ortalama 7,3 yıl), ANCHOR veya MARINA klinik araştırmalarına dahil edilmeden önceki başlangıç değerine göre ortalama 8,6 harflik bir kayıp gözlenmiştir. ANCHOR veya MARINA klinik araştırmalarında 24 aylık enjeksiyon tamamlandıktan sonra elde edilen terapötik pik ile karşılaştırıldığında ise GK’de ortalama 19,8 harf azalma olduğu görülmüştür.⁴⁰ Bununla birlikte, bu tür sonuçları yorumlarken, uzun dönem izlem çalışmalarında hastaların izlemlere devamında önemli ölçüde kayıp olduğu ve bunun görme sonuçlarını etkileyebileceği unutulmamalıdır. Ek olarak, rutin klinik uygulama koşullarında tedavinin etkinliği, iyi düzenlenmiş kontrollü prospektif klinik çalışmalarından farklı olacaktır. Yakın zamanda yapılan tek merkezli retrospektif

çalışmalar, anti-VEGF ilaçlar ile TREX protokolünün gerçek yaşam koşullarındaki etkinliğini değerlendirmiştir.^{25,45} Mrejen ve ark.²⁵ TREX protokolü ile ortalama 3,5 yıl (aralık, 1-6,6 yıl) boyunca tedavi edilen 210 gözün sonuçlarını bildirmiştir. Başlangıç değerine kıyasla maksimum görme kazanımı 18. ayda elde edilmiştir, ve hafif bir azalmaya rağmen, bu değerler uzun vadede 3 ila 6 yıl korunmuştur. Jaki Mekjavic and Zaletel Benda⁴⁵ 5 yıl boyunca anti-VEGF ajanlar ile TREX protokolü kullanılarak tedavi edilen 101 gözün görme sonuçlarını bildirmiştir. Sonuç olarak, GK’deki iyileşme tedavinin ilk 3 yılı boyunca korunmasına karşın, tedavinin 4. ve 5. yıllarından sonra GK başlangıç değerlerinden anlamlı olarak farklı değildi. Gillies ve ark.⁴⁶, gözlemsel bir çalışma tasarladı (Retina Körlüğü ile Mücadele Çalışması) ve ortalama 53,5 ay süre ile anti-VEGF ajanları ile tedavi edilen 1212 gözün uzun dönem sonuçlarını değerlendirdi. GK 6 ay sonra iyileşti ve yaklaşık 6 yıl boyunca başlangıç değerlerinin üzerinde seyretti. Yedi yıl sonra ortalama GK, başlangıç değerinden ortalama 2,6 harf azaldı.

Beşinci yılda hastalarımızın %55’inde (33/60) GK $\geq 20/40$ idi. Bu sonuç CATT izlem çalışması³⁹ (%50), Gillies ve ark.⁴⁶ (%43) ve Jaki Mekjavic ve Zaletel Benda⁴⁵ (%40) tarafından elde edilen sonuçlar ile benzerdi. Ayrıca hastalarımızın %20’sinde (12/60) GK $\geq 20/200$ idi. Bu sonuç CATT izlem çalışması³⁹ (%20), Gillies ve ark.⁴⁶ (%12) ve Jaki Mekjavic ve Zaletel Benda⁴⁵ (%8) tarafından elde edilen sonuçlar ile benzerdi. Ancak, bu çalışmalar arasında ortalama GK değeri (mevcut çalışma: 63,5 harf; CATT izlem çalışması³⁹: 62,2 harf; Jaki Mekjavic ve Zaletel Benda⁴⁵: 60,5 harf; Gillies ve ark.⁴⁶: 55,1 harf; Mrejen ve ark.²⁵: 52 harf) ve ilk enjeksiyondaki ortalama yaş (mevcut çalışma: 74,0 yıl; CATT izlem çalışması³⁹: 77,5 yıl; Jaki Mekjavic ve Zaletel Benda⁴⁵: 81,8 yıl; Gillies ve ark.⁴⁶: 79,1 yıl; Mrejen ve ark.²⁵: 81,1 yıl) açısından farklar olduğunu da belirtmek gerekir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması daha genç ve başlangıç GK değerleri daha yüksek gibi görünmektedir. Mrejen ve ark.²⁵ ilk enjeksiyonda hastanın daha ileri yaşta olmasının, kısa ve uzun vadede kötü GK ile korele olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, başlangıç GK ve enjeksiyon sayısının her zaman noktası için görmede değişimin öngörülmesinde bir gösterge olduğunu vurgulamıştır.²⁵ Uzun süreli çalışmalarda daha önce de gösterildiği gibi, hastalarımızın önemli bir kısmı, görmede ilk 2 yılda elde edilen iyileşmeyi 3 ila 7 yıl içinde kademeli olarak kaybetmiştir. Bunun nedeni bu komplike hastalığın tedavi edilemeyen özelliklerinde (neovasküler kompleksin boyutunun genişlemesi, skar, atrofi ve sıvının kalıcılığı) ortaya çıkan geri dönüşümsüz progresyon olabilir.^{39,40}

Çalışmamızdaki olguların yıllık ortalama enjeksiyon sayısı 3,4 idi. Ortalama tedavi sayısı (6,7) iki 12 ayda en yüksekti. Ancak, sonraki 6 yıllık izlemde ortalama tedavi sayısının giderek azaldığı görülmüştür (sırasıyla, 3,7, 3,6, 2,9, 3,0, 1,9, ve 1,8). CATT izlem çalışmasında, 2 yıllık klinik araştırma protokolünden sonraki 3 yıl içinde yapılan ortalama tedavi sayısı (15,4) çalışmamızın aynı döneminde yapılan tedavi sayısından (7,8) yüksekti.³⁹ FBR çalışmasının 1. yılında ve 2-7. yılları arasında uygulanan ortalama yıllık enjeksiyon sayısı sırasıyla 6

ve 5'tir.⁴⁶ Jaki Mekjavic ve Zalel Benda⁴⁵ ve Mrejen ve ark.²⁵ sürekli TREX yaklaşımıyla ortalama yıllık enjeksiyon sayısını sırasıyla 6,1 ve 8,3 olarak bildirmiştir. NYBMD tedavisinde gerçek yaşam çalışmaları hastalara klinik çalışmalardaki hastalara kıyasla daha az sayıda tedavi uygulandığı ve bunun görmede daha kötü sonuçlar alınmasına neden olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Bu, kısmen ziyaret sıklığının yüke dönüşerek, hastanın tedaviye uyum oranının düşmesi ile ilişkilendirilebilir. İlginç şekilde, uzun süreli TREX tedavi protokol sonuçlarının bildirildiği güncel makaleler, tedavi sonrasındaki GK'nin öngörülmesinde hastanın başlangıçtaki GK'sinin, intravitreal enjeksiyon sayısından çok daha önemli olduğunu vurgulamıştır.⁴⁵ Başka bir deyişle, tedavi başlangıcında görme düzeyi yüksek olan hastaların, uzun süreli tedavi rejimlerinden sonra hala GK'lerini korudukları gözlenmiştir.²⁵ Bu nedenle, nYBMD'nin başlangıcında erken tanı ve tedavinin kuşkusuz çok büyük önemi vardır. Öte yandan, bireyselleştirilmiş tedaviler günümüzdeki güncel yaklaşımdır. Bireyselleştirilmiş tedavi için öncelikle görme kaybı riskini (başlangıçtaki lezyonun özellikleri ve diğer gözün GK'ye bakarak) öngördük ve buna göre enjeksiyon sayısı ve aralıklarını belirleyecek bir tedavi stratejisi oluşturduk. Çalışmamızdaki hastaların, kullanılan tedavi prokolü gereği, daha az sayıda izleme gelmesi ve tedavi alması gerekti ve böylece tedavi yükünün azalması sağlandı. Tüm kohortta takiplere devam etmeyen hasta oranı (%34) daha önce yapılan çalışmalara kıyasla daha düşüktür.²⁵

Anti-VEGF tedavisinin görmenin geri kazanılması ve KNV ile ilişkili hasarın önlenmesindeki başarısına rağmen, nYBMD'li gözlerde RPE atrofi riskinin artırdığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalar anti-VEGF tedavisi sayısı ile RPE atrofisinin gelişmesi arasında bir ilişki olduğuna dikkat çekmektedir.^{34,47,48} Anti-VEGF tedavisinin maküler atrofi riskini artırdığı mı yoksa hızlandırdığı mı konusu henüz açıklık kazanmamıştır. Bununla birlikte, aralarındaki ilişki net olmasa da, anti-VEGF tedavilerin sayısı hastalığı kontrol altına almayı sağlayan en düşük seviyede tutulmalıdır.³² Yüksek tedavi oranı daha iyi GK sonuçları ile ilişkili olmasına rağmen, aynı zamanda atrofi riskini de arttırabileceği için, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları çok fazla ile çok az tedavi arasındaki dengesinin sağlanmasını hedeflemektedir.²⁵ Uzun dönem sonuçlar elde etmek için başlangıç lezyon özellikleri ve görme kaybı riskine dayanan, bir sonraki tedavi ve takip sürelerinin hastanın tedaviye verdiği yanıtlara göre belirlendiği bir protokol önermekteyiz. Elde ettiğimiz veriler ışığında, tedavi yükünü ve atrofi potansiyelini en aza indirmek için anatomik stabilite sağlandığında tedavinin sonlandırılması uygun görülmektedir. Bununla birlikte, hastanın tedavi ve izlem sürecine bağlı kalması, KNV nüksü ile ilişkili komplikasyon riskini azaltmada büyük önem taşımaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif doğası ve tek merkezde yürütülecek şekilde tasarlanması göz önünde bulundurulması gereken kısıtlılıklardır. Ek olarak, uzun izlem süremiz içinde (92 aya kadar) mevcut terapötik ajanlar değişmiştir. Ayrıca, çalışmamızdaki 6 ve 7 yıl izlenen hasta sayısı azdır. Hastaların önemli bir bölümünde belirli derecede katarakt olduğu için,

bunun GK sonuçlarını etkileyebileceği düşünülebilir. Çalışma kohortunda her iki gözün de aynı anda tedavi edilmesini gerektiren bilateral olgular yer almaktadır. Çalışmamız nYBMD'nin tedavi ve izlemine risk odaklı yenilikçi ve özgün bir yaklaşım getiren bir tedavi protokolü sunduğu için, elde edilen sonuçların yorumlanması ve başka çalışmalarla karşılaştırılması zordur. Ayrıca, bu tedavi yaklaşımı bu çalışmada sunulanlardan daha karmaşık olabilir.

Sonuç

Bu çalışmada anti-VEGF tedavisi ile ilgili klinik çalışmalardan elde edilen güncel verilere dayanarak nYBMD hastalarının günlük gereksinimleri ve yaşadıkları zorlukları dikkate alan yeni bir tedavi yaklaşımı sunulmaktadır. Hastanın patolojisi ve diğer gözün görme düzeyine göre bireyselleştirilmiş, risk odaklı algoritma destekli tedavi protokolü kullanılarak, daha az enjeksiyon sayısı ile alternatif tedavi ve izlem rejimlerine benzer görme sonuçları elde edilmiştir. Çalışmamızda daha az enjeksiyon sayısı ile ulaşılan olumlu fonksiyonel ve anatomik sonuçlar çalışma popülasyonunun genç olması, başlangıç GK değerlerinin yüksek olması (erken başvuru, düşük KNV aktivitesi), tanının hızlı konması, tedaviye hasta uyumunun artması, klinisyenler tarafından sıkı anti-VEGF tedavisi ve takip aralıkların düzenlenmesi gibi birçok faktöre bağlanabilir. Risk temelli algoritma destekli tedavi protokolü, klinisyenlere ve hastalara, görmede optimum iyileşme ve anatomik hastalık kontrolünü önemli ölçüde azalmış tedavi yükü ve uyum sorunu ile sağlarken aynı zamanda enjeksiyonla ilişkili yan etkilerin riskinde kümülatif azalma sağlama potansiyeline sahiptir. Ayrıca, enjeksiyonların önceden planlanması, tıbbi personel ve teknik imkanların daha verimli olarak kullanılmasına olanak vermektedir. Çalışmamızdaki bazı kısıtlamalara rağmen, sonuçlarımızın rutin klinik uygulamalarda önemli bir kılavuz oluşturacağına inanmaktayız.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Şişli Memorial Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Medikal Uygulama: Murat Karaçorlu, Serra Arf, Konsept: Murat Karaçorlu, Serra Arf,

Dizayn: Murat Karaçorlu, Serra Arf, Veri Toplama veya İşleme: Mümin Hocaoglu, Işıl Sayman Muslubas, M. Giray Ersöz, Analiz veya Yorumlama: Mümin Hocaoglu, Murat Karaçorlu, Serra Arf, Literatür Tarama: Mümin Hocaoglu, Işıl Sayman Muslubas, M. Giray Ersöz, Yazan: Murat Karacorlu, Mümin Hocaoglu.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2:106-116.
- Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2008;358:2606-2617.
- 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.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
- 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.
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119:1388-1398.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JE, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzsch G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-2548.
- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JE, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori 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-sixweek results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121:193-201.
- Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, Forsaa V, Berger LH, Kinge B, Henschien H, Fossen K, Markovic S, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the Lucentis compared to Avastin study treat-and-extend protocol: two-year results. *Ophthalmology*. 2016;123:51-59.
- 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.
- Wyckoff CC, Ou WC, Brown DM, Croft DE, Wang R, Payne JF, Clark WL, Abdelfattah NS, MD, Sadda SR; TREX-AMD Study Group. Randomized trial of treat-and extend versus monthly dosing for neovascular age related macular degeneration: 2-year results of the TREX-AMD study. *Ophthalmology Retina*. 2017;1:314-321.
- DeCros FC, Reed D, Adam MK, Salz D, Gupta OP, Ho AC, Regillo CD. Treat-and-extend therapy using aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: a prospective clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2017;180:142-150.
- Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1144-1167.
- Modi YS, Tanchon C, Ehlers JP. Comparative safety and tolerability of anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration. *Drug Saf*. 2015;38:279-293.
- Wolf A, Kampik A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:647-655.
- Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*. 2014;121:1092-1101.
- Stein JD, Newman-Casey PA, Mrinalini T, Lee PP, Hutton DW. Cost effectiveness of bevacizumab and ranibizumab for newly diagnosed neovascular macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121:936-945.
- Mehta H, Tufail A, Daen V, Lee AY, Nguyen V, Ozturk M, Barthelmes D, Gillies MC. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res*. 2018;65:127-146.
- Yasukawa T. Response-based individualized medicine for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Rev Ophthalmol*. 2015;10:105-112.
- Wyckoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Brill JV, Greene LS, Heggen CL. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(2-a Suppl):3-15.
- Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, Schneider S, Acharya NR. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:850-857.
- Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:246-252.
- Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, Jaffe GJ, Martin DF, Fine SL, Huang J, Ying GS, Hagstrom SA, Winter K, Maguire MG; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2014;121:656-666.
- Ying GS, Maguire MG, Pan W, Grunwald JE, Daniel E, Jaffe GJ, Toth CA, Hagstrom SA, Martin DF; CATT Research Group. Baseline Predictors for Five-Year Visual Acuity Outcomes in the Comparison of AMD Treatment Trials. *Ophthalmol Retina*. 2018;2525-530.
- Mrejen S, Jung JJ, Chen C, Patel S N, Gallego-Pinazo R, Yannuzzi N, Xu L, Marsiglia M, Boddu S, Freund KB. Long-Term Visual Outcomes for a Treat and Extend Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Regimen in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med*. 2015;4:1380-1402.
- Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P, Chen SJ, Chen Y, Freund KB, Gomi F, Koh AH, Lee WK, Wong TY. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Ophthalmology*. 2018;125:708-724.
- Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H, Lai TY, Pilz S, Ruamviboonsuk P, Tokaji E, Weisberger A, Lim TH. 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.
- Lee WK, Iida T, Ogura Y, Chen SJ, Wong TY, Mitchell P, Cheung GCM, Zhang Z, Leal S, Ishibashi T; PLANET Investigators. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:786-793.
- Pak KY, Park SW, Byon IS, Lee JE. Treat-And-Extend Regimen Using Ranibizumab For Polypoidal Choroidal Vasculopathy: One-Year Results. *Retina*. 2017;37:561-567.
- Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL, Jaffe GJ, Sivaprasad S, Wong TY, Cheung CMG. Retinal angiomatic proliferation. *Surv Ophthalmol*. 2017;62:462-492.
- Querques G, Rousseau A, Forte R, Scemama C, Caillaux V, Querques L, Souied EH. Longitudinal anatomical response of retinal-choroidal anastomosis to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2012;32:458-467.
- Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016;50:1-24.

33. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*. 2010;30:1333-1349.
34. Matsumoto H, Sato T, Morimoto M, Mukai R, Takahashi M, Hiroe T, Ehara K, Takayama M, Mimura K, Kishi S. Treat-and-Extend Regimen with Aflibercept for Retinal Angiomatous Proliferation. *Retina*. 2016;36:2282-2289.
35. Gangnon RE, Lee KE, Klein BE, Iyengar SK, Sivakumaran TA, Klein R. Severity of age-related macular degeneration in 1 eye and the incidence and progression of age-related macular degeneration in the fellow eye: the Beaver Dam Eye Study. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:125-132.
36. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, Beauchamp GR. The burden of age-related macular degeneration: a value-based analysis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:257-266.
37. Cui Y, Zhang L, Zhang M, Yang X, Zhang L, Kuang J, Zhang G, Liu Q, Guo H, Meng Q. Prevalence and causes of low vision and blindness in a Chinese population with type 2 diabetes: the Dongguan Eye Study. *Sci Rep*. 2017;7:11195.
38. Holz FG, Amoaku W, Donat J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurenghi G; SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011;118:663-671.
39. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL 3rd, Fine SL. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123:1751-1761.
40. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120:2292-2299.
41. Adrean SD, Chaili S, Grant S, Pirouz A. Recurrence Rate of Choroidal Neovascularization in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Managed with a Treat-Extend-Stop Protocol. *Ophthalmology Retina*. 2018;2:225-230.
42. Keane PA, de Salvo G, Sim DA, Goverdhan S, Agrawal R, Tufail A. Strategies for improving early detection and diagnosis of neovascular age related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:353-366.
43. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, Schneider S, Acharya NR. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:850-857.
44. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:246-252.
45. Jaki Mekjavic P, Zaletel Benda P. Outcome of 5-Year Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Intravitreal Anti-VEGF Using "Treat and Extend" Regimen. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:125.
46. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, McAllister IL, Essex RW, Morlet N, Hunyor AP; Fight Retinal Blindness Study Group. Long-term outcomes of treatment of neovascular age-related macular degeneration: data from an observational study. *Ophthalmology*. 2015;122:1837-1845.
47. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying GS, Maguire MG, Toth CA, Jaffe GJ, Fine SL, Blodi B, Klein ML, Martin AA, Hagstrom SA, Martin DF; CATT Research Group. Risk of Geographic Atrophy in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2014;121:150-161.
48. Xu L, Mrejen S, Jung JJ, Gallego-Pinazo R, Thompson D, Marsiglia M, Freund KB. Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2015;35:176-186.