

Vitrektomize Gözlerde İntravitreal Anti-VEGF İlaç Enjeksiyonları

Intravitreal Anti-VEGF Drug Injections in Vitrectomized Eyes

Hürkan KERİMOĞLU¹

ÖZ

İntravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonları günümüzde retina sahasında en çok uygulanan tedavi yöntemidir. Klinisyenler anti-VEGF tedavisi uygulanan gözlerde pars plana vitrektomi gerektiren durumlarla karşı karşıya kalmakta ve birçok hasta da arka segment hastalığının kronik ve rekürren doğasından dolayı intravitreal enjeksiyonlara cerrahiden sonra da devam etmek gerekmektedir. Vitrektomize gözlerde ilaç klirensinin arttığı ve etkinliğinin azaldığı genel kabul görmektedir. Anti-VEGF ilaçlarla yapılan geniş serili klinik çalışmaların çoğu vitrektomize olmayan gözlerde yapılmış olup vitrektomize gözlerde bu ilaçlarla tedavi etkinliğinin nasıl bir değişim gösterdiği sorusuna yanıt vermezler. Vitrektomize gözlerde intravitreal anti-VEGF konsantrasyonunu vitrektomize olmayan gözlerle kıyaslayan az sayıda hayvan çalışması olsa da eldeki verilerle vitrektomize insan gözlerinde kesin yargıya varabilmek zor görünmektedir. Bu derlemede vitrektominin anti-VEGF ilaçların farmakokinetiğine ve klinik sonuçlara olan etkisini irdelemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Vitrektomi, anti-VEGF, farmakokinetik.

ABSTRACT

Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents is currently the most commonly performed procedure in the field of retina. In eyes undergoing anti-VEGF treatment, clinicians are frequently challenged with conditions necessitating pars plana vitrectomy. However, for many patients, the chronic and recurrent nature of posterior segment disease necessitates continued intravitreal injections after surgery. Generally, drug clearance has been assumed to increase and drug effectiveness decrease in vitrectomized eyes. Most of the large clinical trials of anti-VEGF drugs were performed in nonvitrectomized eyes and do not answer how the effect of treatment with these drugs may be altered in vitrectomized eyes. Although few animal studies have compared intravitreal anti-VEGF concentrations of vitrectomized eyes with those of nonvitrectomized eyes, it is difficult to draw definite conclusions from the available data in vitrectomized human eyes. We aimed to discuss effects of vitrectomy on pharmacokinetics of anti-VEGF agents and clinical outcomes in this review.

Key Words: Vitrectomy, anti-VEGF, pharmacokinetics.

GİRİŞ

Günümüzde intravitreal anti-VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ilaçlar başta yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), diabetik maküler ödem (DMÖ) ve retinal ven oklüzyonlarına (RVO) bağlı maküler ödem olmak üzere pek çok hastalığın tedavisinde sıkça kullanılmaktadır.¹⁻⁴ İntravitreal uygulamanın retinal dokuda etkin ilaç konsantrasyonuna ulaşmak için en etkin yol olduğu bilinmektedir.⁵

Ancak adı geçen retinal patolojilerin çoğu kronik bir süreç izlediğinden tedavi süresince belirli aralıklarla tekrarlayan enjeksiyonlara gereksinim duyulmaktadır. Bu yüzden intravitreal olarak verilen ilaçların farmakokinetik özellikleri tedavi sürecinde önem arz etmektedir. İntravitreal anti-VEGF ilaçların farmakokinetik özelliklerini, dokudaki ve sistemik dağılımlarını değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.⁶⁻¹⁶

1- Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 25.07.2018

Kabul Tarihi - Accepted: 26.07.2018

Ret-Vit 2018; 27: 307-313

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

Hürkan KERİMOĞLU

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Tel: +0322 223 6210

E-mail: hurkanka@yahoo.com

Günümüzde vitreoretinal cerrahi girişimlerin sayıca artması ve ilaçların vitreus jeli içerisine enjekte edilmesi vitrektomize gözlerde ilacın gözden daha hızlı uzaklaşabileceği ve tedavi etkinliğinin azalabileceği ile ilgili bir takım şüpheleri ortaya çıkartmıştır.¹⁷ Geniş hasta serili çalışmaların hemen hepsi vitrektomize olmayan gözlerde yapılmış olup vitrektomize gözler çalışma dışında bırakılmıştır.¹⁻⁴ Bu yüzden vitrektomize gözlerde tedavi etkinliğinin nasıl etkilendiği halen netlik kazanmamıştır. Literatürde intravitreal anti-VEGF ilaçların vitrektomize ve vitrektomize olmayan gözlerdeki konsantrasyonlarını karşılaştıran çalışmalar olmakla birlikte birbiriyle çelişen sonuçlar ortaya konmakta ve bir fikir birliği bulunmamaktadır.¹⁸⁻²³ Dahası farmakokinetik çalışmaların çoğunun farklı hayvan modellerinde yapılmış olması, farklı türlerde vitreusun toplam göz hacmine oranının farklılık göstermesi ve farklı ilaç klerens mekanizmalarının olabileceği göz önünde bulundurulduğunda insan gözüne uyarlanabilirliği ile ilgili soru işaretleri barındırmaktadır.

Bu derlemede vitrektomize gözlerde göz içi ilaç konsantrasyonları ve tedavi etkinliğinin ne oranda etkilendiği, doz veya uygulama sıklığında artışa gerek olup olmadığı soruları farmakokinetik ve klinik literatür ışığı altında değerlendirilecektir.

Oküler farmakokinetik

Oküler farmakokinetik doz ve zamana bağlı olarak ilacın emilimini, dağılımını, biyotransformasyonunu ve atılımını inceler. İntravitreal uygulamada emilim söz konusu değildir çünkü ilaç herhangi bir sindirime veya emilime uğramadan vitreal boşluğa verilmektedir. İntravitreal enjeksiyon sonrası verilen ilacın vitreal boşlukta dağılım göstermesi ve sonrasında ekstraselüler ve intraselüler hedeflerine ulaşması beklenir.²⁴ Anti-VEGF ilaçlar vitreus içerisine enjeksiyon yolu ile verildikten sonra konsantrasyon gradyenti doğrultusunda diffüze olurlar.²⁵ Vitreus jeli kollajen ve glikozaminoglikanlardan müteşekkildir ve intravitreal olarak verilen ilaçların diffüzyonuna bariyer etkisi gösterebileceği öne sürülmüştür.¹⁷ Makromoleküllerin ve nanopartiküllerin vitreus içerisindeki diffüzyonu konfokal mikroskop ve partikül izleme metodları ile değerlendirildiğinde bovin vitreus ağının por açıklığının 500 nm civarında olduğu belirlenmiştir.^{26,27} Protein yapıdaki makromolekül olarak sınıflanan ranibizumabın moleküler çapının 4.1nm bevacizumabın moleküler çapının 6.5 nm olduğu bilinmektedir.²⁸ Endotel hücreleri arasındaki açıklığın 2 nm olduğu göz önünde bulundurulduğunda henüz sıvılaşmamış jel halindeki vitreus yapısının bile intravitreal anti-VEGF ilaçların diffüzyonuna bariyer teşkil etmeyeceği sonucu ortaya çıkmaktadır.²⁴

Prensip olarak ilaçların eliminasyonu biyotransformasyon veya fiziksel olarak buldukları ortamdan uzaklaştırılması yoluyla olur. Vitreus içerisinde düşük miktarda esteraz ve

peptidaz aktivitesi gösterilmiştir.²⁹ Matriksmetalloproteinaz ve serin proteazların varlığı bilinmekte ve yaşla beraber artış gösterdiğine inanılmaktadır.³⁰ Bu enzimlerin göz içine verilen çeşitli pro-drogların ana ilaca çevrimine ve kollajen tip II'nin sindirimine etkisi olsa da intravitreal olarak verilen anti-VEGF ajanların vitreus içerisinde metabolize olduklarına veya biyotransformasyona uğradıklarına dair yayın bulunmadığı için ilacın gözden kan dolaşımına taşınması yoluyla elimine olduğu kabul edilmektedir.²⁴

İntravitreal enjeksiyon sonrası atılım ön veya arka yolak üzerinden olabilir. Ön yolak tüm moleküler ağırlıktaki ilaçlar için geçerli olup vitreustan arka kamaraya diffüze olan ilacın ön kamaradan aköz dışı atılımına katılarak gözden uzaklaştırılması esasına dayanır. Arka yolak ise kan-aköz (silyer cisim ve iris) ve kan-retina bariyerini geçebilen lipofilik özellikteki küçük moleküler ilaçlar için mümkün görünmektedir. Lipofilik özellikteki küçük moleküller hem arka hem de ön yoldan gözü terkettiği için vitreus yarılanma ömürleri daha kısadır.³¹⁻³³ Hidrofilik yapıdaki ve yüksek moleküler ağırlıklı anti-VEGF ilaçların internal limitan membran (İLM) ve retinayı penetre ederek koroide ulaştığı kalitatif olarak immünohistokimyasal çalışmalar ile gösterilmiş olsa da bu yolla kan dolaşımına ne kadar geçiş olduğunu gösteren kantitatif veri bulunmamaktadır.³⁴ Arka yolağın eliminasyona etkisinin olabileceği kabul edilse de tavşan ve insan gözlerinde yapılan çalışmalar eliminasyonun büyük ölçüde ön yolak üzerinden olduğunu göstermektedir.⁶⁻¹¹

İntravitreal anti-VEGF ilaçların kullanıldığı oküler patolojilerin kan-oküler bariyerlerin geçirgenliğinin bozulduğu durumlar olduğunu göz önünde bulundursak bile arka yolağın ilaç eliminasyonundaki rolü şaşırtıcı derecede az olmaktadır. Retinal ve koroidal patolojiler sebebiyle retina pigment epiteli (RPE) geçirgenliğinin 10 kat arttığı durumlarda bile arka yoldan eliminasyon ancak 1.5 katına çıkmaktadır.³⁵ Ayrıca anti-VEGF'lerin hedef molekülüne (VEGF) bağlanmaları durumunda moleküler ağırlıklarının artacağı ve dolayısı ile gözden arka yolak yoluyla uzaklaştırılmalarının güçleşebileceği öne sürülse de ispatı yönünde yayın bulunmamaktadır.³⁶

Neonatal Fc reseptörünün (FcRn) immünglobulin G'yi kataboize edilmekten koruduğu ve hücre katmanları arasında transportu kontrol ettiği ve lizozomal sindirimi engelleyerek serum ömrünü uzattığı bilinmektedir.³⁷ FcRn'nin kan oküler bariyerlerde eksprese edilmesi nedeniyle bevacizumab ve afliberceptin yapısında bulunan IgG Fc parçası nedeniyle arka yoldan eliminasyonuna etki edebileceği ifade edilmiştir.^{38,39} Ancak RPE ve endotel hücrelerinde FcRn'nin varlığı ve aktivitesi gösterilmiş olmasına rağmen vitreusta serumdakine benzer kantitatif bir farmakokinetik etkisi olduğu düşünülmemektedir.⁴⁰

İntravitreal anti-VEGF ilaçların gözden uzaklaştırılmasında ön yolağın daha önemli bir rol üstlendiği düşünülürse vitreus

boşluğu ile ön kamara arasındaki sıvı akışını etkileyebilecek anatomik değişimlerin de göz ardı edilmemesi gerekir. Afa-kinin gözün ön ve arka kısmı arasındaki bariyeri kaldırdığı dolayısıyla gözü tek boşluklu bir sisteme çevirdiği aşık ar olsa da psödo-fakinin farmakokinetiğe etkisi olabileceği ka-bul edilmekle birlikte ne derece etki ettiği netlik kazanma-mıştır.

Vitrektomi temel olarak gözün arka kısmındaki vitreus jeli-nin temizlenmesini tarif eder. Fakik bir gözde iyi bir vitrek-tomi ile lens çevresindeki ve vitreus bazındaki vitreus hariç vitreusun çok büyük bir bölümünü temizlemek mümkündür. Yani lense zarar vermeden vitreusun tamamının temizlen-mesi mümkün değildir. Vitrektomiye ek olarak lensektomi, retinektomi gibi diğer cerrehi girişimler farmakokinetiğe ciddi olarak etki edebileceğinden bu gözleri farmakokinetik özellikleri açısından bir tutmak mümkün değildir. Bu yüz-den bu başlık altındaki çalışmalar değerlendirilirken vitrek-tomi çerçevesini vitreus jelinin gözden uzaklaştırılması ile sınırlamak ve literatürü bu çerçevede değerlendirmek uygun görülmüştür.

Anti-VEGF İlaçlar - Farmakokinetik ve klinik çalışmalar

Güncel pratikte arka segmentte yüksek ilaç konsantrasyonu-na ulaşmak için intravitreal olarak kullandığımız başlıca üç anti-VEGF molekül bulunmaktadır.

Bunlardan bevacizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanabilen insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Metastatik kolon kanseri tedavisi için kullanımı onaylanmış olsa da off-label olarak çok çeşitli oküler patolojilerin te-davisinde kullanılmaktadır. Ranibizumab yine tüm VEGF-A izoformlarına etkili monoklonal antikor fragmanı yapısın-dadır. YBMD, DMÖ ve RVO'ya ikincil gelişmiş maküler ödem tedavisinde kullanımı ruhsatlandırılmıştır. Aflibercept ise insan VEGF reseptörlerinin hücre dışı kısımlarının insan immünglobulin G1 Fc kısmı ile birleştirilmesi sonucu ortaya çıkmış bir rekombinan füzyon proteindir. VEGF-A'nın tüm izoformlarına yüksek afinite ile bağlandığı gibi VEGF-B ve plesental büyüme faktörüne de bağlanabilmektedir. Afliber-cept de YBMD, DMÖ ve RVO'ya ikincil maküler ödemin tedavisi için ruhsatlandırılmıştır.¹⁻⁴

Anti-VEGF moleküllerin vitrektomize olmayan hayvan mo-dellerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar ile yarılanma ömürleri belirlenmiştir. Yarılanma ömürleri molekül boyut-ları ile doğru orantılı olarak azalmaktadır. Bevacizumabın tavşan gözündeki yarılanma ömrü farklı çalışmalarda 4.22 -7.06 gün arasında değişim göstermektedir. Daha küçük molükül boyutuna sahip aflibercept'in tavşan gözündeki yarılanma ömrü 3.92 gün olarak bulunmuştur. En küçük anti-VEGF molekül olan ranibizumabın göz içi yarılanma ömrü ise tavşan gözlerinde 2.63 - 2.9 gün olarak bulunmuş-tur.⁶⁻¹⁴

Az sayıda olmakla birlikte vitrektominin bu anti-VEGF ilaçların hayvan gözlerindeki farmakokinetiğine etkisini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Literatürde vitrektomi-ze makak maymun gözlerinde ilacın gözden atılımının hız-landığını ilk olarak öne süren çalışmada Kakinoki ve ark. vitrektomize gözlerde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası ön kamaradan alınan ardışık örneklerde bevacizu-mabın yarılanma ömrünün 2.8 günden 1.5 güne düştüğünü bulmuş olsalar da bu gözlerde vitrektomiye lensektominin eklenmesi ve bu sayede göz yapısının tek kamaralı hale gel-mesi nedeniyle bu metodoloji ile sadece vitrektominin intra-vitreal bevacizumab farmakokinetiğine etkisini değerlendirmek mümkün değildir.¹⁸

Christoforidis ve ark. I-124 ile radyoaktif işaretli bevaci-zumabın ve ranibizumabın tavşan gözlerindeki yarılanma ömrünü vitrektomize ve vitrektomize+lensektomize göz-lerde ayrı ayrı değerlendirip yarılanma ömrünün kontrol grubuna göre vitrektomi grubunda ve vitrektomi grubuna göre de vitrektomi+lensektomi grubunda daha kısa oldu-ğunu bulmuşlardır. Yarılanma ömrünün vitrektomize gözlerde 4.22 günden 2.08 güne düştüğünü ifade etmişlerdir.¹⁹ An-cak aynı grup araştırmacılar aynı grup gözlerde intravitreal bevacizumab uygulamasını takiben ELİSA yöntemi ile se-rumdaki ilaç konsantrasyonlarını değerlendirdikleri diğer bir çalışmada serum konsantrasyonunun vitrektomize+lensektomize olgularda vitrektomize ve kontrol gözlerine göre yüksek olduğunu vitrektomize ve kontrol olgular arasında ise istatistiksel fark olmadığını belirlemişlerdir (Vitrektomi+lensektomi 11.33µg, vitrektomi 5.35 µg, kontrol 5.35 µg). Maksimal plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ise len-sektomi grubunda diğer iki gruba göre kısalmış bulunurken, vitrektomi ve kontrol grupları arasında fark bulunmaması dikkat çekicidir (Vitrektomi+lensektomi 2.8 gün, vitrekto-mi 5.6 gün, kontrol 6.4 gün). Çalışmanın tartışma kısmında yazarlar lensektomi grubunda ilaçların sistemik dolaşıma fazlaca geçmesinin psödo-faklara uyarlanabilirliğini irdele-miş ancak psödo-fakiyi simüle etmek amacıyla ön kapsülün korunmuş olmasına rağmen lens konmaması nedeniyle net bir yargıya varılamayacağını ifade etmişlerdir.²⁰ Sonuç ola-rak araştırmacılar radyoaktif emisyonu indirekt olarak göz dışından ölçtükleri ilk çalışmada vitrektomize gözlerde bevacizumabın yarılanma ömrünün kısalacağını ifade etse-ler de, serumdaki ELİSA yöntemi ile direkt ölçüm yapılan ikinci çalışmada sistemik dolaşıma ulaşan bevacizumab miktarı ve ulaşma süresi açısından vitrektomize ve vitrekto-mize olmayan gözler arasında fark bulunmamıştır. Ahn ve ark. lensektomisiz sadece vitrektomi yapılan tavşan gözle-rinde bevacizumabın yarılanma ömrünü vitrektomize olma-yan gözlerden farklı olarak bulmamışlardır (sırasıyla 6.99 ve 7.06 gün).²¹ Ahn ve ark. yayınlarının tartışma kısmında Christoforidis ve ark.'nın göz içinden örnek olarak ilaç mik-tarını ELİSA yöntemi ile tespit etmek yerine PET/CT yardı-mıyla indirekt olarak radyoaktif emisyonu ölçerek sonuca

ulaştıklarını, bu yöntemin göz içindeki I-124'e ait emisyonu ölçtüğünü ancak I-124 ve bevacizumabın göz içinde beraber mi yoksa ayrılarak mı elimine olduklarına dair veri olmadığını, I-124 ile işaretli bevacizumabın molekül büyüklüğünün ve diffüzyona etkisinin bilinmediğini, kendilerinin ise belirli aralıklarla enükle edilmiş ve dondurulmuş tavşan gözlerinin vitreus ve ön kamaralarından direkt olarak göz içerisinden aldıkları örneklerdeki konsantrasyonları ELİSA yöntemiyle değerlendirdiğini dolayısı ile aradaki farkın kullanılan yöntemle bağlı olabileceğini ve iki yöntemin kıyaslanabilir olmadığını ifade etmişlerdir. Yazarlar vitreus ilaç klerensinin hızlı distribüsyon fazı ve yavaş eliminasyon fazı olmak üzere iki fazlı olduğunu, vitrektomize gözlerde distribüsyon fazının daha hızlı olduğunu ancak eliminasyon fazının vitrektomiden etkilenmediğini ifade etmişlerdir. Bu nedenle vitrektomize gözlerle doz veya uygulama sıklığında değişikliğe gerek olmadığını belirtmişlerdir. Yine Ahn ve ark. vitrektomize ve vitrektomize olmayan tavşan gözlerinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası farklı zaman aralıklarıyla vitreus, aköz humör ve retinal dokudaki ilaç seviyesini değerlendirdikleri çalışmada lensektomisiz vitrektominin örneklenen herhangi bir sıvıda veya dokuda eliminasyon oranına etkisi olmadığını bulmuşlardır.²² 30 gün boyunca vitreus, ön kamara ve retinadaki ranibizumab konsantrasyonları arasında istatistiksel fark bulunmamış ve 30 gün sonunda retinadaki konsantrasyon (29.89 vs 28.07 ng/g) benzer bulunmuştur. Yazarlar bu çalışmanın sonucunda ranibizumabın farmakokinetik özelliklerinin ve yarılanma ömrünün vitrektomize ve vitrektomize olmayan gözlerde benzer olduğu ve vitrektomize gözlerde farklı doz uygulamaya gerek olmadığı kanaatine varmışlardır.²²

Literatürde intravitreal afliberceptin farmakokinetik özelliklerini değerlendiren hayvan model çalışmaları da bulunmaktadır. Niwa ve ark. makak maymun gözlerinde ranibizumabın ve afliberceptin yarılanma ömrünü belirli zaman aralıklarıyla ön kamaradan aldıkları örneklerde ELİSA yöntemi ile değerlendirdikleri çalışmada vitrektomize olmayan gözlerde ranibizumabın yarılanma ömrünün 2.3 gün olduğunu bulurken, vitrektomize gözlerde 1.4 gün olarak bulmuşlardır. Afliberceptin yarılanma ömrünü ise vitrektomize olmayan gözlerde 2.2gün, vitrektomize gözlerde 1.5 gün olarak tespit etmişlerdir. Yazarlar intravitreal ranibizumabın ve afliberceptin yarılanma ömrünün benzer olduğunu ancak vitrektomize gözlerde kısalmış olduğunu ifade etmişlerdir.²³ Ancak çalışmanın metodolojisi değerlendirildiğinde vitrektomize gözlerle ek olarak lensektomi de yapılmış olduğu dolayısı ile intravitreal verilen ilacın ön kamaraya serbest geçişine ve ön yolakta aköz ile gözden uzaklaştırılmasına imkan tanınmış olduğu izlenmektedir.

Vitrektomize insan gözlerinde intravitreal bevacizumabın klinik etkinliğini değerlendiren retrospektif, karşılaştırmaz sınırlı hasta sayısına sahip az sayıda çalışma bulunmaktadır. En fazla hasta sayısına sahip çalışmada Yanyalı ve ark.

daha önce persistan DMÖ nedeniyle pars plana vitrektomi (PPV) ve İLM soyulması uygulanmış 11 gözde ardışık 3 enjeksiyon sonrası kısa dönemde görme keskinliği ve maküler kalınlık anlamında klinik etkinlik izlemediklerini ifade etmişlerdir.⁴¹ Yazarlar tedaviye yanıt olmamasını bevacizumabın gözden çabuk uzaklaşması ile ilişkilendirdilerse de göz içerisindeki ilaç miktarını ölçmemişlerdir. Ayrıca bu gözlerle anti-VEGF tedaviye yanıtsız olmaları nedeniyle vitrektomi ve İLM soyulması uygulanmış olması ve cerrahi tedaviye rağmen inatçı maküler ödemin devam etmiş olması gözden kaçırılmamalıdır. Yazarlar kısa dönem sonucun uzun süreli takipte değişebileceğini vurgulamışlardır.⁴¹

İnsanlarda vitrektomize gözlerde ranibizumabın klinik etkinliğini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Laugesen ve ark. vitreus kanaması nedeniyle önceden vitrektomi geçiren 33 gözde intravitreal ranibizumab uygulamasını takiben 12 gözde görme keskinliğinde artış gözlerken, 12 gözde değişim olmadığını ve 9 gözde tedaviye rağmen görmede azalma olduğunu izlemişlerdir. Merkezi maküler kalınlık (MMK) ortalama %14 azalırken gözlerin %48'inde son optik koherens tomografi ölçümünde maküler ödem tespit edilmemiştir. Ancak kontrol grubunun olmaması, gözlerin 27'sinde maküler laser kullanılmış olması ve vitrektomi ile intravitreal tedavi arasında geçen sürenin çok farklılık göstermesi nedeniyle vitrektominin klinik sonuca olan etkisinin net söylenemeyeceğini ifade etmişlerdir.⁴²

Koyanagi ve ark. diabetik hastaların vitrektomize ve vitrektomize olmayan gözlerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve MMK değişimi üzerinden yaptıkları klinik değerlendirmede gruplar arasında ranibizumabın etkinliği açısından önemli fark bulunmuşlardır. Yazarlar vitrektominin oküler sitokin profilini değiştirerek anti-VEGF tedaviye katkı sağlayabileceğini belirtmiş ve intravitreal ranibizumab tedavisinin vitrektomiden bağımsız olarak DMÖ'de etkin bir tedavi olduğunu vurgulamışlardır.⁴³

Chen ve ark. diabetik maküler ödemli vitrektomize ve non vitrektomize gözlerde intravitreal ranibizumab etkinliğini değerlendirdikleri kısa dönemli çalışmada 6 aylık sürede her iki grupta görme keskinliğinde ve MMK'de iyileşme belirlerken vitrektomize olmayan gözlerde iyileşmenin daha fazla, enjeksiyon sayısının daha az (5.05 vs 4.12) olduğunu ifade etmişlerdir.⁴⁴

Vitrektomize gözlerdeki ranibizumab etkinliğini klinik olarak değerlendiren geniş hasta serisine sahip bir çalışmada, DRCR network çalışmasının Post-hoc analizi ile vitrektomize ve vitrektomize olmayan gözler uzun süreli takipte (ortalama 3 yıl) incelenmiş gözlerin başlangıç özelliklerine göre değerlendirme yapıldığında vitrektomize ve vitrektomize olmayan gözler arasında fonksiyonel ve anatomik iyileşme açısından fark bulunmamış, kümülatif enjeksiyon sayıları benzer bulunmuştur (14.3 vs 14.3 enjeksiyon).⁴⁵ Yazarlar her iki grupta da görme keskinliği ve MMK açısından

iyileşme olmasına rağmen iyileşmenin ilk yıl vitrektomize grupta daha yavaş olduğunu ve vitrektomize gözlerin sadece ilk 6 ay ile bir yıl arasındaki takipte daha fazla enjeksiyona ihtiyaç gösterdiğini belirtmişlerdir (4.3 vs 3.1 enjeksiyon). Ancak vitrektomize gözlerde başlangıç merkezi makula kalınlığının ve görme keskinliğinin daha az, diabet süresinin daha uzun ve diabetik retinopatinin daha şiddetli olduğunu vurgulamışlardır. Yazarlar bu çalışma sonucuna göre kısa dönemde vitrektomize gözlerde daha az etkinlik belirleyen çalışmaların aksine uzun dönemde anti-VEGF tedaviye vitrektomize gözlerin vitrektomize olmayan gözlerle benzer fonksiyonel ve anatomik cevaplar verdiğini ifade etmişlerdir.⁴⁵

Vitrektomize gözlerde afliberceptin klinik etkinliğini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hahn ve ark. maküler translokasyon tedavisi uygulanmış bir gözde tek doz aflibercept enjeksiyonu ile fonksiyonel ve anatomik iyileşme olduğunu ve devam eden aflibercept enjeksiyonları ile başlangıç görme keskinliğine düzelme olduğunu rapor etmişlerdir.⁴⁶ Jung ve ark. pars plana vitrektomi sonrası YBMD gelişmiş 4 gözde intravitreal aflibercept tedavisine iyi yanıt aldıklarını ancak vitrektomize hastaların daha sık enjeksiyona ihtiyaç duyduğunu belirtmişlerdir. Çalışmanın detaylarına bakıldığında 4 hastanın da maküler patolojiler (epiretinal membran – maküler hol) nedeniyle vitrektomi cerrahisi geçirmiş olduğu görülmektedir. Ayrıca yazarlar bir hastada vitrektomize sol göz ile vitrektomize olmayan sağ gözü kıyaslamış ve ortalama enjeksiyon sayısını vitrektomize gözde daha fazla bulmuşlarsa da (8.7 vs - 4.7 enjeksiyon) sol gözde tip 3 neovaskülarizasyon (retinal anjiyomatöz proliferasyon), sağ gözde ise tip 1 neovaskülarizasyon bulunması nedeniyle enjeksiyon sayısının fazla çıkmış olabileceğini ifade etmişlerdir.⁴⁷

Tartışma

İnsan gözlerinde invazif örneklemenin etik olmaması ve farmakokinetiği değiştirebilmesi nedeniyle mevcut farmakokinetik verilerin büyük çoğunluğu hayvan modellerine dayanmaktadır.³⁴ Ancak hayvan modellerinden elde edilen verinin insan gözlerinde aynen kabul edilmesi uygun olmayabilir. Öncelikle farmakokinetik çalışmalar sağlıklı, altta yatan vitreoretinal patolojisi olmayan genç hayvan gözlerinde yapılmaktadır. Bu gözlerin vitreus özellikleri, kan retina ve kan aköz bariyerleri retinal patolojiye sahip yaşlı insan gözleriyle kıyaslanabilir değildir. Ayrıca vitreus hacimleri de türler arasında büyük değişkenlik gösterebilmektedir (Sıçan 50µL, tavşan 1.5mL, maymun 1.9 mL ve insan 4mL). Farmakokinetik çalışmaları değerlendirirken örnekleme tekniklerine de dikkat etmek gerekir. Kimi çalışmalarda indirekt olarak göz dışından radyasyon emisyon ölçümü yöntemiyle ölçüm yapılırken kiminde ön kamara sıvısından örnekleme yapılır, diğerlerinde hayvan kurbanı edilip direkt olarak vitreus, retina veya koroid dokusundan örnekleme yapılmış olabilir.

Bu yöntem farklılıklarının çalışmaların sonuçlarına yansıtılabileceği unutulmamalıdır. Hasta hayvan modellerinin eksikliği, insan gözü ile arasındaki anatomik ve fizyolojik farklar ve farmakokinetik çalışmanın metodolojisi bu çalışmaların sonucunu değerlendirirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Vitrektomize gözlerde intravitreal anti-VEGF ilaç uygulaması sonrası farmakokinetik değişimleri ele alan hayvan model çalışmaları değerlendirildiğinde sadece vitrektomi uygulanmış olan gözlerde vitrektomize olmayan gözlerle göre ilk dağılım fazının daha hızlı olması dışında eliminasyon ve yarılanma ömrü açısından bir fark gözlenmezken, vitrektomi ile beraberinde lensektomi uygulanmış gözlerde eliminasyon süresinin ve yarılanma ömrünün kısaldığı tespit edilmiştir.^{18,21-23} Ayrıca sistemik farmakokinetik açılarından ele alındığında da vitrektomi+lensektomi uygulanan gözlerde intravitreal olarak verilen anti-VEGF ilacın serumda daha kısa sürede daha yüksek konsantrasyona ulaştığı, halbuki sadece vitrektomi uygulanmış gözler ile vitrektomize olmayan gözler arasında sistemik farmakokinetik açılarından fark saptanmadığı anti-VEGF ilaçların sistemik etkileri açısından dikkat çekicidir.²⁰

Güncel literatürde vitrektomize göz tanımından kaynaklanan bir karışıklık olduğu gözlenmektedir. Vitrektomize gözleri inceleyen hayvan çalışmalarına bakıldığında kimi çalışmalarda vitrektomize göz başlığı altında vitrektomize+lensektomize kastedildiği anlaşılmaktadır.^{18,23} Bu çalışmalarda yazarlar vitreusun tamamına yakını uzaklaştırabilmek için lensi de almayı uygun görmüşlerdir. Çünkü hayvan gözlerinde lens insan gözlerine göre oransal olarak daha fazla hacim kaplamakta ve periferik vitreusun temizlenmesine mani olmaktadır.³⁵ Ancak lensektomi de uygulanmış bir gözün vitrektomize olarak anılması ve sonuçların vitrektominin kendisine mal edilmesinin yanlış yorumlamaya sebep olduğu izlenmektedir. Halbuki sadece vitrektomi uygulanan fakik gözlerde vitrektomize afak gözlerin aksine göz tek boşluktan oluşan bir yapıya dönüşmemekte, gözün ön ve arka kısımları arasında lens, zonüller ve periferik vitreustan oluşan bir bariyer korunmaktadır. Bu sayede gözün arka kısmına verilen ilaç serbestçe ön kamaraya geçememektedir.

Bu bariyerin etkinliğini etkileyebileceği düşünülen diğer bir husus ise psödofakidir. Fuller ve McGwin, Hariprasad ve ark.'nın yaptığı topikal moxifloksasinin aköz ve vitreus sıvılarına penetrasyonunu değerlendirdikleri farmakokinetik çalışmanın verilerini fakik ve psödofakik gözler için ayrı ayrı değerlendirdiklerinde topikal olarak uygulanan moxifloksasinin psödofak hastalarda posteriora 4 kat fazla diffüze olduğunu (%2.2 - %9.6) ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğunu belirtmişlerdir.^{48,49} Psödofakik gözlerde kristalin lens yerine intraoküler lens takılmasından dolayı oluşan hacim değişimi nedeniyle ön kamaradan vitreusa zonüllerden serbest sıvı akışı mümkün olmaktadır. Bu sayede psödofak gözlerde ön kamara irrigasyonu ile

vitrektomi yapılabilir. ⁵⁰ Literatürde sıkça gördüğümüz ön kamaraya yer değiştirmiş steroid implantlı olgular değerlendirildiğinde de iridotomisiz fakik olgularda görülmemesi hemen hepsinin psödofovak gözlerde gözlemlenmesi hatta arka kapsülü intakt psödofovak olgularda bile bildirilmiş olması psödofovak gözlerde ön kamara ile vitreus boşluğu arasında artmış sıvı iletimini akıllara getirmektedir. ^{51,52} Ancak mevcut hayvan modellerinde lens korunarak veya lensektomi ile birlikte vitrektomi yapılabilirken halen psödofovakiyi simüle eden vitrektomize hayvan modeli çalışması yoktur bu da vitrektomize insan gözlerinin önemli kısmının psödofovak olduğu göz önünde bulundurulduğunda kıyaslamada önemli bir eksikliği ortaya koymaktadır.

Geniş serili, randomize çalışmalarda vitrektomize gözler çalışma kapsamı dışında bırakıldığı için intravitreal ilaç uygulamalarına ait klinik bilgiler çoğu zaman retrospektif, kısa süreli, az hasta sayısına sahip olgu serilerine dayanmaktadır. Altta yatan oküler patolojinin türü, süresi, lens durumu, hasta yaşı, genetik özellikler, laser tedavisi gibi ek tedavilerin uygulanmış olması ve hatta anti-VEGF tedaviye kişisel yanıt farklılıklarının klinik sonuçlara etki edebileceği unutulmamalıdır. ^{25,45,53} Ayrıca vitreoretinal girişim gerekmesi alttaki oküler patolojinin daha agresif seyretmesi ile ilişkili olabileceği gibi görsel ve anatomik sonuçlara da negatif yönde tesir edebilir. ⁴⁵ Bu sebeplerden ötürü eldeki çalışmalar ile vitrektomize insan gözlerinde farmakokinetik ve klinik etki açısından net bir yargıya varmak mümkün görünmemektedir. Klinik etkinin azaldığını ifade eden çalışmalarda doz artımına (ne kadar fazla?) veya enjeksiyon süresinin kısaltılmasına (ne kadar kısa?) yönelik net bir öneri ortaya konmamaktadır. Mevcut klinik veri vitrektomize gözlerin anti-VEGF tedaviye yanıt verdiği yönünde olup kısa takip süreli çalışmalar daha sık enjeksiyona ihtiyaç olabileceğini ifade ederken uzun takip süreli çalışmalar enjeksiyon sayısı, anatomik ve fonksiyonel sonuçlar açısından bir fark ortaya koymamaktadır.

Güncel literatürdeki farmakokinetik ve klinik çalışmalar ışığında vitrektomize gözlerde daha yüksek doz ilaç kullanımını veya enjeksiyon aralığını kısaltılmasını önermek mümkün görünmemektedir. Ancak klinik çalışmaların bir kısmı yükleme dozundan sonra ilk yıl içinde vitrektomize hastalarda daha sık tedavi gerekebileceği yönünde bulgulara ulaşmıştır. Bu yüzden hastaların bu süre içerisinde daha sıkı takip edilmesi ve takip aralıkları açılırken klinik iyileşme ve stabilizasyon açısından daha dikkatli olunması önerilebilir. Daha ileri çıkarımlarda bulunmak için vitrektomize insan gözlerinde lens durumunu göz önünde bulunduran farmakokinetik çalışmalara ve geniş serili, kontrollü, prospektif klinik çalışmalar ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31
2. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-12
3. The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908
4. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247-54
5. Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4807-13
6. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9
7. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114:2179-82
8. Sinapis CI, Routsias JG, Sinapis AI, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin) in rabbits. *Clin Ophthalmol* 2001;5:697-704
9. Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-12
10. Meyer CH, Krohne TU, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics after a single intravitreal injection of 1.5 mg versus 3.0 mg of bevacizumab in humans. *Retina* 2011;31:1877-84
11. Krohne TU, Liu Z, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2012;154:682-6
12. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726-33
13. Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (Trap-eye VEGF) in human eyes? Calculation with a mathematical model. *Eye Reports* 2011; 1:5
14. Park SJ, Choi Y, Mi Na Y, et al. Intraocular Pharmacokinetics of Intravitreal Aflibercept (Eylea) in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57: 2612-7
15. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1636-41
16. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab and ranibizumab. *Retina* 2017;37:1847-58
17. Gisladottir S, Loftsson T, Stefansson E. Diffusion characteristics of vitreous humour and saline solution follow the Stokes Einstein equation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1677-84
18. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, et al. Effect of vitrectomy on aqueous VEGF concentration and pharmacokinetics of bevacizumab in macaque monkeys. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5877-80

19. Christoforidis JB, Williams MM, Wang J, et al. Anatomic and pharmacokinetic properties of intravitreal bevacizumab and ranibizumab after vitrectomy and lensectomy. *Retina* 2013;33:946-52
20. Christoforidis JB, Xie Z, Jiang A, Wang J, et al. Serum levels of intravitreal bevacizumab after vitrectomy, lensectomy and non-surgical controls. *Curr Eye Res* 2013;38:761-6
21. Ahn J, Kim H, Woo SJ, et al. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29:612-8
22. Ahn SJ, Ahn J, Park S, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55: 567-73
23. Niwa Y, Kakinoki M, Sawada T, et al. Ranibizumab and Aflibercept: Intraocular pharmacokinetics and their effects on Aqueous VEGF Level in Vitrectomized and Nonvitrectomized macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:6501-5
24. Del Amo EM, Rimpelä AK, Heikkinen E, et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res* 2017;57:134-85
25. Laude A, Tan LE, Wilson CG, et al. Intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration and inter-individual variations in vitreous pharmacokinetics. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:466-75
26. Peeters L, Sanders NN, Braeckmans K, et al. Vitreous: A barrier to nonviral ocular gene therapy. *Investig. Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3553-61
27. Xu Q, Boylan NJ, Suk JS. Nanoparticle diffusion in, and micro-rheology of, the bovine vitreous ex vivo. *J. Control Release* 2013;167:76-84
28. Lee DA, Fefeu S, Edo-Ukeh AA, et al. EyeSite: A semi-automated database of protein families in the eye. *Nucleic Acids Res.* 2004 1;32(Database issue):D148-52
29. Dias CS, Anand BS, Mitra AK. Effect of mono- and di-acylation on the ocular disposition of ganciclovir: physicochemical properties, ocular bioreversion, and antiviral activity of short chain ester prodrugs. *J Pharm Sci* 2002;91:660-8
30. Vaughan-Thomas A, Gilbert SJ, Duance VC. Elevated levels of proteolytic enzymes in the aging human vitreous. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3299-304
31. Maurice DM, Mishima S. Ocular pharmacology. In: Sears, M. (Ed.): *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1984;16-119
32. Del Amo EM, Vellonen KS, Kidron H. Intravitreal clearance and volume of distribution of compounds in rabbits: in silico prediction and pharmacokinetic simulations for drug development. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;95:215-26
33. Kidron H, Vellonen KS, del Amo EM. Prediction of the corneal permeability of drug-like compounds. *Pharm Res* 2010;27:1398-407
34. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S. et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2814-23
35. del Amo EM, Urtti A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: clinical predictability and quality of the published data. *Exp Eye Res* 2015;137:111-24
36. Dixon, JA, Oliver, SCN, Olson, JL, et al. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1573-80
37. Dithmer M, Hattermann K, Pomarius, P, et al. The role of Fc-receptors in the uptake and transport of therapeutic antibodies in the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res* 2016;145:187-205
38. Kuo TT, Aveson VG. Neonatal Fc receptor and IgG-based therapeutics *MAbs* 2011;3:422-30
39. Zehetner C, Kralinger MT, Modi YS. et al. Systemic levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration: a randomised, prospective trial. *Acta Ophthalmol* 2015;93:154-9
40. Gadkar K, Pastuskovas CV, Le Couter JE et al. Design and pharmacokinetic characterization of novel antibody formats for ocular therapeutics. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5390-400
41. Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, et al. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:124-6
42. Laugesen CS, Ostri C, Brynskov T, et al. Intravitrealranibizumab for diabetic macular oedema in previously vitrectomized eyes. *Acta Ophthalmol* 2017; 95:28-32
43. Koyanagi Y, Yoshida S, Kobayashi Y, et al. Comparison of the Effectiveness of Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema in Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes. *Ophthalmologica* 2016; 236:67-73
44. Chen YY, Chen PY, Chen FT, et al. Comparison of efficacy of intravitreal ranibizumab between non-vitrectomized and vitrectomized eyes with diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2018;38:293-9
45. Bressler SB, Melia M, Glassman AR, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Ranibizumab plus prompt or deferred laser for diabetic macular edema in eyes with vitrectomy before anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2015; 35:2516-28
46. Hahn P. Successful treatment of neovascular age-related macular degeneration following single bevacizumab failure using aflibercept in a vitrectomized eye. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 2129-31
47. Jung JJ, Hoang QV, Yameen Arain MZ, et al. Aflibercept anti-vascular endothelial growth factor therapy in vitrectomized eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2016;94:249,50
48. Hariprasad SM, William FM, Gaurav KS, et al. Penetration pharmacokinetics of topically administered 0.5% moxifloxacin ophthalmic solution in human aqueous and vitreous. *Arch Ophthalmol* 2005;123(1):39-44
49. Fuller JJ, McGwin G Jr. Phakic status affects vitreous penetration of topical moxifloxacin. *Arch Ophthalmol* 2006;124:749
50. Schmidt JC, Meyer CH, Mennel S. Pars-plana vitrectomy with anterior chamber infusion via a paracentesis in pseudophakic eyes. *Ophthalmologie* 2007;104:222-5
51. Rahimy E, Khurana RN. Anterior segment migration of dexamethasone implant: risk factors, complications, and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:246-51
52. Kocak N, Ozturk T, Karahan E, et al. Anterior migration of dexamethasone implant in a pseudophakic patient with intact posterior capsule. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:1086-8
53. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD Eye (Lond). *2015;29:721-31*