RETİNAL VASKÜLER HASTALIKLARDA GÜNCEL IV FARMAKOTERAPİ ALGORİTMALARI

DR. KEMAL BAYRAKÇEKEN

PROF. DR. ŞENGÜL ÖZDEK

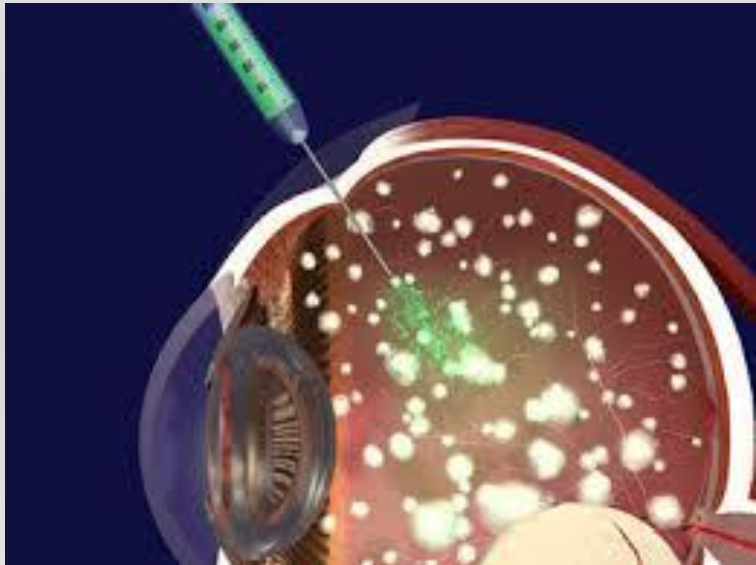
SUNUM PLANI

- IV FARMAKOTERAPİK AJANLAR
- RETİNAL VASKULER HASTALIKLARDA TEDAVİ ALGORİTMALARI
- TEDAVİ ALGORİTMALARIYLA İLGİLİ GÜNCEL ÇALIŞMALAR

IV FARMAKOTERAPİK AJANLAR

- *Göz içine ilaç enjeksiyonları 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır.*
- *Günümüzde bu tedavi yönteminin uygulama alanı genişlemiştir.*

- *İntravitreal olarak;*
  - *Antivegfler,*
  - *Steroidler,*
  - *Antibiyotikler,*
  - *Tpa,*
  - *Okriplazmin vb.*



ANTİ-VEGF AJANLAR

Anti-VEGF ajanlar, oftalmolojideki en sık kullanılan ilaçlardandır.

- PEGAPTANIB
- BEVACIZUMAB
- RANIBIZUMAB
- AFLIBERCEPT

Homayouni M. Vascular endothelial growth factors and their inhibitors in ocular neovascular disorders. J Ophthalmic Vis Res 2009;4(2):105-14.
Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis. Angiogenesis 2006;9(4):225-30; discussion 31.

2004

Anti-VEGF intravitreal enjeksiyonlar

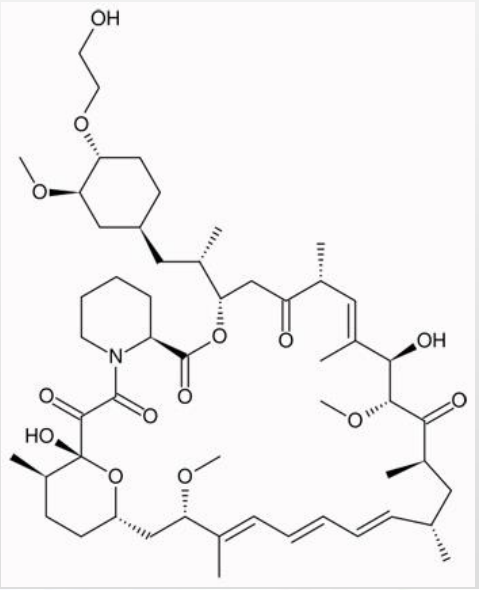
× **Pegaptanib (Macugen®)**
✓ **Ranibizumab (Lucentis®)**
✓ **Bevacizumab (Avastin®)**

2015

Anti-VEGF intravitreal enjeksiyonlar

✓ **Ranibizumab (Lucentis®)**
✓ **Bevacizumab (Avastin®)**
✓ **Aflibercept (Eylea®)**

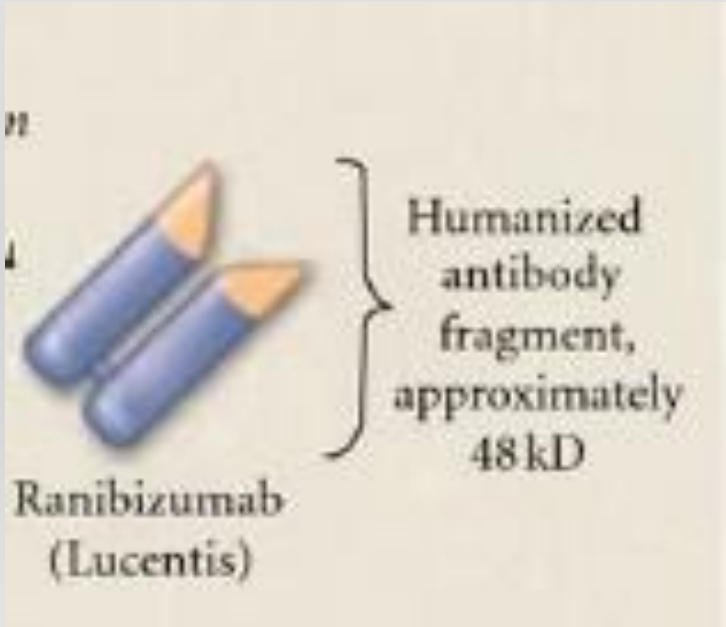
BEVACIZUMAB *(Avastin, Genentech ABD; Roche İsviçre)*



- *VEGF A nın tüm izoformlarına bağlanarak inhibisyon yapan, humanize edilmiş rekombinant bir monoklonal antikordur.*
- *FDA tarafından 2004 yılında kolorektal CA için onay almıştır.*
- *Etkinliği ve güvenilirliği kısa süreli çalışmalarda gösterilmiştir.*

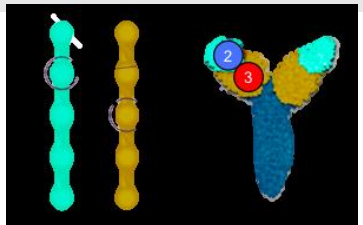
RANIBIZUMAB (Lucentis, Genentech ABD; Novartis İsviçre)

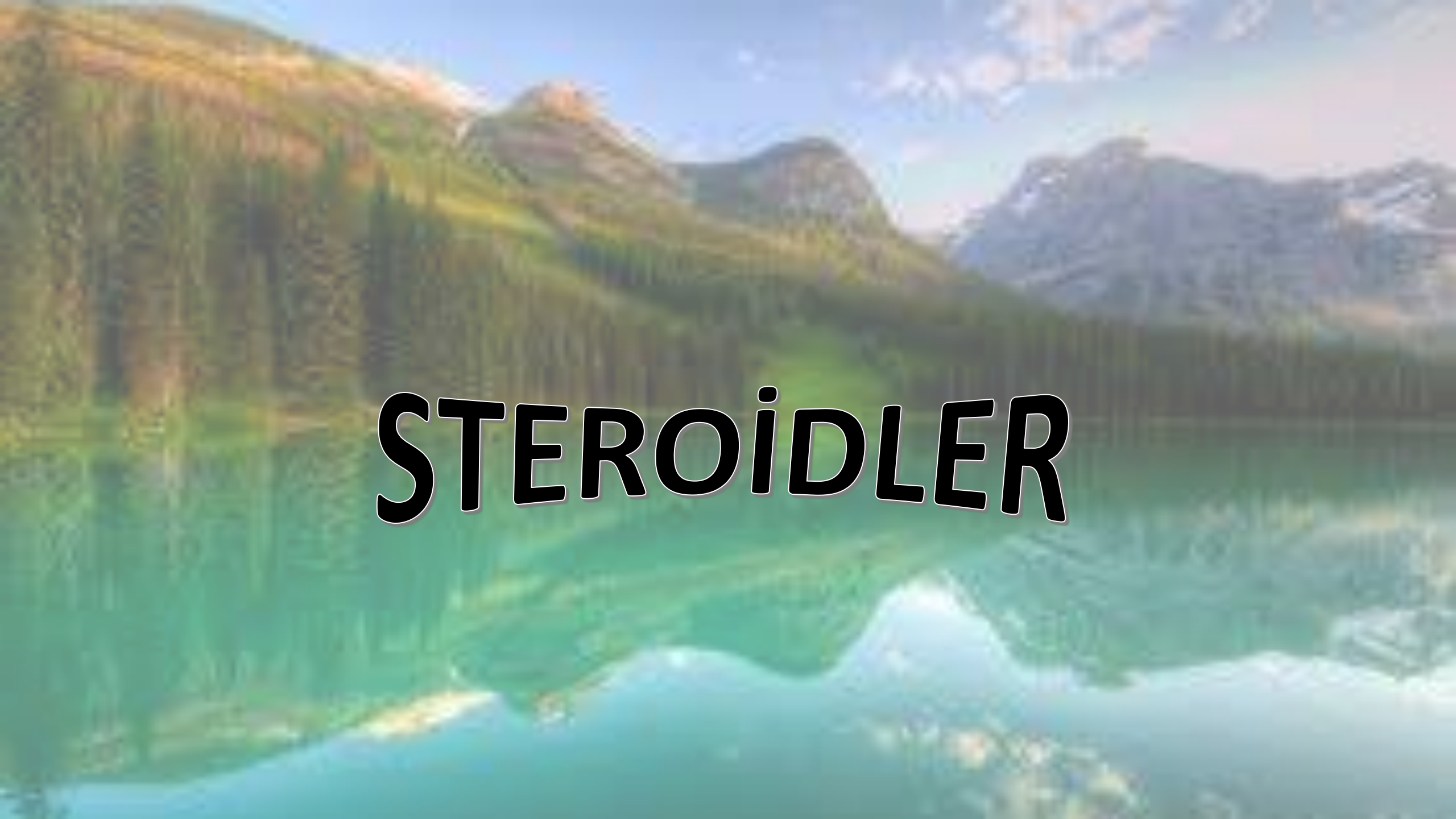
- *VEGF A nın tüm izoformlarına bağlanarak inhibisyon yapan, humanize edilmiş rekombinant bir monoklonal antikor parçasıdır.*
- *2006 yılında FDA onayı almıştır.*
- *Teorik olarak küçük molekül ağırlığı sayesinde retinanın tüm katlarına rahatlıkla geçer.*



AFLIBERCEPT (VEGF TRAP Regeneron/ Bayer)

- VEGF A nın tüm izoformlarına, PIGF ve VEGF-B ye Ranibizumab ve Bevacizumab a göre daha yüksek affinite ile bağlanan ve uzun süre etki gösteren bir insan rekombinant füzyon proteinidir.
- İnsan IgG1 antikorunun Fc kısmına VEGFR1 ve VEGFR2 nin ekstrasellüler parçalarının bağlanmasıyla elde edilmiştir.
- FDA tarafından Kasım 2011 de onay verilmiştir.

	RANIBIZUMAB (LUCENTIS)	*AFLIBERCEPT (EYLEA)*	*BEVACIZUMAB (AVASTIN)*
FİRMA	GENENTECH/NOVARTİS	REGENERON/BAYER	GENENTECH/ROCHE
ETKİ MEKANİZMASI	ANTİ-VEGF-A ANTİKOR FRAGMANI TÜM VEGF-A İZOFORMLARINI İNHİBE EDER	ANTİ-VEGF-A/PIGF/VEGF-B FÜZYON PROTEİNİ TÜM VEGF-A, VEGF-B VE PIGF İZOFORMLARINI İNHİBE EDER	ANTİ-VEGF-A TÜM ANTİKOR TÜM VEGF-A İZOFORMLARINI İNHİBE EDER
MOLEKÜLER AĞIRLIK	48 KDA	97–115 KDA	149 KDA
YAPISI			


STEROİDLER

STEROİDLER

SUBTENON VE IV UYGULAMASI

- Triamsinolon Asetonid
- Deksametazon (Ampul)

IV YAVAŞ SALINIMLI İMPLANT UYGULAMALARI

- Deksametazon implant (Ozurdex)
- Fluosinolon asetonid implant (Retisert, Iluvien)
- Triamsinolon asetonid implant (Verisome, I-vation)
- CORTIJECT implant (NOVA63035)

TRİAMSİNOLON ASETONİD

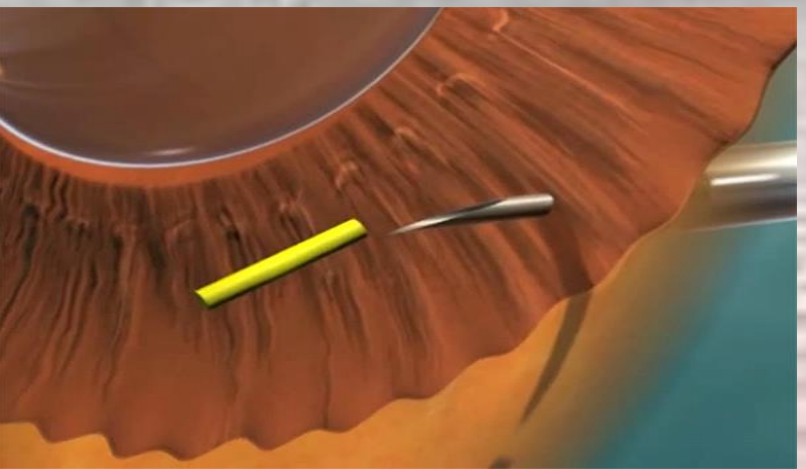
- *9.Pozisyonunda bir flor bulunan glukokortikoid ailesinden bir sentetik steroiddir.*
- *Hidrokortizondan 5 kat daha fazla antiinflamatuar güce sahiptir.*
- *Etki süresi ort 3 ay (140 gün)*
- *En sık görülen yan etkileri*
  - *GİB artışı %20-70 (Özellikle SRVT ↑)*
  - *Katarakt % 15-20 (uzun takipli çalışmalar↑)*

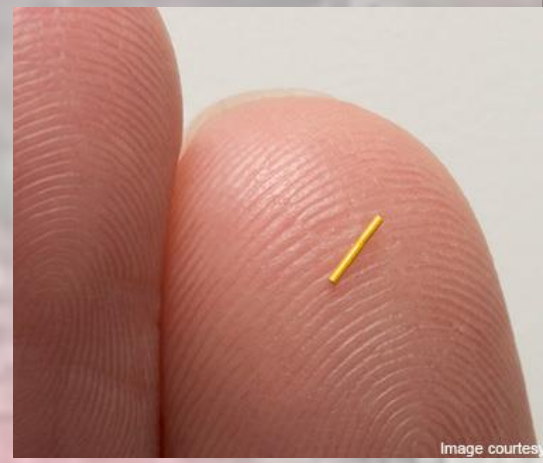
DEKSAMETAZON İMPLANT *(OZURDEX, Allergan, Irvine, CA, ABD)*

- *İnsan perisit hücrelerinden salgılanan kuvvetli bir sitokin inhibitörüdür.*
- ***Potens*** ⬆
- ***Toksisite / GİB / Katarakt*** ⬇
- ***Max 60 gün***

FLUOSİNOLON ASETONİD İMPLANT *(Retisert, Iluvien)*

- *Güçlü ve yüksek lipofilik özellik*
- *Yavaş salınım , uzun etki (**3 YIL**)*
- ***Retisert** (Bausch and Lomb, Rochester, NY, ABD)*
- ***Iluvien** (Alimera Sciences, Alpharetta, GA, ABD)*
- *% 91 katarakt progresyonu, % 61 GİB artışı*



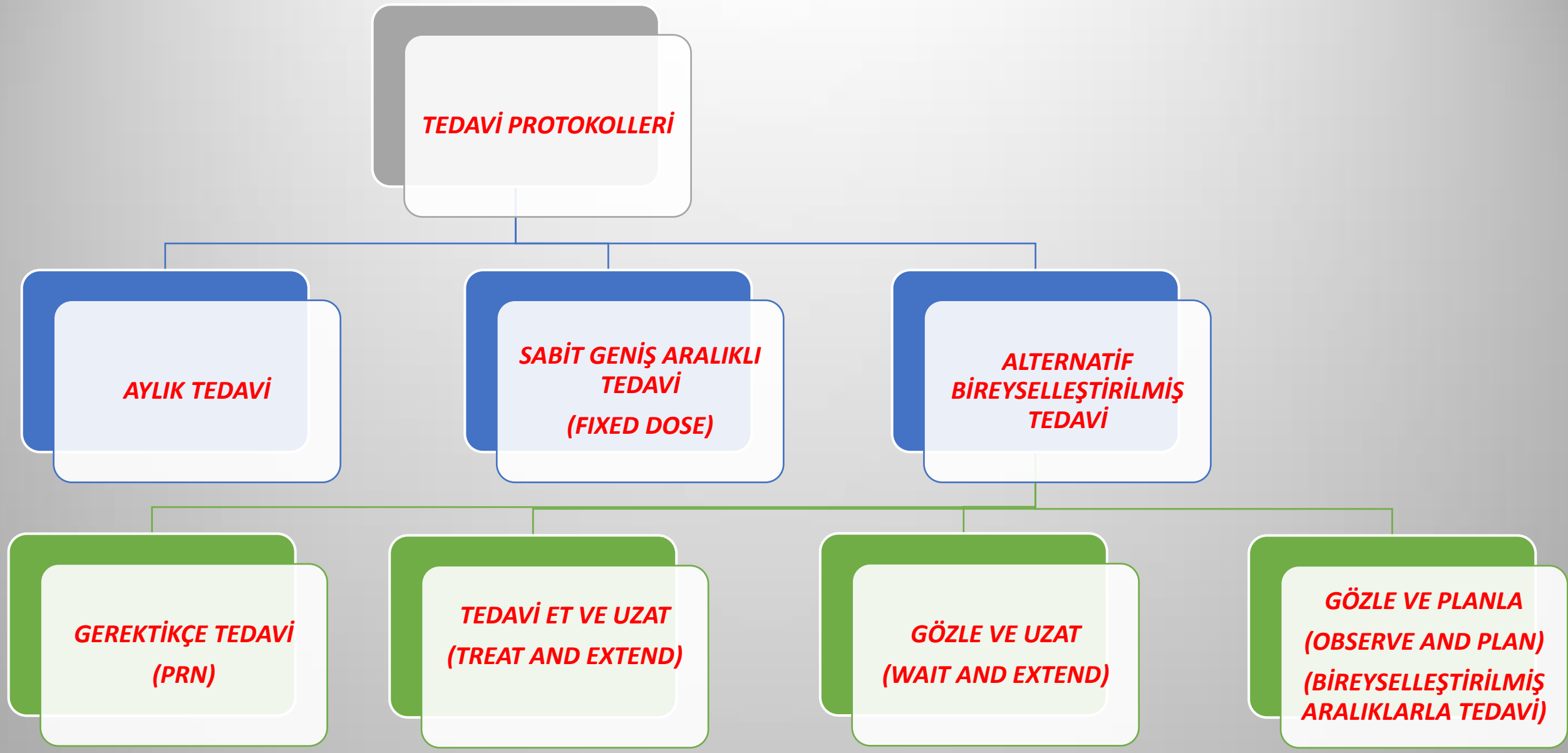


YBMD

DMÖ

RETİNAL VEN TIKANIKLIKLARI

TEDAVİ ALGORİTMALARI

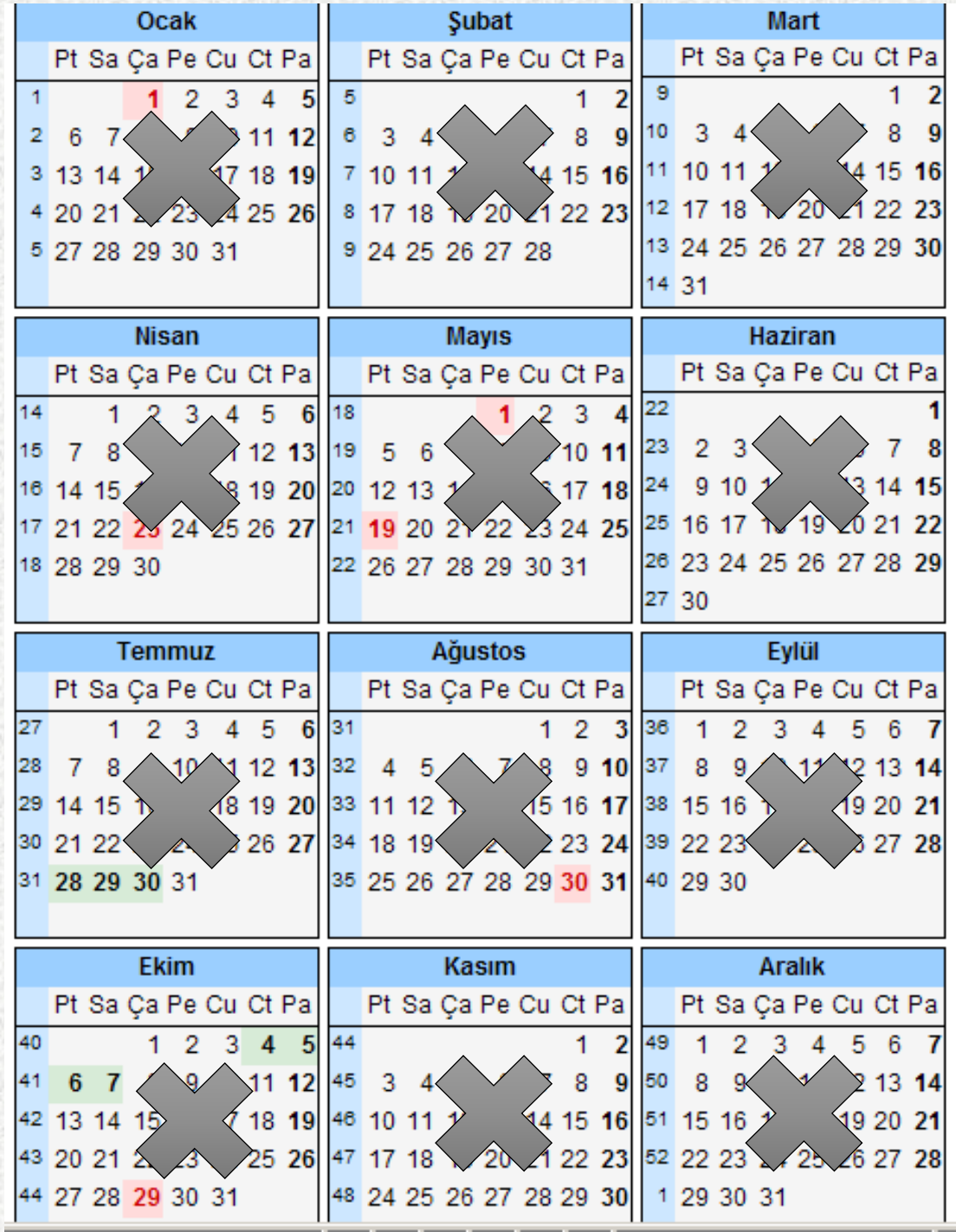

TEDAVİ PROTOKOLLERİ
AYLIK TEDAVİ
SABİT GENİŞ ARALIKLI TEDAVİ
(FIXED DOSE)
ALTERNATİF BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ
GEREKTİKÇE TEDAVİ
(PRN)
TEDAVİ ET VE UZAT
(TREAT AND EXTEND)
GÖZLE VE UZAT
(WAIT AND EXTEND)
GÖZLE VE PLANLA
(OBSERVE AND PLAN)
(BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ ARALIKLARLA TEDAVİ)

AYLIK TEDAVi

AYLIK TEDAVİ

Her ay düzenli tedavi ve kontrollerle giden bir tedavi rejimidir.

En başarılı sonuçlar bu rejimle elde edilmiş olsa da pratikte uygulanabilir bir rejim değildir.



MARINA(2006)

AYLIK TEDAVİ

HASTALIK / OLGU SAYISI	*YBMD/ 716*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	0,3mg – 0,5mg - Sham
ORT VİZİT SAYISI	24 AY - AYLIK
ORT ENJEKSİYON SAYISI	24 AY - AYLIK
SONUÇ	%94,5 - %94,6 - %62,2 (15 HARFTEN AZ GÖRME KAYBI)

Rosenfeld, Philip J., et al. "Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration." *New England Journal of Medicine* 355.14 (2006): 1419-1431.

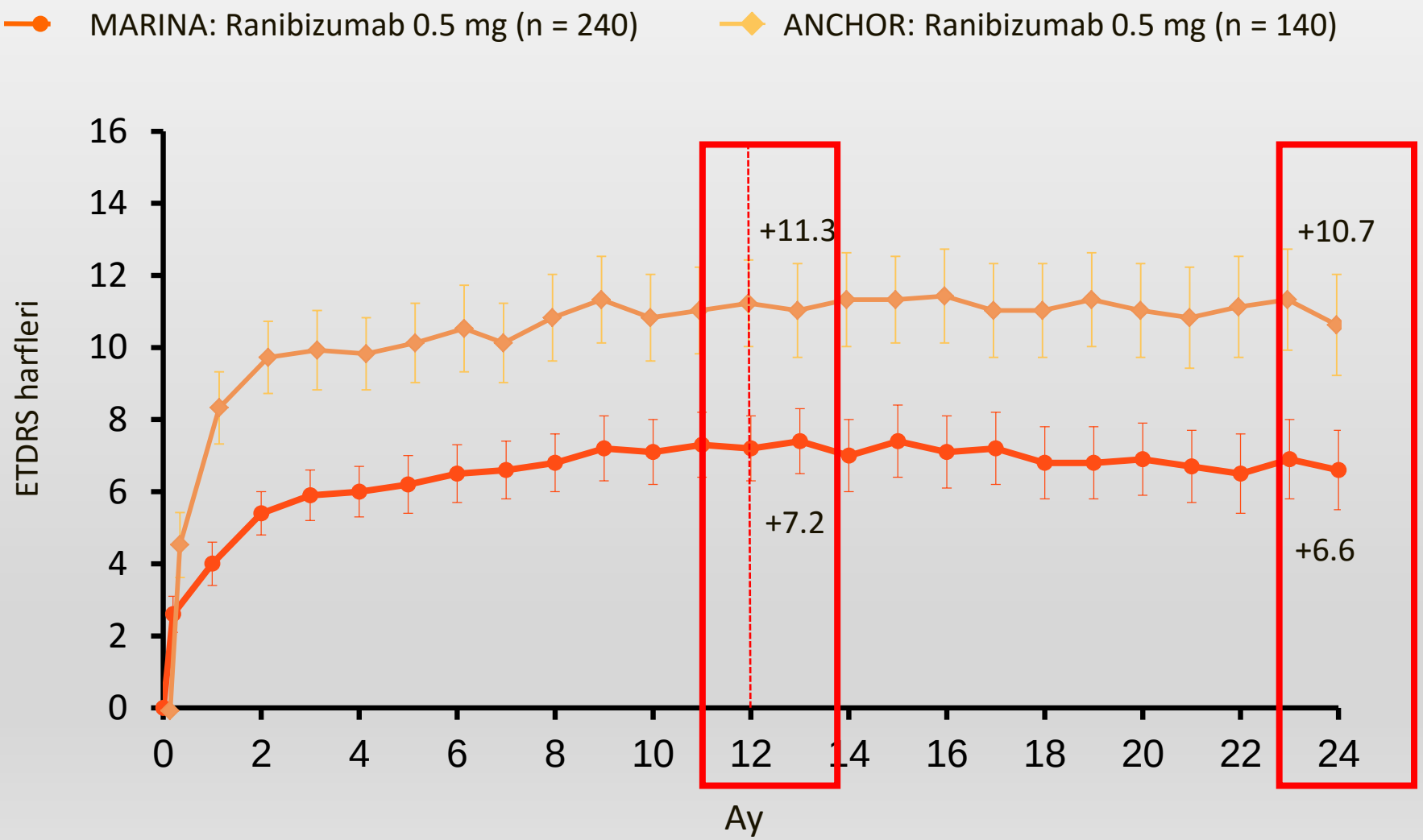
ANCHOR(2009)

AYLIK TEDAVİ

HASTALIK / OLGU SAYISI	*YBMD / 423*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	0,3mg – 0,5mg - FDT
ORT VİZİT SAYISI	24 AY - AYLIK
ORT ENJEKSİYON SAYISI	24 AY - AYLIK
SONUÇ	%94 - %96 - %64 (15 HARFTEN AZ GÖRME KAYBI)

Brown, David M., et al. "Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study." *Ophthalmology* 116.1 (2009): 57-65.

MARINA ve ANCHOR: Aylık Ranibizumab ile korunan görme keskinliği



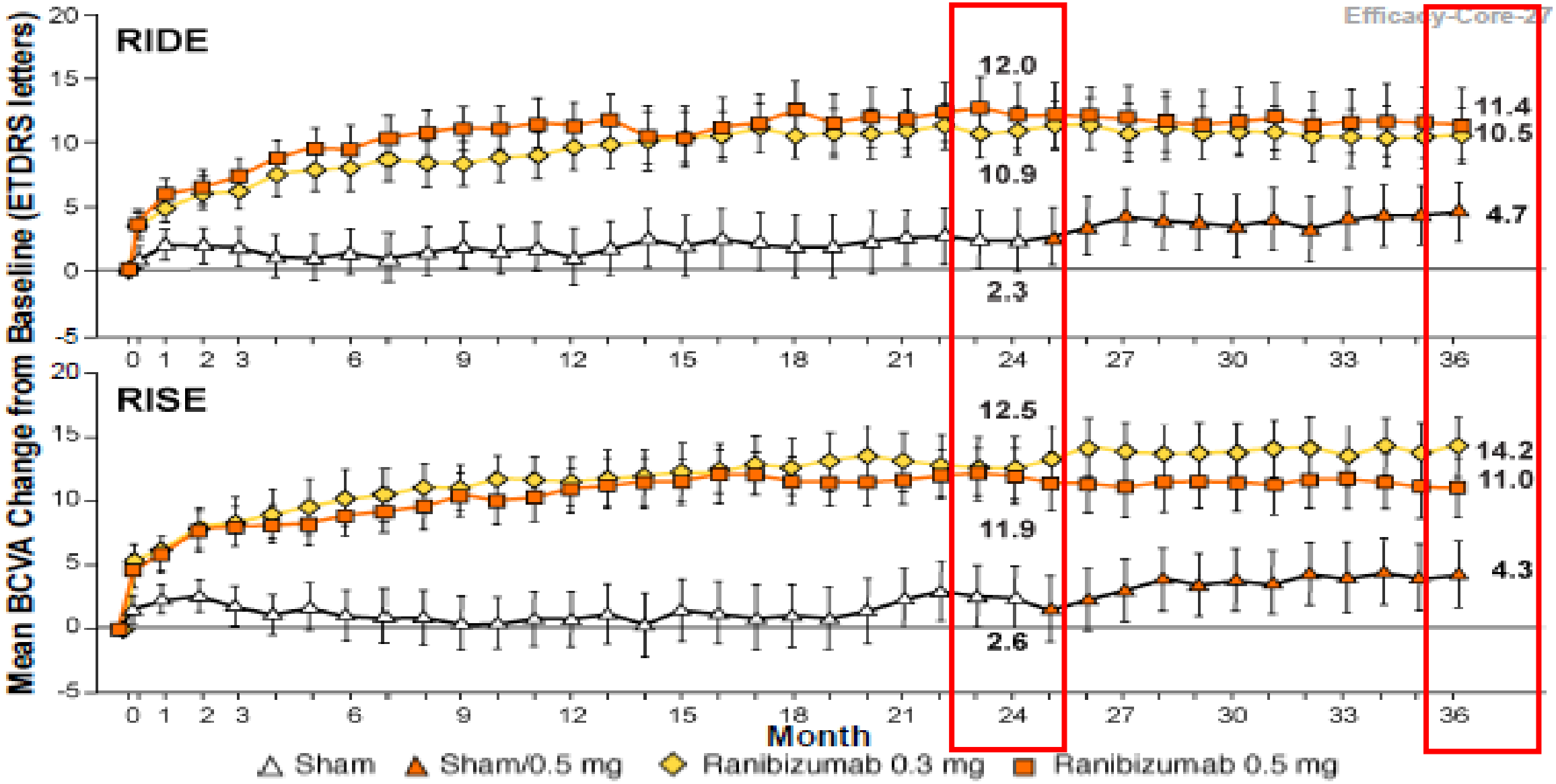
Rosenfeld PJ, et al. N Engl J Med 2006;355:1419–31.

RIDE / RISE(2012)

AYLIK TEDAVİ

HASTALIK / OLGU SAYISI	*DMÖ / 366*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	0,3mg – 0,5mg – Sham/0,5 mg
ORT VİZİT SAYISI	36 AY - AYLIK
ORT ENJEKSİYON SAYISI	36 AY - AYLIK
SONUÇ	%36,8-%40,2-%19,2 (Görmede 15 harf ve üzeri artış)

Nguyen, Quan Dong, et al. "Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE." *Ophthalmology* 119.4 (2012): 789-801.



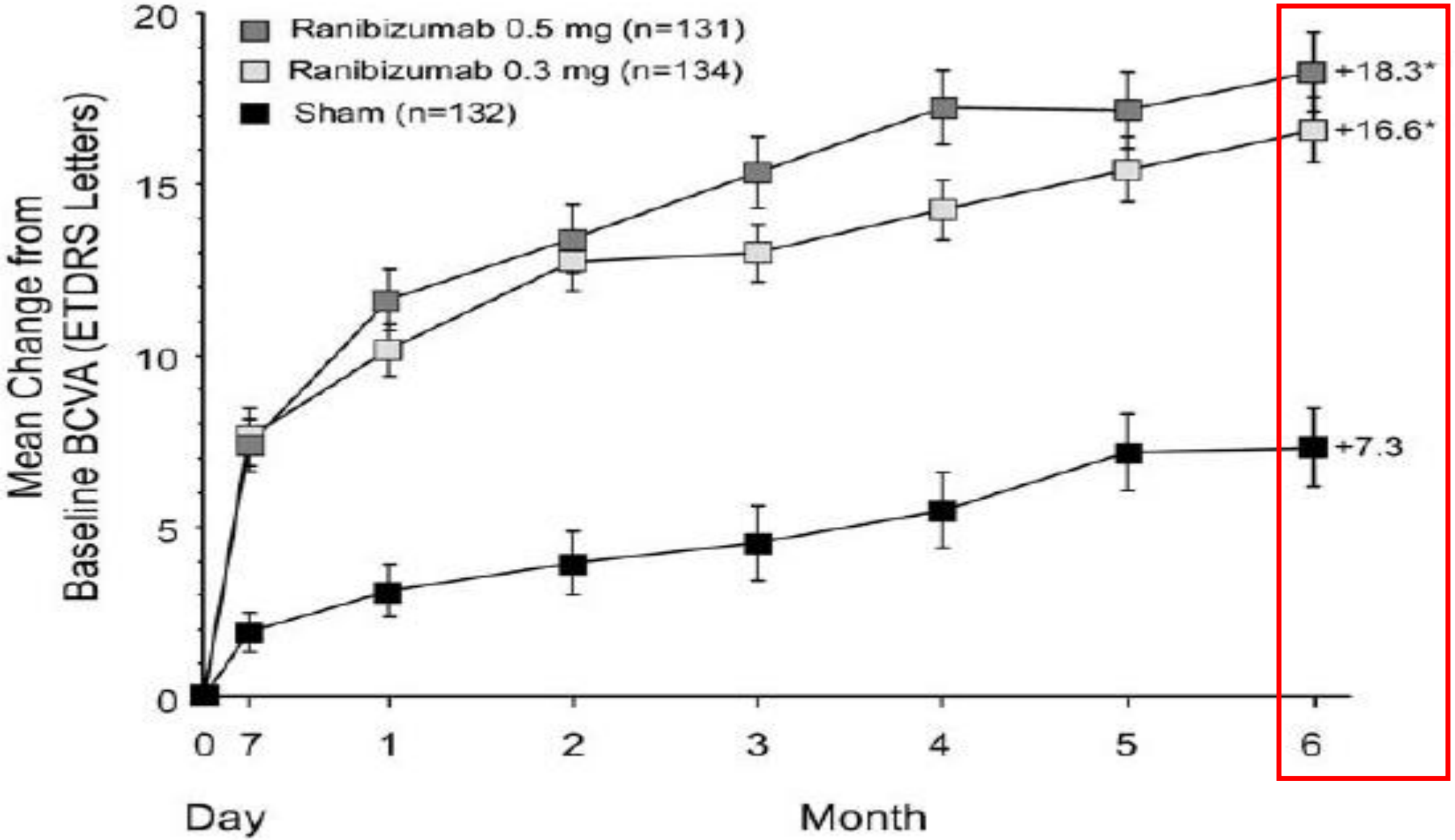
Vertical bars are 95% confidence intervals; Missing data are imputed by last observation carried forward (LOCF).

BRAVO(2010)

AYLIK TEDAVİ

HASTALIK /OLGU SAYISI	*RVDT / 397*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	0,3mg – 0,5mg - Sham
ORT VİZİT SAYISI	İLK 6 AY - AYLIK
ORT ENJEKSİYON SAYISI	İLK 6 AY - AYLIK
SONUÇ	%55,2 - %61,1 - %28,8 (15 HARF VE ÜZERİ ARTIŞ)

Campochiaro, Peter A., et al. "Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study." *Ophthalmology* 117.6 (2010): 1102-1112.

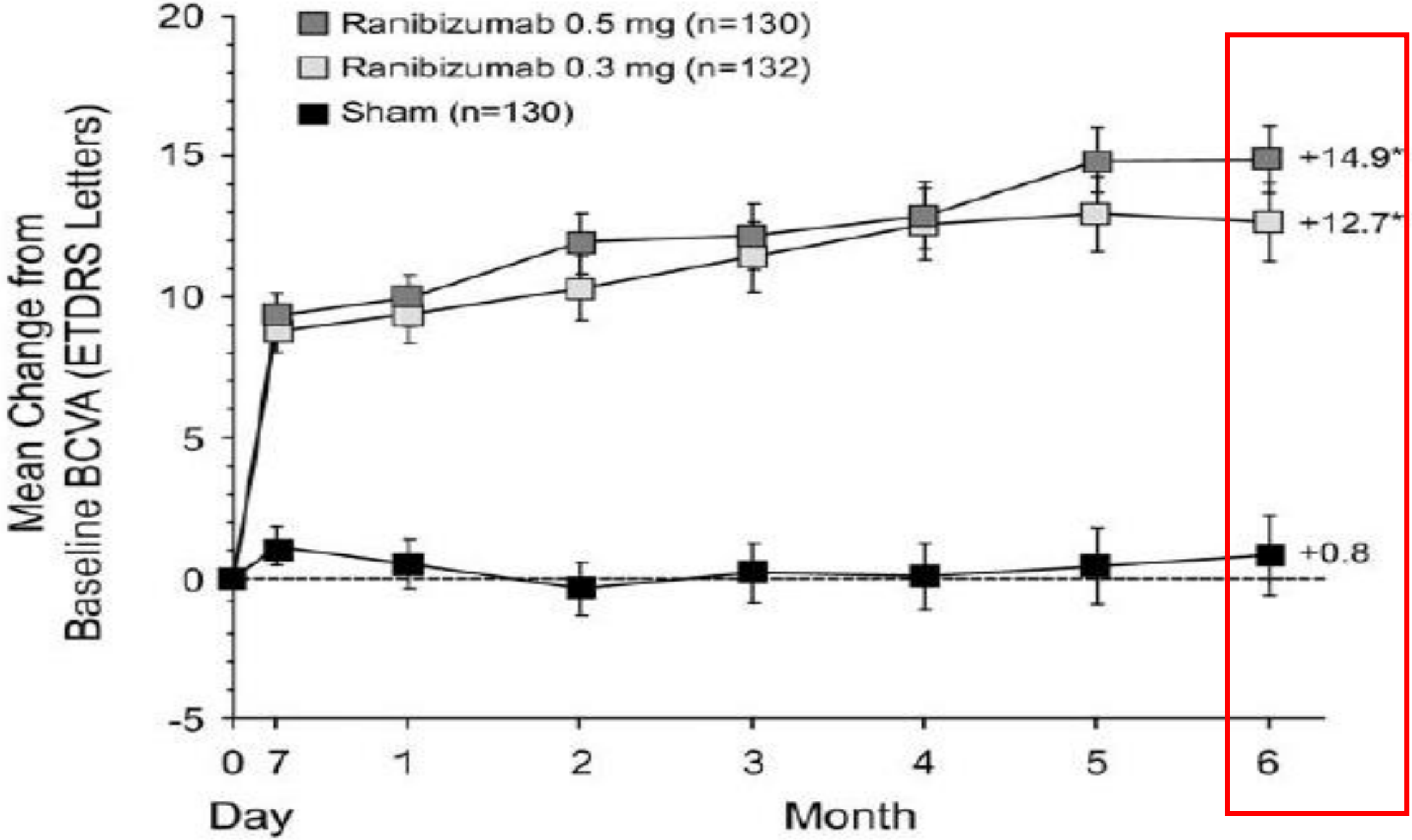

Ranibizumab 0.5 mg (n=131)
Ranibizumab 0.3 mg (n=134)
Sham (n=132)
Mean Change from Baseline BCVA (ETDRS Letters)
20
15
10
5
0
+18.3*
+16.6*
+7.3
0
7
1
2
3
4
5
6
Day
Month

CRUISE(2010)

AYLIK TEDAVİ

HASTALIK / OLGU SAYISI	RVKT / 392
ANTİ-VEGF	**RANIBIZUMAB**
GRUPLAR	0,3mg – 0,5mg - Sham
ORT VİZİT SAYISI	İLK 6 AY - AYLIK
ORT ENJEKSİYON SAYISI	İLK 6 AY - AYLIK
SONUÇ	%46,2 - %47,7 - %16,9 (15 HARF VE ÜZERİ ARTIŞ)

Brown, David M., et al. "Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study."*Ophthalmology* 117.6 (2010): 1124-1133.

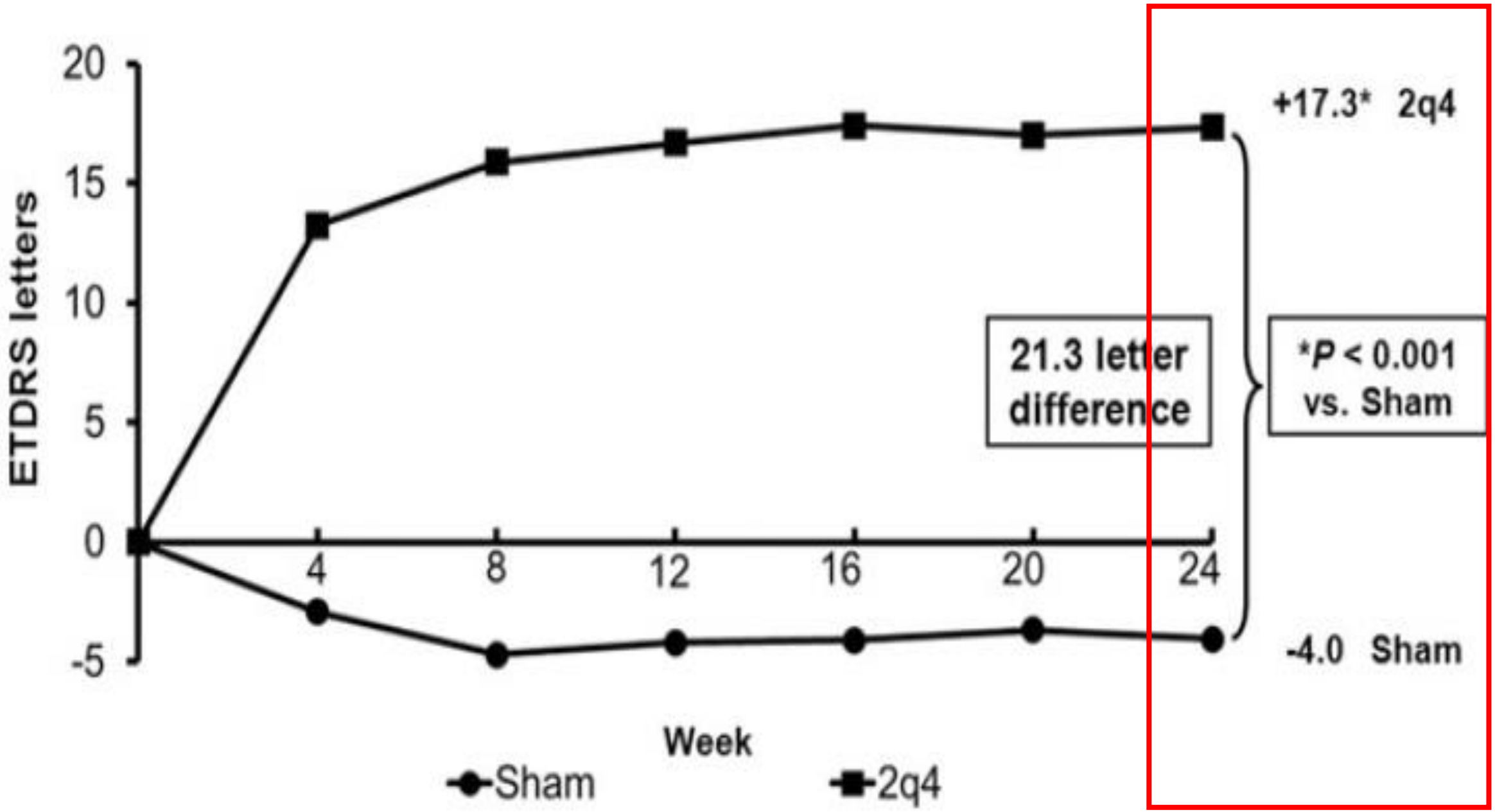

Ranibizumab 0.5 mg (n=130)
Ranibizumab 0.3 mg (n=132)
Sham (n=130)
Mean Change from Baseline BCVA (ETDRS Letters)
20
15
10
5
0
-5
+14.9*
+12.7*
+0.8
0
7
1
2
3
4
5
6
Day
Month

COPERNICUS(2012)

AYLIK TEDAVİ

HASTALIK / OLGU SAYISI	RVKT / 189
ANTİ-VEGF	**AFLIBERCEPT**
GRUPLAR	2 mg - Sham
ORT VİZİT SAYISI	İLK 6 AY - AYLIK
ORT ENJEKSİYON SAYISI	İLK 6 AY - AYLIK
SONUÇ	%56,1 - %12,3 (15 HARF VE ÜZERİ ARTIŞ)

Boyer, David, et al. "Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study." *Ophthalmology* 119.5 (2012): 1024-1032.

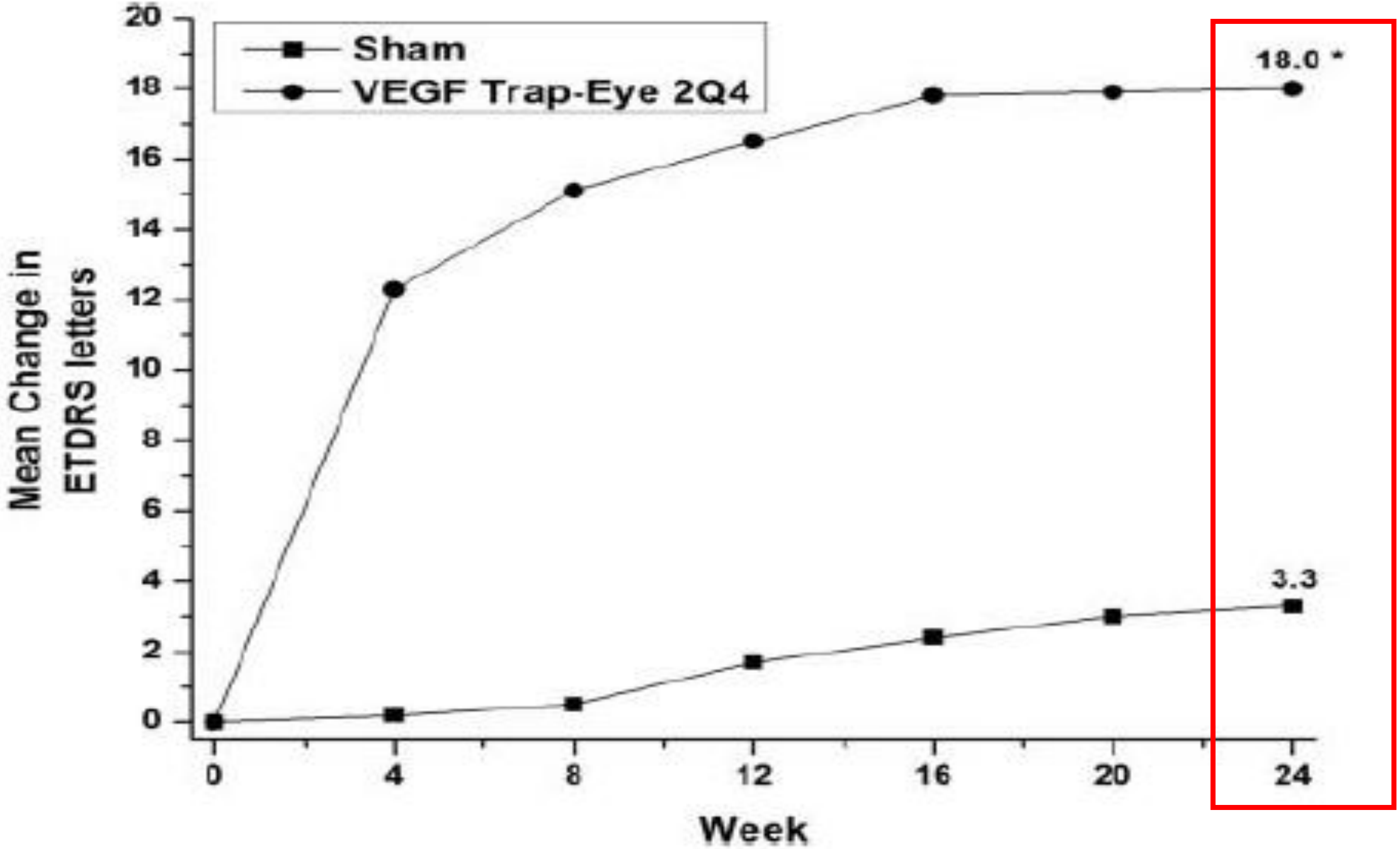

20
15
10
5
0
-5
ETDRS letters
4
8
12
16
20
24
Week
Sham
2q4
+17.3* 2q4
21.3 letter difference
*P < 0.001 vs. Sham
-4.0 Sham

GALILEO(2013)

AYLIK TEDAVİ

HASTALIK / OLGU SAYISI	RVKT / 177
ANTİ-VEGF	**AFLIBERCEPT**
GRUPLAR	2 mg - Sham
ORT VİZİT SAYISI	İLK 6 AY - AYLIK
ORT ENJEKSİYON SAYISI	İLK 6 AY - AYLIK
SONUÇ	%60,2 - %22,1 (15 HARF VE ÜZERİ ARTIŞ)

Holz, Frank G., et al. "VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study."*British Journal of Ophthalmology* (2013): bjophthalmol-2012.


Sham
VEGF Trap-Eye 2Q4
18.0 *
3.3
Mean Change in ETDRS letters
Week
0
4
8
12
16
20
24
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20

SABİT
GENİŞ ARALIKLI
TEDAVİ

SABİT GENİŞ ARALIKLI TEDAVİ

Başlangıçta aylık yükleme tedavisinden sonra belirli aralıklarla (3-4 ay) tedavi uygulanan bir algoritmadır.

3-4 AY

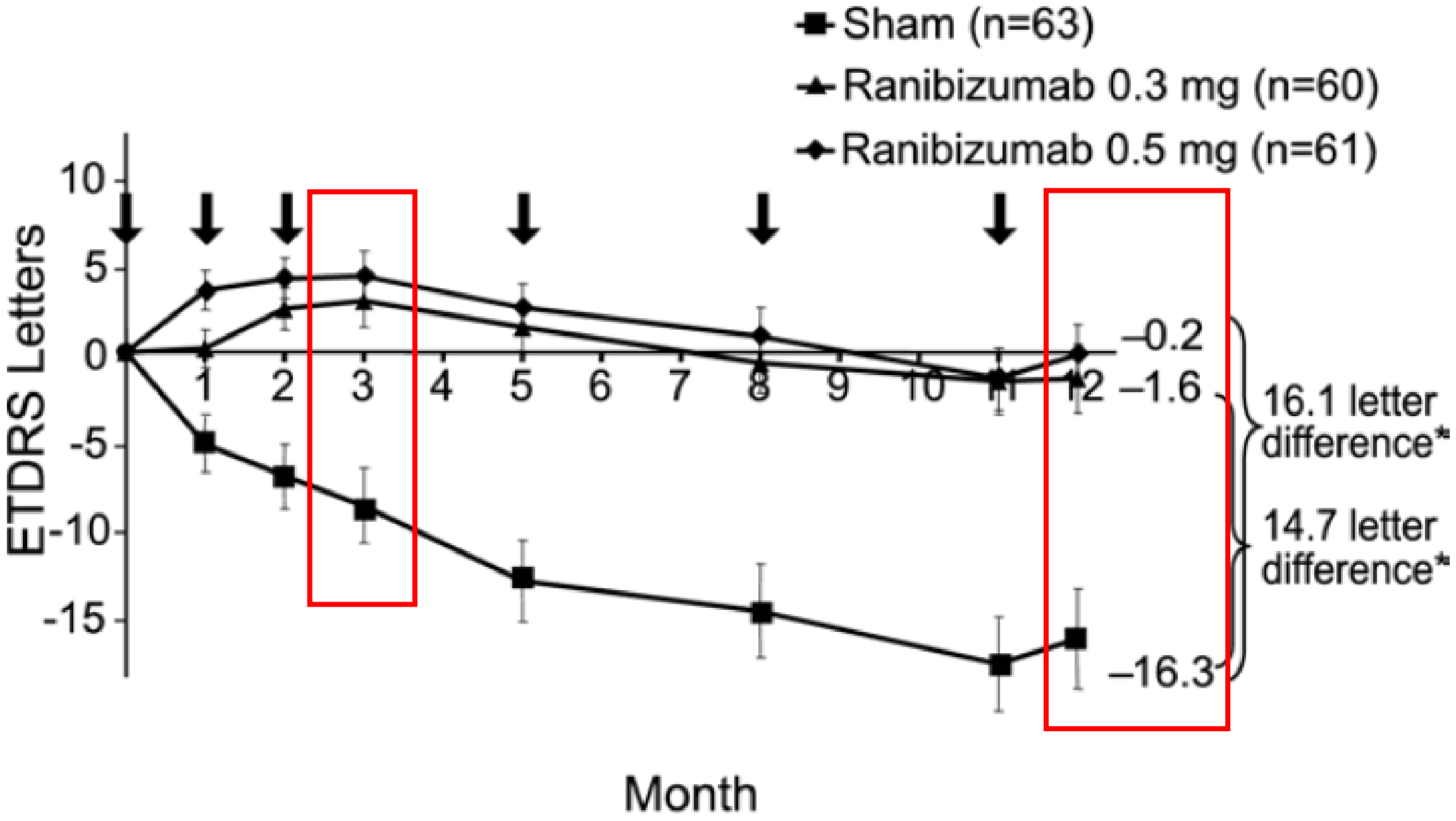
3-4 AY

PIER(2008)

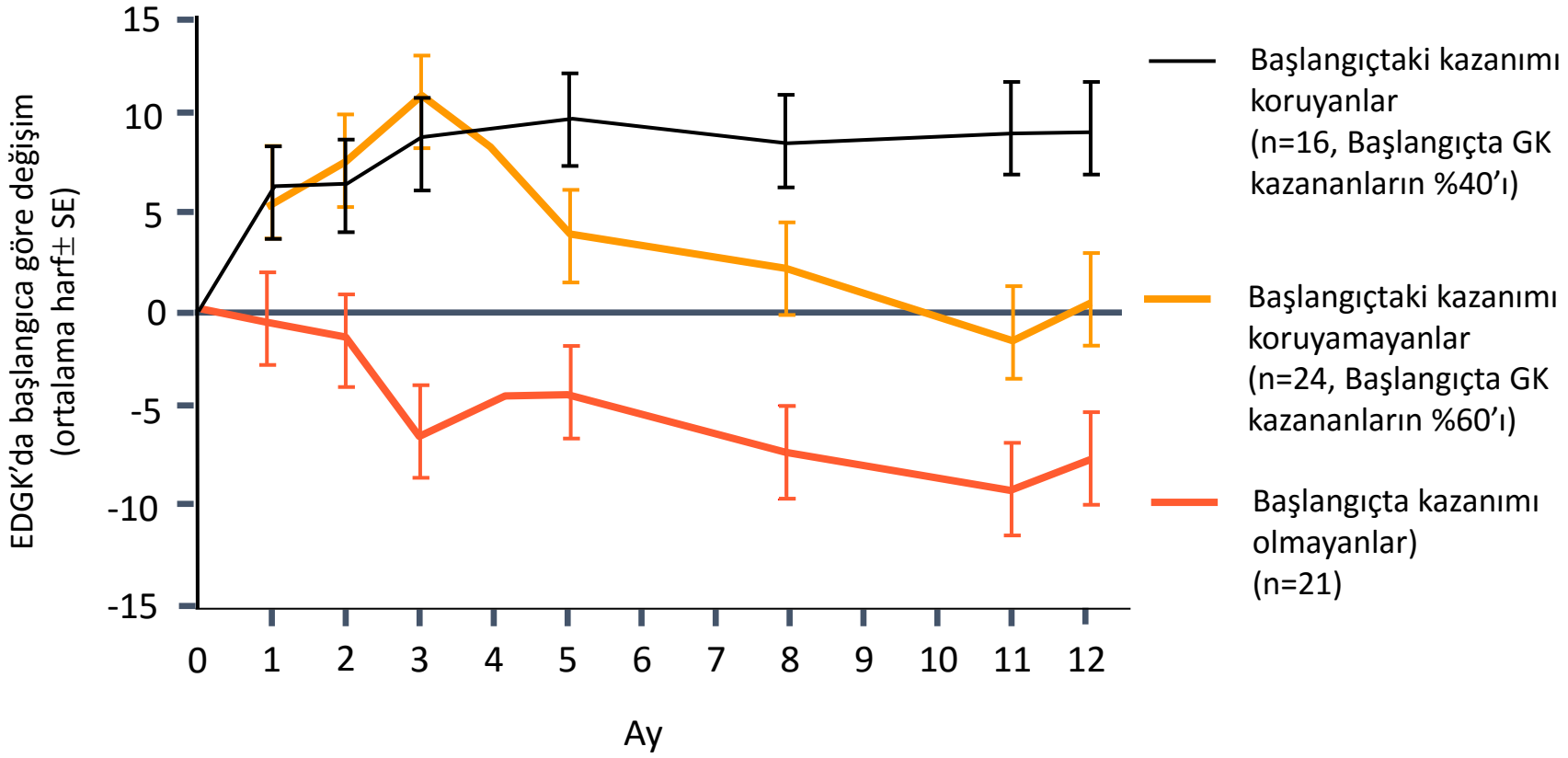
SABİT GENİŞ ARALIKLI TEDAVİ

HASTALIK / OLGU SAYISI	*YBMD / 184*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	0,3 mg – 0,5 mg - Sham
ORT VİZİT SAYISI	6 (0,1,2,5,8,11)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	6 (0,1,2,5,8,11)
SONUÇ	%83 - %90 - %49 (15 HARF VE DAHA AZ GÖRME KAYBEDENLER)

Regillo, Carl D., et al. "Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1." *American journal of ophthalmology* 145.2 (2008): 239-248


Sham (n=63)
Ranibizumab 0.3 mg (n=60)
Ranibizumab 0.5 mg (n=61)
ETDRS Letters
10
5
0
-5
-10
-15
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Month
–0.2
–1.6
–16.3
16.1 letter difference*
14.7 letter difference*

Başlangıçta GK kazanımı olan hastaların %40'ında 3 ayda bir uygulama ile görme korunmuştur



EXCITE(2011)

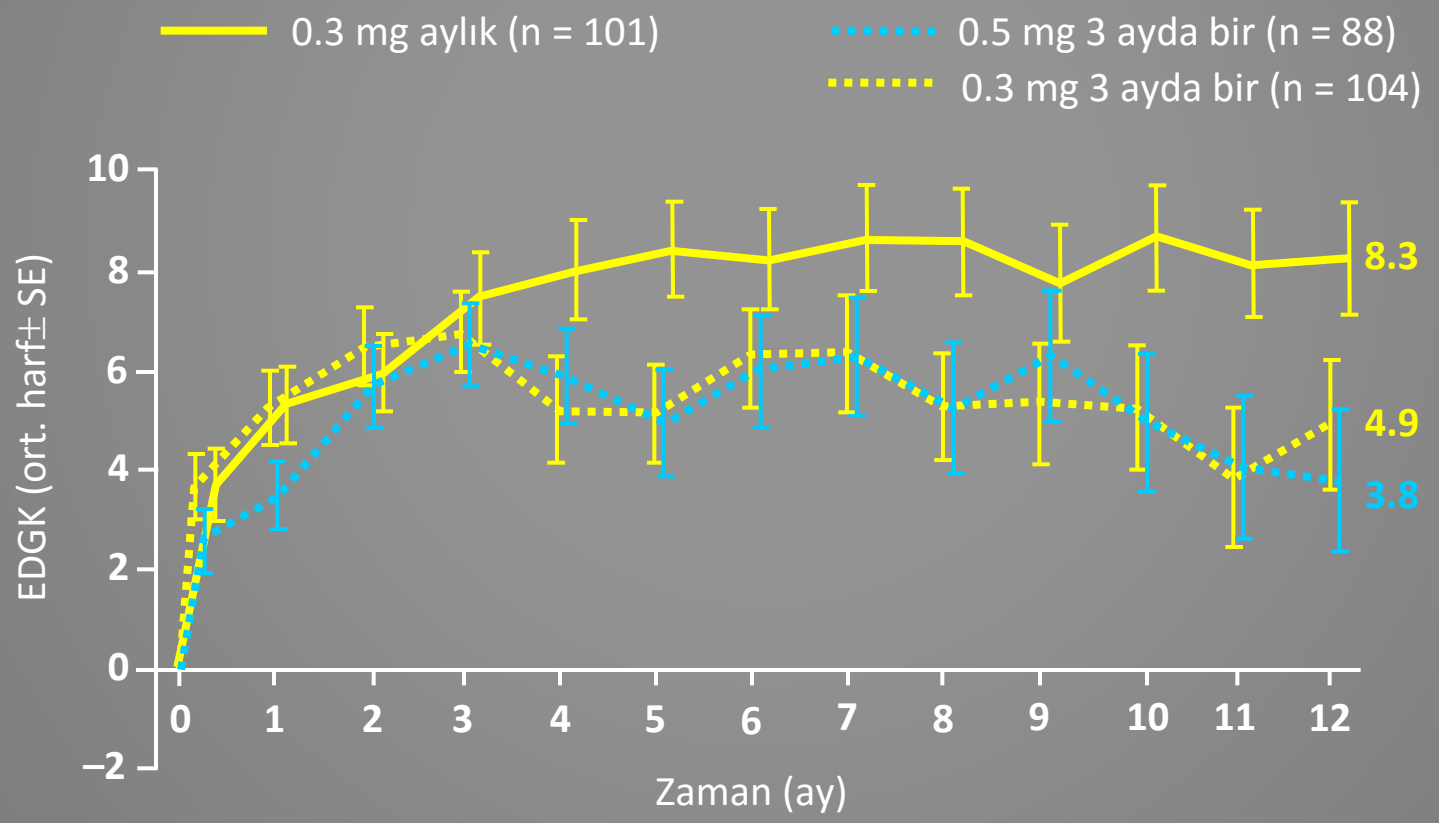
SABİT GENİŞ ARALIKLI TEDAVİ

HASTALIK / OLGU SAYISI	*YBMD / 353*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	3 ayda bir 0,3 mg 3 ayda bir 0,5 mg Aylık 0,3 mg
ORT VİZİT SAYISI	12
ORT ENJEKSİYON SAYISI	6 – 6 - 12
SONUÇ	%14.2 - %17.8 - %28.7 (15 HARF VE DAHA FAZLA GÖRMEDE ARTIŞ)

Schmidt-Erfurth, Ursula, et al. "Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study." *Ophthalmology* 118.5 (2011): 831-839.

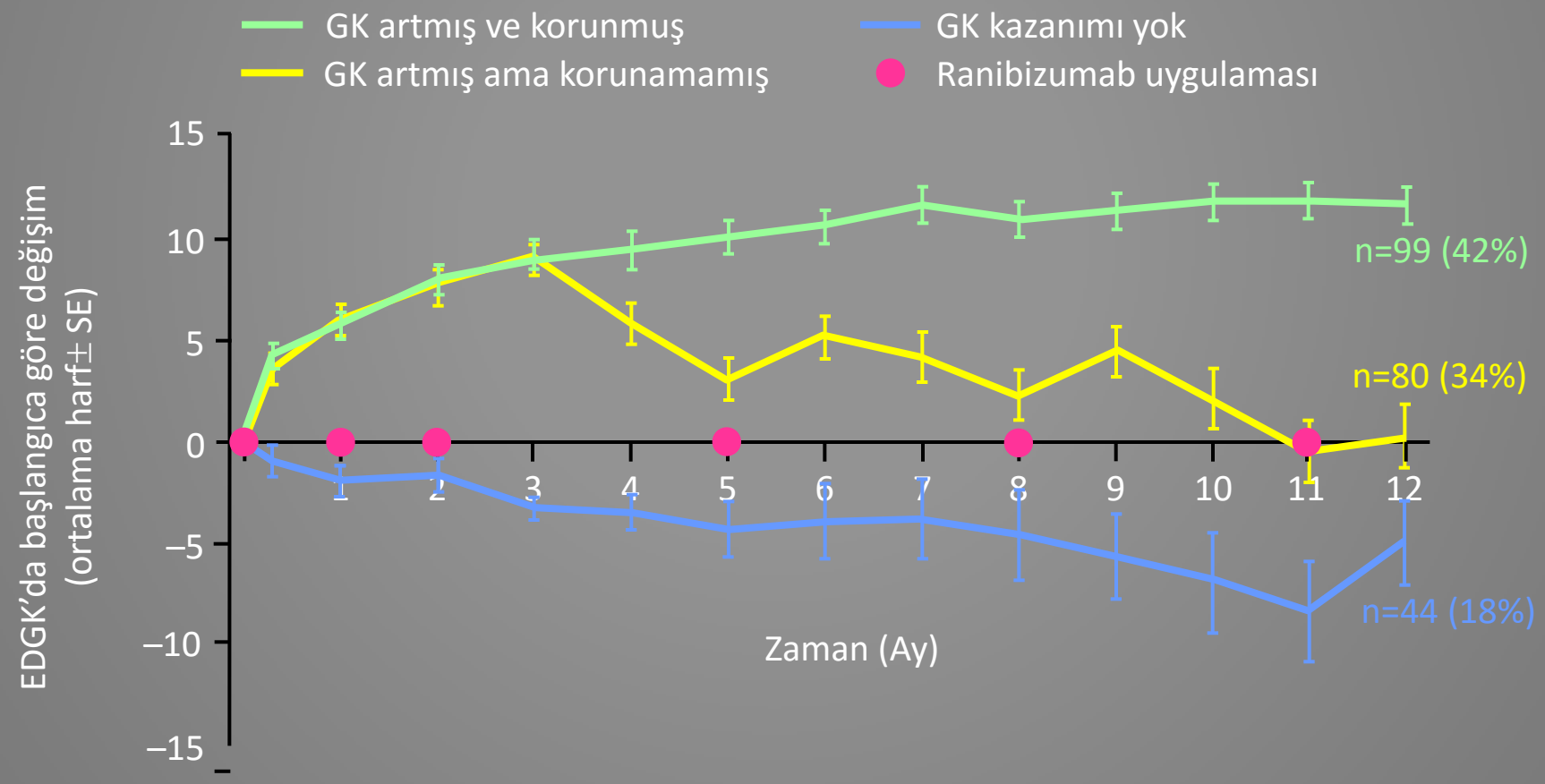
Aylık ranibizumab uygulaması 3 ayda bir uygulamaya göre görme keskinliğini daha fazla artırmıştır.

EXCITE çalışmasında EDGK'da başlangıca göre ortalama değişim



Üç ayda bir uygulama da bazı hastalarda yeterli etkinlik sağlamıştır.

EXCITE çalışmasında 3 ayda bir ranibizumab uygulanan hastalarda EDGK*



Intention-to-treat population

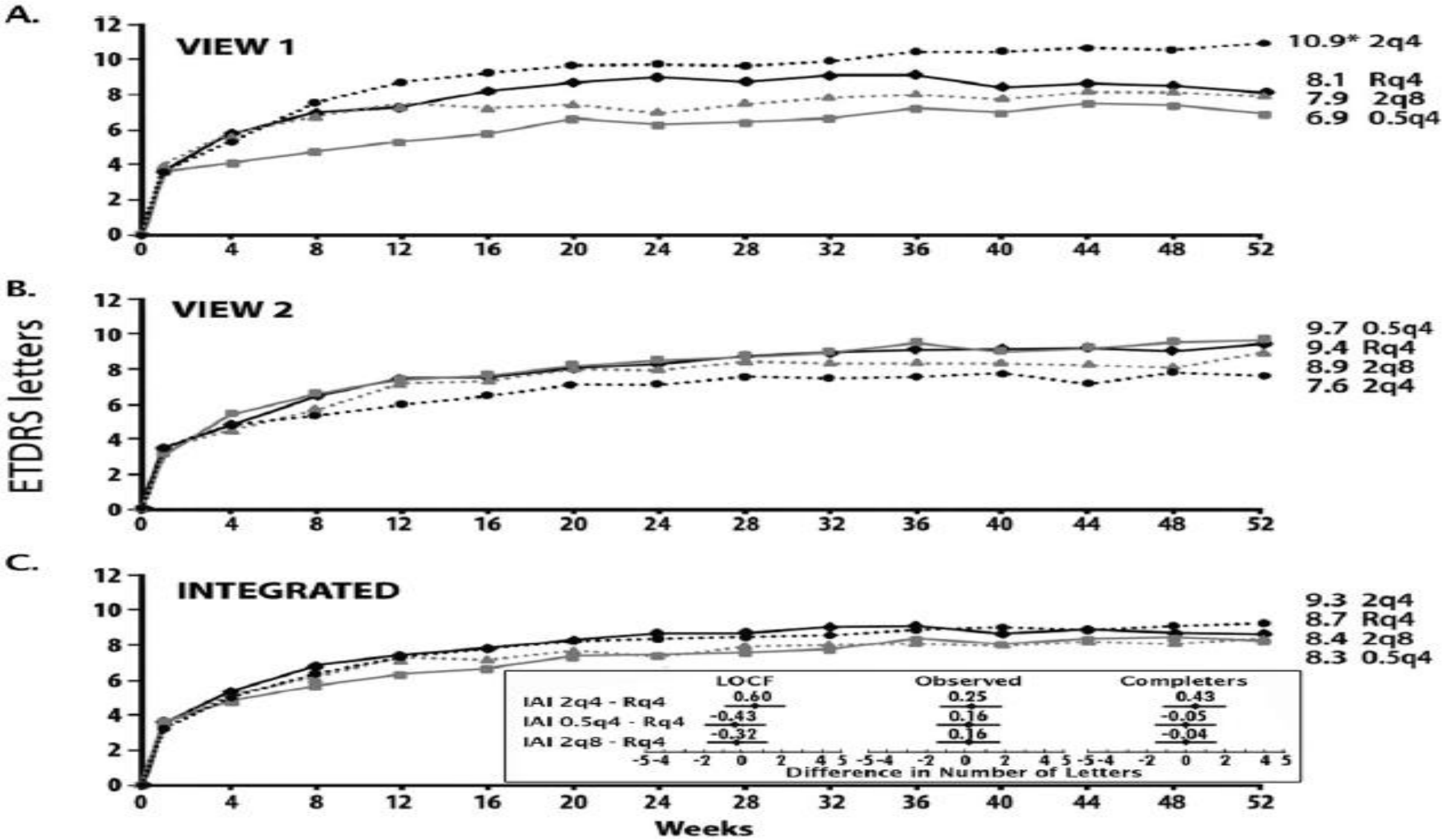
*Data are pooled for patients receiving 0.3 mg or 0.5 mg ranibizumab

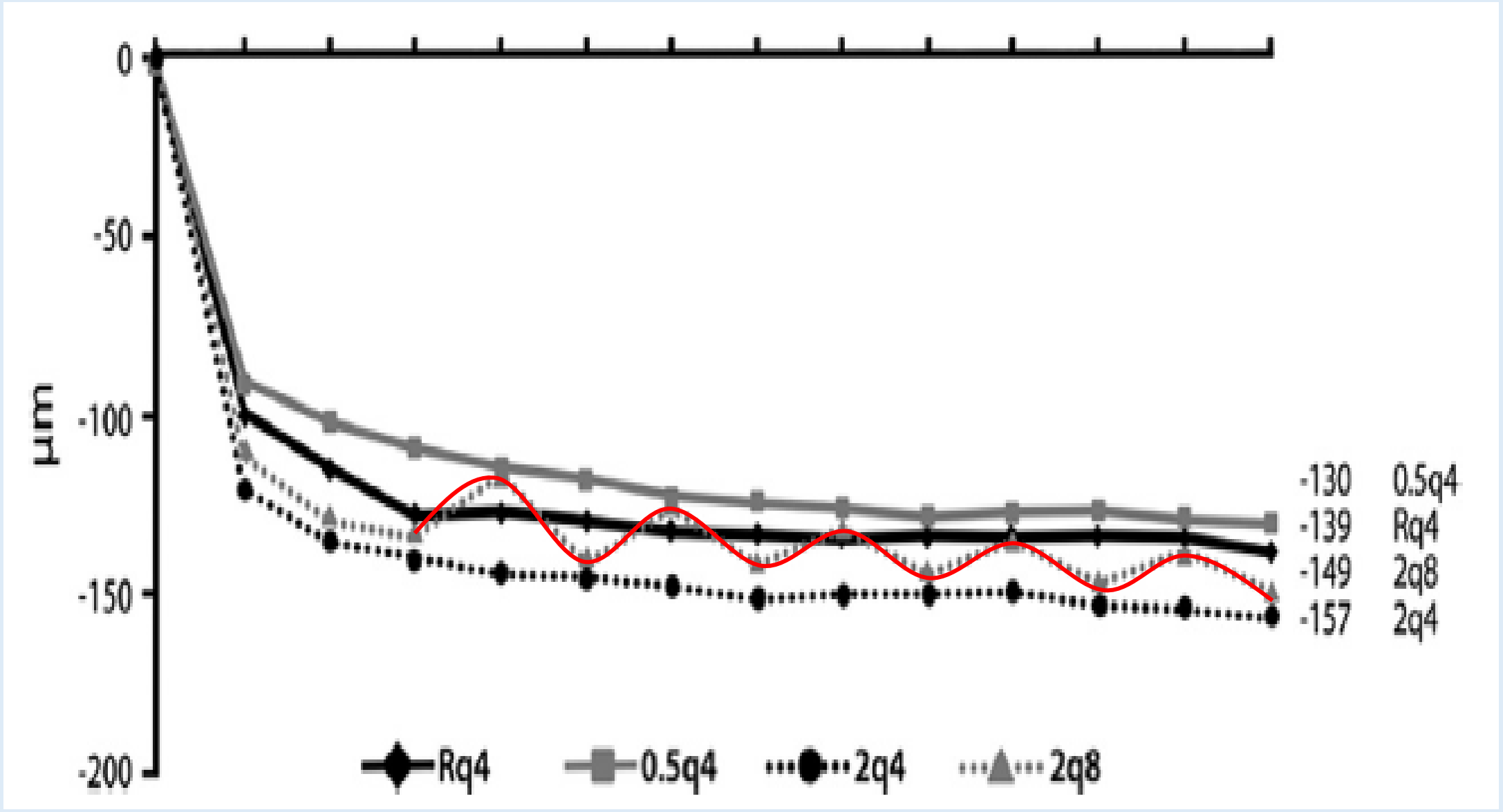
VIEW 1-2 (2012)

SABİT GENİŞ ARALIKLI TEDAVİ

HASTALIK/OLGU SAYISI	*YBMD / 2419*
ANTİ-VEGF	***AFLIBERCEPT/RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	Aylık 0,5mg Aylık 2mg İlk 3 ay yükleme+2ayda1 / Aylık 0,5mg
ORT VİZİT SAYISI	13 (52 Hafta-4 haftada 1)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	Aylık uygulamalarda 12.1-12.5 2ayda1 uygulamada 7.5
SONUÇ	View 1 %95.9, % 95.1, % 95.1, % 94.4 View 2 % 96.3, % 95.6, % 95.6, % 94.4

Heier, Jeffrey S., et al. "Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration." *Ophthalmology* 119.12 (2012): 2537-2548.


A.
VIEW 1
10.9* 2q4
8.1 Rq4
7.9 2q8
6.9 0.5q4
B.
VIEW 2
9.7 0.5q4
9.4 Rq4
8.9 2q8
7.6 2q4
ETDRS letters
C.
INTEGRATED
9.3 2q4
8.7 Rq4
8.4 2q8
8.3 0.5q4
LOCF
Observed
Completers
IAI 2q4 - Rq4
IAI 0.5q4 - Rq4
IAI 2q8 - Rq4
0.60
-0.43
-0.32
0.25
0.16
0.16
0.43
-0.05
-0.04
Difference in Number of Letters
Weeks

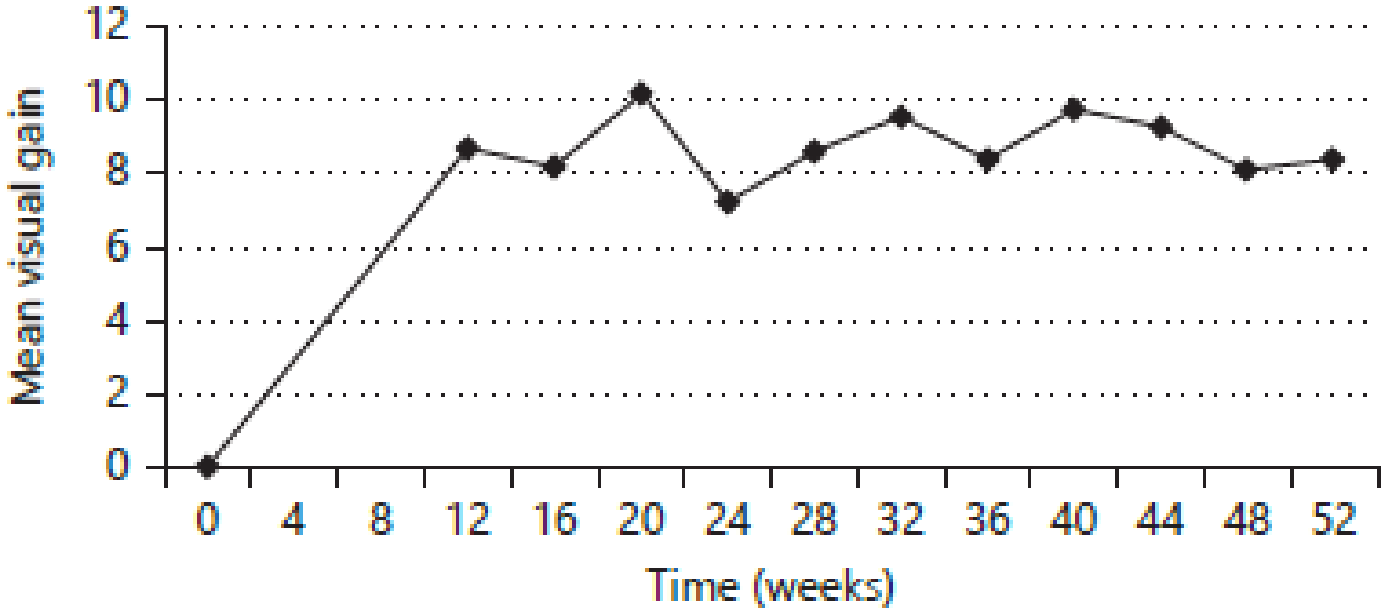

0
-50
-100
-150
-200
µm
-130 0.5q4
-139 Rq4
-149 2q8
-157 2q4
Rq4
0.5q4
2q4
2q8

Bimonthly Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris, France

COHEN VE ARK; (2013)

- 3lü yükleme dozu + 2 aylık sabit aralıklı tedavi
- **YBMD**
- 27 hasta
- 1 yıllık takip (aylık vizit)
- Ort 8.77 enj
- Ort 8.40 GK artış (%40≥15 harf)



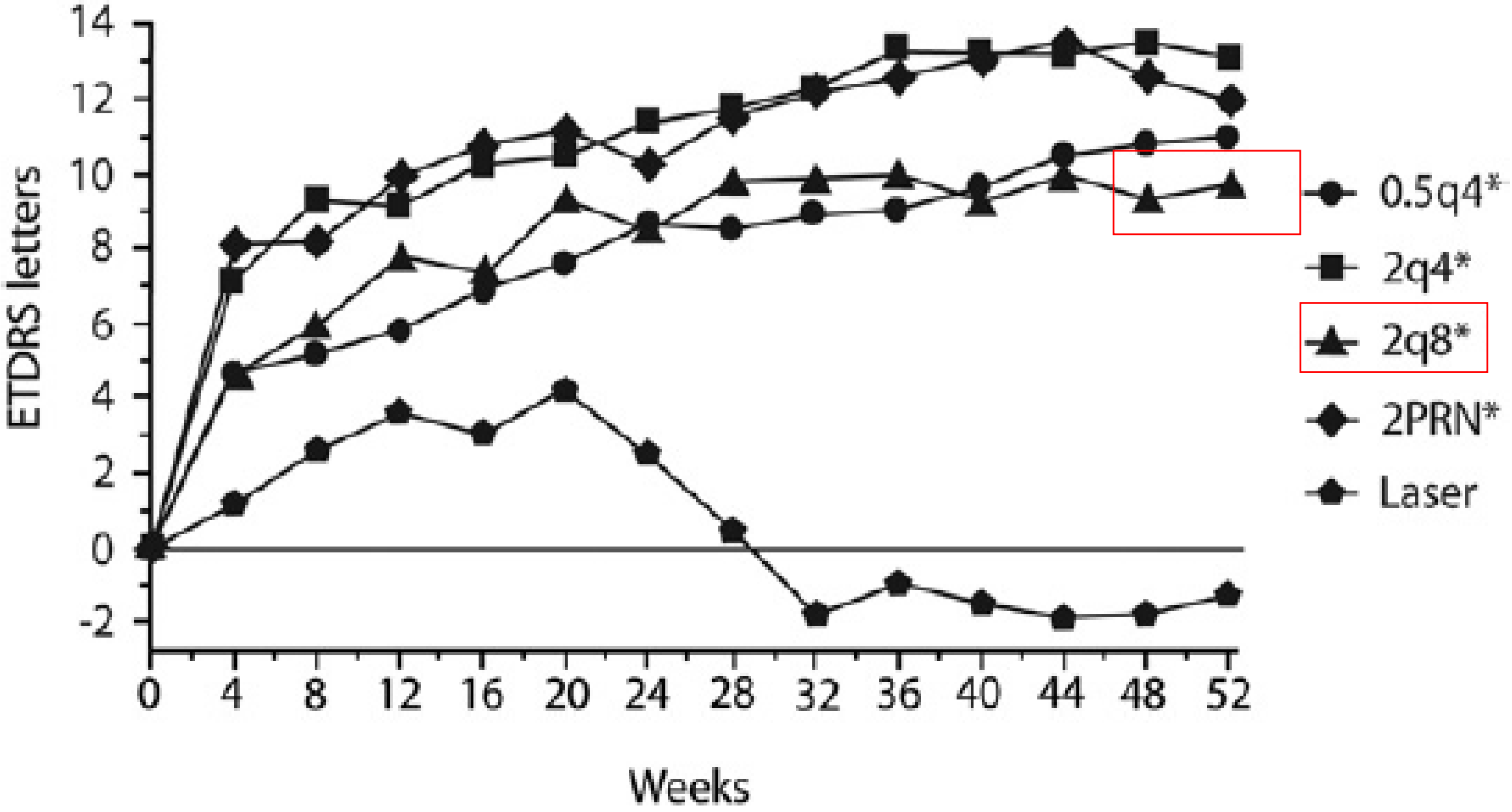
Cohen, S. Y., et al. "Bimonthly ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration." *Ophtalmologica 2013; epub ahead of print* (2013).

DA VINCI(2012)

SABİT GENİŞ ARALIKLI TEDAVİ

HASTALIK / OLGU SAYISI	***DMÖ / 221***
ANTİ-VEGF	***AFLIBERCEPT***
GRUPLAR	0.5 mg 4 haftada bir uygulama 2 mg 4 haftada bir uygulama 2 mg ilk 3 ay ayda bir, sonrasında 8 haftada 1 uygulama 2 mg ilk 3 ay ayda bir, sonrasında PRN Lazer
ORT VİZİT SAYISI	13 (52 Hafta-4 haftada 1)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	11.7 - 10.8 - 7.2 - 7.4 2.5
SONUÇ	%57, % 71, % 45, % 62 (10 harf ve daha fazla kazanım)

Do, Diana V., et al. "One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema." *Ophthalmology* 119.8 (2012): 1658-1665.

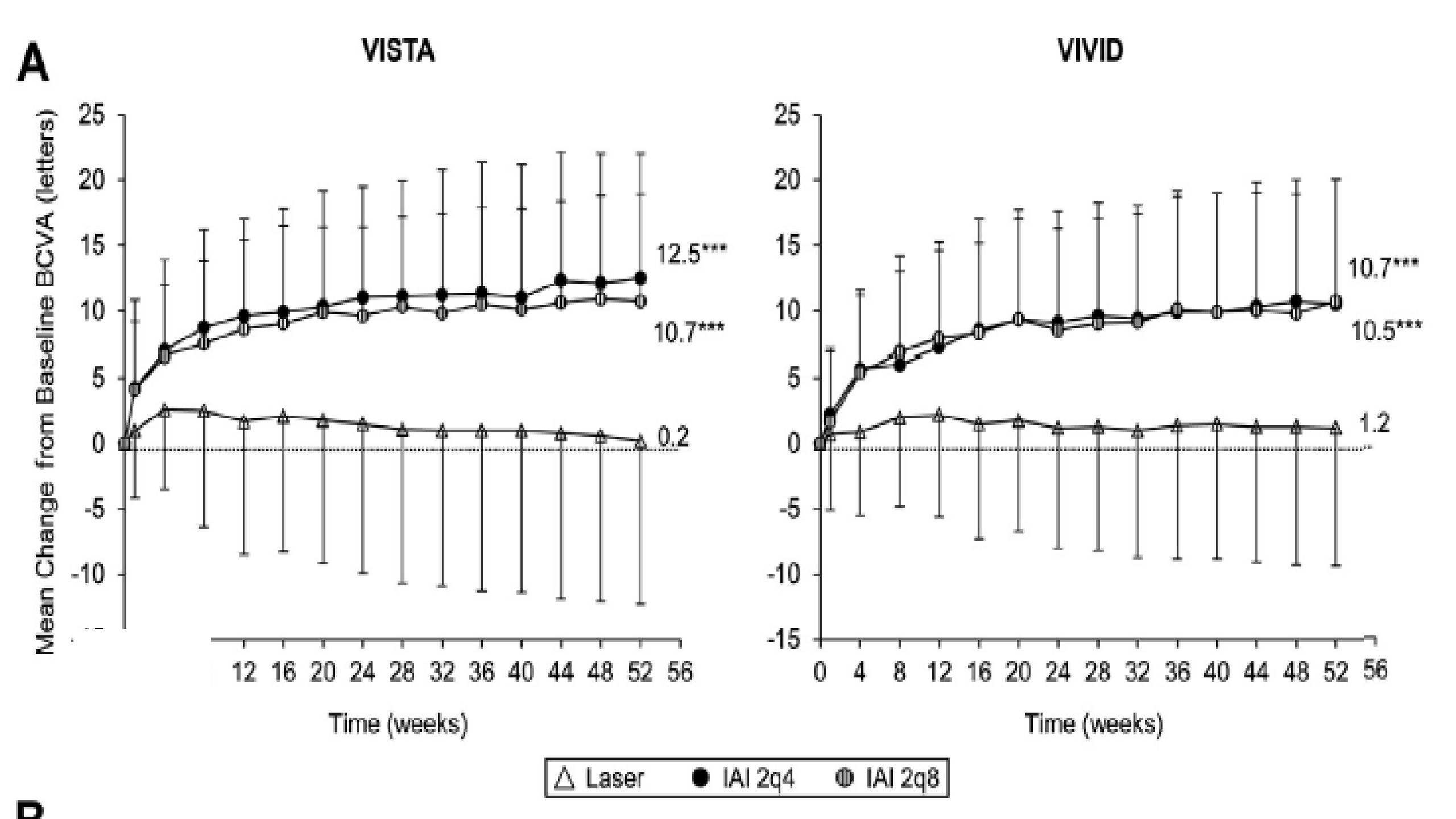

ETDRS letters
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
Weeks
0.5q4*
2q4*
2q8*
2PRN*
Laser

VIVID/VISTA(2014)

SABİT GENİŞ ARALIKLI TEDAVİ

HASTALIK/OLGU SAYISI	***DMÖ / 872***
ANTİ-VEGF	***AFLIBERCEPT***
GRUPLAR	2 mg 4 haftada bir uygulama 2 mg ilk 5 ay ayda bir, sonrasında 8 haftada 1 uygulama Lazer
ORT VİZİT SAYISI	13 (52 Hafta-4 haftada 1)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	VISTA 11.8 - 8.4 / 2.7 VIVID 12.2 - 8.7 / 2.1
SONUÇ	VISTA %41.6, % 31.1, %7.8 VIVID %32.4, %33.3, %9,1 (15 harf ve daha fazla kazanım)

Korobelnik, Jean-Francois, et al. "Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema." *Ophthalmology* 121.11 (2014): 2247-2254.


A
VISTA
VIVID
Mean Change from Baseline BCVA (letters)
25
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
12.5***
10.7***
0.2
10.7***
10.5***
1.2
12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56
Time (weeks)
Time (weeks)
△ Laser
● IAI 2q4
◍ IAI 2q8
D

PRN

(GEREKTİKÇE TEDAVİ ET-
TEDAVİ ET/GÖZLEMLE)

PRN (GEREKTİKÇE TEDAVİ ET-TEDAVİ ET/GÖZLEMLE)

- *Lezyon sadece aktif olduğunda tedaviye izin veren bir algoritmadır.*
- *Amaç; aylık enjeksiyondan kaçınmak ve ilk 3 ayda yapılan yükleme dozunda kazanılan görme keskinliğini koruyarak enjeksiyon sayısını azaltmaktır.*
- *PRN tedavisinde anahtar nokta, ilave tedavilere karar verirken lezyon aktivitesini değerlendirmektir.*

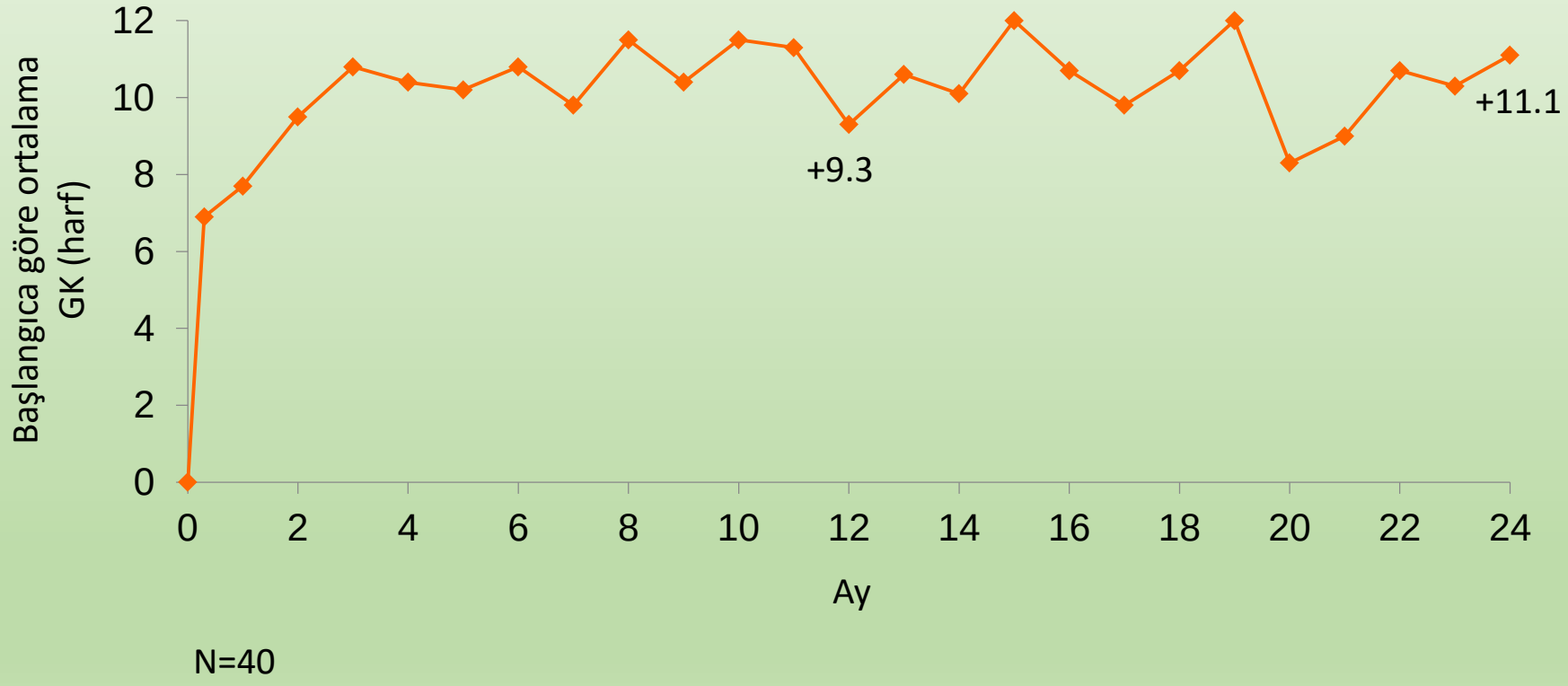
PRONTO(2009)

PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	YBMD/40
ANTİ-VEGF	RANIBIZUMAB
GRUPLAR	İlk 3 ay yükleme + PRN
ORT VİZİT SAYISI	24 (2 yıllık)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	9,9
SONUÇ	%43 (15 HARFTEN FAZLA ARTIŞ)

Lalwani, Geeta A., et al. "A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study." *American journal of ophthalmology* 148.1 (2009): 43-58.

PrONTO: Yılda ortalama 5 enjeksiyonla görme keskinliği artmış ve bu artış 2 yıl süreyle korunmuştur



Lalwani GA et al. Am J Ophthalmol 2009;148:43–58

SUSTAIN(2011)

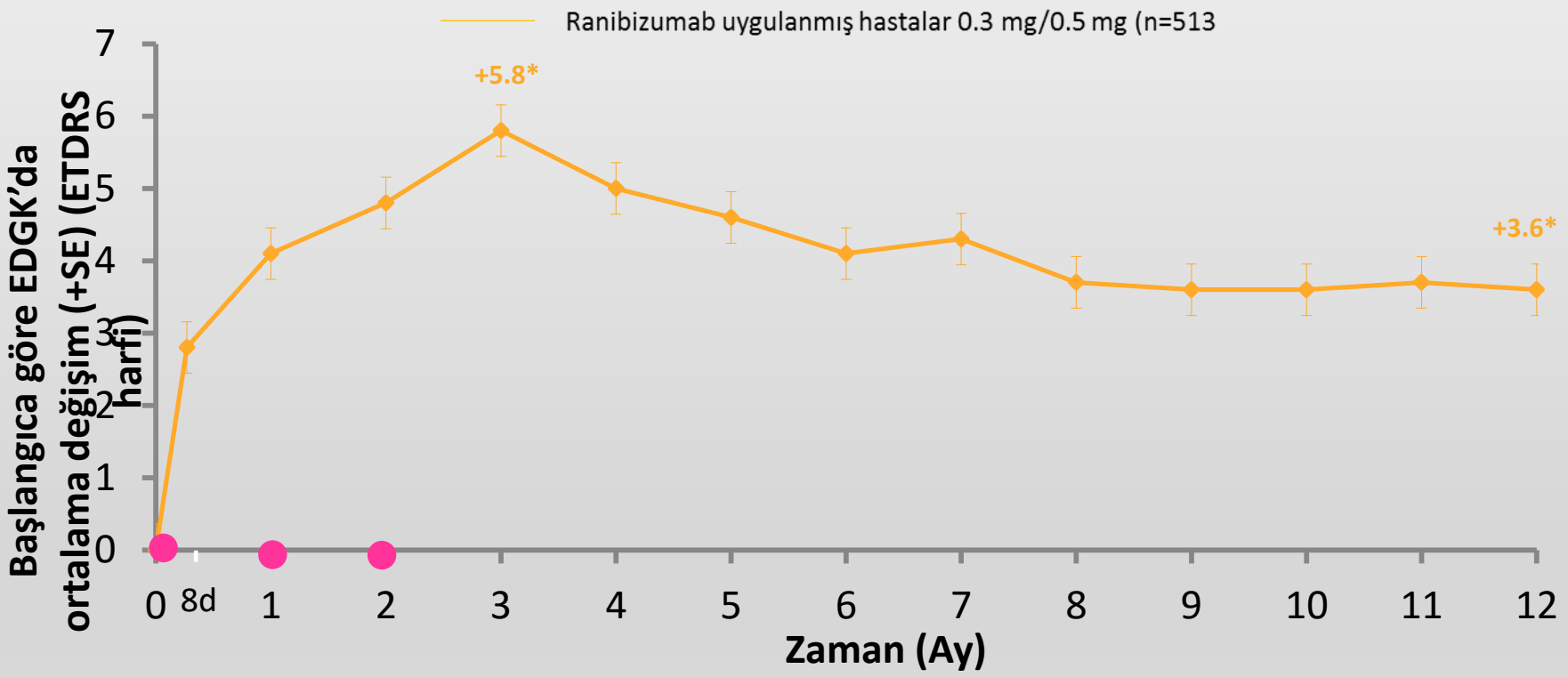
PRN

HASTALIK / OLGU SAYISI	*YBMD / 513*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	0.3/0.5 mg (İlk 3 ay yükleme + PRN)
ORT VİZİT SAYISI	12
ORT ENJEKSİYON SAYISI	5.6
SONUÇ	%19.3 (15 HARFTEN FAZLA GÖRME KAZANCI)

Holz, Frank G., et al. "Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study." *Ophthalmology* 118.4 (2011): 663-671.

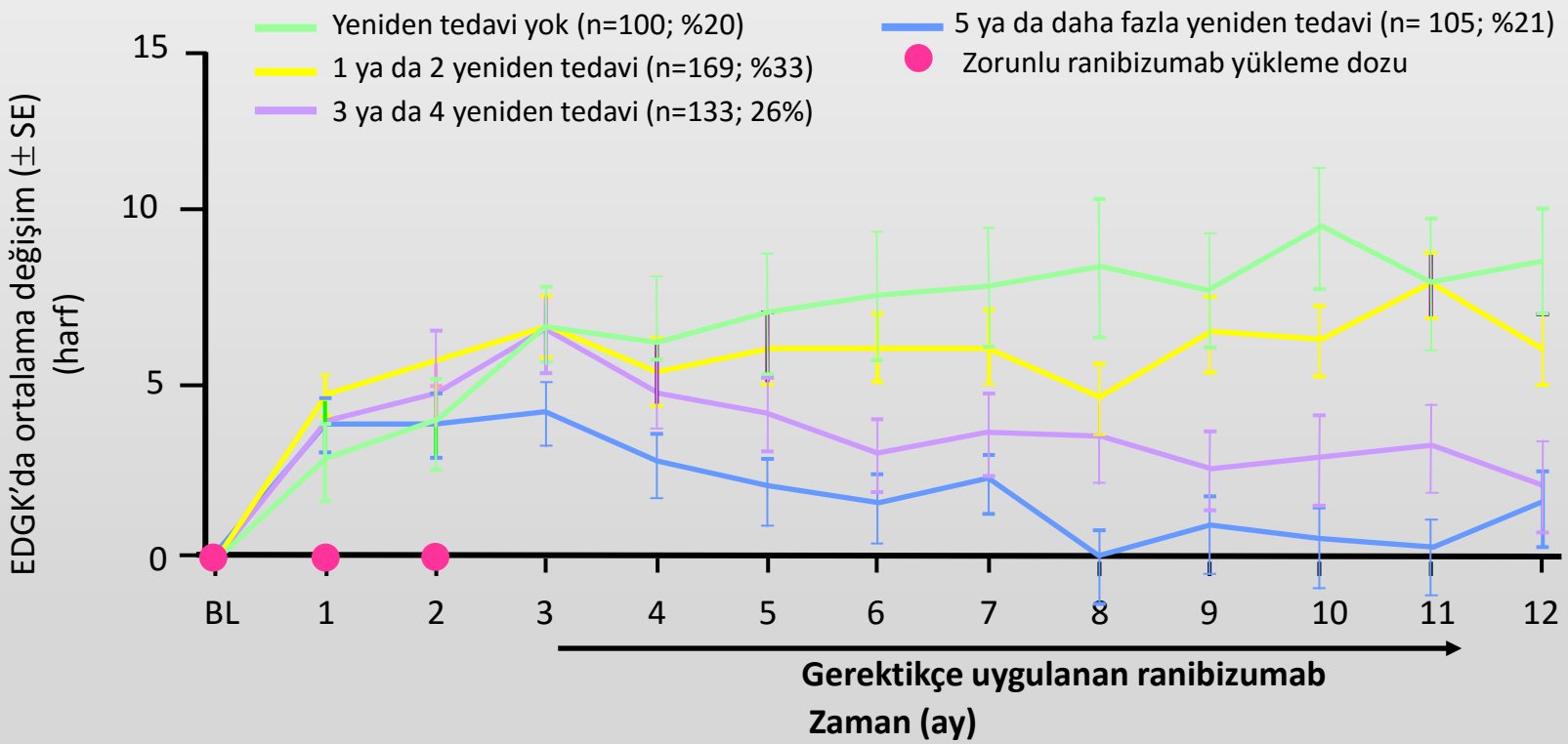
Görme keskinliğinde değişim

- EDGK başlangıçtan 3. aya kadar hızlı bir şekilde artmış, 3. aydan 6. aya kadar hafifçe azalmış ve 6. aydan 12. aya kadar stabil kalmıştır

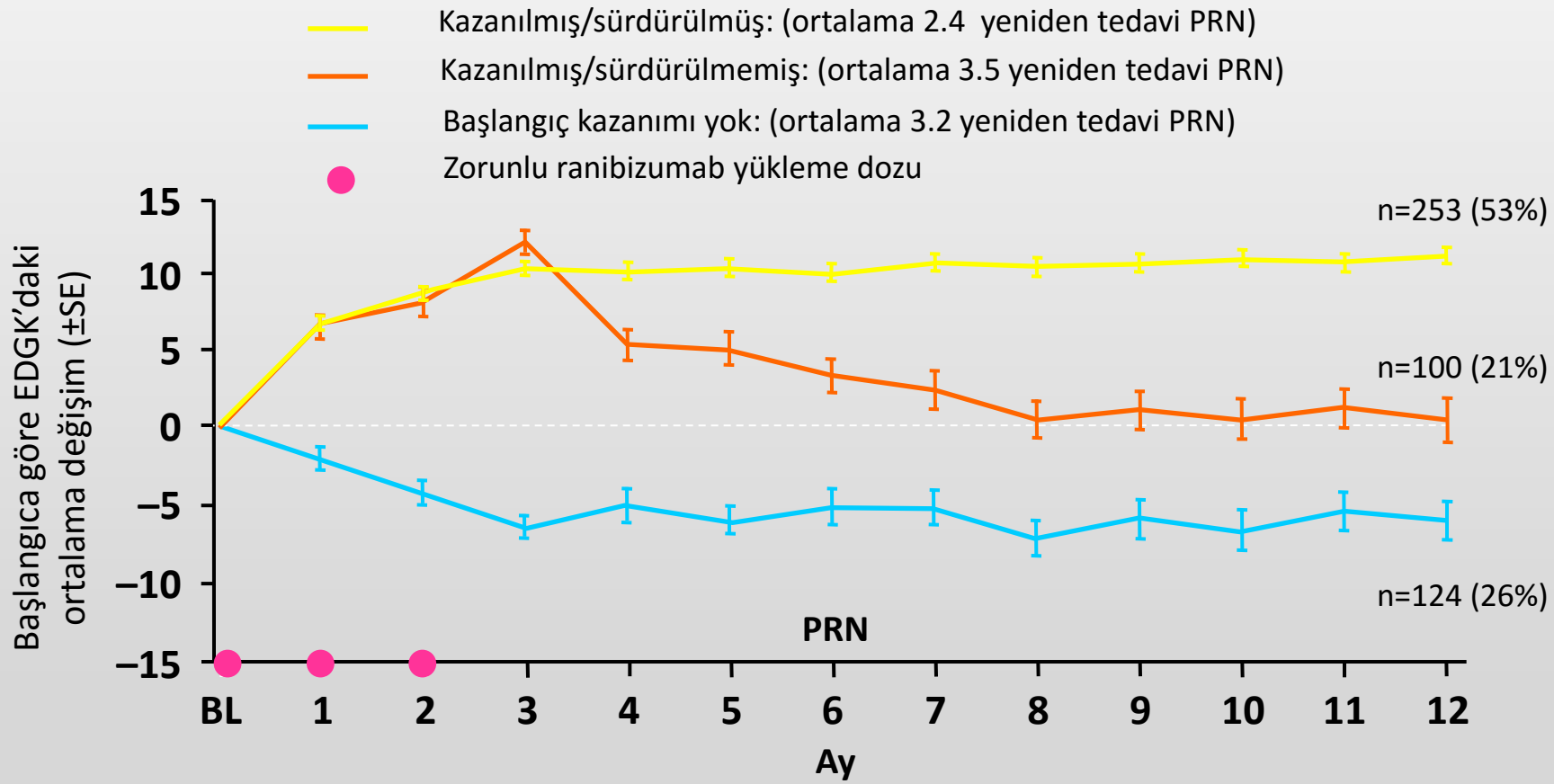


İlk 3 enjeksiyonu takiben hastaların %20'sinde yeniden tedavi gerekli olmamıştır.

- İdame fazı sırasında hastaların %20'si herhangi bir yeniden tedaviye gereksinim duymamıştır



GK yanıt profiline dayalı olarak hasta tipleri



SUSTAIN hasta popülasyonu (gözlenmiş veriler): ITT, EDGK için n=477
EDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği; GK: görme keskinliği; PRN: pro re nata; SE: standart hata

İlk PRN Çalışmalarında Yeniden Tedavi Kriteri: >100 µm artış / >5-harf kayıp

PRONTO
(n = 40)

- OCT ile makulada sıvı bulgusu ile birlikte ≥5 harf kaybı
- OCT ile SRK ≥100 µm artış
- Yeni maküler kanama, Yeni klasik KNV alanı
- Önceki enjeksiyondan sonra OCT ile ≥ 1 ay süreyle kalıcı sıvı bulgusu
- 2. yılda yeniden tedavi kriteri OCT'de kalitatif olarak belirlenmiş herhangi bir sıvı olarak değişmiştir
- **12. ayda BCVA'da başlangıca göre değişim: +9.3 harf**

SUSTAIN
(n = 513)

- >5 harf kayıp olduğunda veya SRK'de >100 µm artış olduğunda
- GK>79 harf veya SRK ≤225 µm olduğunda veya 3 ardışık enjeksiyondan sonra SRK'da <50 µm ve BCVA'da <5 harf değişim olduğunda tedavi vermeme seçeneği
- **12. ayda BCVA'da başlangıca göre değişim : +3.6 harf**

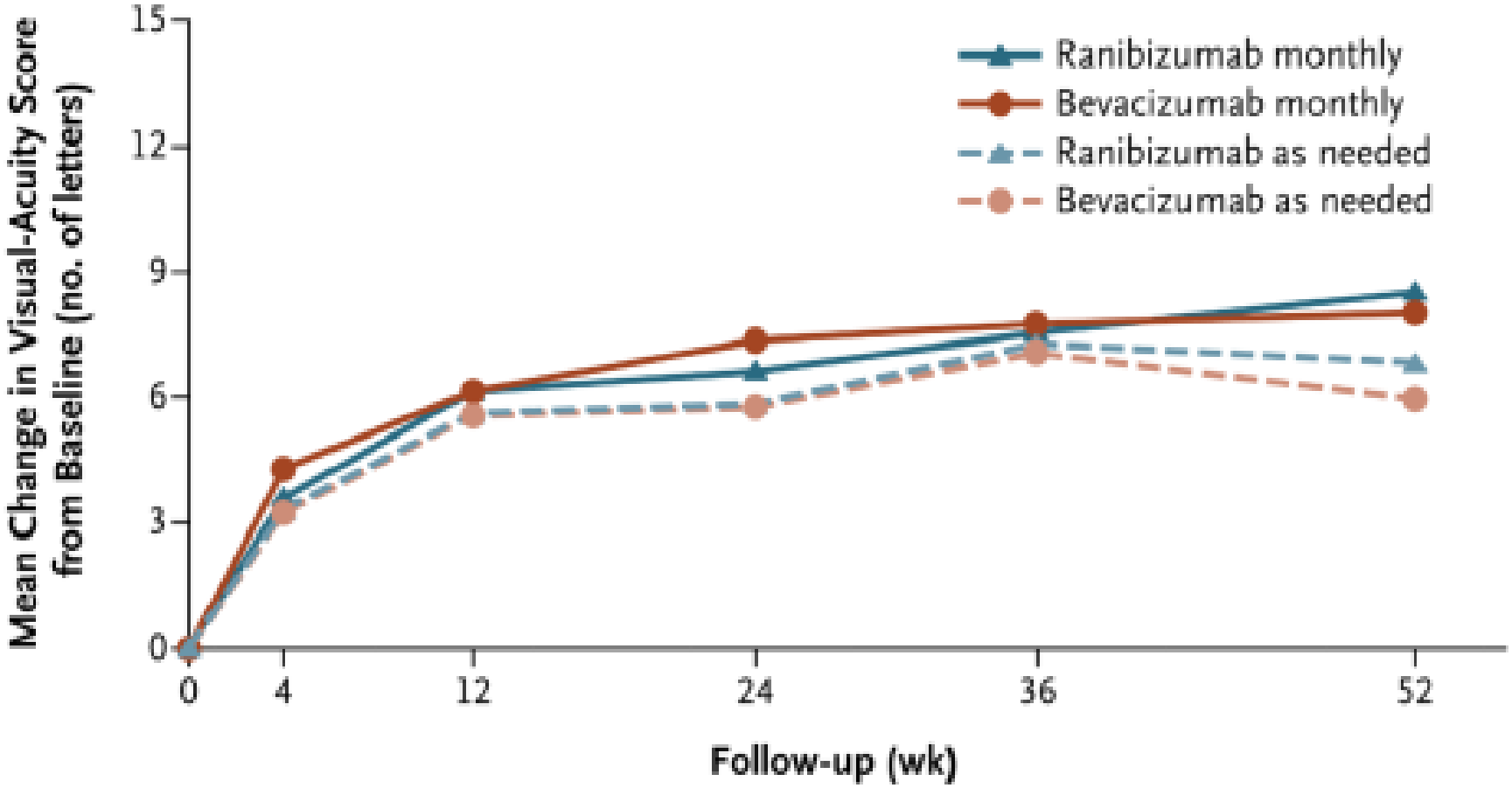
CATT(2011)

PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	*YBMD / 1208*	
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***	***/ BEVACIZUMAB***
GRUPLAR	Aylık PRN	Aylık PRN
ORT VİZİT SAYISI	12	
ORT ENJEKSİYON SAYISI	Aylık grupta 12 Ranibizumab PRN 6.9 Bevacizumab PRN 7.7	
SONUÇ	%94.4 - %94 - %95.4 - %91.5 (15 HARFTEN FAZLA KAYBI OLMAYANLAR)	

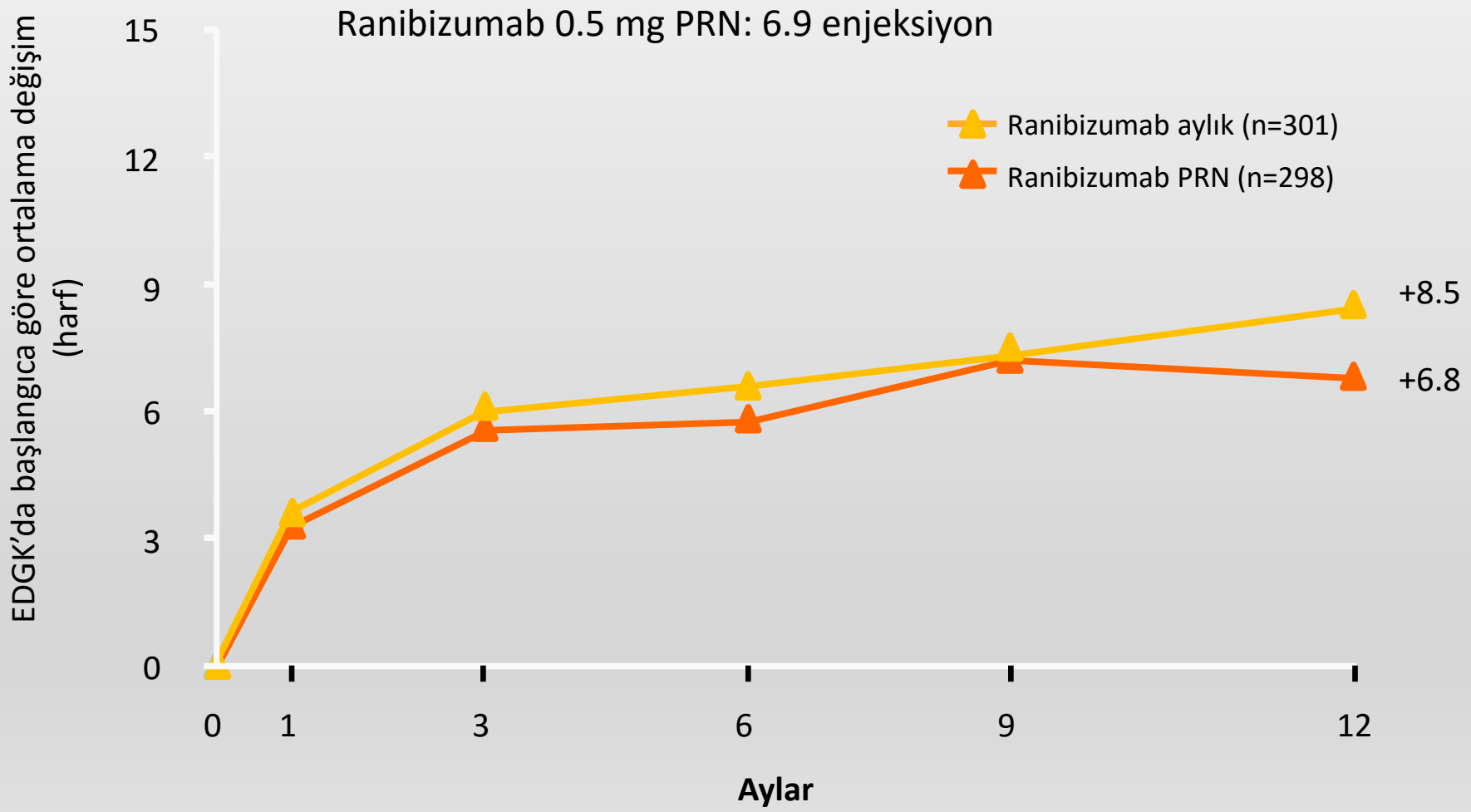
CATT Research Group. "Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration." *The New England journal of medicine* 364.20 (2011): 1897.

A



Mean (±SE) Change in Visual-Acuity Score from Baseline (no. of letters)					
Ranibizumab monthly	+3.6±0.5	+6.1±0.7	+6.6±0.8	+7.5±0.9	+8.5±0.8
Bevacizumab monthly	+4.3±0.6	+6.1±0.7	+7.3±0.9	+7.7±1.0	+8.0±1.0
Ranibizumab as needed	+3.3±0.6	+5.6±0.7	+5.8±0.7	+7.2±0.7	+6.8±0.8
Bevacizumab as needed	+3.2±0.5	+5.6±0.7	+5.8±0.8	+7.1±0.9	+5.9±1.0

PRN ranibizumab ile 12 ayda ortalama 6.9 enjeksiyonla aylık uygulamaya benzer etkinlik



CATT(2012)

PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	YBMD / 1107
ANTİ-VEGF	RANIBIZUMAB/ BEVACIZUMAB
GRUPLAR	Aylık PRN Aylık➡PRN / Aylık PRN Aylık➡PRN
ORT VİZİT SAYISI	24
ORT ENJEKSİYON SAYISI	Aylık grupta 24 Ranibizumab PRN 12,6 Bevacizumab PRN 14,1
SONUÇ	%32,8 - %30,7 - %31,8 - %28,3 (15 HARFTEN FAZLA HARF KAZANCI)

Martin, Daniel F., et al. "Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results."*Ophthalmology* 119.7 (2012): 1388-1398.

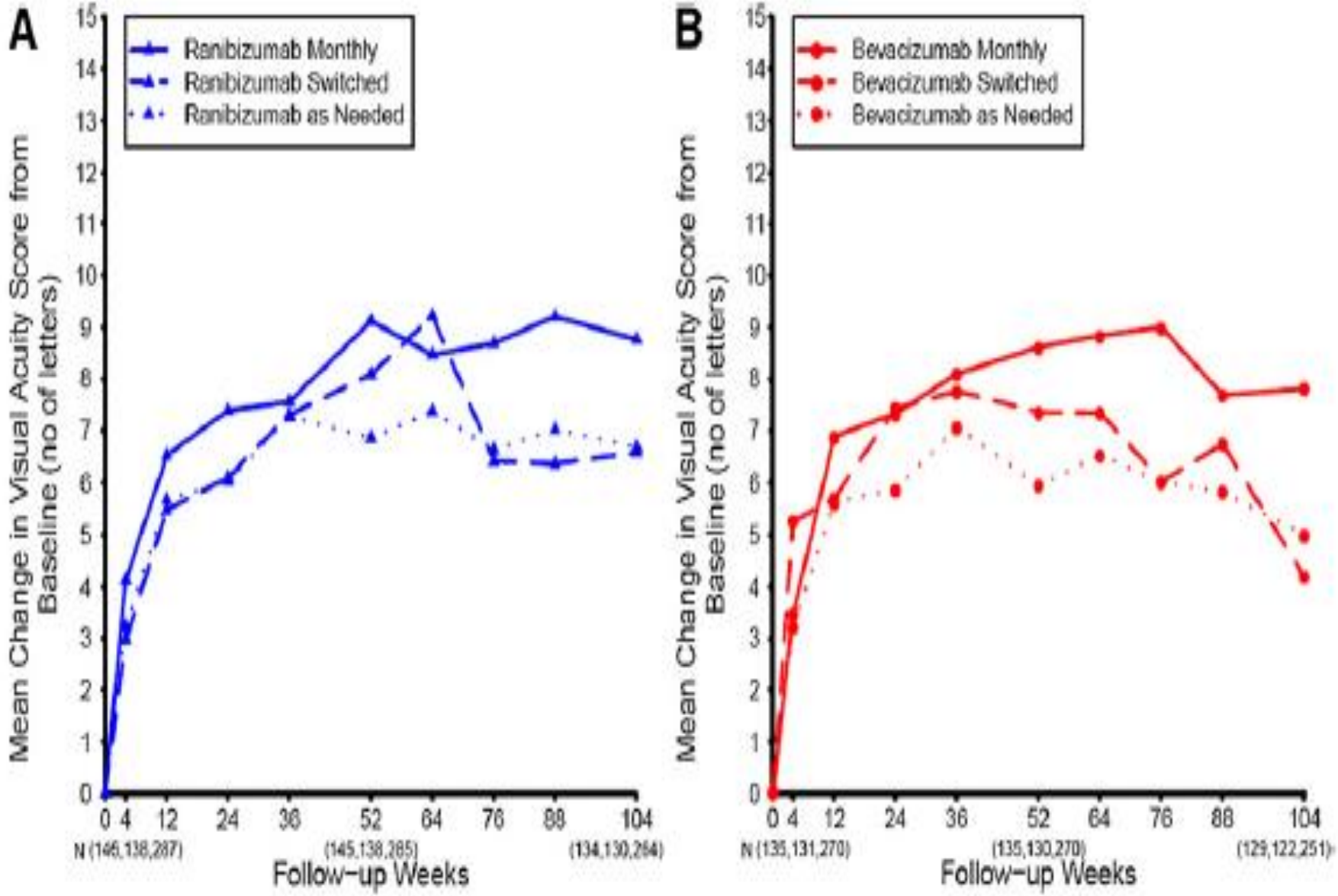


Figure 6. The mean change in visual acuity from enrollment over time by dosing regimen within drug group: (**A**) ranibizumab and (**B**) bevacizumab.

IVAN(2013)

PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	YBMD / 628
ANTİ-VEGF	RANIBIZUMAB/ BEVACIZUMAB
GRUPLAR	Aylık PRN / Aylık PRN
ORT VİZİT SAYISI	24
ORT ENJEKSİYON SAYISI	Aylık grupta 23 PRN 13
SONUÇ	Bevacizumab/ranibizumab ort fark -1,37 harf (p=0.26) PRN/aylık tedavi ort fark -1.63 harf (p=0.18)

CATT den farklı olarak lezyon aktif olduğunda 3 lü yükleme önerilmiştir.

Chakravarthy, Usha, et al. "Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial." *The Lancet* 382.9900 (2013): 1258-1267.

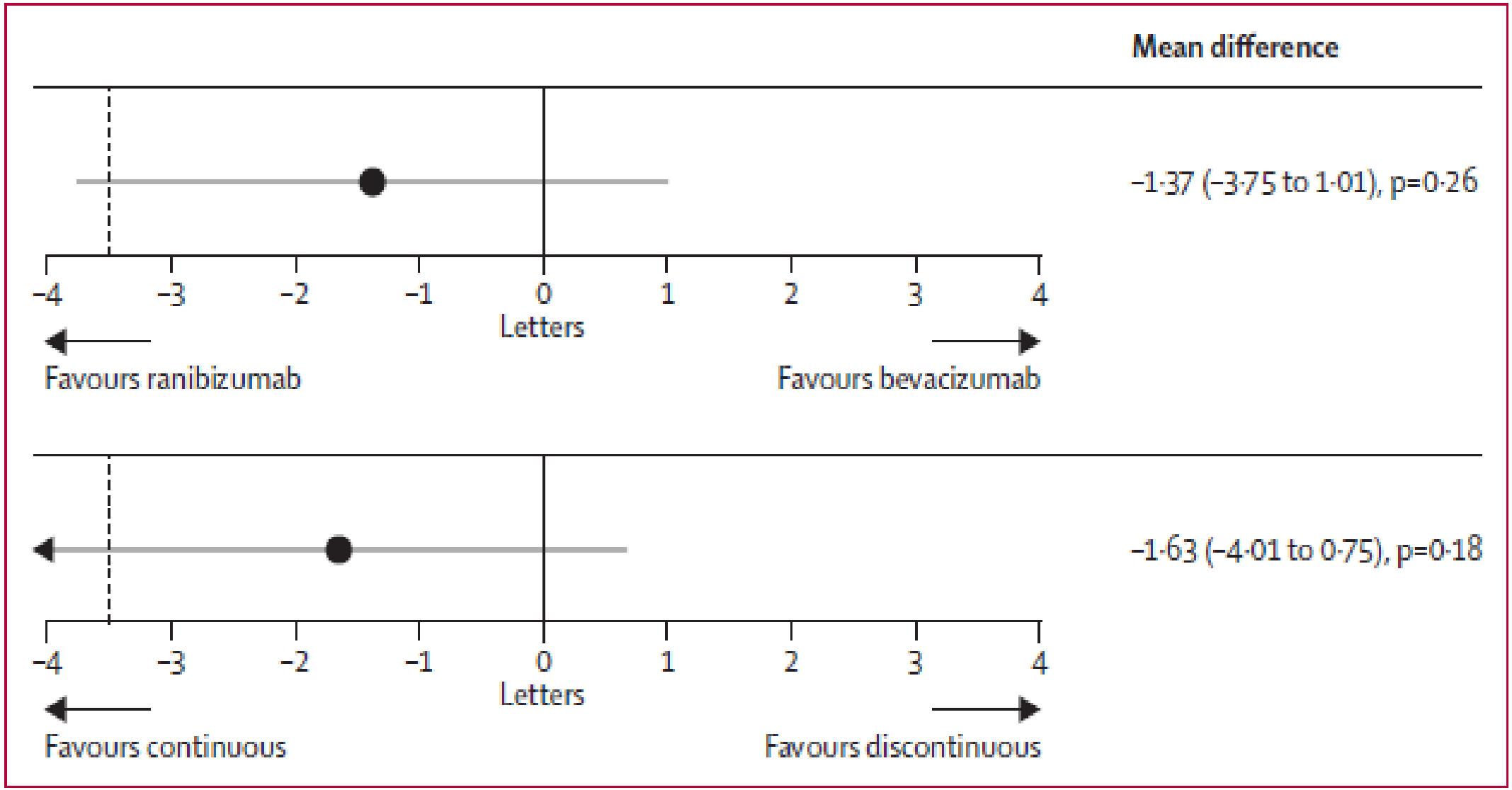


Figure 1: **Mean differences in best corrected distance visual acuity at 2 years**

By drug (top) and by regimen (bottom). Black dashed line shows non-inferiority limit of −3·5 letters. Mean differences estimated with data from visits 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, and 24, adjusted for centre size. 95% CIs given in parentheses and shown by bars.

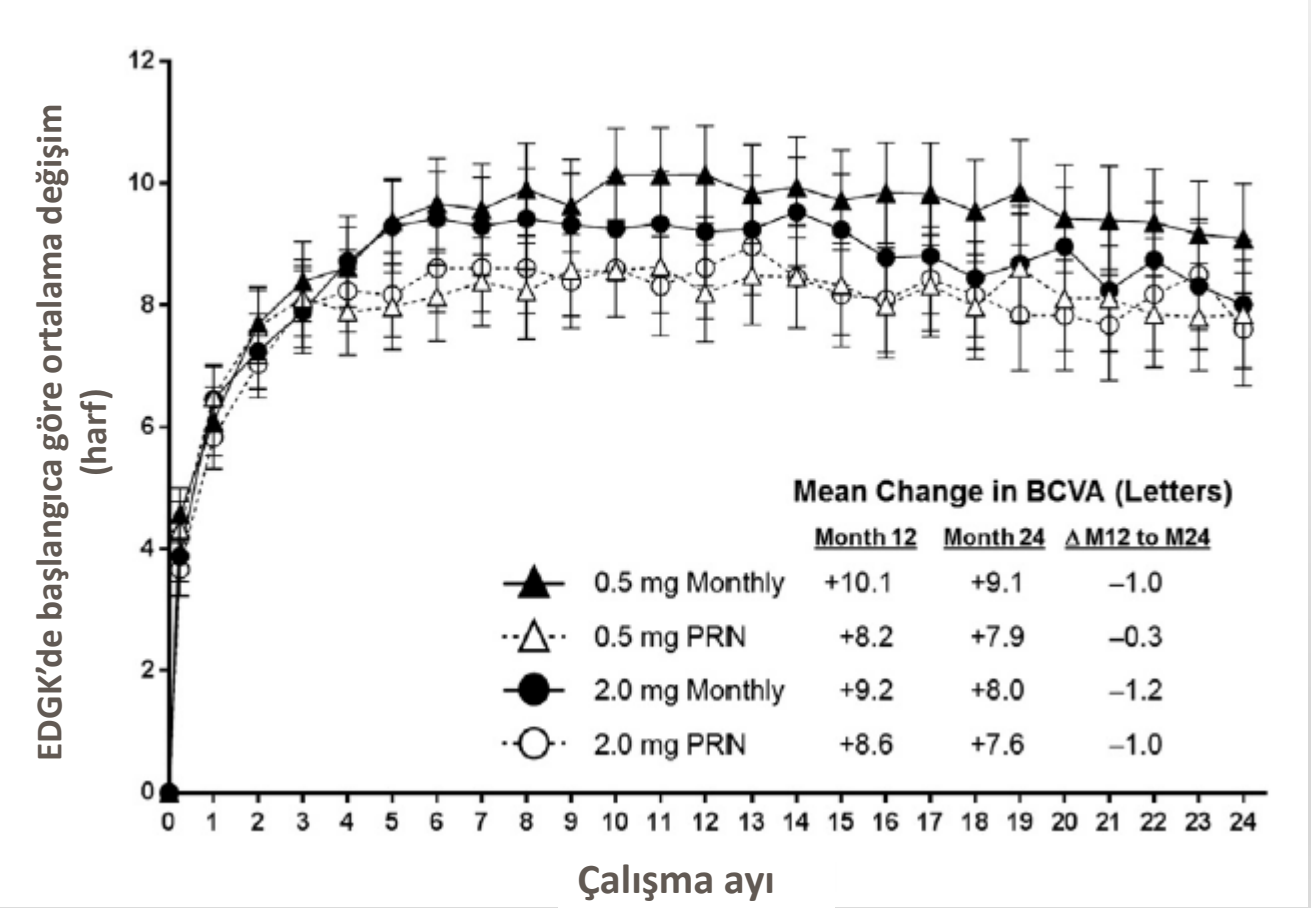
HARBOR(2014)

PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	*YBMD/1098*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	Aylık (0.5 – 2mg) İlk 3 ay yükleme+PRN (0.5 – 2mg)
ORT VİZİT SAYISI	24 (2 yıllık)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	Aylık grupta 21,4/21,6 0.5mg PRN 13,3 2 mg PRN 11,2
SONUÇ	% 34,5 - % 33,1 - % 37,6- % 34,8 (15 HARFTEN FAZLA ARTIŞ)

Ho, Allen C., et al. "Twenty-four-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration." *Ophthalmology* 121.11 (2014): 2181-2192.

HARBOR: 12 ayda 7.7 ranibizumab enjeksiyonuyla görme keskinliği artmış ve bu artış korunmuştur



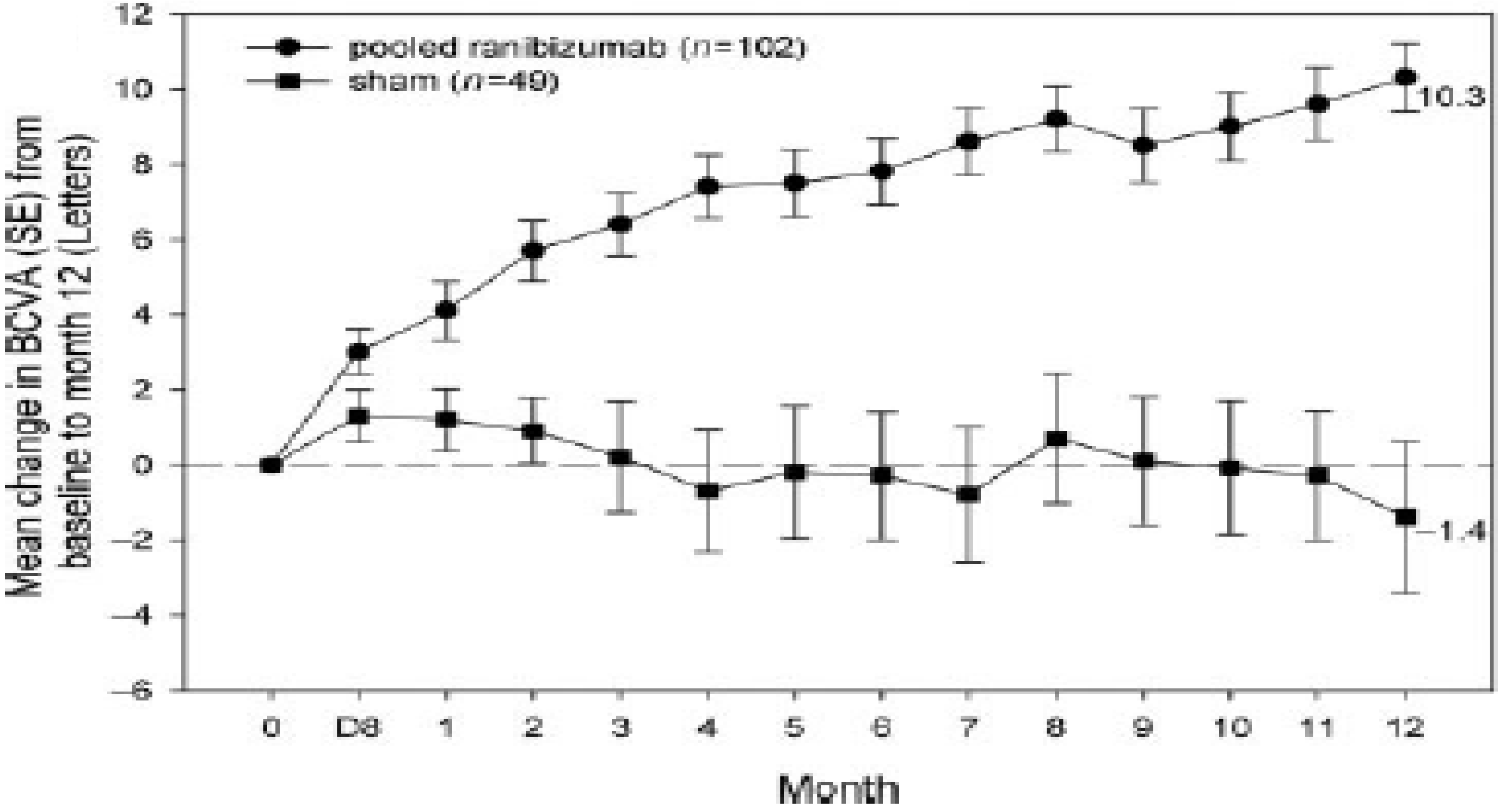
Busbee BG et al. Ophthalmology. 2013 May;120(5):1046-56

RESOLVE(2010)

PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	*DMÖ / 151*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	0.3 veya 0.5 mg + PRN Sham
ORT VİZİT SAYISI	12
ORT ENJEKSİYON SAYISI	Ranibizumab 10.2±2.5 Kontrol 8,9±3.5
SONUÇ	%33-%5 (15 harften fazla görme artışı)

Massin, Pascale, et al. "Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study) A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study." *Diabetes care* 33.11 (2010): 2399-2405.


pooled ranibizumab (n=102)
sham (n=49)
10.3
-1.4
Mean change in BCVA (SE) from baseline to month 12 (Letters)
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
0
D8
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Month

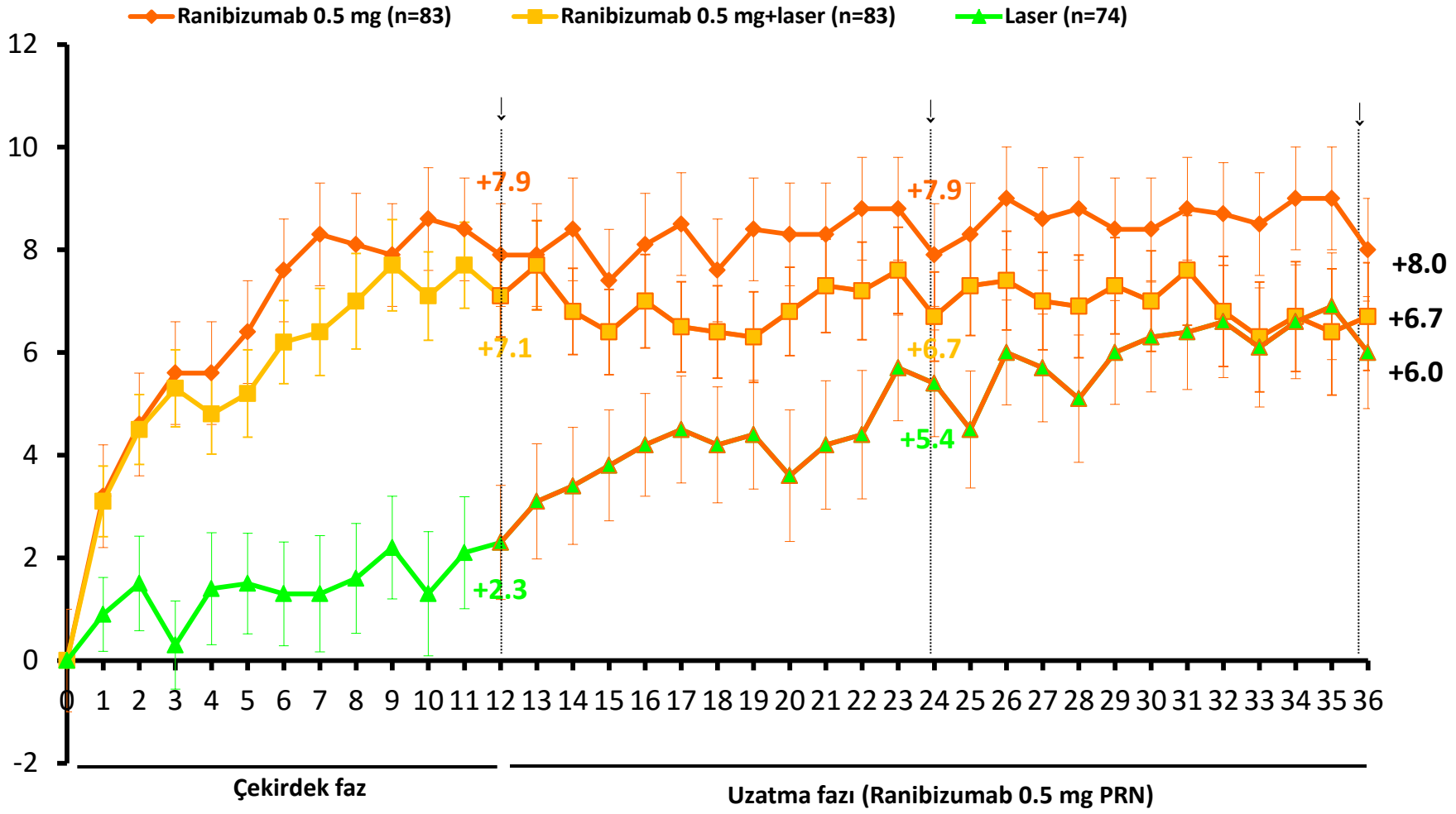
RESTORE(2014)

PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	*DMÖ/345*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	Ranibizumab Ranibizumab + Lazer Lazer
ORT VİZİT SAYISI	36 (3 yılda aylık)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	14.2 / 13.5 / 6.5
SONUÇ	%27,7 - %30,1 - % 21,6 (15 harften fazla görme artışı)

Schmidt-Erfurth, Ursula, et al. "Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study." *Ophthalmology* 121.5 (2014): 1045-1053.

Zaman içinde başlangıca göre EDGK'deki ortalama değişim



Güvenlilik seti (ileriye taşınmış son gözlem)

EDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği; ETDRS: erken tedavi diyabetik retinopati çalışması; SE: standart hata

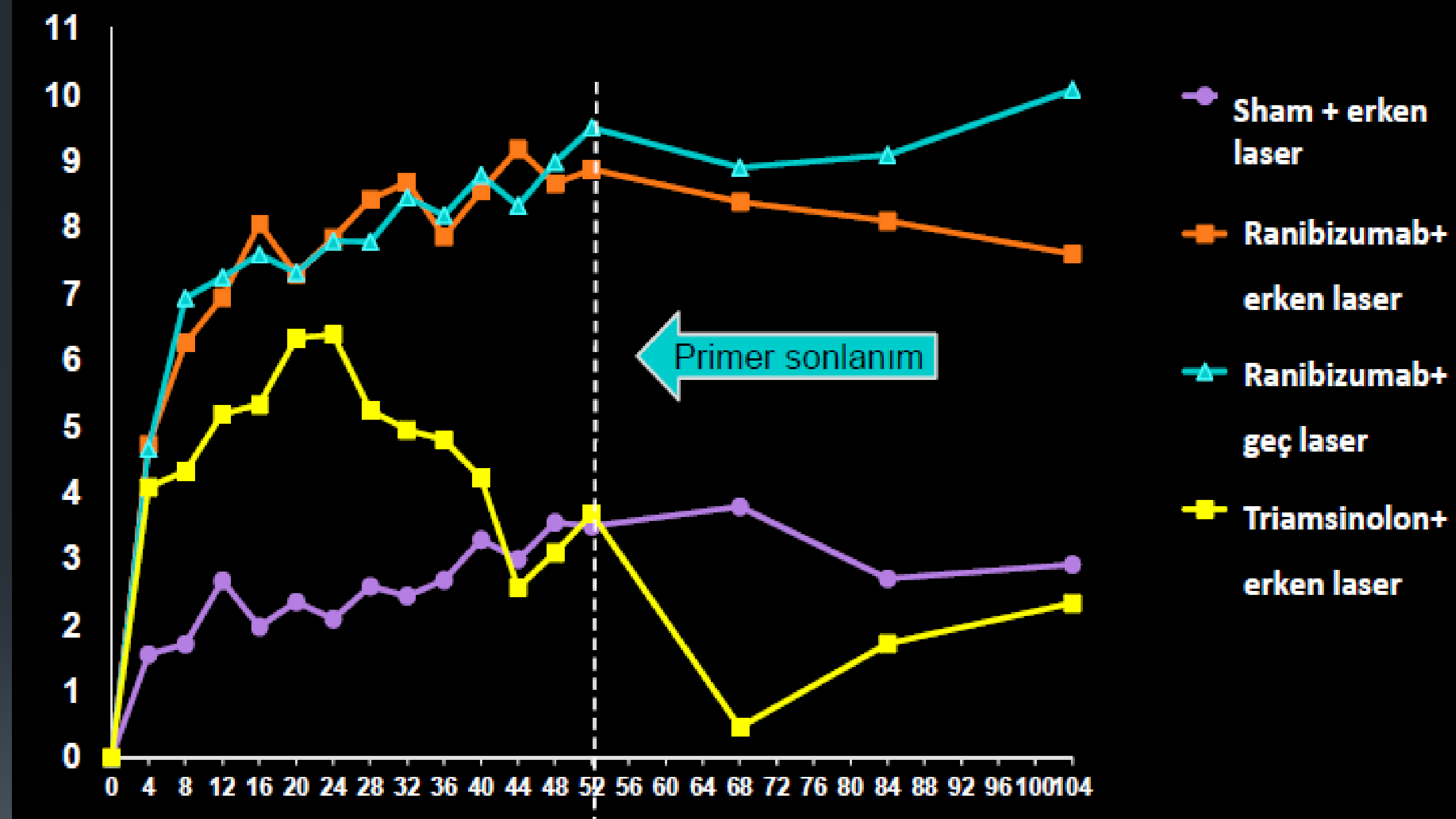
P. Mitchell et al, presented at ARVO, May 09, 2012; free paper #4667

DRCR-NET(2011)

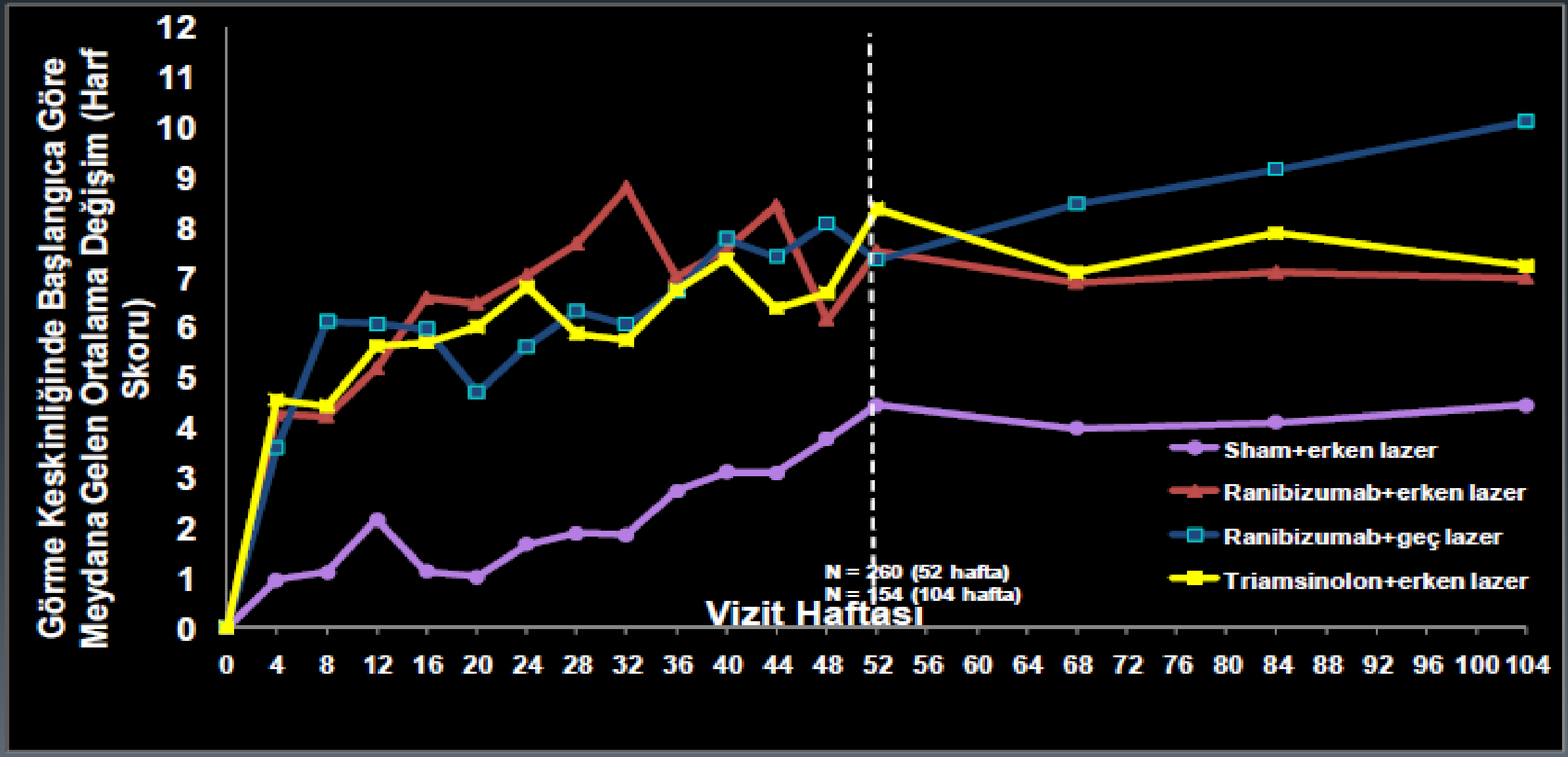
PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	*DMÖ/691*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	Lazer 0.5 mg Ranibizumab + Erken lazer 0.5 mg Ranibizumab + Geç lazer (24 hafta) IV Triamsinolon + Erken lazer
ORT VİZİT SAYISI	21/23/17 (2 yıllık)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	10,12,4
SONUÇ	%18 -%29- %28 - %22 (15 harften fazla görme artışı)

Elman, Michael J., et al. "Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema." *Ophthalmology* 118.4 (2011): 609-614.


11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72 76 80 84 88 92 96 100 104
Primer sonlanım
Sham + erken laser
Ranibizumab+ erken laser
Ranibizumab+ geç laser
Triamsinolon+ erken laser

Başlangıçta psödofakik olan gözlerde görme keskinliğinde ortalama değişim



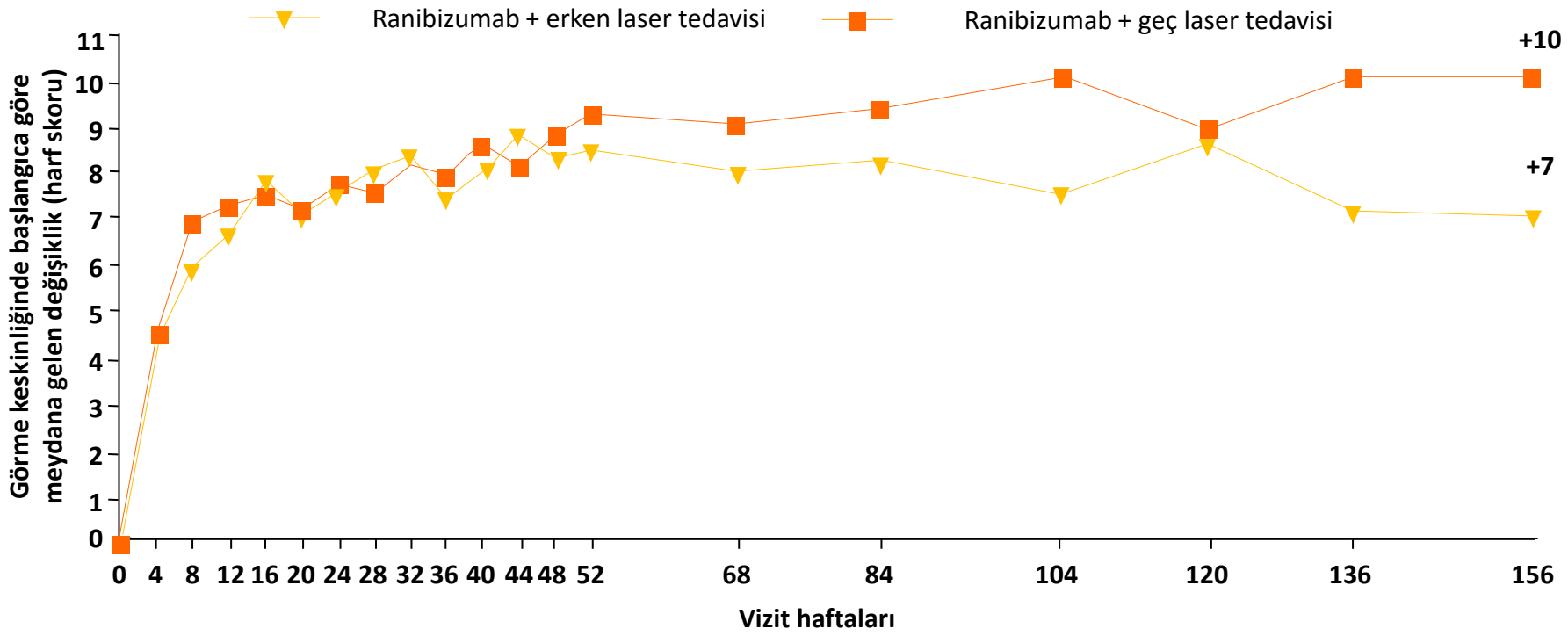
DRCR.net Protokol I çalışmasında 2 yıllık takip sırasında artmış intraoküler basınç/glokom ve katarakt

	Sham +Erken laser N = 293	Ranibizumab +Erken laser N = 187	Ranibizumab +Geç laser N = 188	Triamsinolon +Erken laser N = 186
Başlangıca göre ≥10 mmHg artış	%8	%9	%6	%42
IOP ≥30 mmHg	%3	%2	%3	%27
Herhangi bir vizitte IOP-düşürücü ilaçların başlatılması	%5	%5	%3	%28
Glokom ameliyatı	<%1	%1	0	%1
Başlangıçtaki fakik durum	N = 192	N = 131	N = 134	N = 124
Katarakt ameliyatı yapılan gözler	%12	%12	%13	%55

Elman MJ et al.Expanded 2-Year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 2011;118:609–614

3.YIL

Geç tedavi grubundan hastalar erken tedavi grubuna kıyasla anlamlı olarak daha iyi GK sonuçları elde etmiştir (P=0.02)



	52 hafta	68 hafta	84 hafta	104 hafta	120 hafta	136 hafta	156 hafta
Ranibizumab + erken laser tedavisi, N	165	157	155	156	143	140	144
Ranibizumab + geç laser tedavisi, N	173	167	160	161	149	143	147

±30 harflik değerlere 30 değeri atanmıştır

156. hafta çalışma vizitinde ranibizumab artı geç laser tedavisi ve ranibizumab artı erken laser tedavisi ile görme keskinliğindeki ortalama değişiklik farkı için P = 0.02

Elman MJ et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment Three-Year Randomized Trial Results. Ophthalmology 2012;119:2312-18

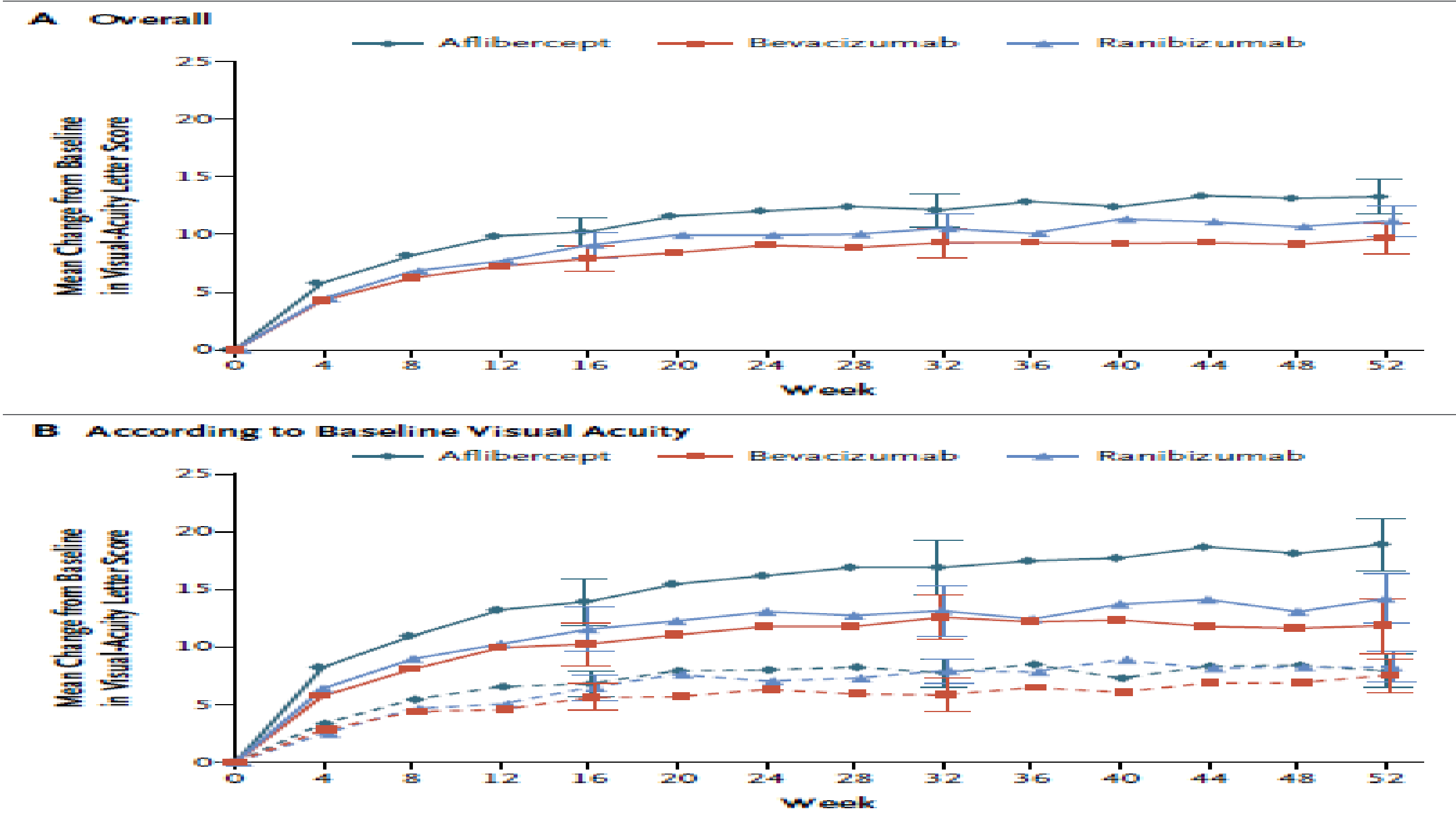
DRCR-NET (PROTOKOL T) (2015)

YENİ

PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	DMÖ / 660
ANTİ-VEGF	AFLİBERSEPT/RANIBIZUMAB/BEVASİZUMAB
GRUPLAR	2mg / 0.3mg / 1.25mg
ORT VİZİT SAYISI	12
ORT ENJEKSİYON SAYISI	9/10/10
SONUÇ	GK 20/32-20/40 ➡ 8.0/7.5/8.3 ⬆ (p>0.50) GK 20/50 veya daha kötü ➡ 18.9/11.8/14.2 ⬆ (p<0.001)

Wells, John A., et al. "Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema." *The New England journal of medicine* 372.13 (2015): 1193.


A Overall
Aflibercept
Bevacizumab
Ranibizumab
Mean Change from Baseline in Visual-Acuity Letter Score
25
20
15
10
5
0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
Week
B According to Baseline Visual Acuity
Aflibercept
Bevacizumab
Ranibizumab
Mean Change from Baseline in Visual-Acuity Letter Score
25
20
15
10
5
0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
Week

BRAVO(2011)

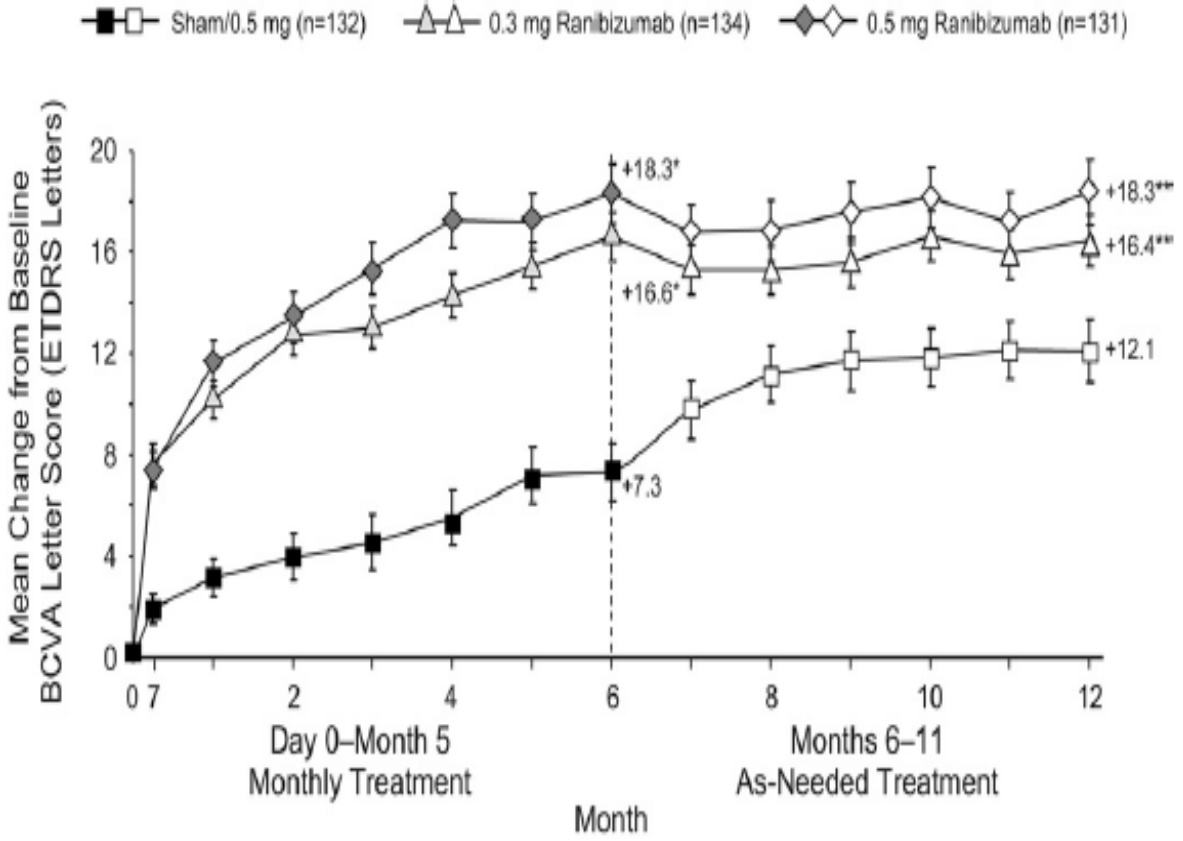
PRN

CRUISE(2011)

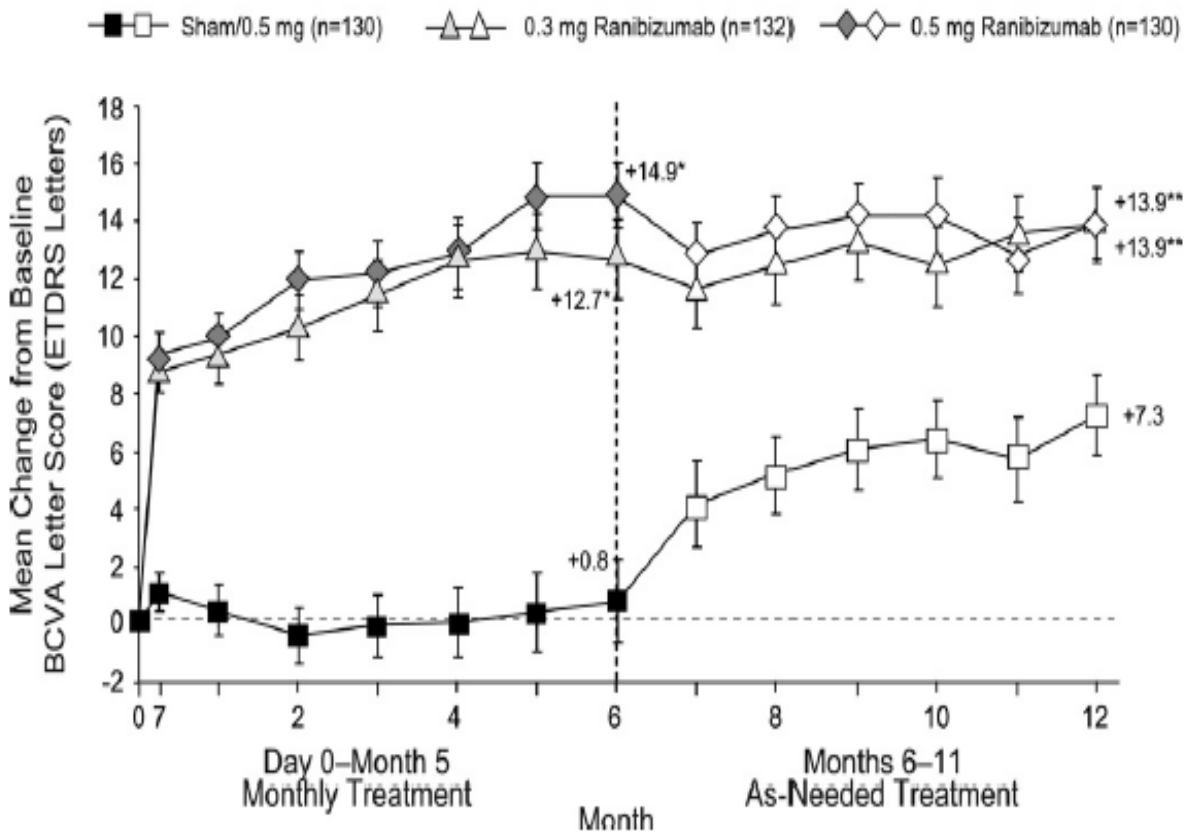
RVDT

12 AYLIK

RVKT



Brown, David M., et al. "Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study." *Ophthalmology* 118.8 (2011): 1594-1602.



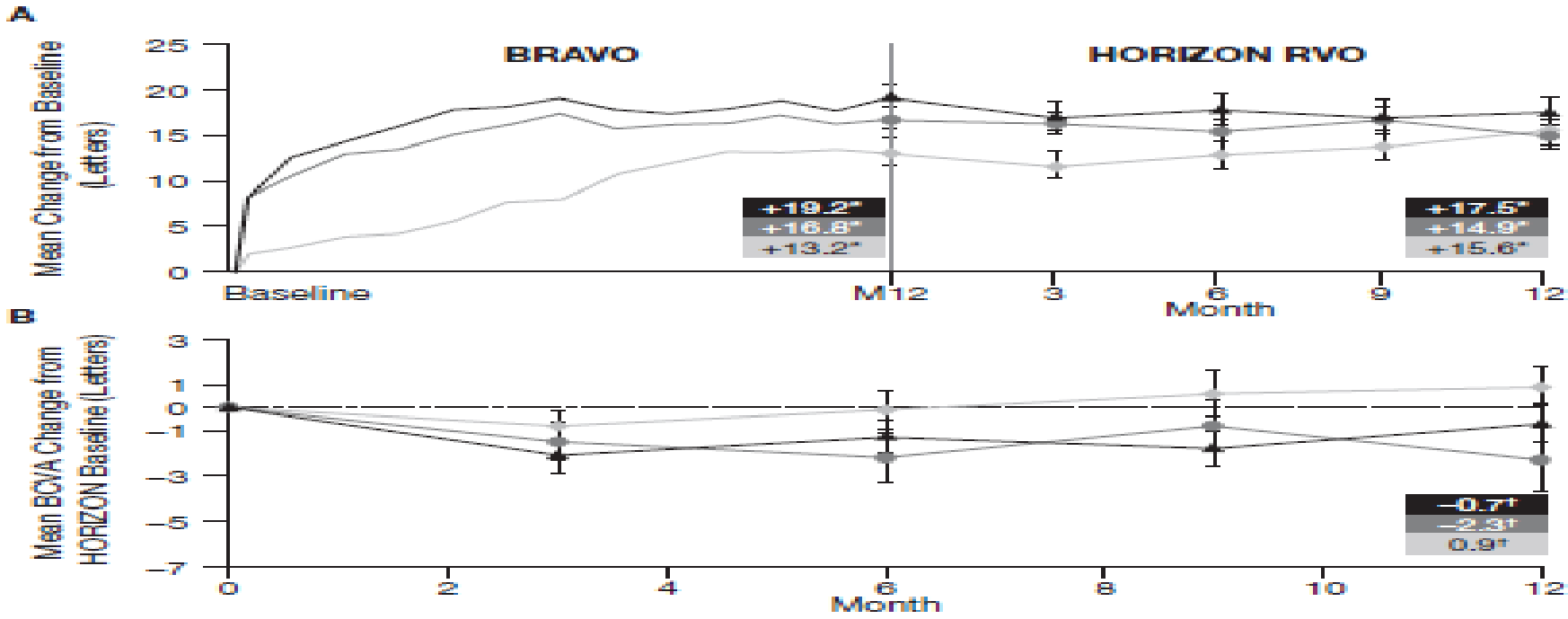
Campochiaro, Peter A., et al. "Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study." *Ophthalmology* 118.10 (2011): 2041-2049.

HORIZON(2012)

PRN

HASTALIK /OLGU SAYISI	*RVDT-RVKT / 608*
ANTİ-VEGF	***RANIBIZUMAB***
GRUPLAR	0,3mg – 0,5mg – Sham(0.5mg)
ORT VİZİT SAYISI	4 (12 AY 3 AYDA 1)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	2.4 – 2.1 – 2.0 3.8 -- 3.5 -- 2.9
SONUÇ	GK -2.3, -0.7, 0.9 GK -5.2, -4.1, -4.2

Heier, Jeffrey S., et al. "Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial." *Ophthalmology* 119.4 (2012): 802-809.



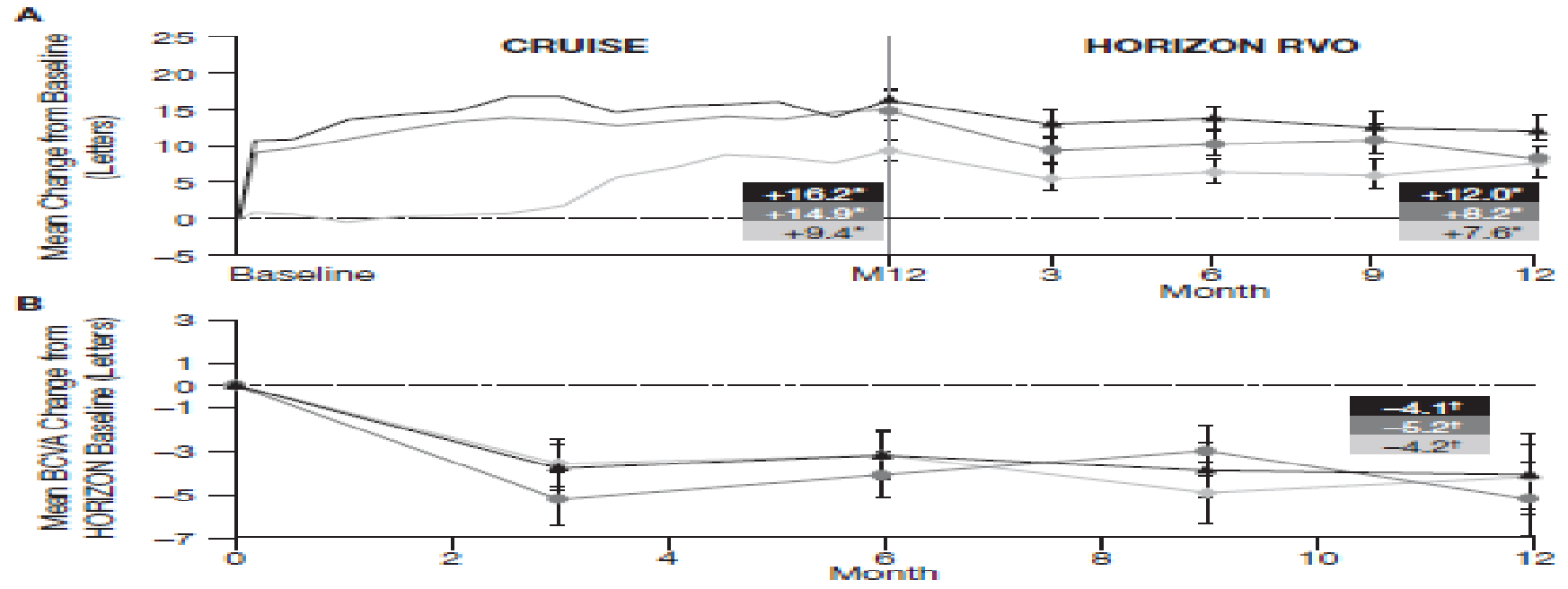
Patients with VA Score (n)

Month				
M12	3	6	9	12
104	99	98	92	73
103	98	96	86	66
97	92	88	84	66

Ranibizumab 0.5 mg
Ranibizumab 0.3/0.5 mg
Sham/0.5 mg

Patients with VA Score (n)

Month				
0	3	6	9	12
104	99	98	92	73
103	98	96	86	66
97	92	88	84	66



Patients with VA Score (n)

Month				
M12	3	6	9	12
98	94	92	78	51
106	106	102	88	70
96	94	92	78	60

Ranibizumab 0.5 mg
Ranibizumab 0.3/0.5 mg
Sham/0.5 mg

Patients with VA Score (n)

Month				
0	3	6	9	12
98	93	91	75	50
106	105	101	87	69
96	92	90	76	58

SCORE(2009)

PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	RVDT - RVKT / 411 - 271
STEROID	TRİAMSİNOLON
GRUPLAR	İZLEM/LAZER-0.1mg-0.4mg
ORT VİZİT SAYISI	3(4,8,12.AY)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	2
SONUÇ	RVKT % 7,1 ,% 27, % 26 RVDT %26, % 27, % 29

% 33 katarakt
% 35 GİB artışı

Scott, Ingrid U., et al. "A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6." *Archives of ophthalmology* 127.9 (2009): 1115.

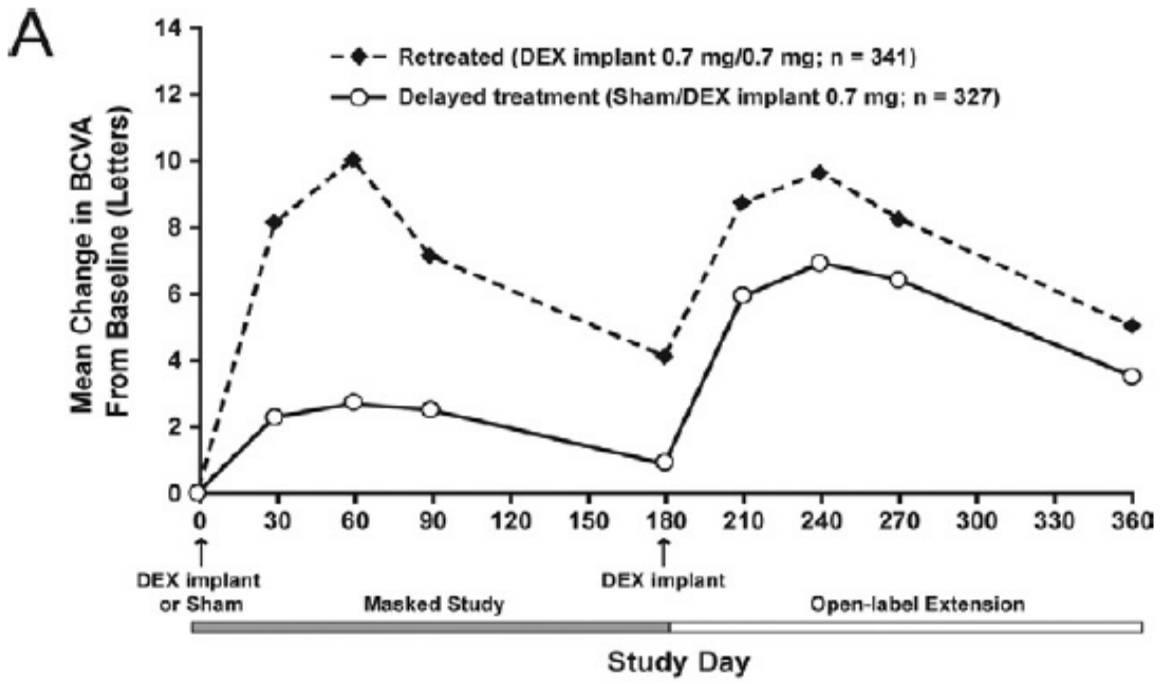
Ip, Michael S., et al. "A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5." *Archives of ophthalmology* 127.9 (2009): 1101.

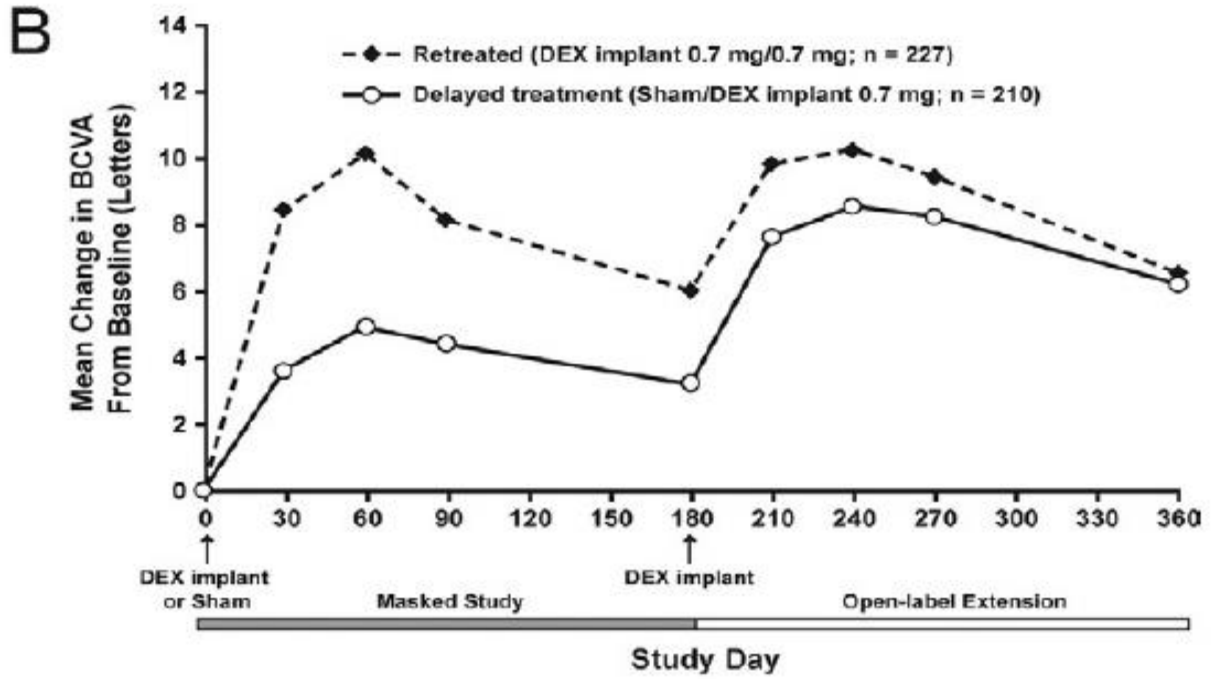
GENEVA(2011)

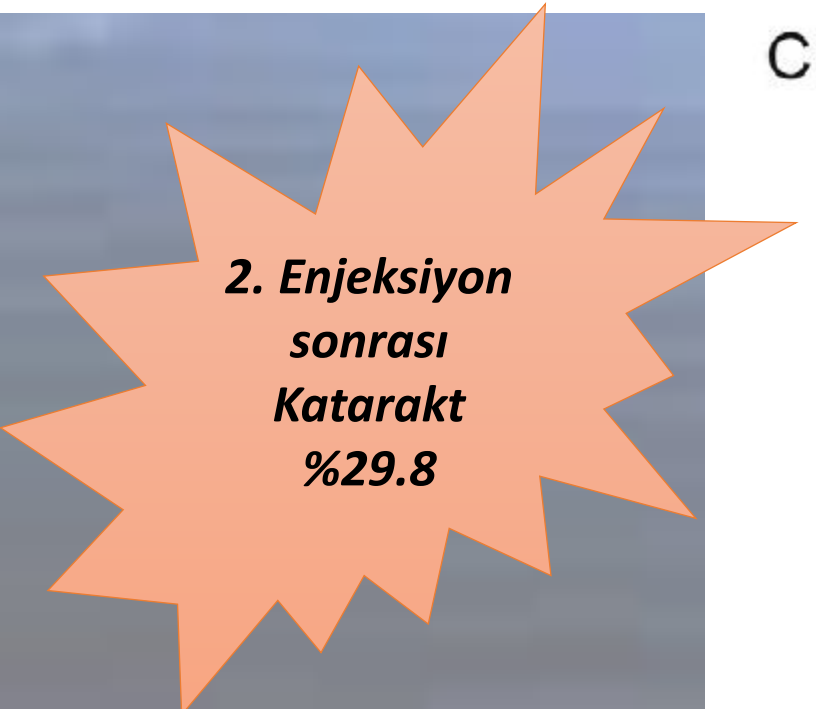
PRN

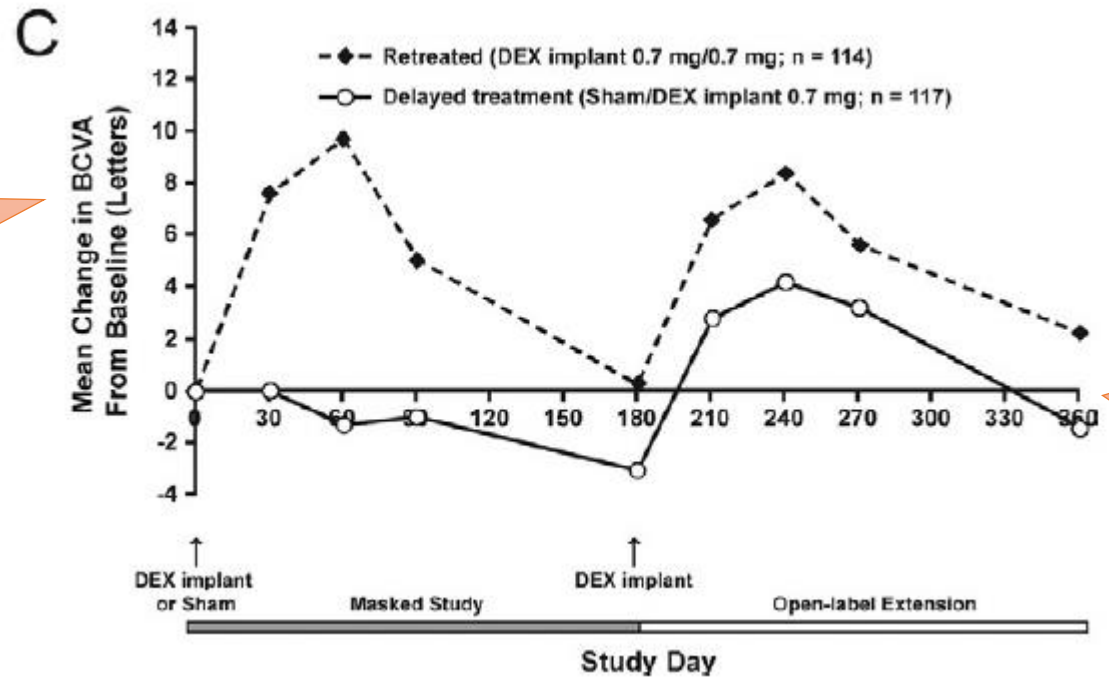
HASTALIK/OLGU SAYISI	***RVDT – RVKT / 1256***
STEROID	***DEKSAMETAZON***
GRUPLAR	0.35 mg/0.7 mg/ Sham
ORT VİZİT SAYISI	12 (aylık)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	6. Ayda GK/OCT ye göre 2.enj
SONUÇ	İlk enj sonrası 2.ayda %30, 2.enj sonrası 2.ayda %32 (görmede 15 harften daha fazla artış)

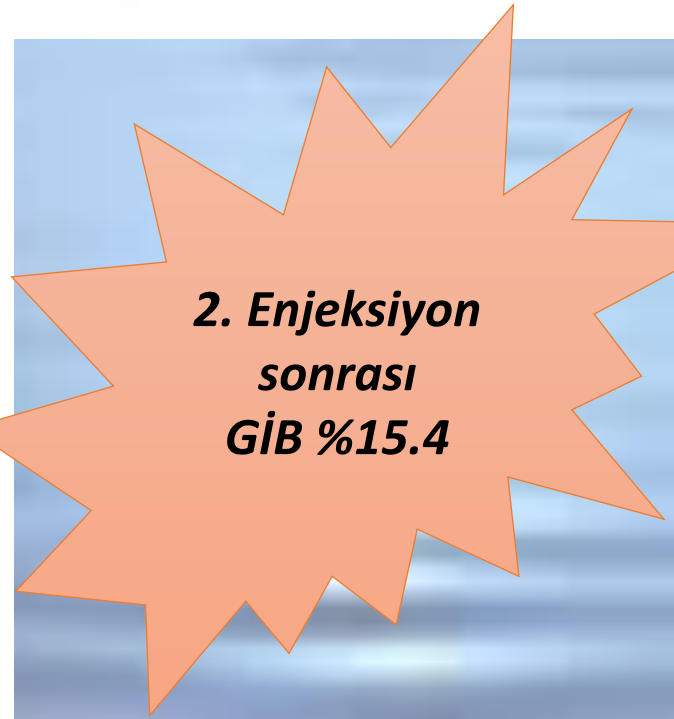
Haller, Julia A., et al. "Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion: twelve-month study results." *Ophthalmology* 118.12 (2011): 2453-2460.


A
Retreated (DEX implant 0.7 mg/0.7 mg; n = 341)
Delayed treatment (Sham/DEX implant 0.7 mg; n = 327)
Mean Change in BCVA From Baseline (Letters)
DEX implant or Sham
Masked Study
DEX implant
Open-label Extension
Study Day


B
Retreated (DEX implant 0.7 mg/0.7 mg; n = 227)
Delayed treatment (Sham/DEX implant 0.7 mg; n = 210)
Mean Change in BCVA From Baseline (Letters)
DEX implant or Sham
Masked Study
DEX implant
Open-label Extension
Study Day


2. Enjeksiyon sonrası Katarakt %29.8


C
Retreated (DEX implant 0.7 mg/0.7 mg; n = 114)
Delayed treatment (Sham/DEX implant 0.7 mg; n = 117)
Mean Change in BCVA From Baseline (Letters)
DEX implant or Sham
Masked Study
DEX implant
Open-label Extension
Study Day

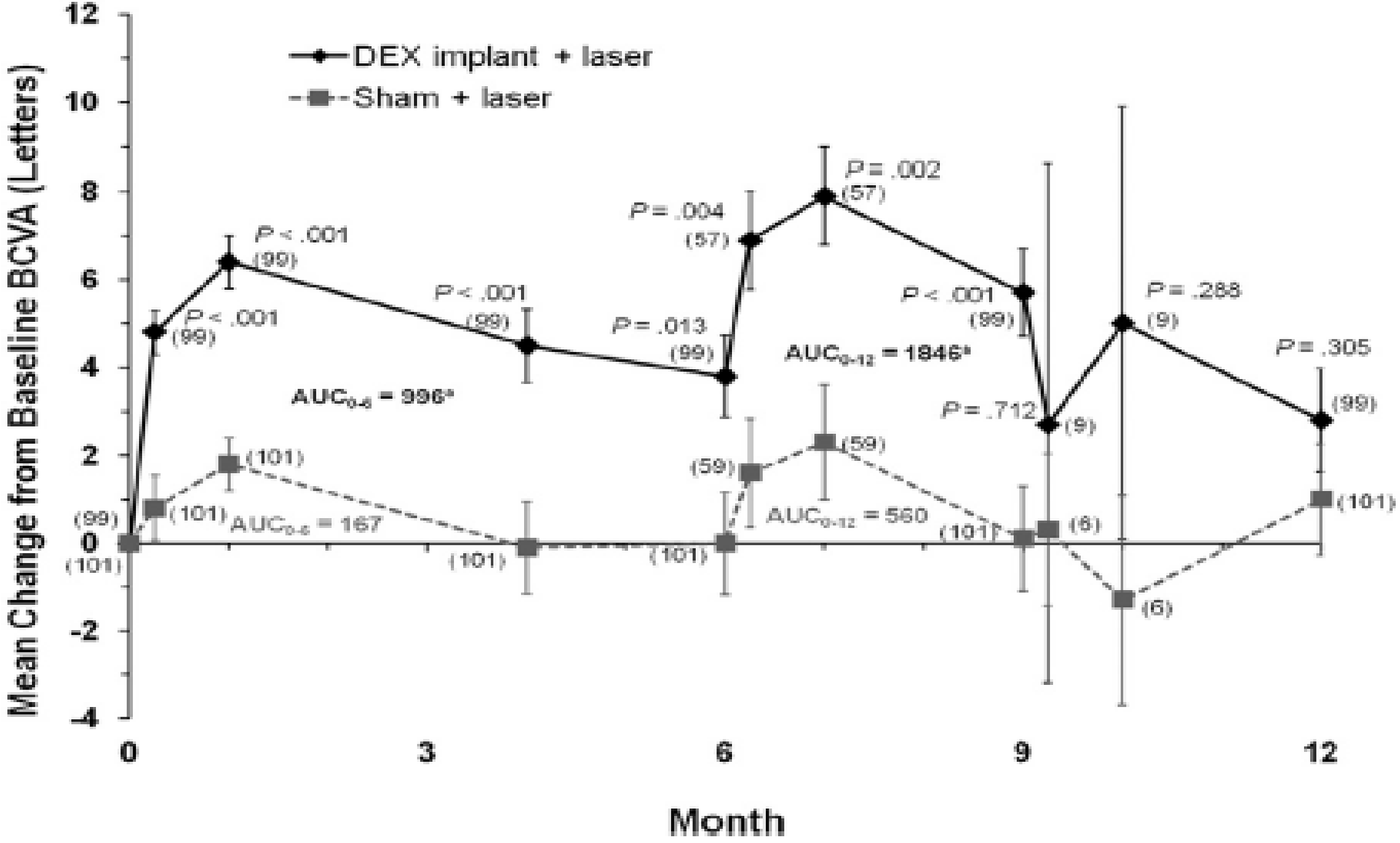

2. Enjeksiyon sonrası GİB %15.4

PLACID(2013)

PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	DMÖ/ 253
STEROID	DEKSAMETAZON İMPLANT
GRUPLAR	DEKSAMETAZON İMPLANT+ LAZER LAZER
ORT VİZİT SAYISI	5 (1,4,6,9,12. AY)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	İLK ENJ SONRASI 6 VE 9.AYLARDA PRN
SONUÇ	9. AY +7.9, +2.3 harf (anlamlı fark) 12. Ayda anlamlı fark ⊘

Callanan, David G., et al. "Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema." *Ophthalmology* 120.9 (2013): 1843-1851.

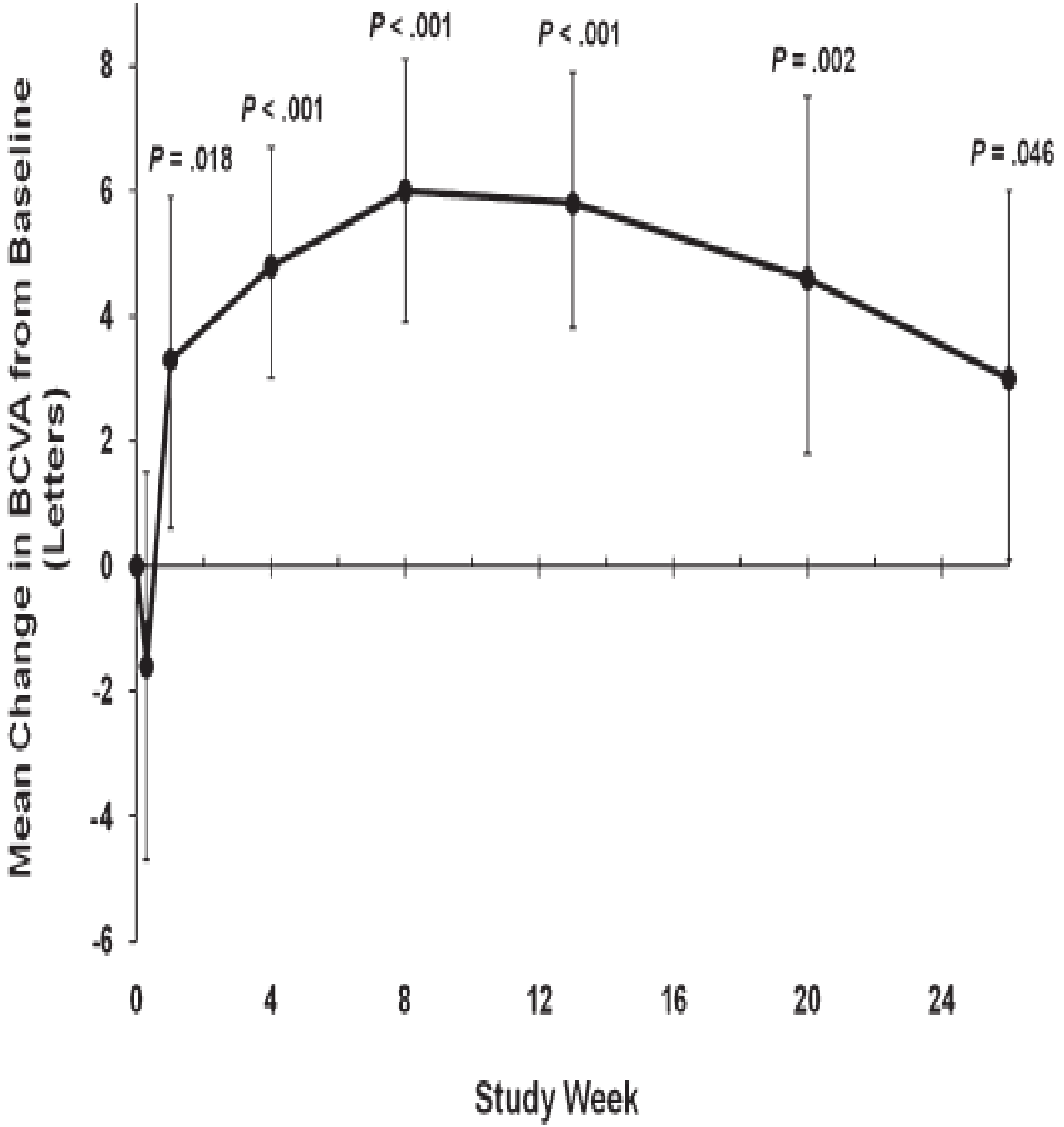

DEX implant + laser
Sham + laser
Mean Change from Baseline BCVA (Letters)
Month
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
0
3
6
9
12
P < .001
(99)
P < .001
(99)
P < .001
(99)
P = .013
(99)
P = .004
(57)
P = .002
(57)
P < .001
(99)
P = .712
(9)
P = .288
(9)
P = .305
(99)
AUC0-6 = 996*
AUC0-12 = 1846*
AUC0-6 = 167
AUC0-12 = 560
(101)
(101)
(101)
(101)
(101)
(59)
(59)
(101)
(6)
(6)
(101)

CHAMPLAIN(2011)

PRN

HASTALIK/OLGU SAYISI	***DMÖ / 55***
STEROID	***DEKSAMETAZON İMPLANT***
ORT VİZİT SAYISI	7 (2.Gün, 1,4,8,13,20,26. hafta)
ORT ENJEKSİYON SAYISI	1
SONUÇ	8.Hafta %30.4 26. Hafta %21 (GÖRMEDE 10 HARFTEN FAZLA ARTIŞ)

Boyer, David S., et al. "Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients." *Retina* 31.5 (2011): 915-923.



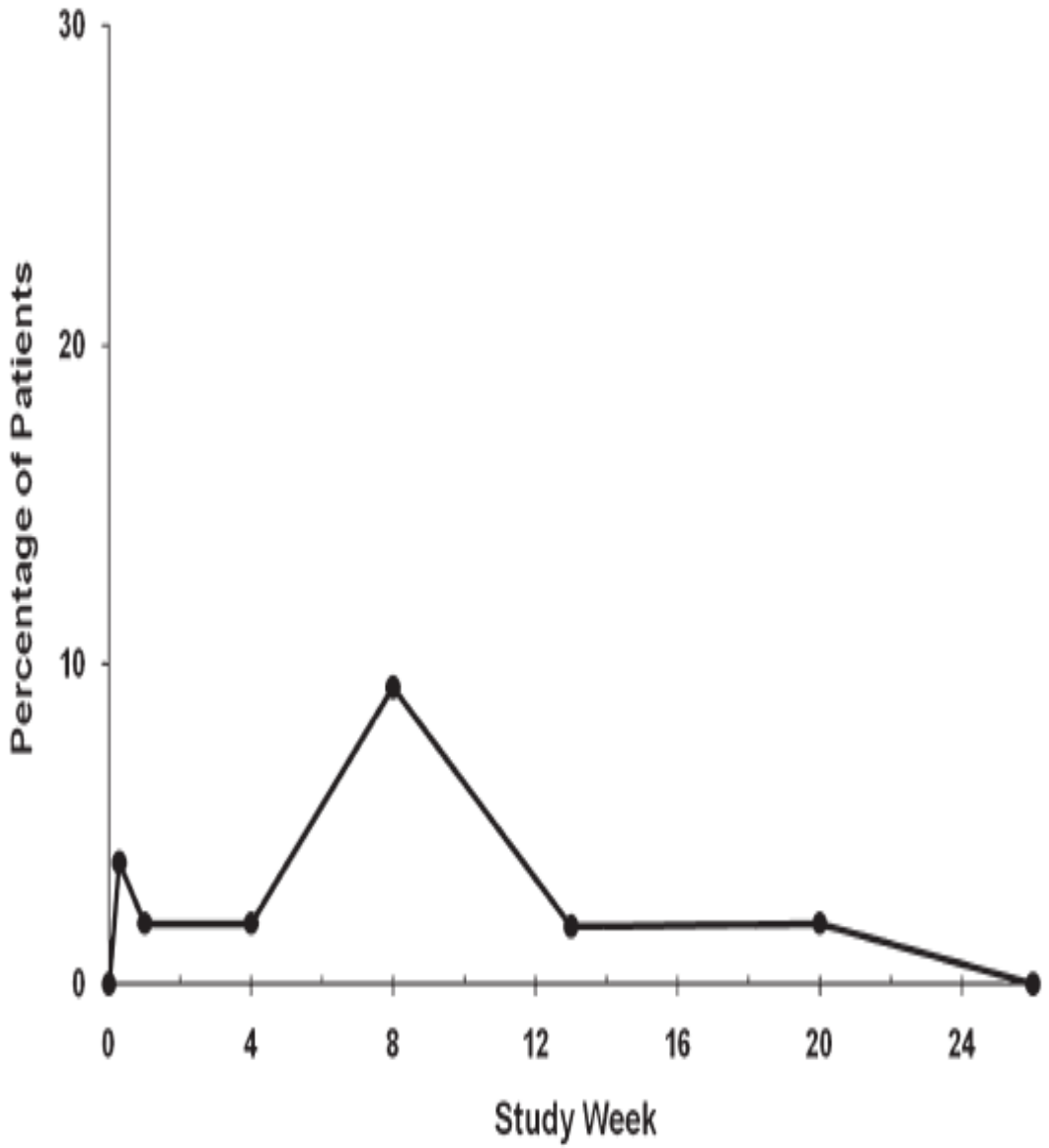
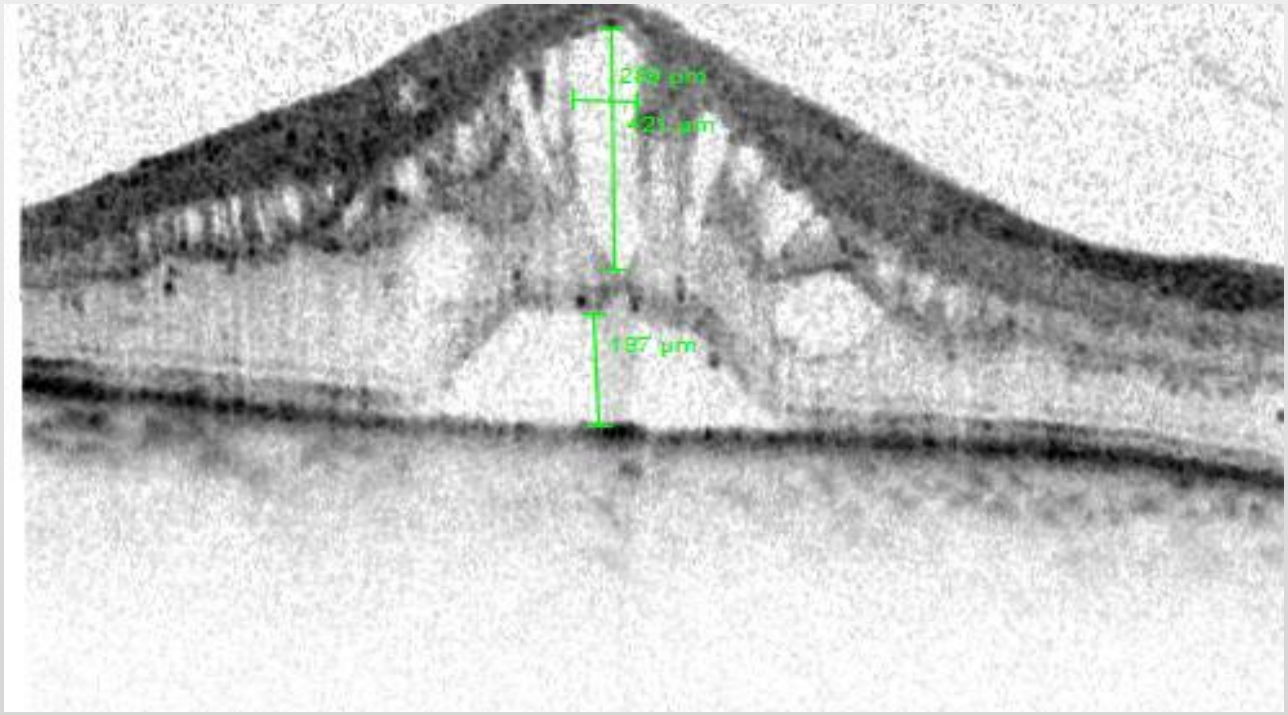


Fig. 4. Percentage of patients with intraocular pressure 25 mmHg or higher in the study eye.

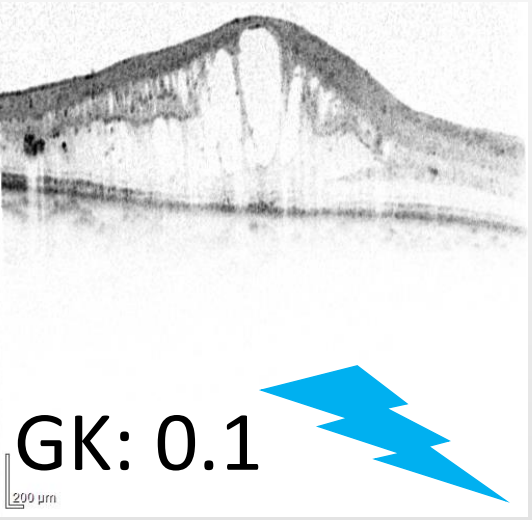
O.Ü. 62 ♂

DMÖ

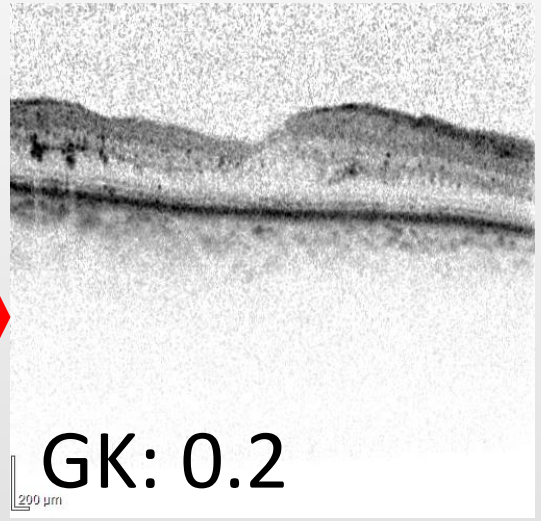
- *Eylül 2010 – Şubat 2015*
- *Vizit sayısı: 36*
- *İlk gelişte sağ: 0.7, sol: P+*
- *Uygulanan tedaviler;*
  - *4 doz IVBT,*
  - *3 doz IVT,*
  - *2 doz IV Ranibizumab,*
  - *2 seans fokal lazer*
  - ***Sağ PPV ILMP (25.05.2012)***
  - *Sağ FAKO (01.07.2013)*
  - *6 doz deksametazon implant (ilk doz 12.12.12)*



O.Ü. 62 ♂ DMÖ

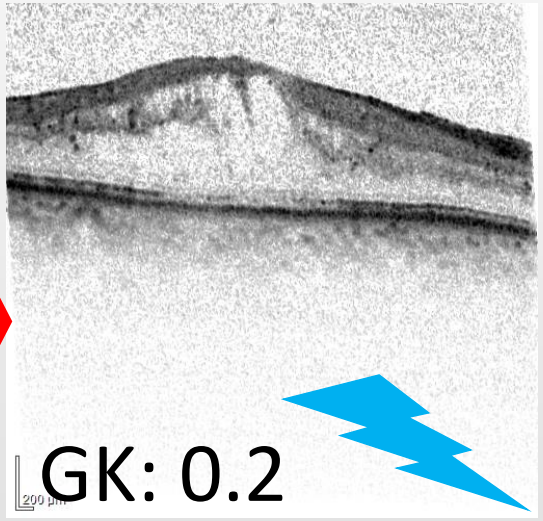


1 AY



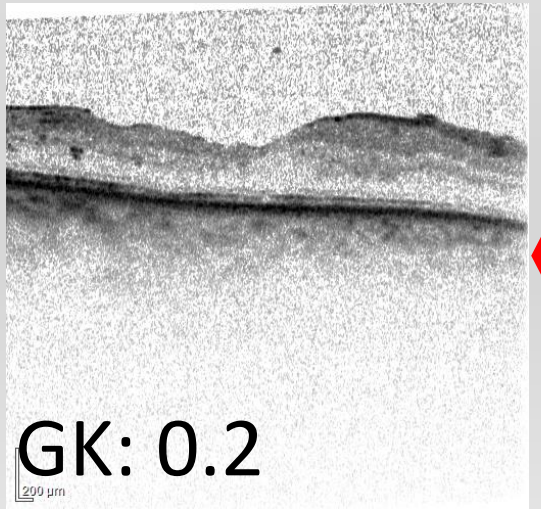
2 AY

1 AY

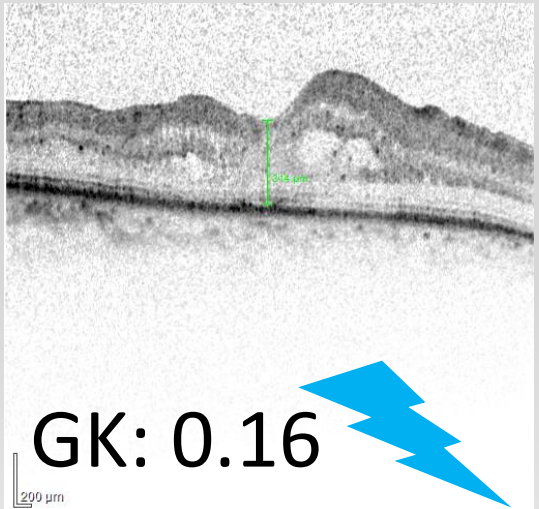


1 AY

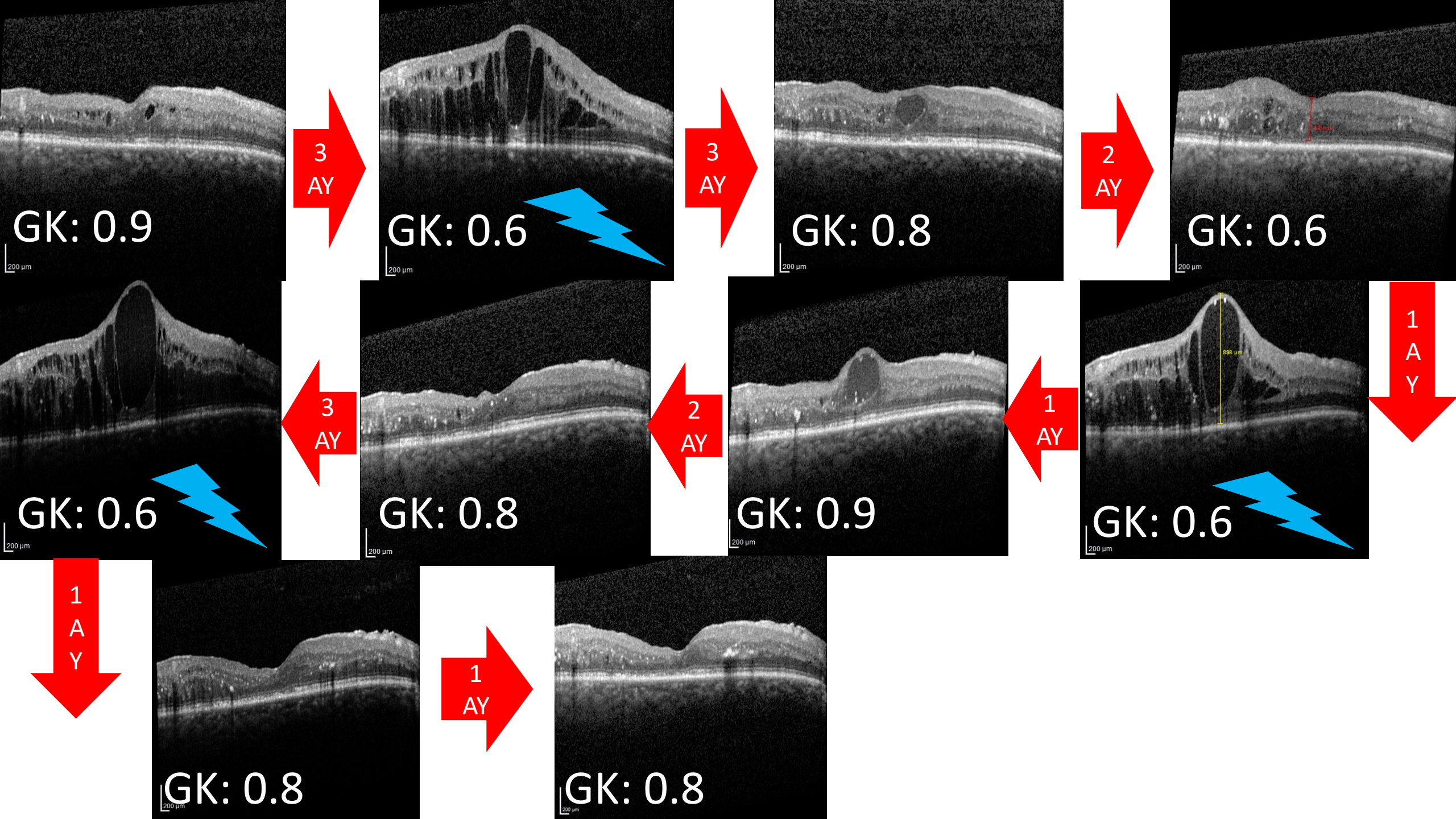
2 AY



1 AY

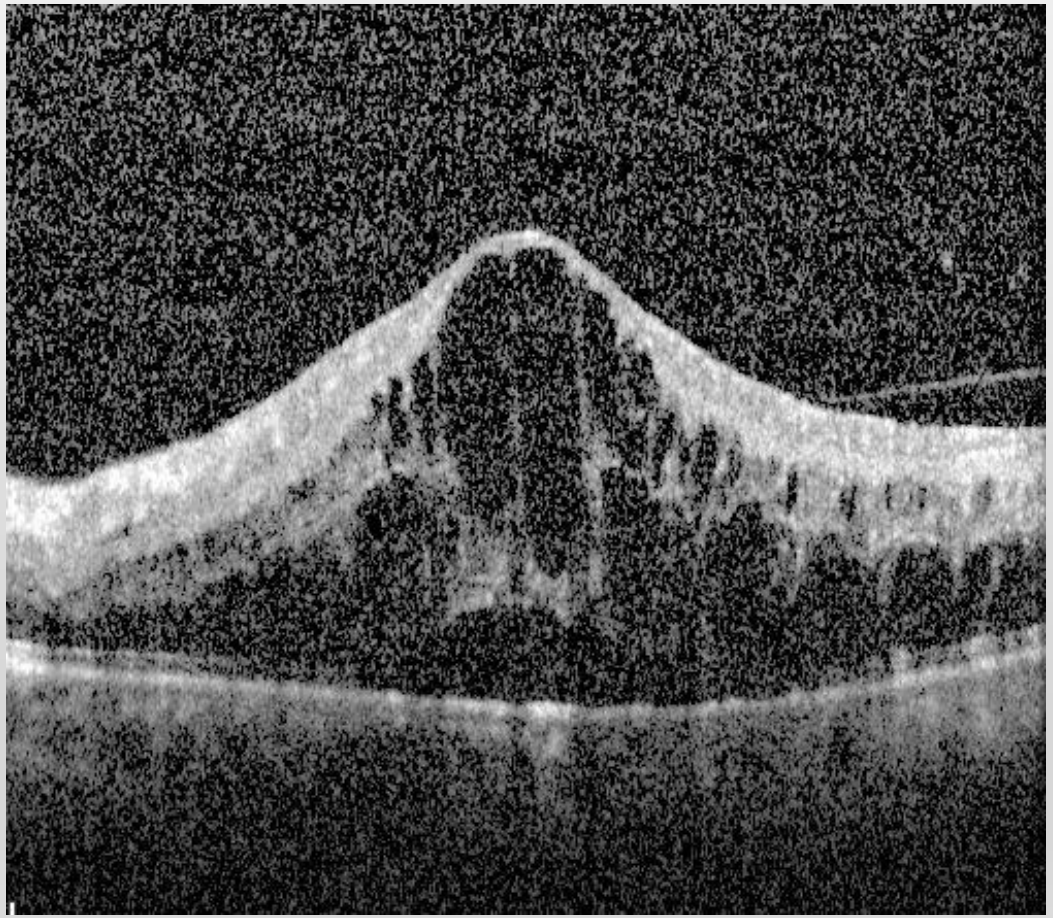


2 AY

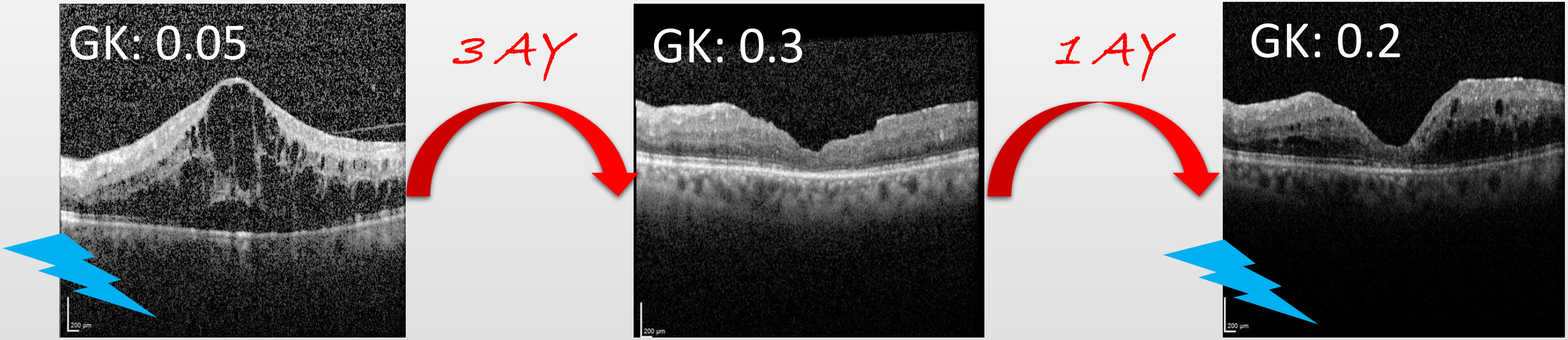

GK: 0.9
3 AY
GK: 0.6
3 AY
GK: 0.8
2 AY
GK: 0.6
1 AY
GK: 0.6
2 AY
GK: 0.9
1 AY
GK: 0.6
3 AY
GK: 0.8
1 AY
GK: 0.8
GK: 0.8

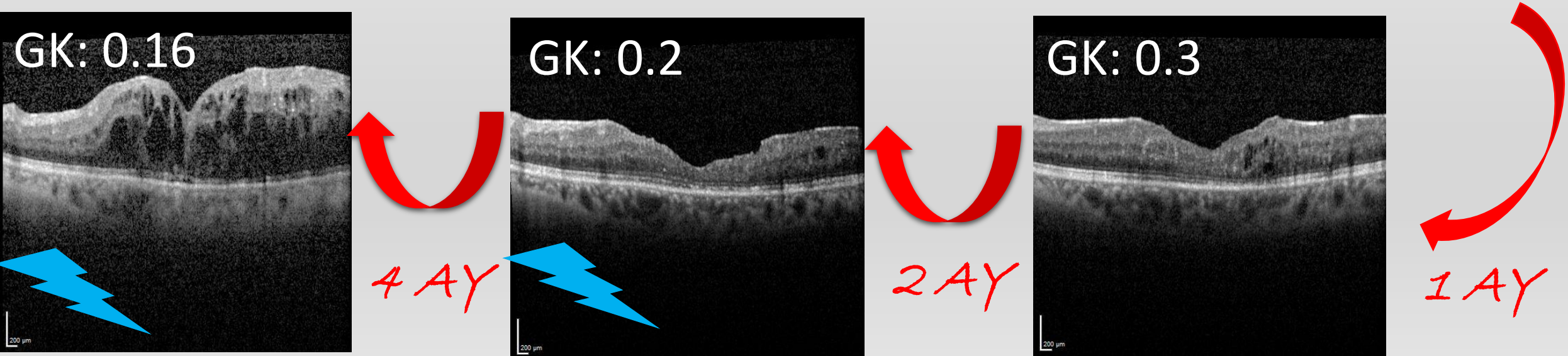
G.Y. 59 ♀
SRVT

- *DM+, HT+*
- *Kasım 2009 – Mart 2015*
- *Vizit sayısı: 43*
- *İlk gelişte sağ: TAM, sol: 0.6*
- *Daha önce*
  - *12 doz IVT,*
  - *11 doz IVBT,*
  - *1 doz IV Ranibizumab,*
  - *1 seans PRP (alt yarıya)*
  - ***Sol PPV MP EL (4.08.2012)***
  - *Sol FAKO (14.01.2012)*
  - *8 doz deksametazon implant (ilk doz 25.1.13)*

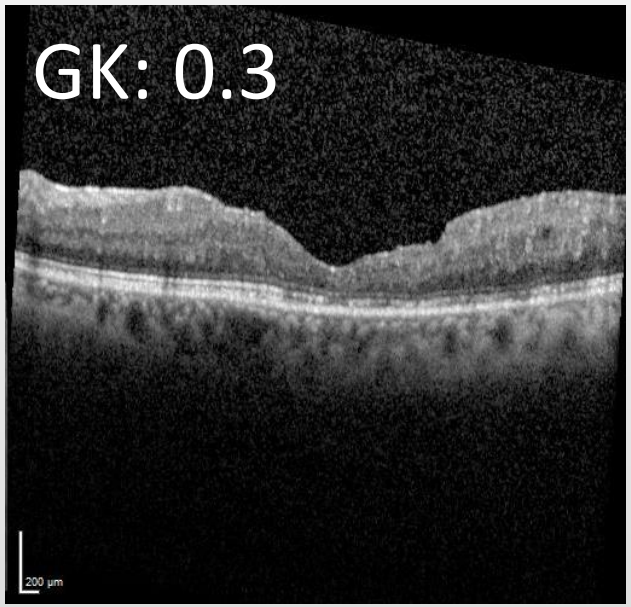


G.Y. 59 ♀ SRVT

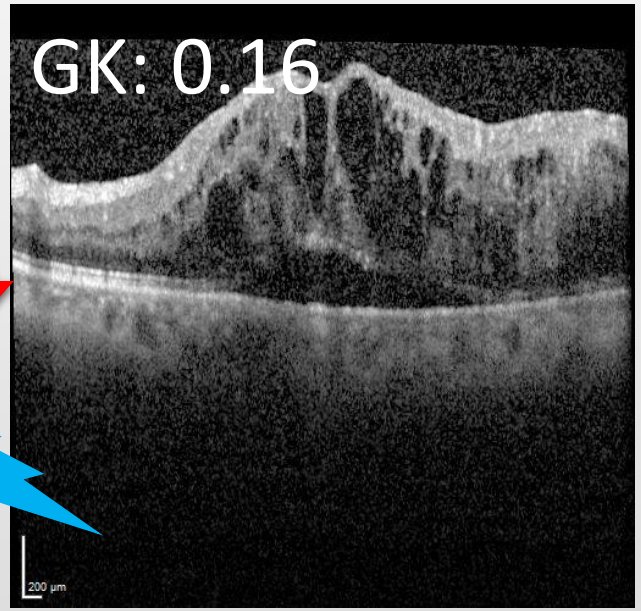




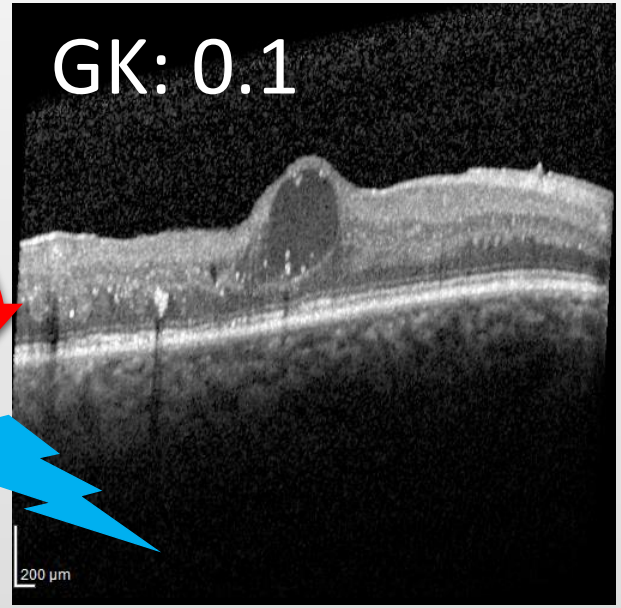
G.Y. 59 ♀ SRVT



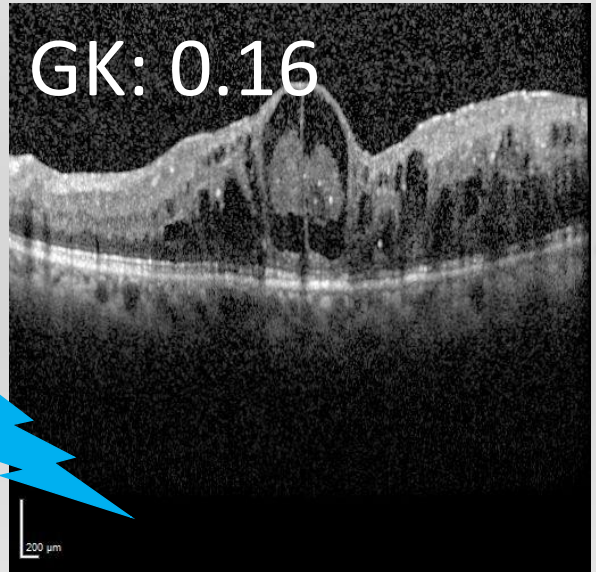
2 AY



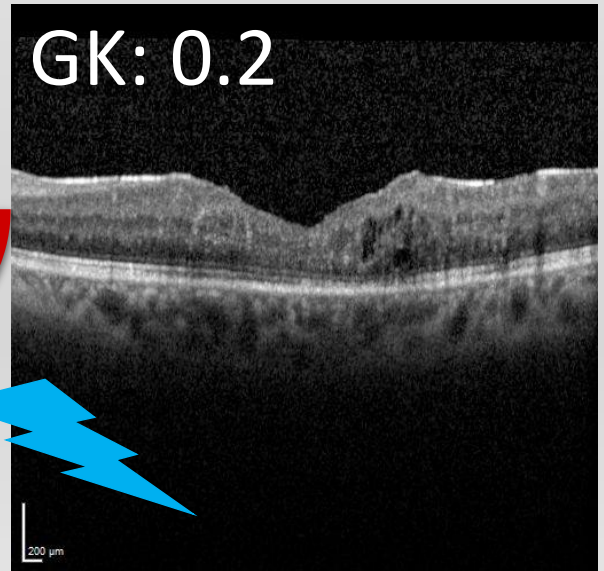
4 AY



3 AY



3 AY



PRN AVANTAJLARI

ENJEKSİYON SAYISINDA AZALMA

BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ

PRN DEZAVANTAJLARI

- ***Aylık vizit, klinik muayeneler ve OCT ler gerektirir.***
- ***Zamanla hastalığın çok sayıda tekrarlayan aktivitesi gelişebilir.***
- ***Hastaların tedavi alıp almayacağı veya ne zaman alacakları belirsizdir.***
- **Tekrarlayan aktivasyonlar potansiyel olarak nöral retinanın kümülatif, progresif disfonksiyonunu uyarır.**

TEDAVİ ET VE UZAT

(TREAT AND EXTEND)

TEDAVI ET VE UZAT *(TREAT AND EXTEND)*

- *İntravitreal enjeksiyon sayılarını,*
- *Kontrol sayılarını,*
- *Yardımcı testleri,*

İlk kez BAILEY FREUND tarafından ortaya konmuş (şubat 2006) ve ilk kez SPAIDE tarafından literatürde sunulmuştur.

Daha sonra diğerleri tarafından revize edilmiştir.(Gupta ve ark.2010; Oubraham ve ark., 2011).

Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. Ophthalmology 2010;117(11):2134-40.

Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. Retina 2011;31(1):26-30.

Tedavi et ve uzat, OCT ile destekli olarak aktivasyon bulguları gerileyene kadar aylık enjeksiyonlar ile başlar.

Tekrarlayan aktivasyon bulguları olmadığı sürece tedavi aralıkları, 1 ila 2 hafta arasında uzatılır.

Aktivasyon saptandığında, tedavi aralığı önceki aralığa indirilir.

Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. Ophthalmology 2010;117(11):2134-40.

Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. Retina 2011;31(1):26-30.

Tedavi, hasta her geldiğinde uygulanır fakat kontrol aralıkları hastanın tedaviye verdiği cevaba göre ayarlanır.

Geleneksel PRN rejimlerinde olduğu gibi, en az sayıda enjeksiyon ile aktivasyonsuz bir makula durumunu sürdürmek amaçlanır.

Bu yaklaşım aynı zamanda kontrole gelme sıklığında ve yardımcı tanı testlerinde de önemli azalma sağlar.

Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. Ophthalmology 2010;117(11):2134-40.

Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. Retina 2011;31(1):26-30.

Bazal

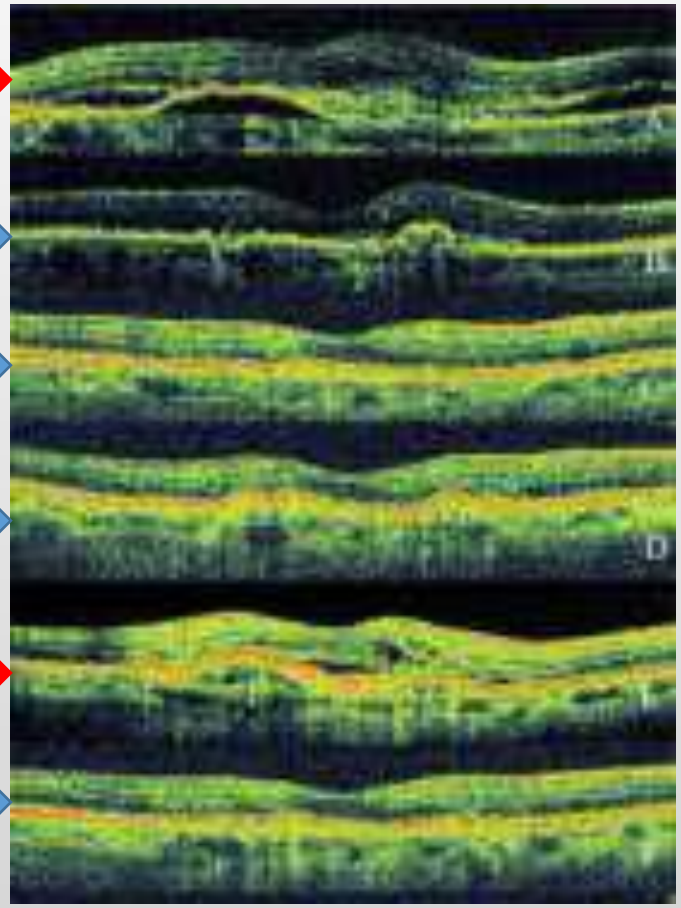
3 aylık enjeksiyon sonrası

Takip aralığı 6 haftaya uzatılmış

Takip aralığı 8 haftaya uzatılmış

Takip aralığı 10 haftaya uzatılmış

Takip aralığı 8 haftaya indirilmiş



Tedavi(+)

Tedavi(+)

Tedavi(+)

Tedavi(+)

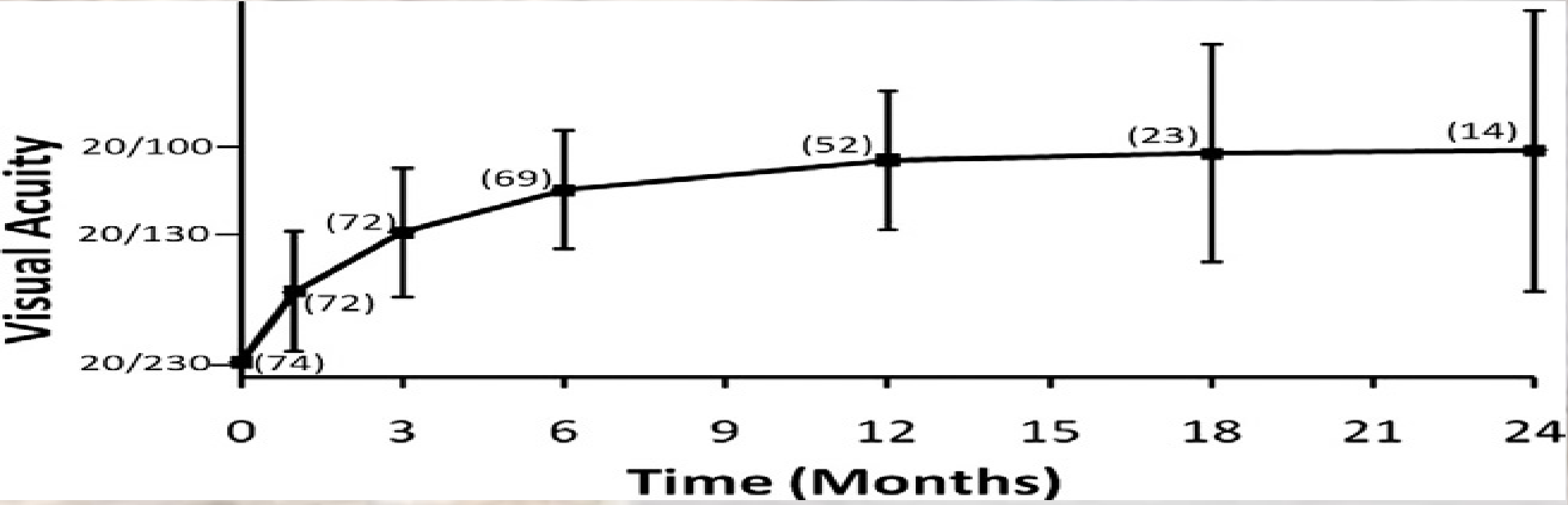
Tedavi(+)

TEDAVI ET VE UZAT

Shienbaum ve ark (2012)

- ***Bevacizumab***
- ***NYBMD***
- ***Tedavi et ve uzat protokolü***
- ***73 hasta 74 göz***
- ***Ort 1.41 yıl***

Shienbaum, Gary, et al. "Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: clinical and economic impact."*American journal of ophthalmology* 153.3 (2012): 468-473.



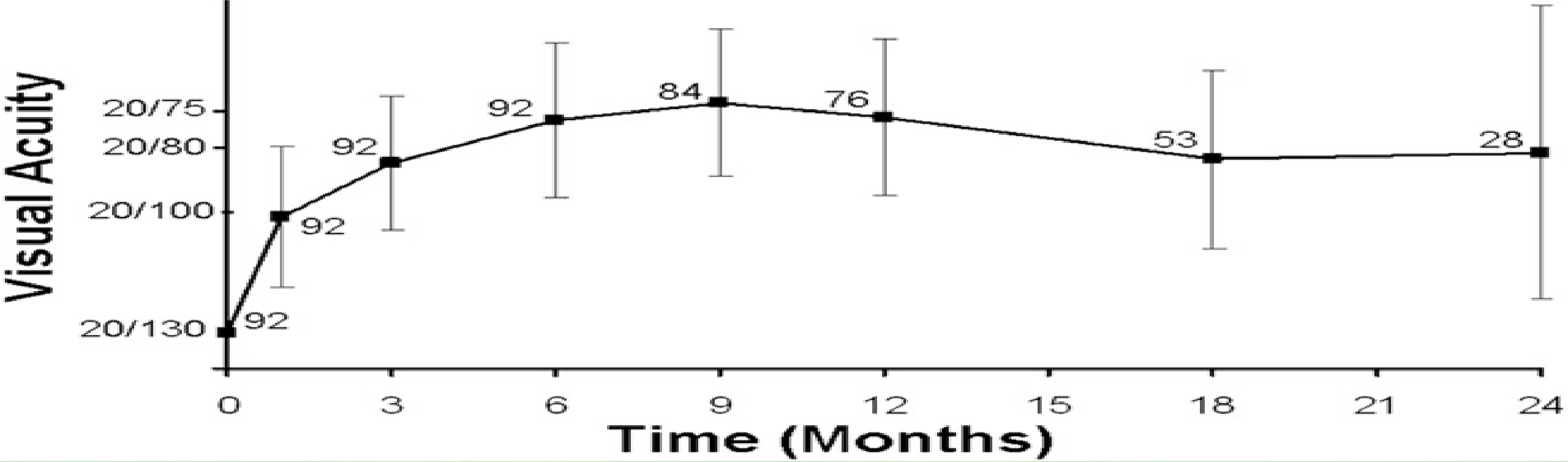
- *İlk yılda ort enj sayısı 7.94 / ikinci yılda 5.6*
- *GK 20/230 dan 20/109 a çıkmıştır ve 24 ayda 20/106 (p<0.001)*
- *İlk yılda medikal masraf 3.493 dolar (kişi başı yıllık)*
- *MARINA-ANCHOR da 28.314 dolar (kişi başı yıllık)*
- *PrONTO da 15.880 dolar (kişi başı yıllık)*

TEDAVI ET VE UZAT

Gupta ve ark (2010)

- ***Ranibizumab***
- ***NYBMD***
- ***Tedavi et ve uzat protokolü***
- ***92 hasta 92 göz***
- ***Ort 1.52 yıl***

Gupta, Omesh P., et al. "A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: clinical and economic impact."*Ophthalmology* 117.11 (2010): 2134-2140.



- *Bazal GK 20/135; 12. Ayda 20/77; 24.ayda 20/83 . (p<0.001)*
- *Enjeksiyon sayısı ilk yıl ort 8.4, ikinci yıl ort 7.5*
- *1.yılda ort masraf 16.114 dolar (kişi başı yıllık)*
- *MARINA/ANCHOR da 28.314 dolar (kişi başı yıllık)*
- *PrONTO da 15.880 dolar (kişi başı yıllık)*

TEDAVI ET VE UZAT

Oubraham ve ark (2011)

- ***Ranibizumab***
- ***NYBMD***
- ***Tedavi et ve uzat protokolü/PRN***
- ***1 yıl***

	PRN Group	IaE Group	Difference
VA gain	+2.3 ± 17.4	+10.8 ± 8.8	$P = 0.03$
Mean number of injections	5.2 ± 1.9	7.8 ± 1.3	$P < 0.001$
Mean number of visits	8.8 ± 1.5	8.5 ± 1.1	$P = 0.20$

*The significance level was set at $P < 0.05$.
VA, visual acuity.

Oubraham, Hassiba, et al. "Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration." *Retina* 31.1 (2011): 26-30.

TEDAVI ET VE UZAT

LUCAS (2015)

- ***Ranibizumab / Bevacizumab***
- ***NYBMD***
- ***440 hasta***
- ***1 yıllık takip***
- ***Enjeksiyon sayısı 8.0 / 8.9 (p=0.020)***
- ***GK artışı 8.2 / 7.9 harf (p=0.845)***

Berg, Karina, et al. "Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol." *Ophthalmology* 122.1 (2015): 146-152.

RETAIN

TEDAVI ET VE UZAT

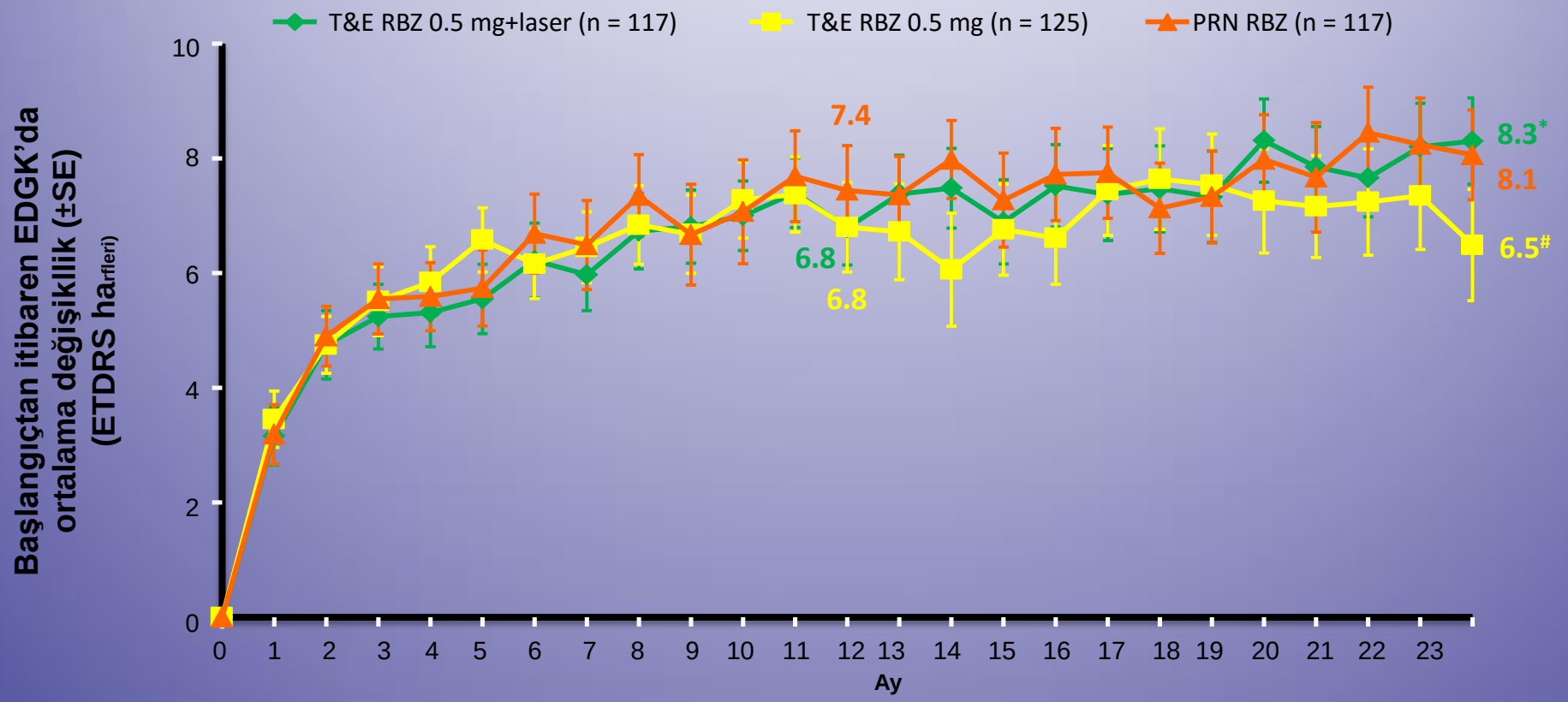
- ✓ ***DMÖ, 372 hasta***
- ✓ ***PRN / Tedavi Et ve Uzat***
- ✓ ***Ranibizumab 0.5 mg***
- ✓ ***2 yıllık sonuçlar***

- ➢ *1:1:1 olarak randomize 3 grup*
- ➢ *Ranibizumab (T&E) +lazer / Ranibizumab (T&E) / Ranibizumab PRN*
- ➢ *Enjeksiyon sayıları (24 aylık) : 12.4 / 12.4 / 10.7*
- ➢ *Vizit sayıları: (24 aylık) : 12.8 / 12.5 / 20.5*

Christian Pruente, Ophthalmology, Vista Klinik, Hauptstrasse 55, 4102, Binningen, Switzerland.

Başlangıçtan 24. aya kadar EDGK'da görülen ortalama değişikliğin üç tedavi grubunda benzer olduğu görülmüştür

12 ve 24. aylarda tedavi gruplarında anlamlı fark gözlenmemiştir



* PRN'ye karşı p=0.9327; # PRN'ye karşı p=0.1599; skor olarak gözlemlenen değerlerle birlikte CMH testi (diziye ait ortalama skor istatistiği); Tam analiz seti (MV/LOCF), ortalama değer interpolasyonu/ileriye taşınan en son gözlem

TEDAVİ ET VE UZAT AVANTAJLARI

Daha az enjeksiyon ile aylık tedavi rejimi ile benzer etkiler gösterilmiştir.

Görmeyi tehdit eden yeni aktivasyonların azaltılması sağlanmıştır.

Hastalar, kontrollerini daha az atlarlar; çünkü enjeksiyon zamanları bellidir.

TEDAVİ ET VE UZAT AVANTAJLARI

Aylık enjeksiyonlara göre neovaskuler lezyonların üzerindeki coğrafik atrofiyi daha nadir artırması da uzun dönem faydaları arasındadır.

Lezyonun kuru kaldığı güvenli süre bulunarak kişiye özel bir nüks zamanı profili çıkarılarak buna göre tedavinin sürdürülmesi sağlanır.

TEDAVİ ET VE UZAT DEZAVANTAJLARI

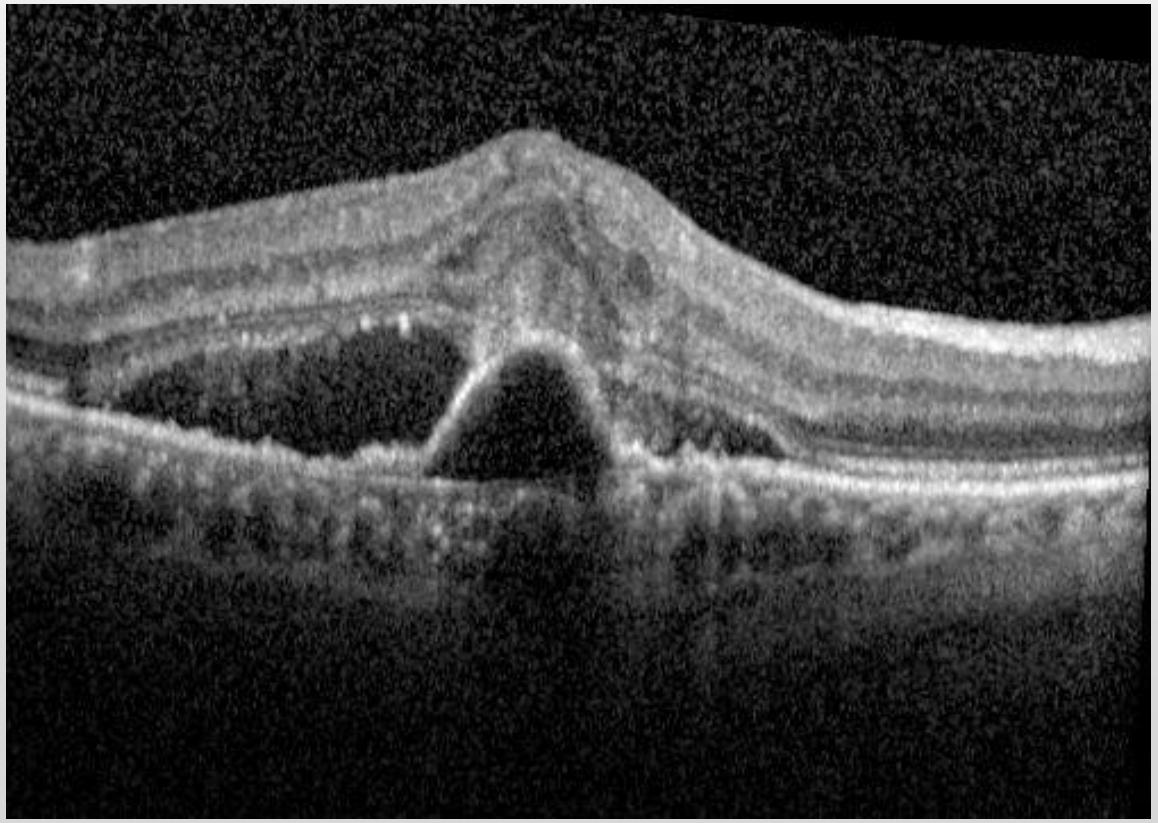
- *Tedavinin, her vizitte aktivasyon bulgusu olup olmadığına bakılmaksızın uygulandığı için aktivasyon yokken uygulanması (nüks sayısı az olgularda fazla tedavi)*
- *Uzamış tedavi aralıklarında kontrol vizitlerinin olmayışı*

H.D. 70 ♂

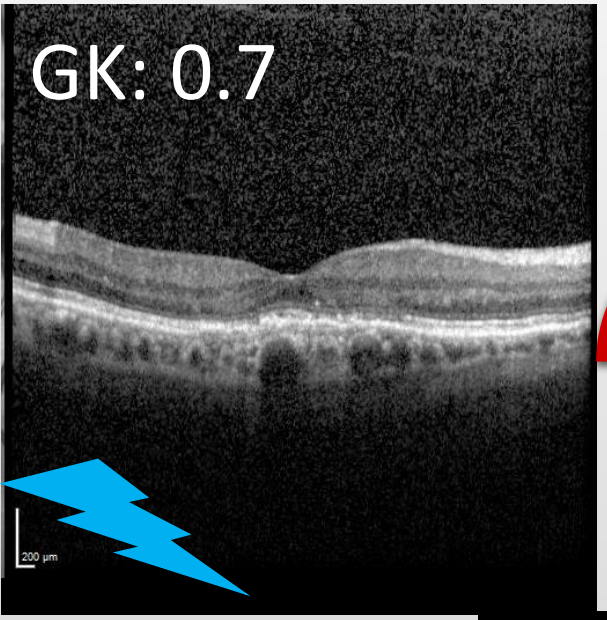
YBMD

Ekim 2013 – Şubat 2015

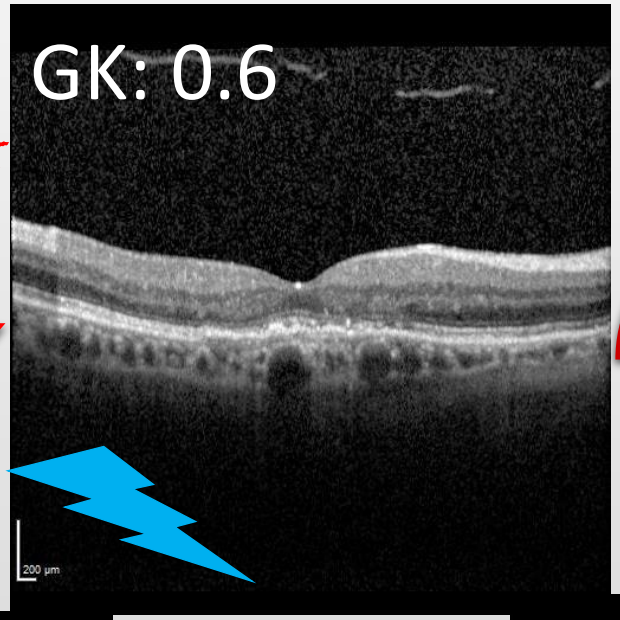
- *Vizit sayısı: 10*
- *İlk gelişte GK sağ: 0.2 sol: 0.2*
- *Aktivasyon bulgusu kalmayıncaya kadar 4 doz iv ranibizumab uygulanmıştır.*



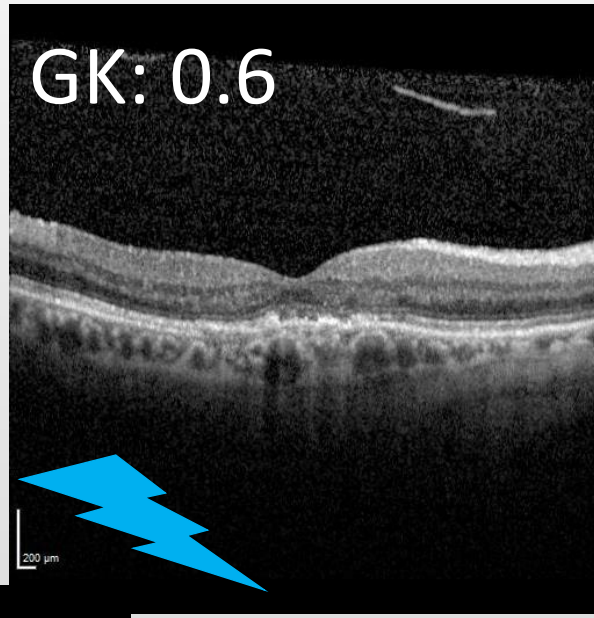
H.D. 70 ♂ YBMD

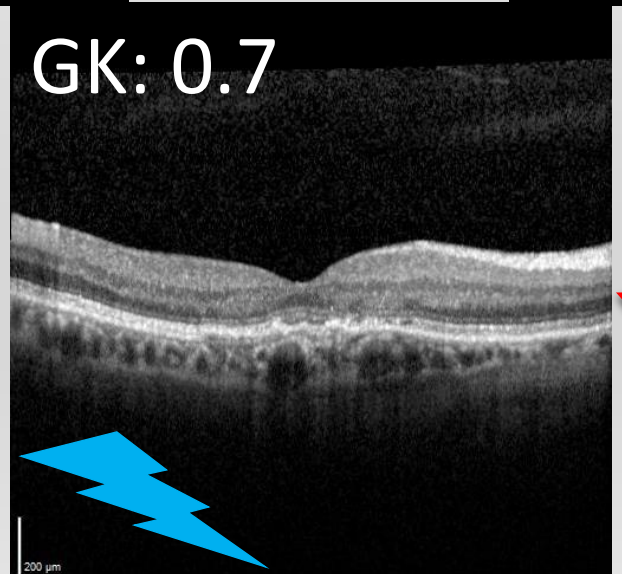


6 HAFTA

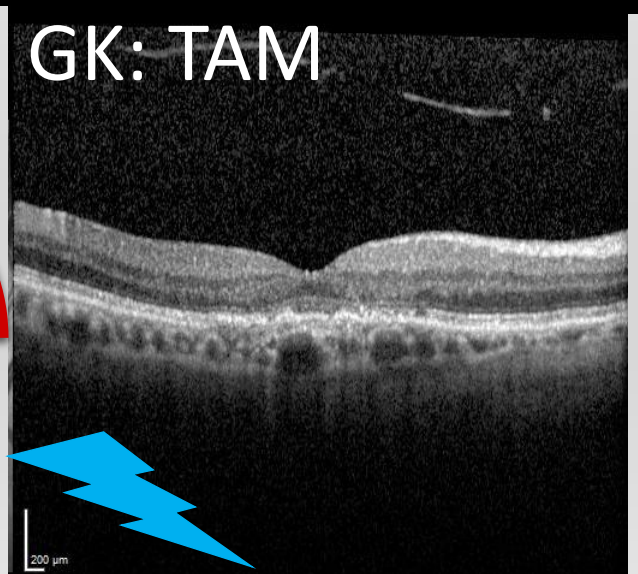


8 HAFTA





12 HAFTA

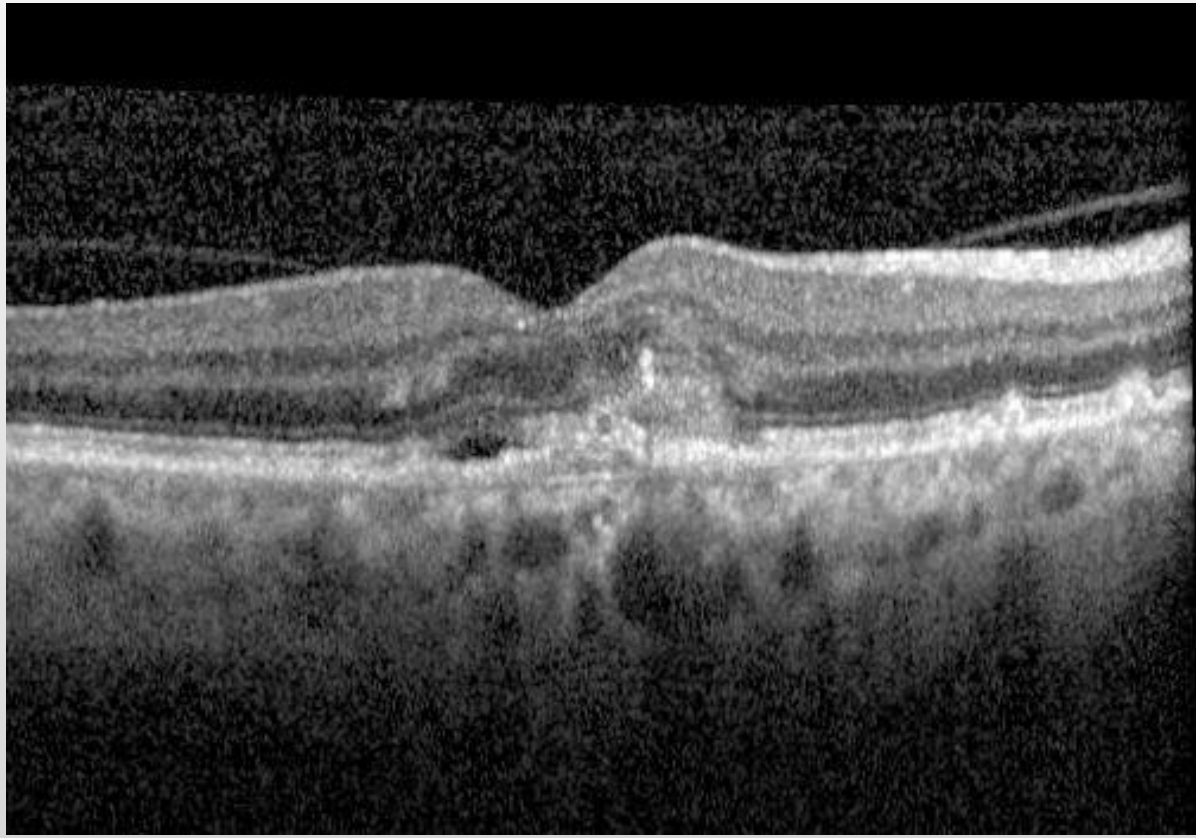


10 HAFTA

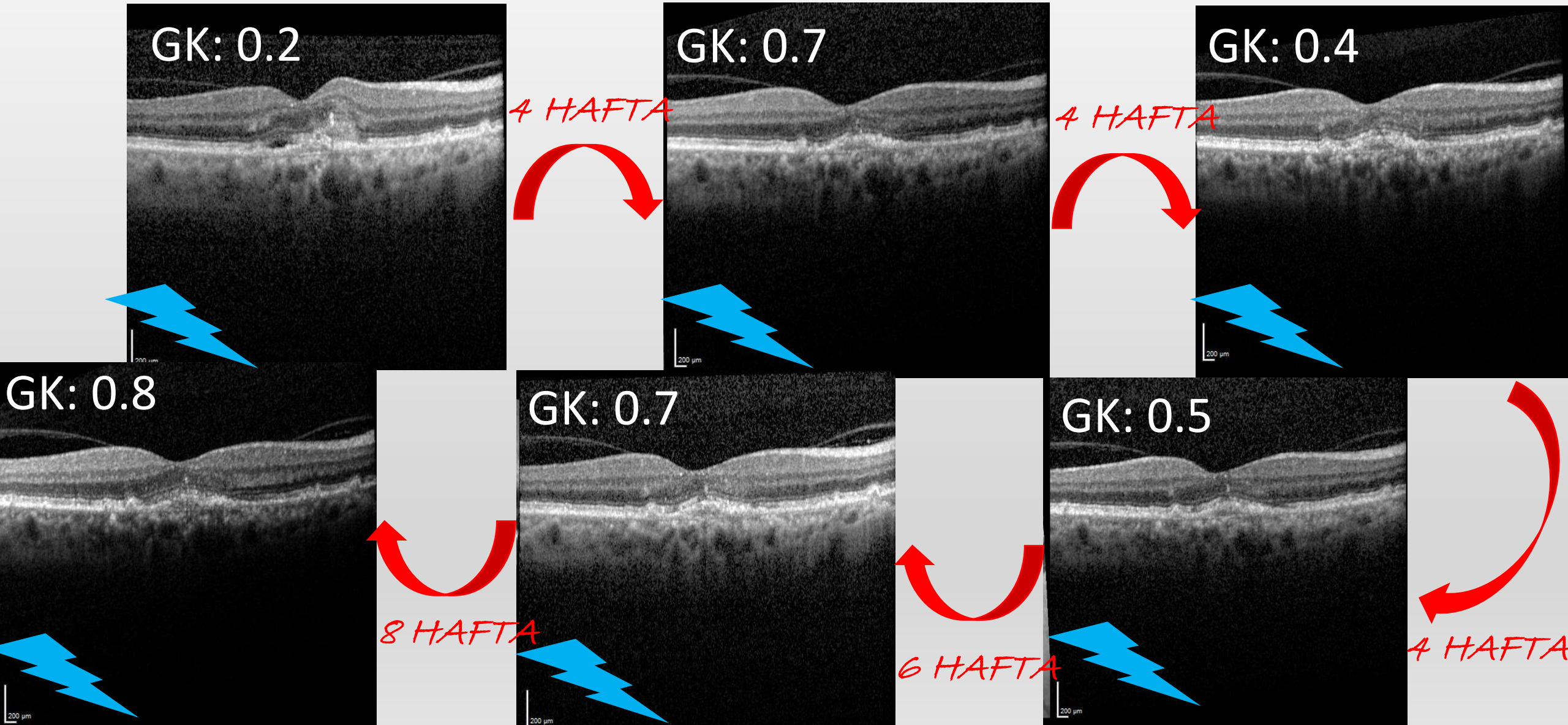
K.K. 66 ♀
YBMD

Haziran 2014 – Ocak 2015

- *Vizit sayısı: 6*
- *İlk gelişte GK sağ: 0.2 sol: 0.4*
- *Aktivasyon bulgusu kalmayıncaya kadar 3 doz iv ranibizumab uygulanmıştır.*



K.K. 66 ♀ YBMD


GK: 0.2
4 HAFTA
GK: 0.7
4 HAFTA
GK: 0.4
GK: 0.8
8 HAFTA
GK: 0.7
6 HAFTA
GK: 0.5
4 HAFTA

BEKLE VE UZAT

(GÖZLE VE UZAT)

BEKLE VE UZAT (GÖZLE VE UZAT)

- *3 doz yükleme enjeksiyonu yapıldıktan sonra hastalık aktivasyonu bitene kadar enjeksiyonlara ve aylık takiplere devam edilir.*

- *Lezyonda aktivite bulgusu olmadığı sürece kontrol aralıkları 8 haftaya dek uzatılır.*

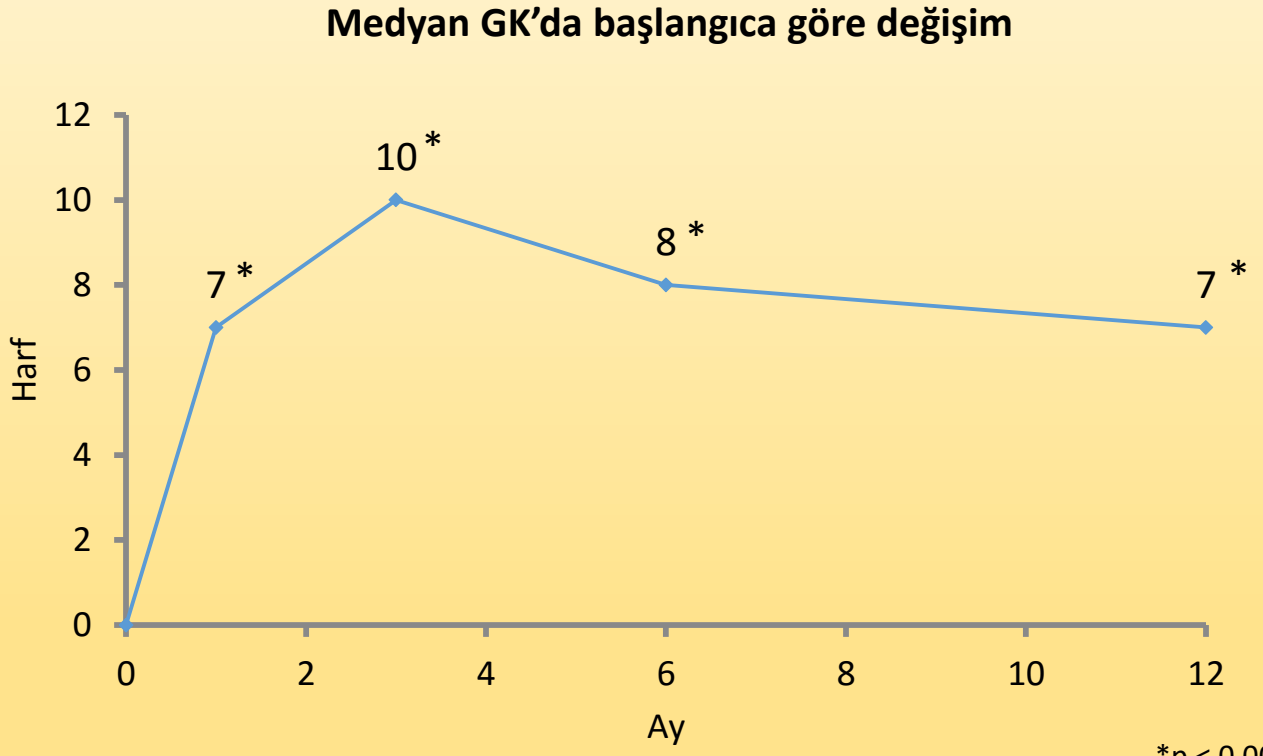
- *Aktivasyon durumunda aylık enjeksiyonlara geri dönülür.*

Arias L et al. Retina 2011;31:1261–7

İlk 3 ay
aylık enjeksiyon
Hastalık aktifse
Enjeksiyon yap
1 ay sonra
kontrole çağır
Hastalık aktif değilse
Enjeksiyon yapma
6 hafta sonra
kontrole çağır
Hastalık aktif
değilse
Enjeksiyon yapma
8 hafta sonra
kontrole çağır
Aktivasyon
durumunda aylık
takiplere dön

Arias ve ark(2011)

- YBMD
- Ranibizumab
- 88 hasta 90 göz
- 1 yıl
- Ortalama 4.4 enj,
- Vizit sayısı 8.0
- 12. ayda GK'de ortalama kazanım 7 harf olmuştur.



Arias L, Roman I, Masuet-Aumatell C, et al. One-year results of a flexible regimen with ranibizumab therapy in macular degeneration: relationship with the number of injections. Retina 2011;31(7):1261-7.

Acta Ophthalmologica

Acta Ophthalmologica 2014

SALUTE(2014)

A randomized trial to compare the safety and efficacy of two ranibizumab dosing regimens in a Turkish cohort of patients with choroidal neovascularization secondary to AMD

- ***PRN/Bekle ve uzat***
- ***Ranibizumab***
- ***104 hasta***
- ***1 yıllık takip***
- ***Ort vizit sayısı: 15/12***
- ***Ort enjeksiyon sayısı: 6/5***

BEKLE VE UZAT

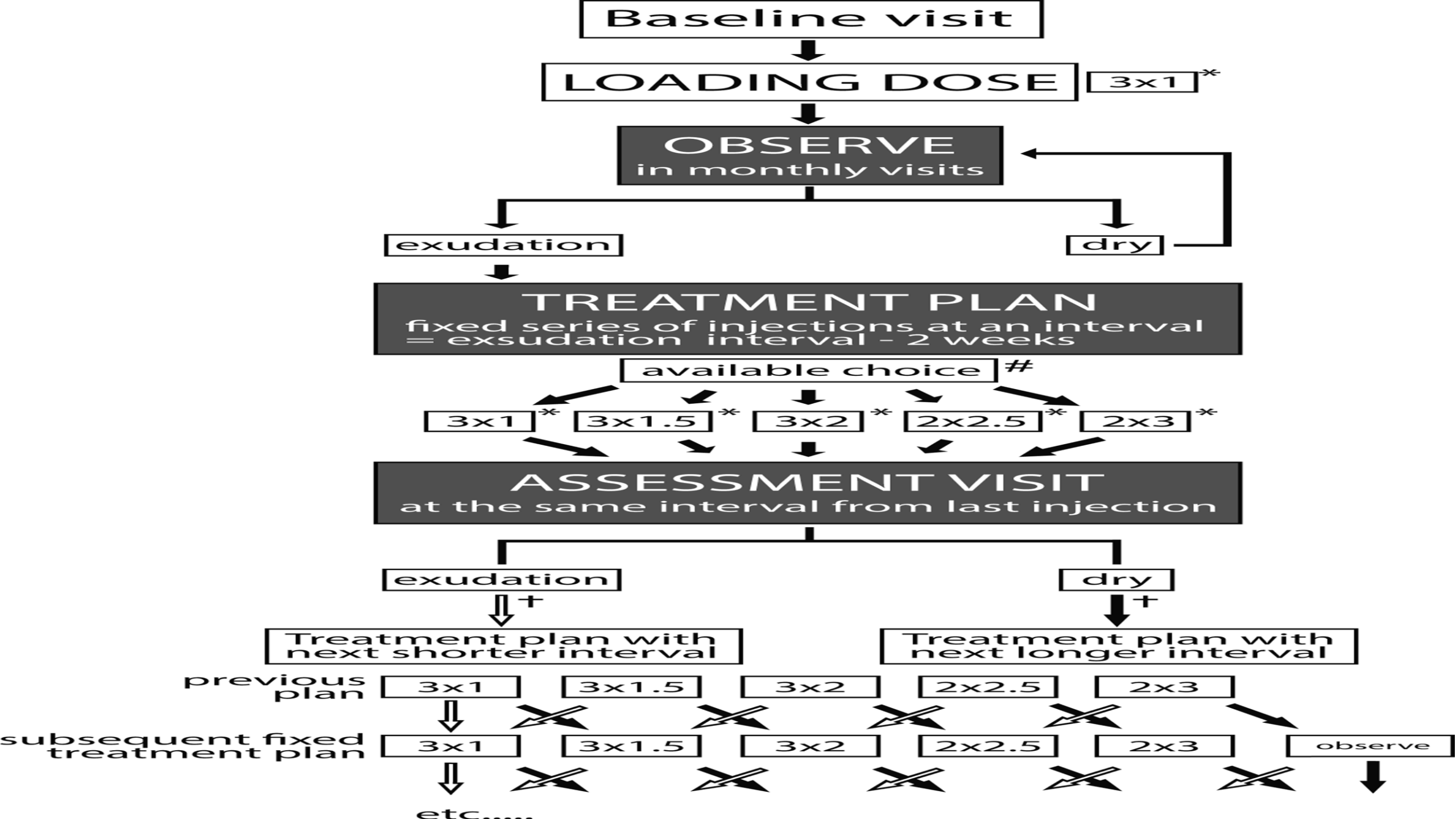
Eldem, Bora M., et al. "A randomized trial to compare the safety and efficacy of two ranibizumab dosing regimens in a Turkish cohort of patients with choroidal neovascularization secondary to AMD." *Acta ophthalmologica* (2014).

GÖZLE VE PLANLA
(OBSERVE AND PLAN)

GÖZLE VE PLANLA (OBSERVE AND PLAN)
Bireysel Planlanmış Tedavi Rejimi

- *Kişinin ihtiyacı olan tedavi planını belirlemek ve iyi fonksiyonel sonuçların sürdürülürken klinik yükün azaltılması amaçlanır.*

- *Bireyin tekrar tedavi ihtiyacı 3 lü yükleme sonrasında gözlem fazında belirlenir, daha sonra tedavide bireye özgü sabit aralıklarla tedavi planı uygulanır.*

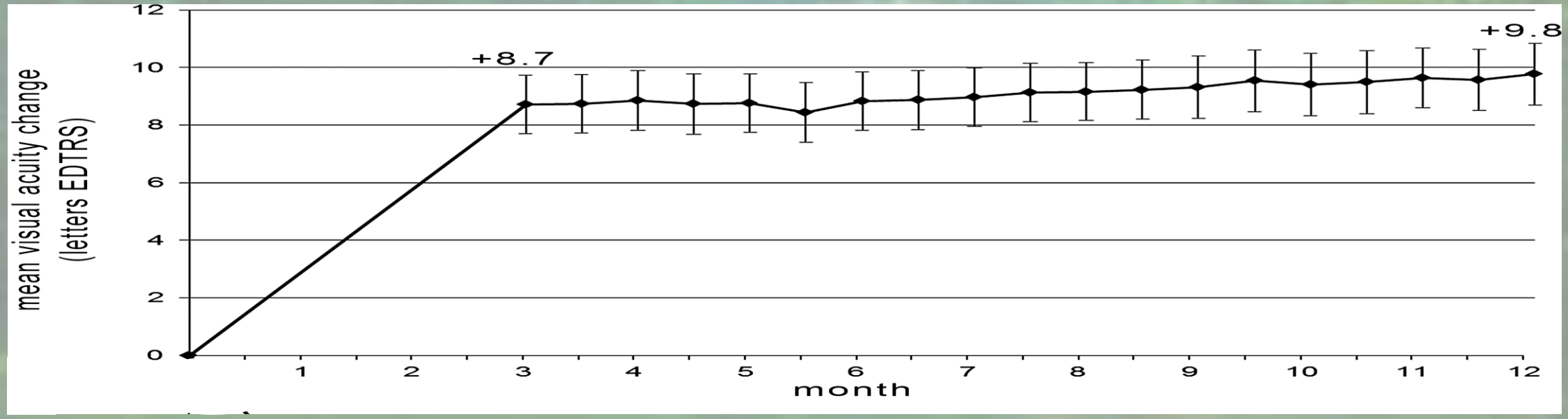

Baseline visit
LOADING DOSE
3x1*
OBSERVE
in monthly visits
exudation
dry
TREATMENT PLAN
fixed series of injections at an interval
= exsudation interval - 2 weeks
available choice #
3x1*
3x1.5*
3x2*
2x2.5*
2x3*
ASSESSMENT VISIT
at the same interval from last injection
exudation
dry
+
+
Treatment plan with next shorter interval
Treatment plan with next longer interval
previous plan
3x1
3x1.5
3x2
2x2.5
2x3
subsequent fixed treatment plan
3x1
3x1.5
3x2
2x2.5
2x3
observe
etc....

GÖZLE VE PLANLA

Mantel ve ark(2014)

- 104 Hasta
- YBMD
- 1 yıllık takip

- Ort enjeksiyon sayısı 7.8
- Ort vizit sayısı 6.9



Mantel, Irmela, et al. "Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen." *British Journal of Ophthalmology* (2014): bjophthalmol-2013.

GÖZLE VE PLANLA AVANTAJLARI

Daha az enjeksiyon ve daha az takip ile aylık uygulamaya yakın görme sonucu elde edilebilir.

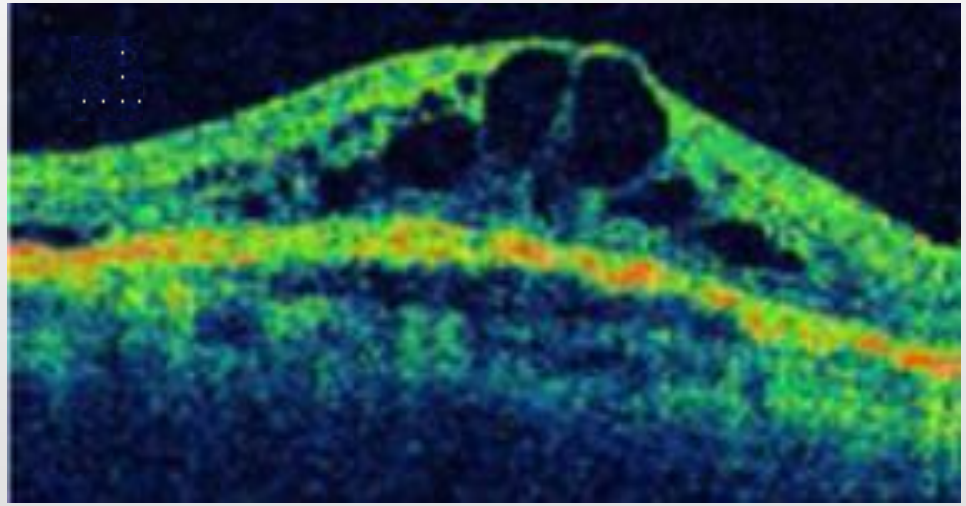
Profilaktik enjeksiyonlar ile aktivasyondan kaçınılmaktadır.

GÖZLE VE PLANLA DEZANTAJLARI

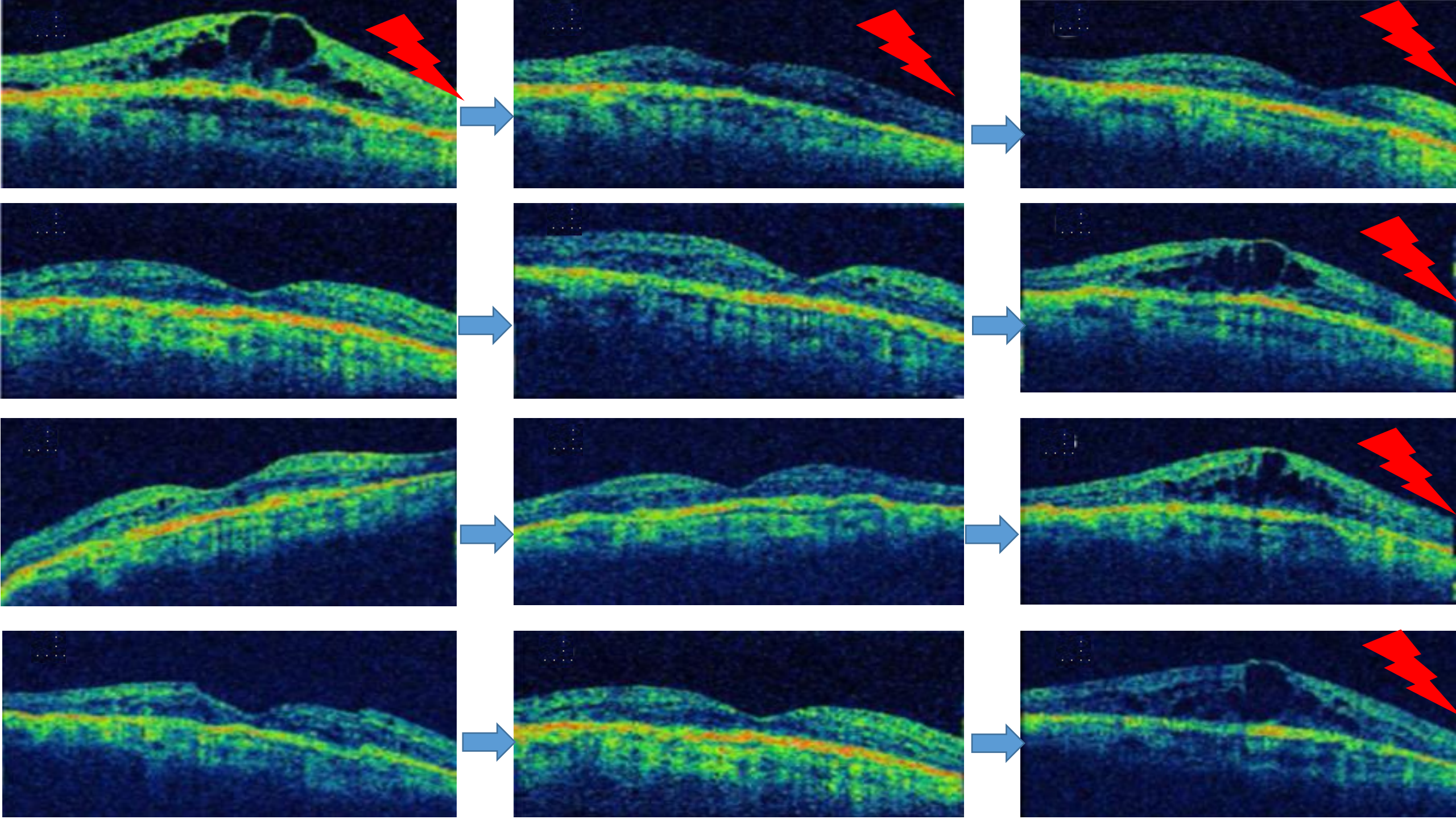
- *Bireysel rekürrens aralıklarının saptanabilmesini gerektirir.*
- *Her hastada sabit rekürrens aralıkları bulunmamaktadır.*
- *Tedavinin, her vizitte aktivasyon bulgusu olup olmadığına bakılmaksızın uygulandığı için aktivasyon yokken uygulanması*

H.A. 83 ♂

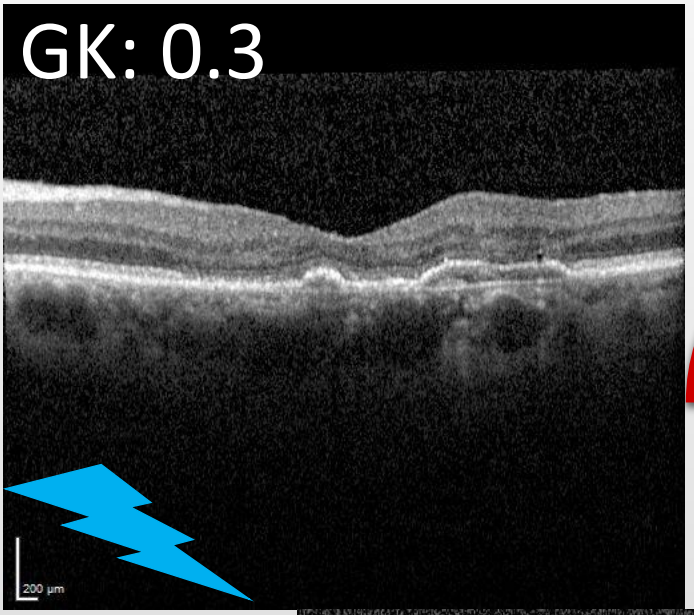
YBMD



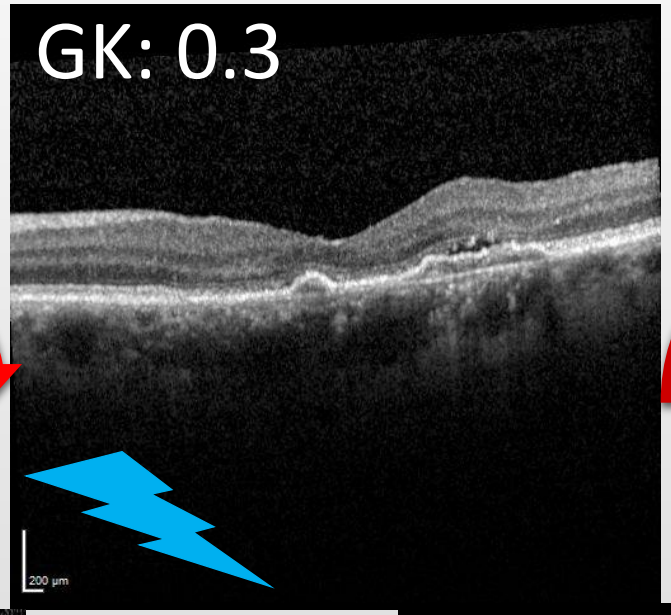
- *Ocak 2008 – Nisan 2014*
- *Vizit sayısı: 32*
- *İlk gelişte GK sağ: P- sol: 0.2*
- *İlk 2 yıl PRN 10 doz iv bevasizumab*
- *Daha sonra bireysel aralıklı enjeksiyonlar*
  - *13 doz IVBT*
  - *5 doz iv ranibizumab*



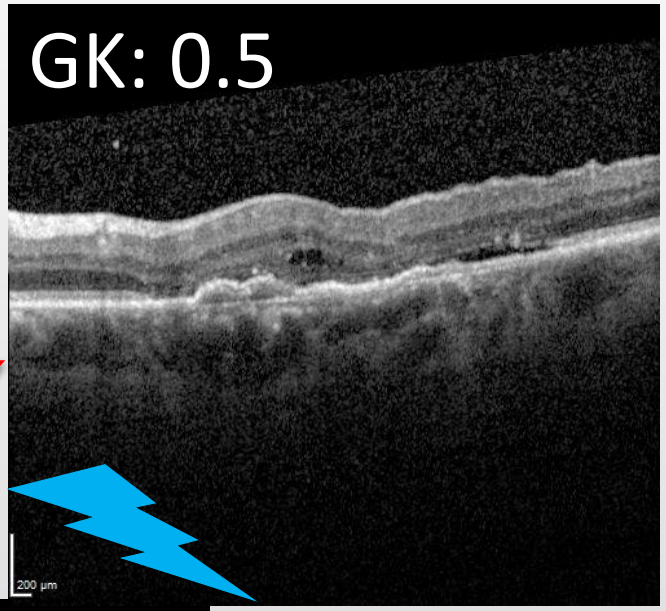
H.A. 83 ♂ YBMD

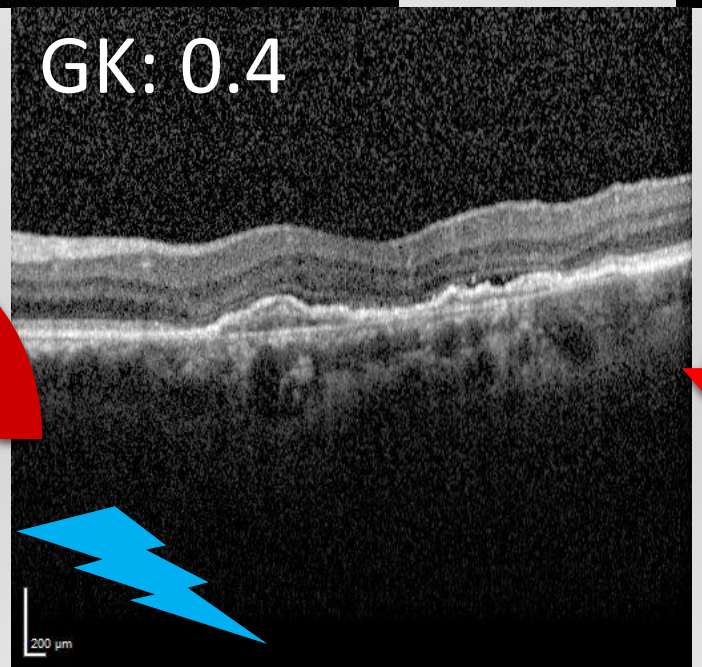


2 AY



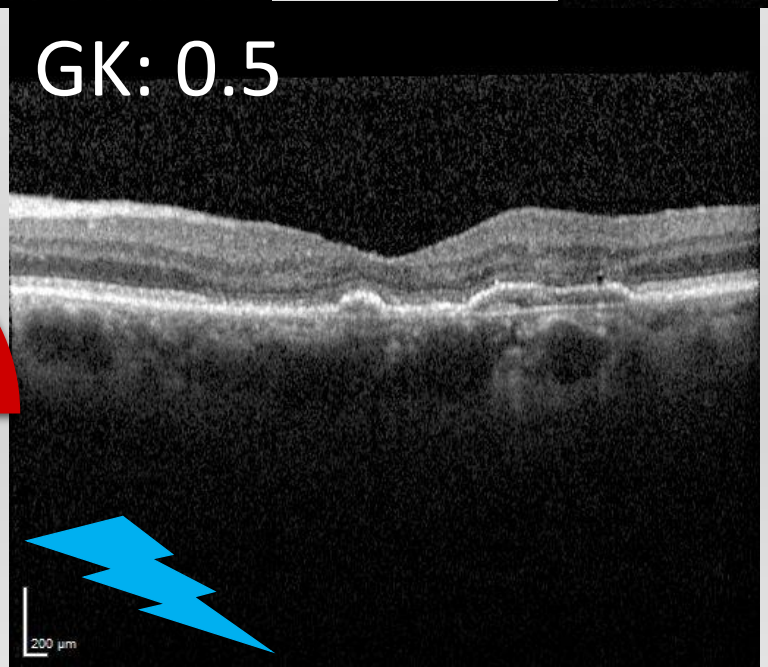
3 AY



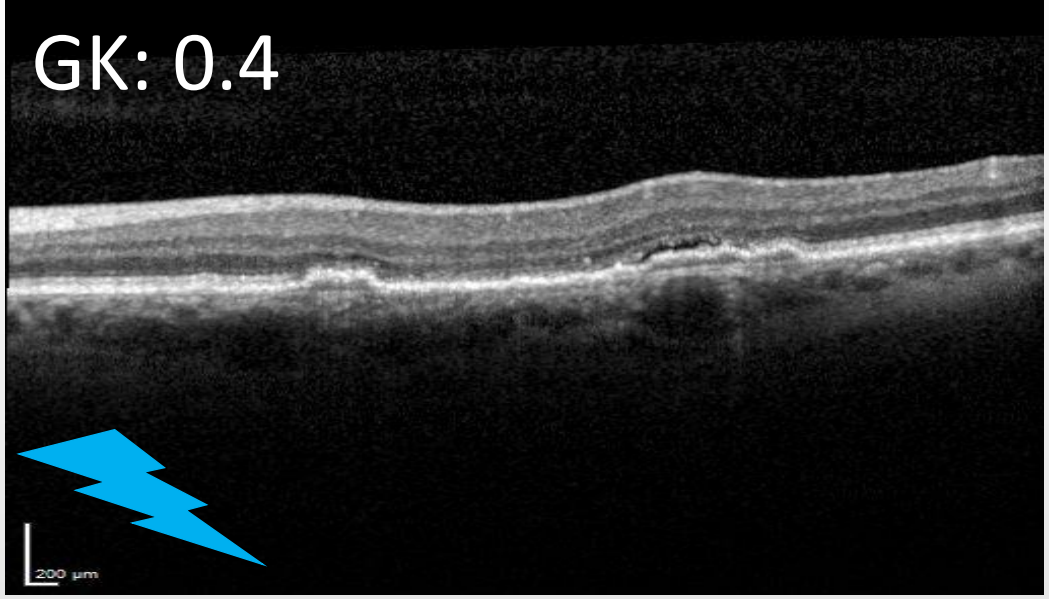


2 AY

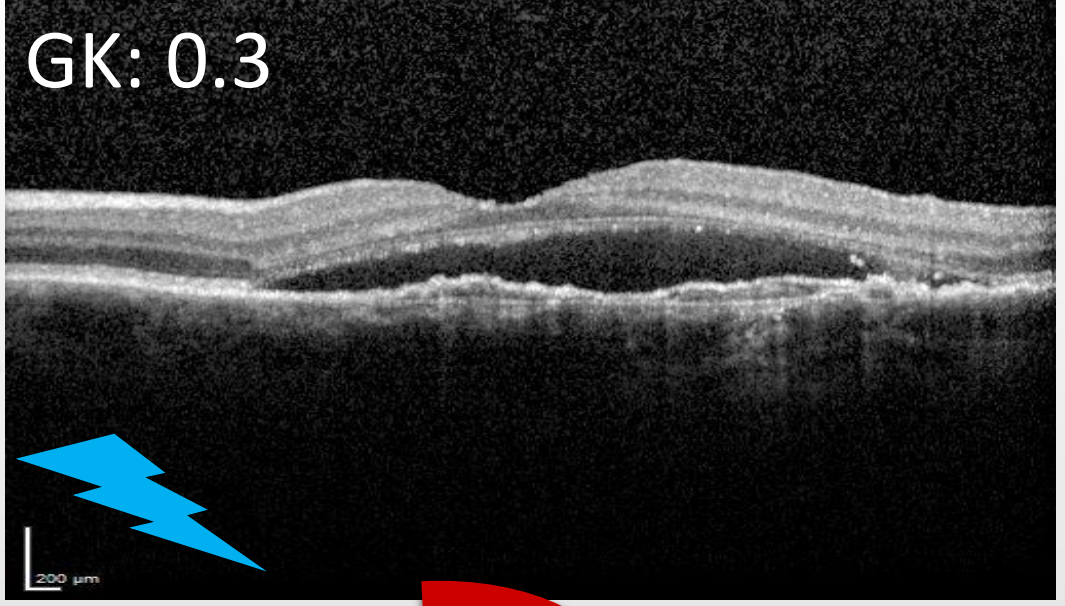
3 AY



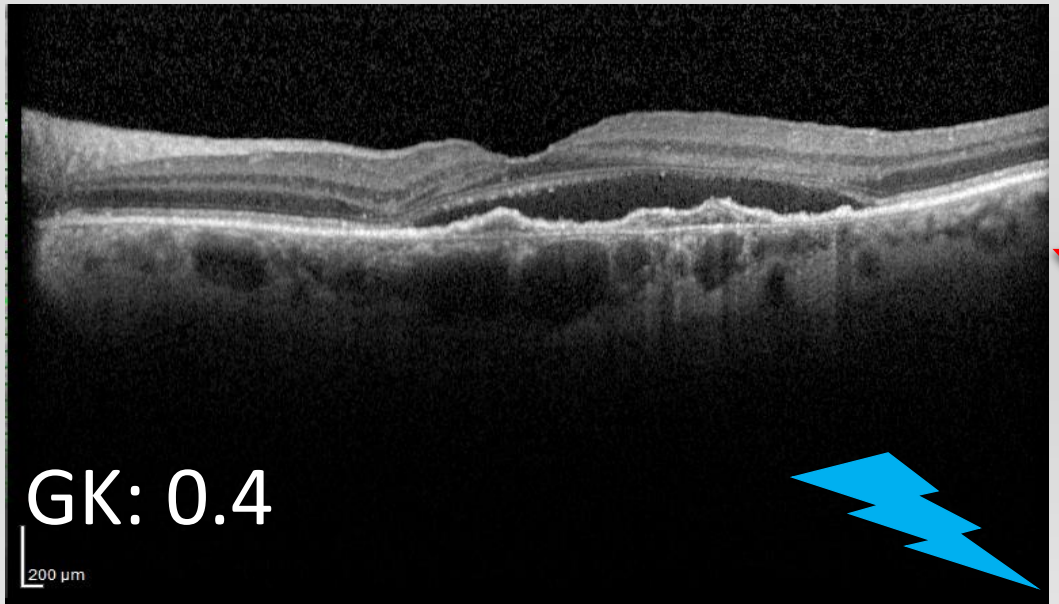
2 AY



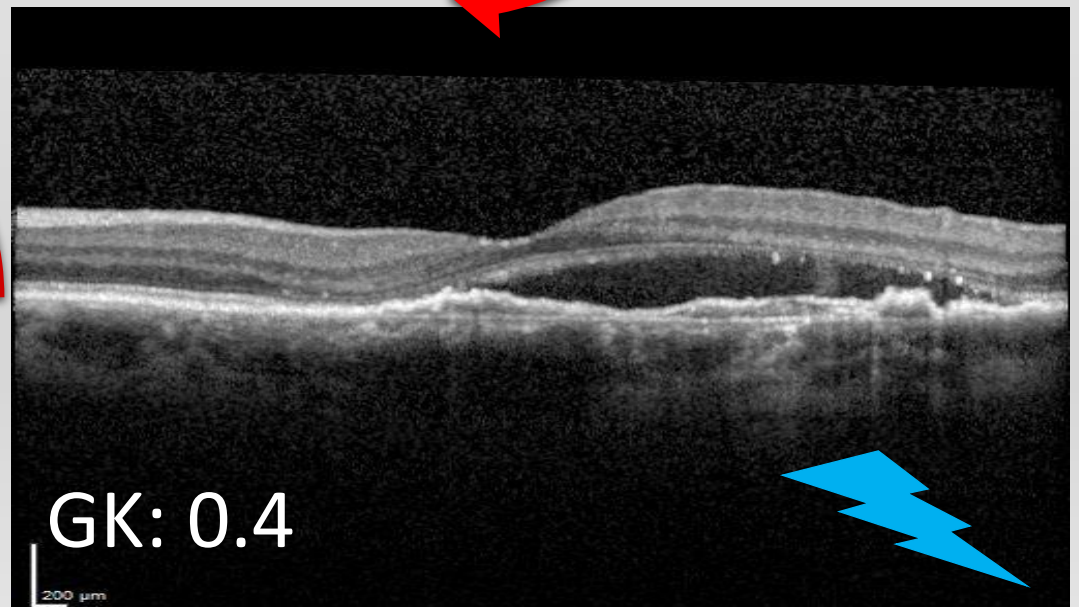
5AY



3AY



4AY



EXPERT REVIEWS

Response-based individualized medicine for neovascular age-related macular degeneration

Expert Rev. Ophthalmol. Early online, 1–8 (2015)

(2015)

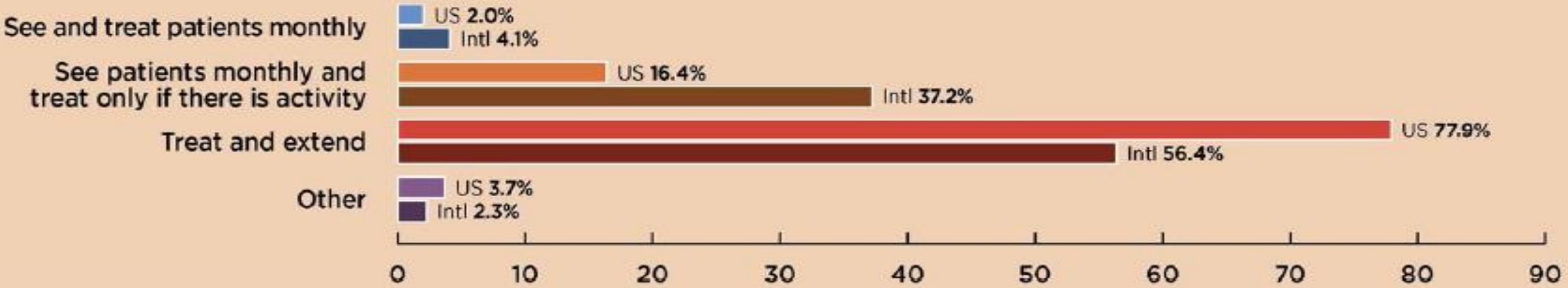
Tsutomu Yasukawa

Anti vegf tedaviye 4 tipik cevap paterni:

- ***Tip 1: nüks yok(6 aylık takipte sıfır nüks)***
- ***Tip 2: nadir nüks(0-1 kez)***
- ***Tip 3: sık nüks(2-3 kez)***
- ***Tip 4: tedaviye dirençli(cevapsız)***

Yasukawa, Tsutomu. "Response-based individualized medicine for neovascular age-related macular degeneration." *Expert Revie*
of Ophthalmology 0 (2015): 1-8.

What is your treatment strategy for wet AMD?



7. **Which statement best describes your treatment strategy regarding anti-VEGF therapy for neovascular AMD?**

n = 810

Stone TW, ed. *ASRS 2014 Preferences and Trends Membership Survey*. Chicago, IL. American Society of Retina Specialists; 2014.
© 2014 American Society of Retina Specialists. All rights reserved.

SONUÇ

- *Sabit aralıklı tedavi rejimleri hastaların gereğinden az ya da fazla tedavi almasına neden olabilmektedir.*
- *Bireyselleştirilmiş tedavi rejimleri ise bu riski en aza indirerek tedavinin zarar/yarar profilini optimize etmektedir.*

TEŞEKKÜR EDERİM...