

Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Bevacizumab

Intravitreal Bevacizumab Treatment for Neovascular AMD

Nur KIR¹

ÖZ

Bevacizumab vasküler endotelial büyüme faktörünün tüm izoformlarını bloke eden humanize, monoklonal bir antikordur. Bevacizumabın periodik intravitreal uygulamalarıyla yaşa bağlı makula dejeneresansına sekonder koroidal neovasküler membran tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Aslında kolon kanserleri için FDA onayı olan bevacizumabın göz hastalıklarında kullanımının off-label olduğu göz ardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, intravitreal bevacizumab.

ABSTRACT

Bevacizumab is a humanized, monoclonal antibody which inhibits all isoforms of vascular endothelial growth factor. Periodic intravitreal bevacizumab injections for treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration seems to be very promising regarding visual and anatomic results. However bevacizumab is approved by FDA for colorectal cancers and its use for ocular diseases are off-label.

Key Words: Neovascular AMD, bevacizumab.

Ret-Vit 2007;15:Özel Sayı:46-49

GİRİŞ

Eksudatif tip yaşa bağlı makula dejeneresansında (YBMD) makulada oluşan koroid neovaskülarizasyonları önemli görme kayıplarına yol açmaktadır. Çok farklı tedavi yöntemleri denenmesine karşın hala etkin, kalıcı tedavi seçeneği arayışları devam etmektedir. Son yıllarda ise koroid neovasküler membran (KNVM) tedavisinde vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) bloke eden ilaçlar gündemdedir. Pegaptanib (Macugen), ranibizumab (Lucentis) ve bevacizumab (Avastin) bu amaçla kullanılan ilaçlardır. Pegaptanib selektif özellikte olup sadece VEGF'in biyolojik olarak aktif 5 izoformundan 165'i bloke ederken, ranibizumab ve bevacizumab VEGF'in tüm izoformlarını inhibe eder.^{1,2}

Bevacizumab pegaptanib ve ranibizumabtan farklı olarak göz hastalıkları için kullanım ruhsatı olmayan, aslında metastatik kolon kanseri için FDA onayı olan bir ilaçtır. Ancak aynı laboratuvarında (Genentech, Inc) üretilen ve YBMD için FDA onayı olan ranibizumab ile benzer yapısı ve etkileri dolayısıyla ve çok daha ucuz maliyeti ile tüm dünyada geniş kullanım alanı bulmuştur.^{1,2}

Bevacizumab rekombinan, humanize monoklonal antikordur. VEGF'in biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını bloke eder. Bevacizumab ve ranibizumab fare monoklonal antikordan elde edilmiş, benzer özelliklere sahip proteinlerdir. İkisi arasındaki fark boyutları ve VEGF afinitelerinden kaynaklanmaktadır. Bevacizumab VEGF için iki bağlantı yeri olan, tam uzunlukta bir antikordur, ranibizumab ise antikör parçasıdır (Fab) ve VEGF için sadece bir bağlanma yeri içerir, ancak ranibizumabın bağlanma afinitesi 3-6 kez fazladır.¹⁻⁴

Bevacizumab molekülünün büyüklüğü nedeniyle retinayı penetre edemeyeceği ve retina altındaki bir patolojiyi (KNVM) tedavi edemeyeceği öne sürülmüştür, çünkü hayvan çalışmalarında büyük moleküllerin İLM ve iç pleksiform tabakayı aşamadıkları gösterilmiştir. Ancak intravitreal bevacizumab ile sağlanan başarılı sonuçlar hasta retinanın büyük moleküllere geçirgen olabileceğini, yüksek doz uygulamalarının difüzyon bariyerlerini etkilediğini düşündürmektedir.

Ayrıca insan foveasında İLM çok ince olup iç pleksi-form tabaka yoktur böylece ilaç retinayı penetre edebilir. Yine vitre ve retinadaki VEGF'in inhibisyonu RPE altında-ki KNVM'den sızıntıyı ve büyümeyi önleyebilir.³

BEVACİZUMAB'IN ETKİ MEKANİZMASI

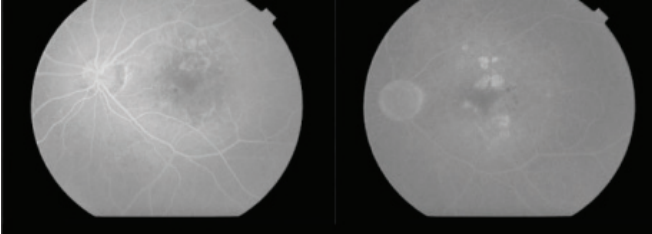
İntravitreal bevacizumab uygulamasıyla VEGF bloka-ğı sağlanmaktadır. İlerlemiş KNVM'de damarlarda belirgin regresyon olmamasına karşın intra, subretinal ve sub RPE sıvının çekilmesi ilacın antineovasküler etkisinden çok antipermeabilite etkisinin ön planda olduğunu göstermektedir.¹⁻⁵

BEVACİZUMAB UYGULAMASI

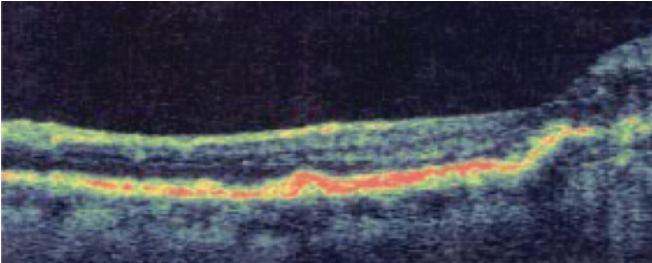
İlaç göz hastalıkları dışında tamamen farklı bir konu için geliştirildiğinden YBMD için uzun süreli, çok merkezli, kontrol gruplu çalışmalar bulunmamaktadır. Buna karşılık küçük, az sayıda, kontrol grubu bulunmayan, standardize olmayan klinik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda farklı dozlar farklı sıklıkta ve değişik tedavi protokolleriyle uygulanmıştır. İntravitreal enjeksiyon 1-3 mg doz aralığında, genellikle 1.25 mg/0.05 ml olarak 4-6 hafta aralarla periodik olarak veya gerektiği sıklıkta uygulanır. Bir grup araştırmacı enjeksiyonları KNVM'ye eşlik eden sıvı kaybolana dek uygulayıp izlemeyi ve eğer sıvı yeniden oluşursa enjeksiyonları tekrarlamayı önerir-

ken, diğer bazı yazarlar sıvı çekilse de ilk 3 enjeksiyonu 4-6 hafta aralarla yükleme dozu şeklinde verip gerekirse yeniden tedaviyi önermektedir. Tedavinin etkinliğini arttırmak ve enjeksiyon sıklığını azaltmak için fotodinamik tedavi ile kombine edilebilmektedir.¹⁻⁶

Uluslararası çalışmaların sonuçları bevacizumabın etkin bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Spaide ve ark.² büyük ve gizli KNVM ve minimal klasik lezyonlarda ya da daha önce diğer tedavi sonuçlarıyla başarılı olunamayan 266 göze 1'er ay ara ile 3 kez 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Üç ay sonunda olguların %38.3'ünde görme artışı, %4.7'inde azalma saptarken, santral fovea kalınlığında da anlamlı azalma gözlemişlerdir. Avery standart tedavi ile başarılı olunamayan 81 subfoveal KNVM'li olguya sıvı çekilene kadar her ay 1.25 mg bevacizumab enjekte ederek izlemişlerdir.³ Sekizinci hafta sonunda görme artışı ortalama 20/200'den 20/80'e yükselmiş sıvı rezorpsiyonu ise %49 olarak bildirilmiştir. Bashur PDT uygulama kriterleri dışında olan veya PDT ile başarı sağlanamayan 17 olguya 1'er ay ara ile 3 kez 2.5 mg bevacizumab enjekte ederek 3 ay izlemiştir.⁴ Bu çalışmada görme artışı %88 sıvı emilimi ise %76 olarak bildirilmiştir. PDT+bevacizumab kombine tedavisi uygulayan Dhalla disk alanından küçük, önceden tedavi edilmemiş baskın klasik veya gizli KNVM'li 24 olguya 3'er ay ara ile PDT ve 1.25 mg bevacizumab enjekte etmiştir.⁶ Kombine tedavi 15 göze 1 kez

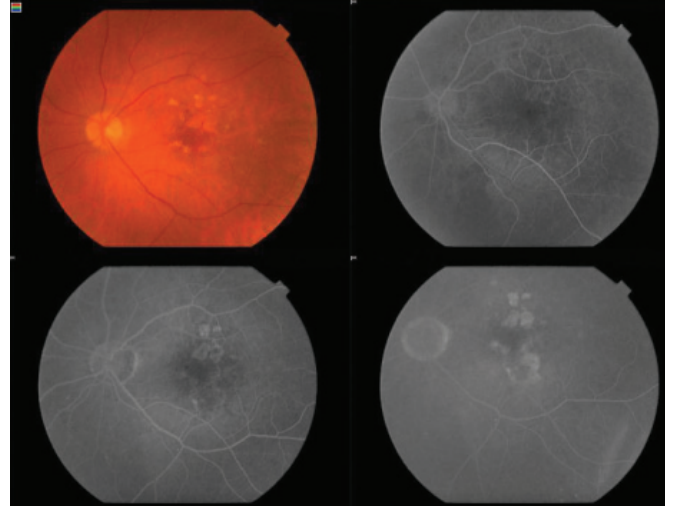


Resim 1: Tedavi öncesi erken ve geç faz FFA.

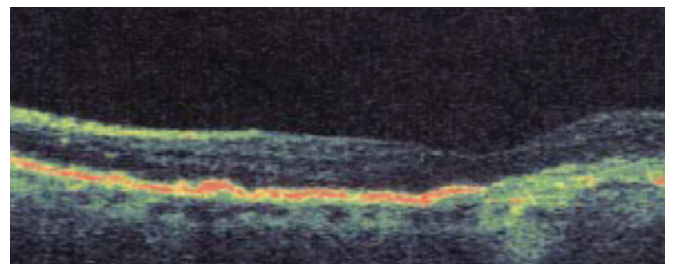


Resim 2: Tedavi öncesi OCT. İntraretinal ve subRPE sıvı.

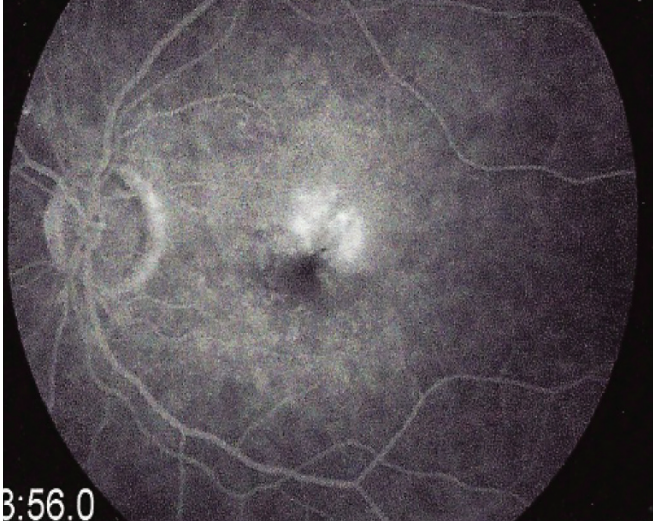
Olgu 1: 80 yaşında erkek hasta, birer ay ara ile 3 kez intravitreal bevacizumab enjekte edildi. Tedavi öncesi vizi: 0.3 Tedavi sonrası vizi: 0.6.



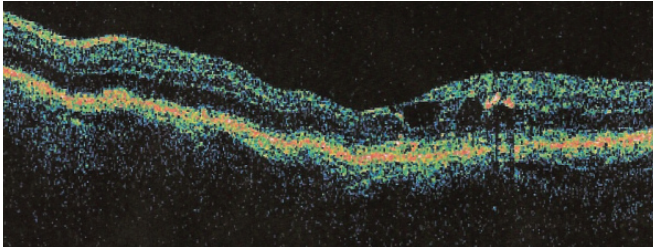
Resim 3: Tedavi sonrası FFA bulguları, sızıntı azalmış.



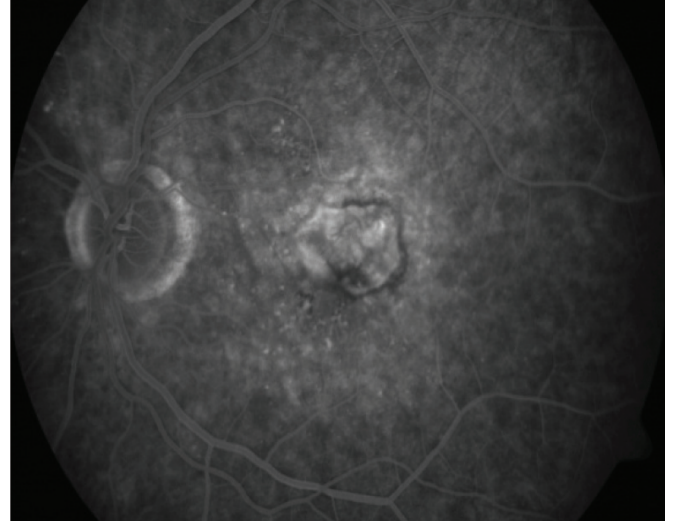
Resim 4: Tedavi sonrası OCT, sıvı çekilmiş.



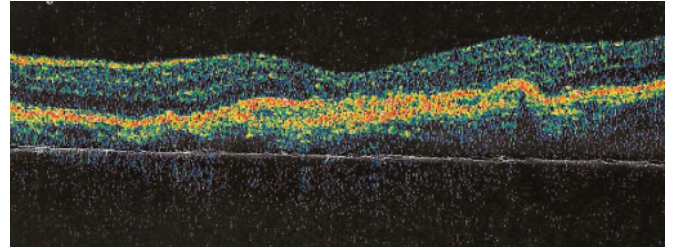
Resim 5: Tedavi öncesi FFAda boya sızıntısı.



Resim 6: Tedavi öncesi OCT'de kistoid ödem.



Resim 7: Tedavi sonrası FFA inaktif KNVM.



Resim 8: Tedavi sonrası OCT: İntraretinal sıvı tamamen kaybolmuş.

Olgu 2: 73 yaşında erkek hasta, birer ay ara ile 2 kez bevacizumab enjeksiyonu Tedavi öncesi vizyon: 0.3 Tedavi sonrası vizyon: 0.4.

8 göze 2 kez 1 göze ise 3 kez yapılmış ve hastalar 7 ay izlendikten sonra görmenin %67 gözde 2 sıra arttığı ve tüm KNVM'lerin inaktif olduğunu bildirilmiştir.

Komplikasyonlarla ilgili yapılan en geniş kapsamlı çalışma ise internet vasıtasıyla 70 merkezden elde edilen verilerin değerlendirildiği uluslararası güvenlik araştırmasıdır.⁷ Bu çalışmada 5228 hastaya 7113 enjeksiyon uygulanmış olup en az 3.5 ay izlem sonucu ortaya çıkan komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

İnjeksiyona bağlı yan etkiler olarak korneal abrazyon (11 olgu), lens hasarı (1 olgu), endoftalmi (1 olgu), dekolman (3 olgu) bildirilmiştir.

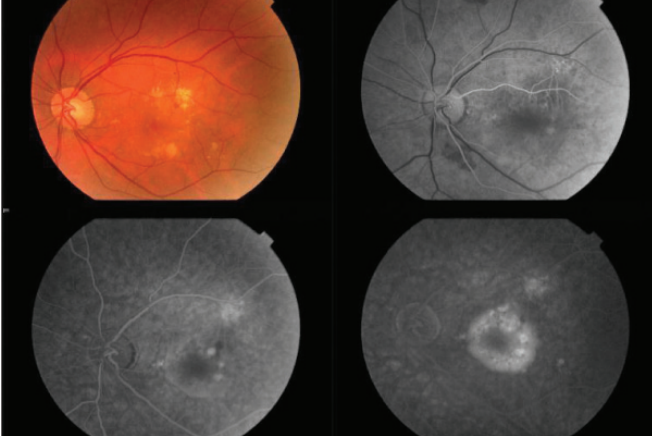
İlacı bağı oküler yan etkiler: inflamasyon atakları (10 olgu), santral retinal arter tıkanıklığı (1 olgu), RPE rüptürü (4 olgu), akut görme kaybıdır (5 olgu). Akut görme kaybı olan gözlerin 2'sinde subretinal kanama, 1'inde geografik atrofi genişlemesi saptanmış diğer 2 olgudaki görme kaybı açıklanamamıştır.

İlacı bağı sistemik yan etkiler: Hipertansiyon (15 olgu), geçici iskemik atak (1 olgu), SVA (5 olgu), derin ven trombozu (1 olgu) ve ölüm (2 olgu) olarak saptanmıştır. Ölüm vakalarından biri SVA diğeri ise pnömoni sonrası oluşmuştur.

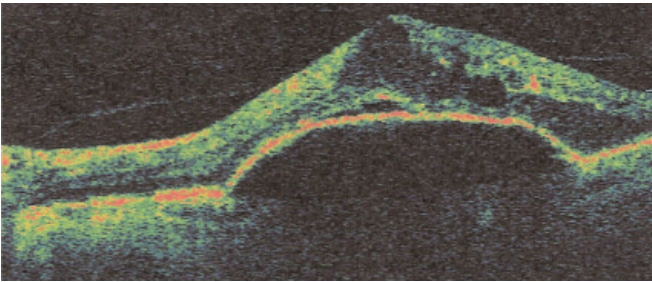
İlacın intravitreal uygulamasından kaynaklanan yan etkilerin araştırıldığı çalışmalarda göziçi dokular için toksik olduğuna dair bir bulgu saptanmamıştır.^{8,9}

Yapılan çalışmalar lokal ve sınırlı olmakla beraber elde edilen sonuçlar bevacizumabın YBMD'na sekonder KNVM'de etkili olduğunu göstermektedir. Yan etkiler açısından incelendiğinde diğer anti-VEGF ajanlardan farklı bulunmamıştır. Ancak yine de kontrolsüz hipertansiyonda, son 5-6 ay içinde geçirilmiş SVA veya myocard infarctüsü olgularında kullanılmaması uygundur. Bevacizumabın yarılanma ömrü ranibizumabtan daha uzun olduğu için daha seyrek enjeksiyon gerektirmesi de bir avantaj sayılabilir.³

Ekonomik ve ulaşılabilir olması özellikle az gelişmiş ülkelerde YBMD'dan oluşabilecek körlüklerin önlenmesinde önemli katkılar sağlayacaktır. Ancak en büyük dezavantajı ilacın sadece kolon kanserleri için FDA onayının olması ve göz hastalıklarında kullanım ruhsatının bulunmamasıdır.

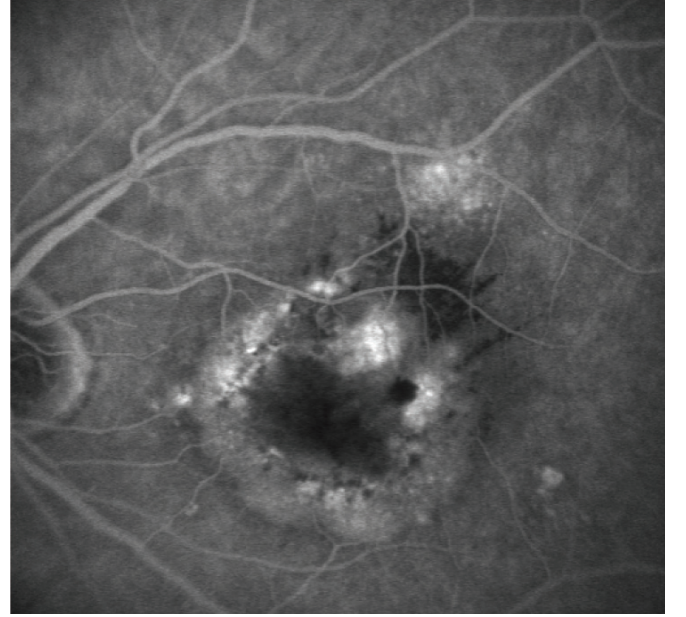


Resim 9: Tedavi öncesi FFA'da geç fazlarda artan göllenme.

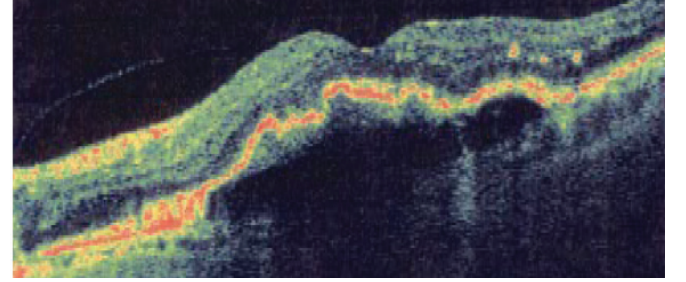


Resim 10: Tedavi öncesi OCT: İntraretinal, subretinal ve sub RPE sıvı.

Olgu 3: 68 yaşında kadın hasta bir kez PDT+Bevacizumab.



Resim 11: Tedavi sonrası FFA'da sızıntının azalması.



Resim 12: Tedavi sonrası retina içi ve altı sıvı çekilmiş, PED kısmen gerilemiş.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliofito CA, et al.: Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:495-511.
2. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al.: Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:383-390.
3. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al.: Intravitreal bevacizumab (avastin) for Neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:363-372.
4. Bashur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, et al.: Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:1-9.
5. Costa AR, Jorge R, Calucci D, et al.: Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): Results of a phase 1 dose escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4569-4578.
6. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, et al.: Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:988-993.
7. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E.: The international bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-1349.
8. Spitzer MS, Wallenfels-Thilo B, Yörük E, et al.: Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1316-1321.
9. Luthra S, Naryanan R, Marques EA, et al.: Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina*. 2006;26:512-518.