

DIYABETİK MAKULA ÖDEMİNİN FARMAKOLOJİK YÖNETİMİNDE GÜNCEL GELİŞMELER: İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON UYGULAMALARI VE SÜREKLİ İLAÇ SALINIM SİSTEMLERİ

CURRENT ADVANCES ON PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA:
INTRAVITREAL INJECTION APPLICATIONS AND
SUSTAINED DRUG DELIVERY SYSTEMS

Tuba ÇELİK

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.

ÖZ

Diyabetik makula ödemi, diyabet hastalarında görme kaybının başlıca sebeplerinden biridir. Lazer fotokoagülasyon tedavisi çok uzun yıllardır standart tedavi olmasına rağmen, önemli bir grup hastada lazer fotokoagülasyon tedavisine yanıt alınamamaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü ilaçların intravitreal olarak uygulanması diyabetik makula ödemi tedavisinde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Diyabetik retinopatide de artan vasküler endotelial büyüme faktörü sonucunda retinal vasküler geçirgenlik artar ve bu da kan-retina bariyerinin yıkılmasına ve retinal ödeme neden olmaktadır. Bugüne kadar diyabetik makula ödemi tedavisinde ranibizumab, bevasizumab, pegaptanib sodyum gibi çok sayıda farklı vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü üzerinde çalışılmıştır. Pegaptanib sodyum, sentetik olarak üretilmiş, vasküler endotelial büyüme faktörü-A 165 izomerine bağlanan bir ribonükleik asit aptameridir. Seçici olarak vasküler endotelial büyüme faktörü-A'nın heparin bağlama alanına bağlanarak ve vasküler endotelial büyüme faktörü-A 165 ve daha büyük izomerlerin vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörüne bağlanmasını engeller. Vasküler endotelial büyüme faktörü için yüksek seçicilik gösterir. Bevasizumab ve ranibizumab vasküler endotelial büyüme faktörü A'nın tüm izoformlarına karşı etki eden rekombinan insanlaştırılmış antikordur. Daha sonraları, vasküler endotelial büyüme faktörü A ve B'nin tüm izoformlarına bağlanan ve inhibe eden rekombinan füzyon proteini olan aflibersept kullanıma sunulmuştur. Tüm vasküler endotelial büyüme faktörü proteinlerini bloke ettiği için vasküler endotelial büyüme faktörü tuzağı olarak da bilinmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü mesajcı RNA'sını azaltmak ve inaktif hale getirmek üzere tasarlanan bevasiranib ve yine vasküler endotelial büyüme faktörü tarafından tetiklenen anjiogenez gibi büyüme faktörü ilişkili sinyalleri birleştiren bir kinaza etki ederek faaliyet gösteren sirolimus da son dönemlerde kullanılmaya başlanmıştır. Bu derlemede, günümüzde diyabetik makula ödemi tedavisinde uygulanan intravitreal enjeksiyon uygulamaları ve sürekli ilaç salınım sistemleri tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Diyabetik Makula Ödemi, Bevasizumab, Ranibizumab, Aflibersept

ABSTRACT

Diabetic macular edema is the leading cause of vision loss in diabetic patients. Although laser photocoagulation is used for standart therapy for many years, it is unresponsive in a significant group of patient. Nowadays, intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors has been widely used in diabetic macular edema treatment. As a result of the increase in vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy, retinal vascular permeability increases and this leads to destroy of blood-retina barrier and retinal edema. Many vascular endothelial growth factor inhibitors such as bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib sodium are studied on the treatment of diabetic macular edema. Pegaptanib sodium is a ribonucleic acid aptamer which binds to the vascular endothelial growth factor A 165 isomer. It binds selectively to the heparine binding area of vascular endothelial growth factor A and inhibits the binding of vascular endothelial growth factor A 165 and greater isomers to the vascular endothelial growth factor receptor. Pegaptanib sodium demonstrates a great selectivity for vascular endothelial growth factor A. Bevacizumab and ranibizumab are humanized anticor which effect on all isomers of vascular endothelial growth factor A. More recently, aflibercept a recombinant fusion protein binds and inhibits to all isoforms of vascular endothelial growth factor A and B aflibercept was presented for usage. It is also known as vascular endothelial growth factor-trap for blocking the whole vascular endothelial growth factor proteins. Bevasiranib is designed for reducing and inactivating vascular endothelial messenger RNA and sirolimus effects by growth factor induced angiogenesis related with combining signals effect of kinase activity are also used recently. In this review, current use of intravitreal injection applications and sustained drug delivery systems in diabetic macular edema is discussed.

KEYWORDS: Diabetic Macular Edema, Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept

Geliş Tarihi / Received: 08.12.2015

Kabul Tarihi / Accepted: 21.07.2016

Yazışma Adresi / Correspondence: Yrd. Doç. Dr. Tuba ÇELİK

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kozlu/Zonguldak
drtubacelik@yahoo.com

GİRİŞ

Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik hastalarda görme kaybının sık nedenlerinden birisidir. Sistemik risk faktörlerinin ve glisemik kontrolün sağlanması tedavide ilk basamak olsa da çoğu zaman DMÖ'nün ilerlemesinde yetersiz kalmaktadır (1). Diyabetik Retinopati İçin Erken Tedavi Çalışma Grubu (ETDRS) göstermiştir ki fokal ya da grid lazer ile retinal fotokoagülasyon uygulanması 3 yıl içinde orta dereceli görme kaybı riskini % 50 azaltmaktadır. Bu çalışma sonucu ile lazer fotokoagülasyon tedavisi DMÖ'de standart tedavi kabul edilmiştir. Ancak önemli bir hasta grubunda lazer fotokoagülasyon tedavisine rağmen ilerlemenin devam ettiği görülmüştür (2).

Son yıllarda DMÖ'nün moleküler mekanizması aydınlatıldıkça kortikosteroidler, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) gibi intravitreal ilaçların kullanımı yeni farmakolojik yaklaşımlardan haberdar olmamızı sağlamıştır. Hatta lazer fotokoagülasyon ile kombine bir şekilde intravitreal ilaç uygulanması da denenmiştir (3). Bu derleme, DMÖ tedavisinde farmakolojik yaklaşıma ilişkin bir özet sunmayı amaçlamıştır.

Kortikosteroidler

Anti-inflamatuvar, anjiostatik ve anti-permeabilite özellikleri kortikosteroidlerin DMÖ tedavisinde büyük ilgi görmesine neden olmuştur. Kesin etki mekanizması netlik kazanmamış olsa da kortikosteroidler, sitokinler ve büyüme faktörü üzerinden etki ederek kan-retina bariyerinin stabilitesini sağlar ve vasküler geçirgenliği azaltır (4).

Bugüne kadar birçok çalışma ile kortikosteroidlerin DMÖ'nün çözülmesini ve görmenin geri kazandırılmasını sağladığı gösterilmiştir. Fakat göz içi basıncı artışı yapmaları ve katarakt oluşumuna neden olmaları maalesef ki önemli yan etkilerini oluşturmuştur (5). Günümüzde, 1 aydan 3 yıla kadar değişen aralıkta, farklı süreler boyunca etki eden birçok kortikosteroid ilaç tanımlanmıştır (6).

Triamsinolon Asetonid

Intravitreal triamsinolon asetonid (IVTA) teda-

visi ile DMÖ'de morfolojik ve fonksiyonel olarak gelişme sağlandığı birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir (7). Bu etki süresinin doz bağımlı olduğu, 4 mg uygulandığında 2-4 ay süreyle, 20 mg uygulandığında 6-9 ay süreyle etkinlik gösterdiği başka bir çalışmayla desteklenmiştir (8). 5 yıl süren randomize klinik bir çalışmada ise 5 ve daha fazla harf artışı ile tanımlanan görme artışı, IVTA ile tedavi edilen grupta % 42, kontrol grubunda ise % 32 olarak bulunmuştur (9). Yine başka bir çalışmada 1 ve 5 mg dozundaki IVTA uygulamasının fokal ya da grid lazer ile etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırılması yapılmış ve sonuç olarak 3 yılın sonunda fotokoagülasyonun daha etkin ve daha az yan etkili bir yöntem olduğu görülmüştür. Katarakt ilerlemesi ve intraoküler basınç artışı gibi yan etkiler ise en fazla 4 mg IVTA uygulanan hastalarda gözlenmiştir (10).

Sürekli İlaç Salınım Sistemleri:

Yavaş salımlı intravitreal cihazlar, vitreus kavitesinde belli oranda ve yeterli konsantrasyondaki ilacı sağlayarak intravitreal enjeksiyon sayısını ve buna bağlı gelişebilecek yan etkileri azaltmayı amaçlamıştır.

1. Deksametazon

Deksametazon DMÖ'de ortaya çıkan inflamatuvar mediatörleri azaltmada aktif rol alan güçlü bir kortikosteroiddir (11). Ozurdex (Allergan Inc., Irvine, Calif., ABD) implantı, pars plana insizyonu ile yerleştirilen göz arkasına sürekli ve yavaş olarak 6 ay süresince 0.7 mg deksametazon sağlayan bir sistemdir (12). Haller ve ark. persistan (3 aydan fazla süredir var olan) DMÖ olan 171 hastada deksametazon implantının 0.35 mg ve 0.7 mg dozlarını karşılaştırmışlar ve 90. günde 0.7 mg doz kullanılan gruptaki hastalarda kontrol grubuna kıyasla 10 veya daha fazla harf görme artışı elde edilirken (0.7 mg uygulana grup için % 33, kontrol grubu için % 12), 0.35 mg uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir görme artışı elde edilemediğini bildirmişlerdir. (0.35 mg uygulanan grup için %21, kontrol grubu için %12). Çalışmanın 180. gününde tedavi uygulanan gruplarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu da tedavi etkinliğinin bu süreye kadar olduğunu göstermiştir (10). Boyer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise deksametazon

implantının DMÖ ve vitrektomili gözlerde de etkin olduğunu göstermiştir (11).

2. Fluosinolon Asetonid

Son zamanlarda, DMÖ tedavisinde 3 yıla kadar etkinlik gösterebilen, vücutta parçalanması olmayan iki fluosinolon asetonid salınım sistemi (Iluvien®, Alimera Sciences, Alpharetta, Ga., and Retisert®, Bausch & Lomb, Rochester, N.Y, ABD) geliştirilmiştir. Bu salınım sistemleri vitreus kavitesine 25- kalibrelik iğne ile implante edilmektedir.

Persistan DMÖ olanlarda kurtarıcı lazer tedavisi 6 haftadan sonra ve daha sonrasında her 3 ayda bir uygulanmıştır. Fluosinolon asetonid grubunun % 35-37'si, kontrol grubunun % 59'u kurtarıcı lazer ihtiyacı göstermiştir. 24. ayda fluosinolon asetonidin her iki dozu da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (12). Neredeyse fluosinolon asetonid grubundaki tüm fakik hastalarda yüksek doz alanlarda % 88.7, düşük doz alanlarda % 81.7 oranında katarakt gelişimi görülürken bu oran kontrol grubunda % 50.7 olarak bulunmuştur. Glokom cerrahisi gerektiren göz içi basıncı yükselmesi durumu yüksek doz alanlarda % 8.1 düşük doz alanlarda % 4.8 bulunmuştur.

ANTI-VEGF Tedavisi

Anti-VEGF ajanlar DMÖ tedavisinde devrim yaratmıştır. VEGF anjiogeneziste ve vasküler sızdırmada büyük rol oynarlar. Bugüne kadar DMÖ tedavisinde ranibizumab, bevasizumab, pegaptanib, aflibersept gibi çok sayıda farklı anti-VEGF ilaç üzerinde çalışılmıştır (13). Bu ilaçlar, bağlanma afiniteleri ve biyolojik aktiviteleri yönünden oldukça farklılık göstermektedirler (14).

Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis; Genentech ABD Inc., Novartis Ophthalmics, Basel, İsviçre) VEGF-A'nın tüm izoformlarına karşı çalışan bir insanlaştırılmış rekombinant antikör parçasıdır (14). Intra-vitreal ranibizumab (IVR) tedavisinin DMÖ tedavisindeki yararlı etkileri birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. RESOLVE çalışmasında ranibizumabın farklı 2 dozunun etkinliği karşılaştırılırken RESTORE çalışmasında tek başına ranibizumab, tek başına lazer ve lazer ile kombine ranibizumab tedavisinin etkinliği kıyaslanmıştır (16,17).

Bir Faz-2 çalışması olan READ-2'de ise ranibizumabın lazer fotokoagülasyon ve triamsinolon ile etkinlikleri karşılaştırılmıştır (17). 151 DMÖ hastası ile yapılan RESOLVE çalışmasında 51 hastaya 0.3 mg IVR uygulanmış 51 hastaya 0.5 mg IVR uygulanmış ve 49 kontrol grubu hastasıyla karşılaştırılmıştır. On iki ay sonunda IVR gruplarında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ortalama 10.3 harf artışı iken kontrol grubunda 1.4 harf azalması olduğu görülmüştür (16). IVR tedavisi uygulanan hastalarda kurtarıcı lazer yapıma oranı sadece % 4.9 bulunurken, kontrol grubunda bu oran % 34.7 bulunmuştur. Oküler ve sistemik yan etkiler bakımından her iki grupta bir farklılık saptanmamıştır.

READ-2 çalışması lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilen hastalara nazaran IVR tedavisi uygulananların daha iyi görme keskinlikleri olduğunu savunmuştur (18). Bu çalışmada 126 hasta 3 gruba ayrılmış ve 1. grup 0.5 mg IVR başlangıçta ve 1, 3 ve 5. ayda uygulanmıştır, 2.grup hastalara başlangıçta ve eğer gerekliyse 3. ayda lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. 3. grup ise 0.5 mg IVR ve lazer ile başlangıç ve 3. ayda uygulanmıştır. 6. ayda EDGK artışı 0.5 mg IVR grubunda lazer grubuna göre daha fazla bulunurken, tek başına 0.5 mg IVR grubuyla kombinasyon tedavisi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

READ-2 çalışması lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilen hastalara nazaran IVR tedavisi uygulananların daha iyi görme keskinlikleri olduğunu savunmuştur (18). Bu çalışmada 126 hasta 3 gruba ayrılmış ve 1. gruba 0.5 mg IVR başlangıçta ve 1, 3 ve 5. ayda uygulanmıştır, 2. grup hastalara başlangıçta ve eğer gerekliyse 3. ayda lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. 3. grup ise 0.5 mg IVR ve lazer ile başlangıç ve 3. ayda uygulanmıştır. 6. ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği artışı 0.5 mg IVR grubunda lazer grubuna göre daha fazla bulunurken, tek başına 0.5 mg IVR grubuyla kombinasyon tedavisi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. 2 yıllık takip sonunda ortalama EDGK artışı sadece IVR alan grupta 7.7 harf artışı, lazer grubunda 5.1 harf artışı ve kombinasyon tedavisi alan grupta 6. 8 harf artışı olarak tespit edilmiştir (18).

RESTORE çalışması fokal ya da diffüz DMÖ olan 345 hastada tek başına IVR (111 hasta), tek başına lazer (115 hasta) ve IVR ve lazer kombinasyonu (116 hasta) tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. 1. yılda tek başına IVR tedavisi alan ve kombinasyon tedavisi alan hastalarda tek başına lazer tedavisi alan hastalara nazaran EDGK artışı tespit edilmiştir. Tek başına IVR ile kombinasyon tedavisi arasında bir farklılık görülmemiştir (17). RISE ve RIDE çalışmaları DMÖ ve görme kaybı olan hastalarda aylık ranibizumab (hastaların %66'sı) ve plasebo (hastaların %33'ü) enjeksiyonlarının karşılaştırıldığı prospektif Faz-3 klinik çalışmalarıdır. Bütün hastalara 3. ayda kurtarıcı lazer tedavisi uygulanmıştır. 24 ay sonunda 15 ve üzeri harf artışı çalışmanın hedefini oluşturmuştur. RISE çalışmasında 15 ve üzeri harf artışı 0.3 mg ranibizumab uygulanan grupta %44.8, 0.5 mg uygulanan grupta %39.2 ve plasebo enjeksiyonu yapılan grupta %18.1 olarak bulunmuştur. Ranibizumab grubundaki hastalarda kontrol grubuna kıyasla ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği artışı daha fazla bulunmuştur. Kontrol grubunda 2.6 harf artışı sağlanırken, 0.3 mg ranibizumab uygulananlarda 11.9 ve 0.5 mg uygulananlarda 2.6 harf artışı elde edilmiştir. Yan etkilere bakıldığında vasküler problemler ya da miyokard enfarktüsü oranı kontrol grubunda %4.9 iken, 0.3 mg ranibizumab uygulanan grupta %2.4 ve 0.5 mg uygulanan grupta %7.8 bulunmuştur (19). Bu sonuçlar RIDE çalışması ile benzerdir. Bu çalışmada 130 hastaya plasebo enjeksiyonu uygulanırken, 120 hastaya 0.3 mg ranibizumab ve 127 hastaya 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. 15 ve üzeri harf artışı 0.3 mg ranibizumab uygulanan hastalarda %33.6, 0.5 mg ranibizumab uygulanan hastalarda %45.7 ve kontrol grubunda %12.3 olarak bulunmuştur. Ortalama EDGK ise kontrol grubunda 2.3 harf, 0.3 mg ranibizumab uygulanan grupta 10.9 ve 0.5 mg ranibizumab uygulanan grupta 12 harf artışı olarak tespit edilmiştir (20).

Son zamanlarda DMÖ tedavisinde ranibizumab kullanımıyla ilgili yayınlanan bir çalışmada sadece klinik olarak anlamlı makula ödemi olan hastalara tedavi uygulanması önerilmiştir (20). Santrali içeren DMÖ ve görme azalmasıyla beraber olan makula ödeminde aylık ranibizumab tedavisi aralıklı olarak ve görme keskinliği sta-

bilitesine göre uygulanması önerilmiştir. Santrali içermeyen ve görme keskinliğinde azalma ile beraber olmayan klinik olarak anlamlı kabul edilmeyen DMÖ tedavisinde de ETDRS kılavuzunun önerdiği lazer tedavisi önerilmiştir (20).

Bevasizumab

Bevasizumab (Avastin; Genentech Inc., ABD) VEGF-A'nın tüm izoformlarına karşı etki eden rekombinan insanlaştırılmış bir antikordur. İnt-ravitreal bevasizumabın (IVB) DMÖ için ilk düşünüldüğü çalışma geniş bir Faz-2 çalışmasıdır. 12 hafta süresince değerlendirilen EDGK, IVB uygulanan grup ile lazer fotokoagülasyon uygulanan iki grupta karşılaştırılmıştır ve IVB uygulanan grupta daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (21). Daha sonra Lam ve ark. IVB'nin farklı iki dozunu (1.25 mg ve 2.5 mg) 6 ay süreyle takip ettikleri hastalarda karşılaştırmışlardır. Her iki dozun da benzer sonuçlar gösterdiği görülmüştür (22). Sohelian ve ark. kombine IVB (1.25 mg) ve IVTA (2 mg) tedavisini tek başına IVB ve tek başına lazer fotokoagülasyon ile karşılaştırmışlar ve 36 hafta sonunda tek başına IVB uygulanan hastalarda görme keskinliğindeki artışın tek başına lazer ve kombine IVB ve IVTA tedavisine göre daha fazla gelişme gösterdiğini belirtmişlerdir (23). Yirmi dört ay gibi uzamış takiplerde gruplar arasında görme keskinliği düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Fakat bu sonuçlar sadece santral retinal kalınlığı 350 µm ve üzeri olan hastalarda gözlenmiştir ve bu da DMÖ tedavisinde başlangıçtaki santral retinal kalınlığın önemini gözler önüne sermiştir (23). Son zamanlarda 80 hasta ile yapılan, IVB ve lazer fotokoagülasyonun DMÖ tedavisindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı BOLT çalışmasında, iki yıl sonunda IVB ile görme keskinliğinde ortalama 9 ETDRS harfi artış sağlanırken, lazer ile 2.5 harf artışı sağlanmıştır. On ve daha fazla harf artışı IVB ile %45, lazer ile %7 olarak görülmüştür (24). Ancak klinisyenler arasında bevasizumabın kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle ciddi tereddütler vardır. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda bevasizumab tedavisinden kaçınılması önerilmektedir.

Pegaptanib

Pegaptanib sodyum (Macugen, Eyetech Inc., Cedar Knolls, N. J., USA) seçici olarak VEGF-A 165 izomerine bağlanan bir ribonükleik asit ap-

tameridir. Bir Faz-2 çalışması olan Macugen Diyabetik Retinopati Çalışması Faz-2, 3 farklı doz pegaptanib sodyumu kontrol grubuyla karşılaştırmıştır (25). Otuz altıncı haftadaki son kontrolde 0.3 mg pegaptanib sodyum enjeksiyonu yapılan hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyi ve santral retina kalınlıkları değerlendirilmiş ve kontrol grubuna kıyasla daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Yüksek doz (1 ya da 3 mg) uygulanan hastalar önemli bir farklılık göstermemişlerdir. Macugen Faz 2-3 çalışmasında ise pegaptanib sodyum ile kontrol grubu 260 hastada 1 yıl süreyle, 207 hastada 2 yıl süreyle takip edilmiştir. Pegaptanib sodyum grubunda 54. haftada görme keskinliğinde 10 ve daha fazla ETDRS harf artış sağlama oranı %36.8 iken kontrol grubunda %19.7 bulunmuştur (26). Bu çalışmada EDGK sonucu 2 yıl sonunda elde edilmiştir.

Aflibersept

Aflibersept (VEGF Trap-Eye, Eylea, Regeneron/Bayer), VEGF-A ve B'nin tüm izoformlarına bağlanan ve inhibe eden rekombinan füzyon proteindir. Fc kısmı insan immünglobülin G'ye bağlanır. VEGF-A izoformlarına diğer tüm anti-VEGF ajanlara nazaran daha yüksek bir afinityle bağlanır. Bunun dışında intraoküler enjeksiyon sonrası yarı ömrü daha uzundur ve yoğun vasküler geçirgenlikten sorumlu olan plasental büyüme faktörü 1 ve 2 gibi diğer VEGF üyelerine de bağlanır. Aflibersept bu özellikleriyle neovasküler YBMD tedavisinde ranibizumab ile aynı sonuçları, üstelik de daha uzun süre etki etmesi özelliğiyle sağlamıştır. Randomize klinik Faz-2 DA VINCI çalışması DMÖ tedavisinde farklı aflibersept dozlarını karşılaştırmıştır (27). Santral DMÖ olan 221 diyabetik hasta, 0.5 mg aflibersept her 4 haftada bir, 2 mg her 4 haftada bir, 2 mg 3 ay boyunca aylık doz şeklinde ardından her 8 haftada bir, 2 mg 3 ay boyunca aylık doz sonrası gerektiğinde verilmek üzere ve lazer fotokoagülasyon grubu olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. EDGK artışı ilk olarak 24. haftada elde edilmiş olup bütün aflibersept alan gruplarda 52. haftada en üst düzeye ulaşmıştır. Yirmi dördüncü haftadaki en iyi görme keskinliği aflibersept alanlarda 8.5-11.4 harf artışı arasında değişirken, lazer uygulanan grupta 2.5 harf artışı düzeyinde kalmıştır. Santral retina kalınlığı

da aflibersept gruplarında lazer grubuna oranla daha fazla azalma göstermiştir. Her 4 haftada bir tedavi alan grupla her 8 haftada bir tedavi alan grup arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Elli ikinci haftada EDGK 9.7-13.1 harf artış gösterirken, lazer grubunda 1.3 harf azalma olarak kaydedilmiştir. Son zamanlarda aflibersept Avrupa Birliği tarafından neovasküler YBMD tedavisinde ve santral retinal ven tıkanıklığı tedavisinde, FDA tarafından da ileri DMÖ tedavisinde önerilmektedir.

Kombinasyon Tedavisi

Farmakolojik tedavi ile fokal lazer fotokoagülasyon tedavisinin kombinasyonu, sık intravitreal enjeksiyonun verdiği sıkıntıyı azaltırken, tedavinin etkinliğini de arttırmaktadır. RESTORE çalışması göstermiştir ki, IVR ve lazer fotokoagülasyon kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda tek başına lazer tedavisi uygulanan hastalara göre EDGK düzeyinde anlamlı bir artış kaydedilmiştir (27). Aksi olarak READ 2 çalışması, kombinasyon tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını savunmuştur. Ancak kombinasyon tedavisinin çok daha az enjeksiyonla en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde artış sağladığı ve DMÖ de ciddi bir azalma kaydettiğini göstermiştir (28). İntravitreal steroidler de kombinasyon tedavisinde önemli bir yer tutarlar. Gillies ve ark. yaptığı 2 yıllık bir çalışma sonucunda DMÖ olan ve IVTA ve lazer kombinasyon tedavisi uygulanan gözlerin tek başına lazer uygulanan gözlerle göre en az 10 harf sıra artışı gösterdiklerini bildirmişlerdir (29). Son yıllarda Lim ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise tek başına bevasizumab tedavisi, bevasizumab ve triamsinolon asetonid kombinasyonu ve tek başına triamsinolon asetonid tedavisi karşılaştırılmış olup 12 aylık takip sonrası en iyi görme keskinliği düzeyinin her üç grupta da hemen hemen benzer olduğu ortaya çıkmıştır (30). Ozurdex PLACID çalışma grubunun yaptığı çalışmada ise 0.7 mg salınlı deksametazon intravitreal implantı ile lazer fotokoagülasyon kombinasyonu tedavisi, tek başına lazer tedavisiyle karşılaştırılmış ve 9. aya kadar EDGK düzeyi deksametazon implantı ve lazer kombinasyon tedavisi alan grupta gözlenmiştir. Fakat 12. ayda her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (31).

Diğer İlaçlar

PF-04523655, kısa etkili, RNA hedefli çalışan ve vasküler geçirgenliği azaltan bir ilaçtır. RTP-801 geni doz bağımlı olarak DMÖ hastalarında EDGK düzeyinde artış meydana getirmektedir (32).

Bevasiranib, mesajcı RNA'yı inaktif hale getiren ve RNA translasyonunu engelleyen küçük bir moleküldür. VEGF mesajcı RNA'sını azaltmak ve inaktif hale getirmek üzere tasarlanmıştır. Bir Faz-2 çalışmasında 48 göz 3 aylık enjeksiyonlarla tedavi edilmiş ve 1 ay süreyle de takip edilmiştir. 4 ay sonunda hastaların makula kalınlıklarında ve ortalama görme keskinliğinde bir değişim saptanmamıştır (33).

Sirolimus, ya da rapamisin, *Streptomyces hygroscopicus* tarafından üretilen bir makrolid antibiyotiktir. Özgül olarak FKBP12'ye bağlanır. Aktif kompleks VEGF tarafından tetiklenen anjiogenez gibi büyüme faktörü ilişkili sinyalleri birleştiren bir kinaza etki eder. Sirolimusun Faz 1 ve 2 çalışmaları DMÖ hastalarında subkonjunktival ve intravitreal sirolimus enjeksiyonlarının güvenilir olduğunu göstermiştir (34).

Intravitreal ilaçların geliştirilmesiyle DMÖ tedavisinde yeni bir çağ başlamıştır. Lazer fotokoagülasyon tedavisi hala uygulanmasına rağmen intravitreal ilaç uygulanması, görme keskinliğindeki artış ve lazer fotokoagülasyon tedavisinin yıkıcı etkilerini kısıtlaması yönünden günümüzde oldukça desteklenmektedir. Fakat bugün hala intravitreal ilaç dozları ve uygulama sıklığı net bir şekilde tanımlanmamıştır. Bu uzun dönem sonuçlara varabilmek için çok uzun takip zamanlı çalışmalar gerekmektedir. Bugün intravitreal enjeksiyonların olumsuz yönü, etkin tedavi sonuçlarına ulaşmak için tekrarlayan ve uzun süreli enjeksiyonların yapılması gerekliliğidir. Bu bilgiler ışığında şu an için en uygun tedavi seçeneği yine de kombinasyon tedavisi gibi gözükmektedir. En iyi tedavi sonuçlarına kişiye özel hastalığın karakteristik özellikleri tanımlanarak ulaşılmalıdır. Bu amaçla DMÖ patogenezi çözümüyle, yeni seçici moleküller üzerinde yapılan çalışmalar gelecekte DMÖ tedavisinde yol gösterici olacaklardır.

KAYNAKLAR

1. Frank RN. Diabetic retinopathy and systemic factors. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22(2):151-156.
2. Lee CM, Olk RJ: Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98(10):1594-1602.
3. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, et al: Diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 2010;47(1):73-110.
4. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al: Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127(3):245-251.
5. Lee SS, Hughes PM, Robinson MR: Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20(6):511-519.
6. Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al: Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(5):624-630.
7. Jonas JB: Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res* 2006;38(4):218-245.
8. Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, et al: Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116(11):2182-2187.
9. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(3):245-251.
10. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S: Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116(1):73-79.
11. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al: Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31(5):915-923.
12. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al: Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(10):2125-2132.
13. Stewart MW. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* 2014;14(8):510.
14. Iacono P, Battaglia Parodi M, Bandello F: Antivascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol* 2010;46(1):39-53.

- 15.** Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R: Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(8):859-870.
- 16.** Massin P, Bandello F, Garweg JG, 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* 2010;33(11):2399-2405.
- 17.** Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al: The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-625.
- 18.** Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al: Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116(11):2175-2181.
- 19.** Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al: Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801.
- 20.** Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al: Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120(10):2013-2022.
- 21.** Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al: Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009;116(8):1488-1497.
- 22.** Lam DS, Lai TY, Lee VY, Chan CK, et al: Efficacy of 1.25 mg versus 2.5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009;29(3):292-299.
- 23.** Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al: Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116(6):1142-1150.
- 24.** Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Heng LZ, Peto T, Michaelides M, Hykin P: Injection frequency and response to bevacizumab monotherapy for diabetic macular oedema (BOLT report 5). *Br J Ophthalmol* 2013;97(9):1177-1180.
- 25.** Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS: A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(6):1107-1118.
- 26.** Heier JS, Brown DM, Chong V, et al: Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-2548.
- 27.** Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al: One-year outcomes of the Da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658-1665.
- 28.** Agarwal A, Sarwar S, Sepah YJ, Nguyen QD: What have we learnt about the management of diabetic macular edema in the antivascular endothelial growth factor and corticosteroid era? *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(3):177-183.
- 29.** Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, et al: Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2011;118(5):866-872.
- 30.** Lim JW, Lee HK, Shin MC: Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Ophthalmologica* 2012;227(2):100-106.
- 31.** Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al: Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1843-1851.
- 32.** Nguyen QD, Schachar RA, Nduaka CI, et al: Dose-ranging evaluation of intravitreal siRNA PF-04523655 for diabetic macular edema (the DEGAS study). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(12):7666-7674.
- 33.** Dedania VS, Bakri SJ: Novel pharmacotherapies in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(2):164-173.
- 34.** Krishnadev N, Forooghian F, Cukras C, et al: Subconjunctival sirolimus in the treatment of diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(11):1627-1633.