



Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Tedavisine Zayıf Cevap Veren Neovasküler Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Alt Grupları ve Özellikleri

Subgroups and Features of Poor Responders to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration

✉ Mine Esen Barış, ✉ Jale Menteş, ✉ Filiz Afrashi, ✉ Serhad Nalçacı, ✉ Cezmi Akkın

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma, aktif neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (nvYBMD) intravitreal (İV) anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) tedavisine yetersiz cevap sıklığını belirlemeyi ve yetersiz cevap veren gözlerin alt gruplarını tanımlamayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya, daha önce hiç tedavi uygulanmamış olan 202 hastaya ait 235 göz dahil edilmiştir. Elli yaşından genç olan hastalar ve İV anti-VEGF tedavisi için kontrendikasyonu olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm gözler ranibizumab ile tedavi edilmiştir. Tedaviye rağmen nüks, persistans veya kötüleşme görülmesi “yetersiz cevap” olarak kabul edilmiştir. Yetersiz cevap veren gözler, progresyon paternlerine göre alt gruplara ayrılmıştır.

Bulgular: nvYBMD’li 235 gözün 78’i (%33,2) tedaviye yetersiz cevap vermiştir. Pigment epitel dekolmanı (PED) varlığı ve gizli koroidal neovaskülarizasyon (KNV) sıklığının tedaviye yetersiz cevap veren gözlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Tedaviye yetersiz cevaplı gözler arasında 5 farklı alt gruba ayrılmıştır.

Sonuç: Anti-VEGF tedaviye yetersiz cevap nadir görülen bir durum değildir ve bu gözlerde gizli KNV ve PED daha sık görülmektedir. Klinik özelliklere dayanarak çeşitli alt gruplar tanımlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü, neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, intravitreal enjeksiyon

Abstract

Objectives: This study aimed to determine the incidence of poor response to intravitreal (IV) anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration (nvAMD) and to define subgroups of poor responders.

Materials and Methods: A total of 235 treatment-naïve eyes of 202 patients completed this prospective study. Patients younger than 50 years of age and those with a contraindication for anti-VEGF therapy were excluded. All eyes were treated with IV ranibizumab. Poor response was defined as recurrence, persistence, or worsening despite treatment. Poor responders were classified into subgroups based on progression patterns.

Results: Of the 235 eyes, 78 (33.2%) showed poor response. Pigment epithelial detachment (PED) and occult choroidal neovascularization (CNV) were more common among poor responders ($p<0.001$) and 5 subgroups were identified.

Conclusion: Poor response to anti-VEGF treatment is not uncommon and occult CNV and PED are frequently seen in these eyes. Various subgroups can be defined based on clinical features.

Keywords: Anti-vascular endothelial growth factor, neovascular age-related macular degeneration, treatment response

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mine Esen Barış, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 506 751 62 84 E-posta: mine.baris@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-1341-6737

Geliş Tarihi/Received: 23.12.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.03.2020

Cite this article as: Barış ME, Menteş J, Afrashi F, Nalçacı S, Akkın C. Subgroups and Features of Poor Responders to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Turk J Ophthalmol 2020;50:275-282

Giriş

Anti-vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (anti-VEGF) intravitreal (İV) enjeksiyonu neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (nvYBMD) için standart bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Çok merkezli birçok klinik çalışma arasında MARINA (Minimal Klasik/Gizli Neovasküler Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Tedavisinde Anti-VEGF Antikor Ranibizumab Çalışması) ve ANKOR [(YBMD'de Ağırlıklı Klasik Koroidal Neovaskülarizasyonun (NV) Tedavisi için Anti-VEGF Antikor)] sırasıyla minimal klasik ve gizli nvYBMD ve ağırlıklı olarak klasik nvYBMD'li gözlerde aylık ranibizumab (Lucentis; Genentech, San Francisco, CA, ABD) tedavisinin araştırıldığı son derece önemli çalışmalardı. Bu çalışmaların 2 yıllık sonuçları tedavi edilen gözlerin yaklaşık %90-95'inde kontrol gözlerle kıyasla görme keskinliğinin arttığını veya korunduğunu gösterirken, aylık anti-VEGF tedavisine devam edilmesine rağmen gözlerin %5-10'unda en az 15 harf (3 satır) görme kaybı geliştiği bildirilmiştir.^{1,2,3,4,5} Ayrıca tedaviye yetersiz yanıt veren veya hiç yanıt vermeyen ve hastalık aktivitesi devam eden gözlerin en yüksek harf kazanımı izlenen gözlerle kıyasla başlangıç görme keskinliği daha iyi olan gözler olduğu belirtilmiştir.^{6,7}

Anti-VEGF ilaçlara iyi ya da kötü anatomik yanıt veren gözlerin belirlenmesi, varsa farklı alt grupların tanımlanması ve nvYBMD'li gözlerin bazal lezyon özelliklerinin bilinmesinin tedavi sonuçlarını öngörmede ve tedaviye dirence neden olan etmenleri belirlemede önemli olduğu düşünülmektedir.

Bu nedenle, bu prospektif klinik çalışmanın amacı, aktif nvYBMD'li gözlerde ranibizumab ile anti-VEGF tedavisine verilen yanıtları karakterize etmek, iyi ve yetersiz yanıt gruplarındaki alt grupları analiz etmek ve başlangıç klinik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif kohort çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Ünitesi'nde aktif nvYBMD tanısı alan ve İV anti-VEGF ile tedavi edilen 245 ardışık hastanın 297 gözü dahil edildi.

Elli yaşından genç olan, daha önce nvYBMD tedavisi almış, anti-VEGF tedavisi için kontrendikasyonu olan, tedavi sırasında OKT parametrelerini değiştirebilecek komplikasyon gelişen ve tedavi protokolüne uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 202 hastanın 235 gözü çalışmayı tamamladı ve değerlendirmeye dahil edildi.

Her hastadan bilgilendirilmiş onam formu, Ege Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no. 12 -2/47, 2013) etik kurul onayı ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan (işlem no. 1135321/06.03.2013) izin alındı. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı.

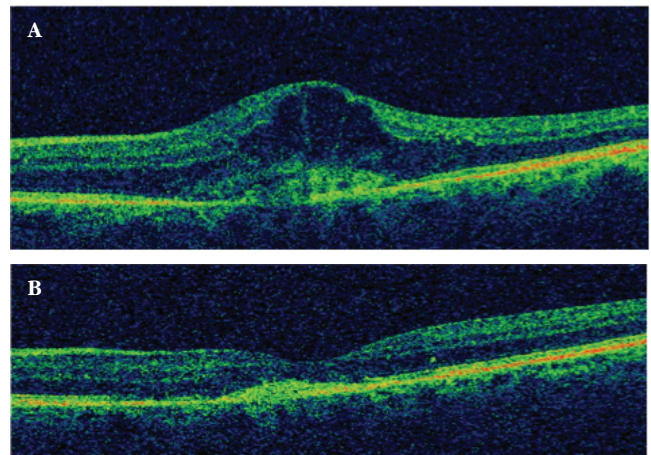
Tüm hastalara Snellen eşeli ile ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB) ölçümü ve ön ve arka segmentlerin biyomikroskopik muayenesinden oluşan tam oftalmolojik muayene yapıldı. Tedaviden önce her

hastaya Topcon TRC.50IX cihazı (Topcon Medical Systems, Paramus, NJ, ABD) ile floresin anjiyografiye (FA) ek olarak Topcon SD-OCT (Topcon Medical Systems, Paramus, NJ, ABD) ve Heidelberg Spectralis HRA + OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı ile spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) görüntüleme yapıldı. NV tipi SD-OKT'de artmış santral retina kalınlığı (SRK), subretinal sıvı (SRS), intraretinal kistler (İRK) ve pigment epitel dekolmanı (PED) varlığı, tipi ve yerleşimine göre değerlendirildi. SRK değerlendirmeleri arka kutupta santral 6x6 mm² alanda retina kalınlığındaki düzensizlikler esas alınarak yapıldı. Lezyonların boyanma özelliklerine göre nv tipleri ve geç fazlardaki boya sızıntısı FA ile kaydedildi. Erken dönemde ortaya çıkan ve progresif sızıntı izlenen yoğun hiperfloresans sınırları belirgin alanlar klasik koroidal nv (KNV) olarak kabul edilirken, fibrovasküler PED'ler ve kaynağı belli olmayan geç sızıntılar gizli KNV olarak değerlendirildi. Karışık tiplerde, lezyonun %50'den fazlası klasik bileşenlerden oluşuyorsa lezyon ağırlıklı olarak klasik, %1-50 klasik bileşenlerden oluşuyorsa minimal klasik olarak kabul edildi. SD-OKT görüntülerindeki yerleşime göre nv tipleri de tip 1 (subretinal pigment epitel [RPE]), tip 2 (subretinal) ve tip 3 (intraretinal) olarak kaydedildi.

Klinik muayenede taze kanama, SD-OKT'de SRS, İRK veya subRPE sıvı bulguları ve FA'da sızıntı izlenen gözler aktif nvYBMD olarak sınıflandırıldı. Bu gözler tamamen steril ameliyathane koşullarında İV ranibizumab (0,5 mg/0,05 mL ranibizumab, Lucentis; Genentech Inc., San Francisco, CA, ABD) ile tedavi edildi.

Takip muayeneleri tedaviden 4-6 hafta sonra yapıldı. EİDGK ve SD-OKT bulguları yeniden değerlendirildi ve persistan aktivite bulguları (taze kanama, SRF, IRC veya subRPE sıvısı) izlenen gözlerle tekrar İV ranibizumab enjeksiyonu yapıldı.

Altı enjeksiyon tamamlanmadan önce veya tamamlandıktan sonra izlem muayenelerinde tam regresyon veya rezorpsiyon izlenen gözler "iyi yanıt verenler" olarak sınıflandırılırken (Şekil 1), 6 enjeksiyondan sonra nüks, persistans veya progresif kötüleşme izlenen gözler "yetersiz yanıt verenler" olarak



Şekil 1. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarına iyi yanıt veren bir göze ait spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) görüntüleri. A) Başlangıçta çekilen görüntülerde intraretinal kistler ve artmış santral retina kalınlığı görülmektedir. B) Ardışık 6 enjeksiyondan sonra çekilen SD-OKT görüntüsü

sınıflandırıldı. Tedaviye yanıt veya yetersiz yanıt tanımımızda görme keskinliği bir parametre olarak kullanılmadı. İki grupta yer alan gözlerin başlangıç özellikleri arasındaki farklar istatistiksel olarak analiz edildi. Altı enjeksiyonu tamamlamadan önce aktivasyon bulguları tamamen gerileyen gözlerde tedavi durduruldu ve bu gözlerin iyi yanıt verdiği kabul edildi. Bu hastalar düzenli olarak takip edildi ve herhangi bir aktivasyon bulgusu göstermeleri durumunda enjeksiyonlara tekrar başlandı. Altı enjeksiyondan sonra hala anti-VEGF tedaviye ihtiyaç duyan hastaların tedavisine ihtiyaç duyulduğu sürece devam edildi.

Yetersiz yanıt veren gözler anatomik bulgular ve yanıt özellikleri analiz edilerek 5 alt gruba ayrıldı:

1. Gerçek yanıt vermeyenler: Tedavi sırasında aktivite bulgularında (SRS, İRS, subRPE sıvı, taze kanama) değişiklik olmayan gözler;

2. Kısmi yanıt verenler: Tedavi sırasında aktivite bulgularında kısmi iyileşme (örn, SRS ve/veya İRS'de minimal gerileme) gösteren gözler (Şekil 2);

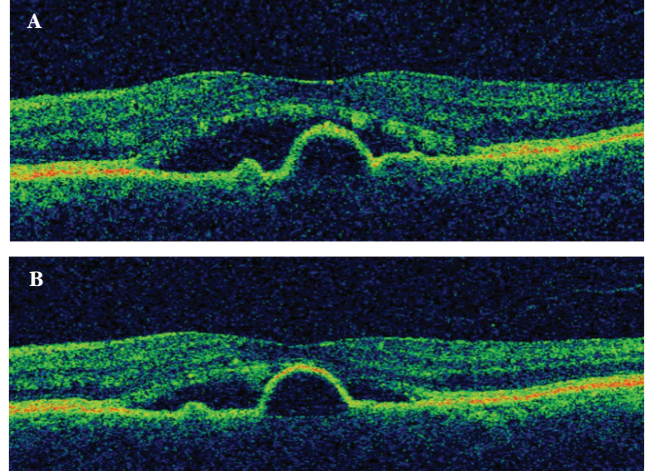
3. Anti-VEGF bağımlıları: Tedavi ile aktivite bulgularında tam gerileme izlenen ancak enjeksiyonlar arasında 4-6 haftadan daha uzun aralıkları tolere edemeyen ve nüks gelişen gözler (SRS/İRS, sub-RPE sıvı veya PED boyutunda artış);

4. Kötüleşme: Tedaviye rağmen anatomik bulguları ilerleyen, eksüda veya kanama izlenen gözler (Şekil 3);

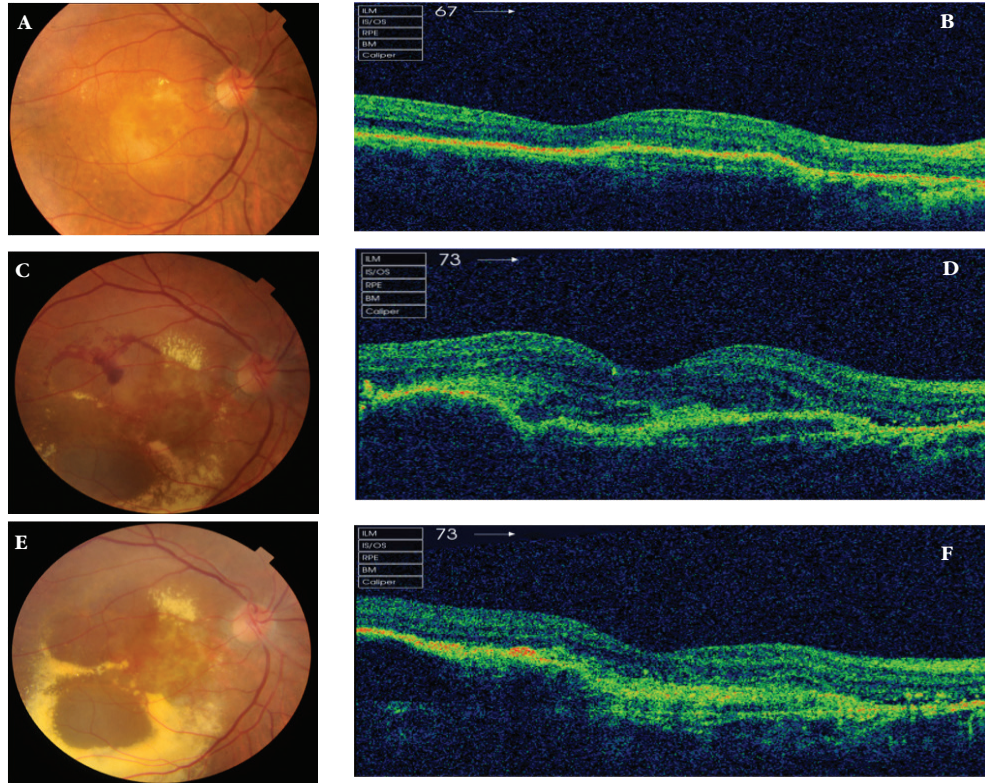
5. Zamanla yanıt vermeyenler: Başlangıçta tedaviye iyi yanıt veren ancak tedaviye devam edildikçe ilaç etkinliğinin azalmasına bağlı zamanla yanıt vermeyen gözler (Şekil 4).

İstatistiksel Analiz

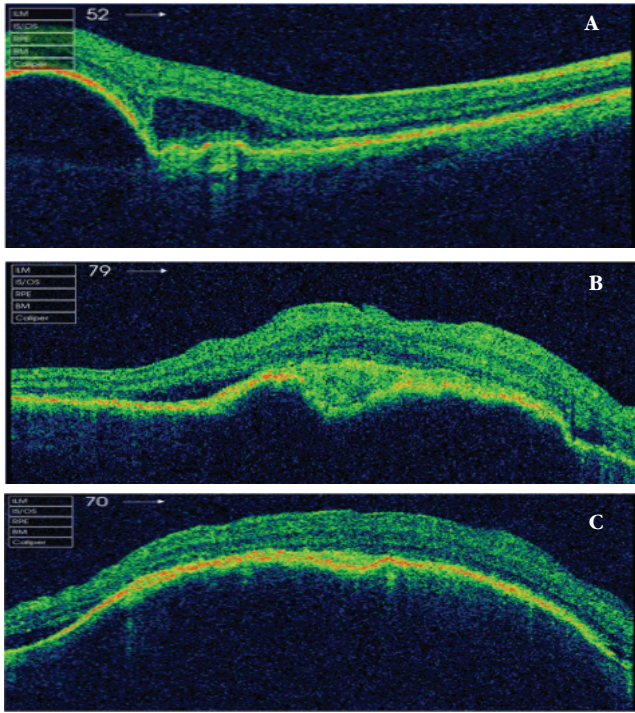
İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Bulguların değerlendirilmesinde bağımsız örneklem t-testi, ki-kare testi ve Fisher kesin olasılık testi kullanılmış olup p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 2. Tedaviye kısmi yanıt veren bir gözün A) tedavi öncesi ve B) 6 enjeksiyondan sonra elde edilen görüntüsü. Tedaviye rağmen spektral domain optik koherens tomografi bulgularında sadece minimal değişiklik meydana geldi



Şekil 3. “Kötüleşen” alt gruptan bir örnek. İlk muayenede çekilen A) Fundus fotoğrafı ve B) Spektral domain optik koherens tomografi görüntüsü. Altı enjeksiyondan sonra elde edilen görüntülerde (C ve D) artmış santral retina kalınlığı, subretinal sıvı, artmış eksüda ve taze kanama görülmektedir. Dokuz enjeksiyondan (E ve F) sonra eksüdası belirgin bir artış vardır



Şekil 4. “Zamanla yanıt vermeme” alt grubundaki bir göze ait spektral domain optik koherens tomografi görüntüleri. A) Tedaviden önce. B) Pigment epitel dekolmanının (PED) yüksekliği ve subretinal sıvı miktarı 6 enjeksiyondan sonra azalmıştır. C) 9 enjeksiyondan sonra elde edilen görüntülerde, PED’nin tedavinin devam etmesine rağmen tedavi öncesi yüksekliğe geri döndüğünü görmektedir

Bulgular

İki yüz iki hastanın 102’si (%50,5) erkek, 100’ü (%49,5) kadındı; 33 hastada (%16,3) bilateral nvYBMD mevcuttu ve hastaların yaş ortalaması $74,03 \pm 7,8$ (56-89) yılı.

İki yüz otuz beş gözün 157’sinde (%66,8) İV ranibizumab ile anti-VEGF tedavisine yanıtın iyi, 78’inde (%33,2) ise yetersiz olduğu değerlendirildi. Bilateral 33 hastanın 17’si iyi, 7’si ise yetersiz yanıt verirken, diğer 9 hastanın bir gözü iyi, diğer gözü ise yetersiz yanıt verdi.

Tedavi yanıtı iyi ve yetersiz yanıt veren gözlerle ait demografik özellikler, lens durumu, tedavi öncesi ve sonrası EİDGK, enjeksiyon sayısı ve takip süreleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,22$ ve $p=0,48$; t-testi ve ki-kare testi). Gruplar lens durumu (psödo-fak veya fakik) açısından da istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,8$; Fisher kesin olasılık testi). Gruplar arasında EİDGK karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve sonrası için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,38$ ve $p=0,06$; t-testi ve Fisher kesin olasılık testi). Tedaviye yetersiz yanıt veren gözlerde ortalama enjeksiyon sayısı ve takip süresi, iyi yanıt veren gözlerle göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p<0,001$; t-testi).

Yirmi bir göz (%26,9) gerçek yanıt vermeyen, 29 göz (%37,2) kısmi yanıt veren, 13 göz (%16,7) anti-VEGF bağımlı, 11 göz (%14,1) kötüleşen ve 4 göz (%5,1) zamanla yanıt vermeyen olarak sınıflandırıldı.

Tablo 1. İyi ve yetersiz yanıt veren gözlerin demografik özellikleri, lens durumu, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, enjeksiyon sayısı ve takip süreleri

Özellikler	İyi yanıt verenler sayısı (%)	Yetersiz yanıt verenler sayısı (%)	P değeri
Tüm gözler	157 (66,8)	78 (33,2)	
Bilateral gözler*	26 (61,9)	16 (38,0)	0,37**
Cinsiyet			
Kadın	71 (50,7)	34 (47,9)	0,48**
Erkek	69 (49,3)	37 (52,1)	
Yaş, yıl (ortalama $\pm$ SS) (min-maks)	$74,5 \pm 7,6$ (57-87)	$73,1 \pm 8,0$ (56-89)	0,22†
Lens durumu			
Fakik	108 (68,8)	54 (69,2)	0,8†
Psödo-fak	49 (31,2)	24 (30,8)	
Tedavi öncesi EİDGK, ortalama $\pm$ SS (Snellen)	$0,25 \pm 0,20$ (20/80 $\pm$ 20/100)	$0,28 \pm 0,20$ (20/70 $\pm$ 20/100)	0,34†
Tedavi sonrası EİDGK, ortalama $\pm$ SS (Snellen)	$0,20 \pm 0,20$ (20/100 $\pm$ 20/100)	$0,32 \pm 0,25$ (20/63 $\pm$ 20/80)	0,06††
Enjeksiyon sayısı ortalama $\pm$ SS (min-maks)	$4,40 \pm 0,12$ (2-15)	$6,42 \pm 1,14$ (6-12)	<0,001†
Takip süresi, ay ortalama (min-maks)	11,3 (6-24)	21,7 (15-24)	

SS: Standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

*Bilateral 33 hastanın 9’unda hem iyi hem yetersiz yanıt grubunda birer göz vardı, **Ki-kare testi, †t-testi, ††Fisher kesin olasılık testi

Her iki gruptaki gözlerin başlangıç SD-OKT ve FA bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. İyi yanıt veren grupta SRK ve İRK artışı olan göz sayısı, yetersiz yanıt veren gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, SRS açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,02$, $p=0,004$, $p=0,4$; Fisher kesin olasılık testi). İyi yanıt veren gözlerde yetersiz yanıt verenlere göre PED görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$; ki-kare testi). Yetersiz yanıt veren gözlerde başlangıç PED oranı %88,5 idi ve fibrovasküler PED prevalansı (%77) iyi yanıt verenlere (%39,5) göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$; ki-kare testi). İki grup arasında SD-OKT'de izlenen yerleşime göre nv tipleri karşılaştırıldığında iyi yanıt verenlerde tip 2 nv (subretinal), yetersiz yanıt verenlerde ise tip 1 nv (subRPE) anlamlı olarak daha sık saptandı (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,04$; ki-kare testi).

FA'da başlangıç lezyon özellikleri açısından, ağırlıklı olarak klasik nv (%53,5) iyi yanıt verenler grubunda anlamlı olarak daha sık görülürken, gizli nv (%70,5) kötü yanıt verenler arasında anlamlı olarak daha yaygındı (her ikisi için $p<0,001$; ki-kare testi).

Yetersiz yanıt veren gözlerin alt gruplarına ait başlangıç SD-OKT ve FA bulguları Tablo 3'te gösterilmiştir. Alt gruplar arasında SRK artışı, SRS varlığı, İRK varlığı, PED varlığı ve tip açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,82$, $p=0,78$, $p=0,62$ ve $p=0,94$; ki-kare testi). SD-OKT ve FA ile belirlenen nv tipleri açısından alt gruplar arasında fark yoktu ($p=0,33$; ki-kare testi).

Tartışma

Bu prospektif klinik çalışmada, nvYBMD'li 235 göze 4-6 hafta aralıklarla tekrarlayan İV ranibizumab tedavisi yapılmış ve tedavi yanıtı 157 gözde (%66,8) iyi, 78 gözde (%33,2) yetersiz olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki yetersiz yanıt kriterleri, 6 doz İV ranibizumab enjeksiyonundan 1 ay sonra yapılan klinik muayenede veya SD-OKT'de persistan, tekrarlayan veya progresif nvYBMD aktivitesi bulgularının görülmesiydi.

Anti-VEGF ajanların İV enjeksiyonu şu anda aktif nvYBMD için standart tedavi yöntemi olarak kabul edilse

Tablo 2. İyi ve yetersiz yanıt veren gruplarda ilk muayenede izlenen başlangıç optik koherens tomografi ve floresein anjiyografi özellikleri

	Tedavi yanıtı iyi olan gözler sayı (%)	Tedavi yanıtı yetersiz olan gözler sayı (%)	P değeri
Santral retina kalınlığı			
Artan	141 (89,8)	61 (78,2)	
Normal	16 (10,2)	17 (21,8)	0,02*
Subretinal sıvı			
Evet	122 (77,7)	65 (83,3)	
Hayır	35 (22,3)	13 (16,7)	0,02*
İntraretinal sıvı			
Evet	89 (56,7)	28 (35,9)	
Hayır	68 (43,3)	50 (64,1)	0,04
PED			
Evet	74 (47,1)	69 (88,5)	
Seröz	12 (7,6)	8 (10,2)	
Fibrovasküler	55 (35,0)	42 (53,9)	<0,0001**
Hemorajik	0	1 (1,3)	
Seröz + fibrovasküler	2 (1,3)	18 (23,1)	
Fibrovasküler + hemorajik	5 (3,2)	0	
Hayır	83 (52,9)	9 (11,5)	<0,0001**
OKT nv tipi			
Tip 1	99 (63,0)	60 (76,9)	0,04**
Tip 2	46 (29,3)	8 (10,3)	0,03**
Tip 3	12 (7,7)	10 (12,8)	
FA nv tipi			
Saf klasik	15 (9,5)	5 (6,5)	
Ağırlıklı olarak klasik	84 (53,5)	2 (2,5)	<0,001**
Minimal klasik	6 (3,8)	3 (3,8)	
Gizli	47 (30,0)	55 (70,5)	<0,001**
Belirlenemeyen	3 (1,9)	5 (6,5)	
NV bulgusu yok	2 (1,3)	8 (10,2)	

PED: Pigment epiteli dekolmanı, OKT: Optik koherens tomografi, NV: Neovaskülarizasyon, FA: Floresein anjiyografi, *Fisher kesin olasılık testi, **Ki-kare testi

de, farklı çalışmalarda bildirilen tedaviye yanıtı oranları büyük farklılık göstermektedir (%7,5-68,1).^{8,9} Bu farklılıkların temel nedeni tedaviye yanıtı değerlendirirken farklı kriterlerin kullanılmasıdır. Klinisyenler arasında aktivite bulgularının gerilemesinin mi yoksa görme keskinliğinde iyileşmenin mi tedaviye yanıt kriteri olması gerektiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Ayrıca kaç doz tedaviden sonra yanıtının değerlendirilmesi gerektiği de halen netlik kazanmamıştır.¹⁰ Ranibizumabın etkinliğini gösteren ilk çalışmalar olan MARINA ve ANCHOR çalışmalarında tedaviye yanıt EİDGK'deki değişikliklere göre tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda, 24 ay boyunca her ay anti-VEGF tedavisi alan hastaların %90'nında EİDGK'nin korunduğu veya iyileştiği (15 harf veya daha fazla) bildirilmiş ve geri kalan %10'da ise 15 harften fazla kayıp olduğu izlenmiştir. Ancak klinik pratikte EİDGK'nin tedaviye yanıt kriteri olarak kabul edildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır.^{9,11,12,13} Çoğu klinisyen muayene ve SD-OKT'de tespit edilen aktivite bulgularına dayanarak (başka bir deyişle,

EİDGK'deki bir artıştan ziyade anatomik bulgulara dayanarak) tedaviyi tekrarlamaya karar verir ve bu bulguların gerilemesi veya tamamen ortadan kalkması tedaviye iyi yanıtı olarak kabul edilir.^{8,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28}

Otsuji ve ark.¹³, 218 gözü kapsayan retrospektif bir çalışmada, ardışık 3 doz İV ranibizumab tedavisine rağmen EİDGK'de artış olmayan ve/veya SRK'de azalma izlenmeyen gözleri tedaviye yanıtı olarak değerlendirmiş ve tedaviye yanıtı oranının %10,1 olduğunu bildirmişlerdir. Shin ve ark.⁸ retrospektif olarak 267 nvYBMD olgusunu değerlendirmiş ve hastaların %7,5'inin anti-VEGF tedavisine (ranibizumab ve bevacizumab) yanıt vermediğini tespit etmiştir. Çalışmalarında 3 ardışık İV enjeksiyona rağmen persistan ve/veya artan intraretinal veya subretinal eksüda, tedaviye yanıt vermeme kriteri olarak kabul edilmiştir. Byun ve ark.⁹, 1 yıl boyunca İV bevasizumab enjeksiyonu yapılan 113 ardışık nvYBMD'li gözde tedaviye yanıtı analiz etmiş ve EİDGK'de 7-11 ETDRS harfinden daha az iyileşme gösteren gözleri yanıt vermeyen (%68,1) gözler olarak tanımlamıştır.

Tablo 3. Tedaviye yetersiz yanıt verenlerin alt gruplarında ilk muayenede izlenen başlangıç optik koherens tomografi ve floresein anjiyografi özellikleri

	Gerçek yanıt vermeyenler sayısı (%)	Kısmi yanıt verenler sayısı (%)	Anti-VEGF bağımlılar sayısı (%)	Kötüleşenler sayısı (%)	Zamanla yanıt vermeyenler sayısı (%)	P değeri
Gözler	21 (26,9)	29 (37,2)	13 (16,7)	11 (14,1)	4 (5,1)	-
Santral retina kalınlığı						
Artan	16 (76,2)	21 (72,4)	11 (84,6)	10 (90,9)	3 (75)	0,82*
Normal	5 (23,8)	8 (27,6)	2 (15,4)	1 (9,1)	1 (25)	
Subretinal sıvı						
Evet	18 (85,7)	25 (86,2)	10 (76,9)	8 (72,8)	4 (100)	0,78*
Hayır	3 (14,3)	4 (13,8)	3 (23,1)	3 (27,2)	0	
İntraretinal sıvı						
Evet	7 (33,3)	13 (44,8)	4 (30,8)	4 (36,4)	0	0,62*
Hayır	14 (66,7)	16 (55,2)	9 (69,2)	7 (63,6)	4 (100)	
PED						
Evet	19 (90,5)	26 (89,7)	10 (76,9)	10 (90,9)	4 (100)	-
Seröz	2 (9,5)	4 (13,8)	1 (7,7)	0	1 (25,0)	-
Fibrovasküler	11 (52,4)	12 (41,4)	9 (69,2)	7 (63,6)	3 (75,0)	-
Hemorajik	0	1 (3,4)	0	0	0	-
Seröz + fibrovasküler	6 (28,6)	9 (31,1)	0	3 (27,3)	0	-
Hayır	2 (9,5)	3 (10,3)	3 (23,1)	1 (9,1)	0	-
OKT nv tipi						
Tip 1	16 (76,2)	23 (79,3)	11 (84,6)	6 (54,5)	4 (100)	-
Tip 2	2 (9,5)	1 (3,5)	1 (7,7)	4 (36,4)	0	-
Tip 3	3 (14,3)	5 (17,2)	1 (7,7)	1 (9,1)	0	-
FA nv tipi						
Saf klasik	4 (19)	1 (3,5)	0	0	0	-
Ağırlıklı olarak klasik	0	1 (3,5)	0	1 (9,1)	0	-
Minimal klasik	1 (4,8)	0	1 (7,7)	1 (9,1)	0	-
Gizli	16 (76,2)	19 (65,5)	8 (61,5)	9 (81,8)	3 (75,0)	-
Belirlenemeyen	0	3 (10,3)	1 (7,7)	0	1 (25,0)	-
nv bulgusu yok	0	5 (17,2)	3 (23,1)	0	0	-

SS: Standart sapma, PED: Pigment epitel dekolmanı, OKT: Optik koherens tomografi, nv: Neovaskülarizasyon, FA: Floresein anjiyografi

*Ki-kare testi

Slakter¹⁴, anti-VEGF tedavisine iyi yanıt verenlerde aktivite bulgularının tamamen gerilemesine ve hastalığın remisyonuna rağmen EIDGK'nin artmayabileceğini ve hatta azalabileceğini ileri sürmüştür. Bunu subretinal fibrozis ve skar oluşumu veya RPE ve fotoreseptör atrofisi gibi nvYBMD'ye sekonder gelişen değişikliklere bağlamış ve bu nedenlerden dolayı EIDGK'nin tedaviye yanıt veya yanıtı belirlenmede güvenilir bir kriter olmadığını belirtmiştir. Bu çalışmada, ranibizumab tedavisine yanıtı değerlendirmek için nvYBMD aktivite bulgularının regresyonunu kullandık. Çalışmamızda iyi ve yetersiz yanıt verenler arasında EIDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Slakter'in belirttiği gibi, bunun bazı gözlerde meydana gelen ve tedaviye iyi yanıtı gösteren sekonder değişikliklere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Klinik çalışmalar arasında tedavi yanıtının ne zaman değerlendirileceği konusunda da bir fikir birliği yoktur. Değerlendirme, çalışmaların büyük çoğunluğunda 3 veya 6 ardışık enjeksiyondan sonra yapılmıştır^{8,9,13,26} ancak bazı çalışmalarda bu sayının 9, 12 veya daha fazla olduğu bildirilmektedir.²³ Bu çalışmada, 6 ardışık ranibizumab enjeksiyonunun sonucusu yapıldıktan 1 ay sonra gözler yeniden değerlendirildi. Yetersiz yanıt veren gözlerle yapılan ortalama enjeksiyon sayısı ve ortalama takip süresi, tedaviye iyi yanıtı veren gözlerle göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Çalışmamızda iyi yanıt verenler arasında ağırlıklı olarak klasik nv prevalansı daha yüksek iken, yetersiz yanıt verenler arasında gizli nv daha yaygındı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Daha önce yayımlanan çalışmaların bu konudaki sonuçları farklıdır. Lux ve ark.¹² tedaviye yanıt veren ve vermeyen gözler arasında nv tipinde fark olmadığını, ancak yanıt vermeyen grubun nv alanının anlamlı olarak daha büyük olduğunu bildirmiştir. Otsuji ve ark.¹³, tedaviye zayıf yanıt verenler arasında gizli nv'nin klasik nv'den daha yaygın olduğunu, yanıt verme/vermemenin ise başlangıç nv boyutları ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Horster ve ark.²⁹ ağırlıklı olarak klasik ve minimal klasik nv'nin gizli nv'ye göre daha fazla enjeksiyon gerektirdiğini bildirmiştir. Ancak bu veriler diğer çalışmaların sonuçları ile desteklenmemiştir. Veritti ve ark.³⁰ nvYBMD ile ilişkili gizli nv'li gözleri tedavi ederken diğer nv tiplerine kıyasla daha az tatmin edici sonuçlar elde edildiğini belirtmiştir.

Çalışmamızda tedaviye iyi yanıt veren gözlerde, artmış SRK ve İRK varlığı, yetersiz yanıt verenlere göre anlamlı olarak daha fazla görülürken, gruplar arasında SRS varlığı açısından fark bulunmamıştır. Shin ve ark.⁸ yanıt vermeyenleri sadece SRS izlenenler ve ve ağırlıklı olarak İRK görülenler olarak iki gruba ayırmış ve SRS'li gözlerin İRK'li gözlerle kıyasla tedaviye daha az yanıt verdiğini bulmuştur. Guber ve ark.³¹ İRK'li gözlerin tedaviye SRS veya PED'li gözlerden daha iyi yanıt verdiğini ve SRK'de daha belirgin bir azalma gösterdiğini bildirmiştir. Tannan ve ark.³² tedavi öncesi SRS'nin anti-VEGF tedavi süresinin uzaması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda iyi ve yetersiz yanıt veren gözler arasında başlangıç PED varlığı açısından anlamlı fark vardı (sırasıyla %47,1 ve %88,5). Ayrıca fibrovasküler PED prevalansı yetersiz

yanıt verenlerde (%77) iyi yanıt verenlere (%39,5) göre anlamlı olarak daha yüksekti. Inoue ve ark.³³ başlangıçta seröz PED izlenen gözlerde fibrovasküler PED'li gözlerle göre EIDGK'de daha fazla iyileşme gözlemlemiştir. Punjabi ve ark.³⁴ OKT görüntülerine göre PED'leri boş, solid veya mikst olarak kategorize etmiş ve tedaviyle tam veya kısmi regresyon oranını solid PED'ler için %3 ve boş PED'ler için ise %46 olduğunu bildirmiştir.

Ranibizumab ile anti-VEGF tedavisine yetersiz yanıt veren gözleri klinik yanıt ve SD-OKT bulgularına dayanarak yaptığımız değerlendirme sonucunda 5 farklı alt grup ortaya çıktı. En sık görülen patern kısmi yanıt verme (%37,2) idi ve tedavi sırasında aktivite bulgularında kısmi iyileşme ile karakterizdi. Ayrıca, bazı gözler tedaviye iyi yanıt verdi, ancak her ay bir enjeksiyon yapılması gerekti ve tedaviye 4-6 haftadan daha uzun ara verilmesini tolere edemedi. Bu gözler "anti-VEGF bağımlı" (%16,7) olarak adlandırıldı. Gözlerin yaklaşık %5'i başlangıçta tedaviye iyi yanıt verdi, ancak ilacın zamanla azalan etkisi nedeniyle yanıt vermemeye başladı ve bunlar "zamanla yanıt vermeyen" grupta sınıflandırıldı. Tekrarlanan tedavi sonrası bir ilacın doku üzerindeki etkinliğinde azalma olarak tanımlanan taşıfilaksi ile ilgili yayınlarda, bu durumun en az ardışık 5 anti-VEGF enjeksiyonundan sonra ortaya çıktığı ve insidansının %2 olduğu bildirilmiştir.²¹ Literatür tarandığında anti-VEGF ilaçlara tolerans gelişimi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Slakter¹⁴ tarafından 2010 yılında yayımlanan bir derlemede ranibizumab tedavisine istenen yanıtın alınamadığı ve eksüdatif bulguları devam eden veya ilerleyen birçok hasta olduğu belirtilmiş; bu hastalar "anti-VEGF yanıtızsızlar" olarak adlandırılmış ve bu grup içerisinde 5 alt grup tanımlanmıştır. Derlemede, alt grupların prevalansı ve başlangıç klinik özellikleri hakkında veri bulunmamakla birlikte, tanımlanan alt grupların üçü çalışmamızdaki gruplar ile benzerdir. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız anti-VEGF tedavisine yetersiz yanıt verenlerin alt gruplarını belirlemek ve prevalanslarını değerlendirmek için yapılan ilk klinik çalışmadır.

Sonuç

Anti-VEGF ilaçların nvYBMD tedavisinde etkili ve güvenli ilaçlar olarak değeri tartışılmazdır. Bununla birlikte, bazı gözlerin anti-VEGF ilaçlara yetersiz yanıt vermesi veya yanıt vermemesi klinik uygulamada önemli bir sorundur. Klinik çalışmalarda bu suboptimal yanıtların prevalansını belirlemenin yanı sıra, sonuçlarımız bu gözlerin başlangıç özelliklerini belirlemenin ve alt grup analizi yapmanın tedaviye yanıt vermeme nedenlerini araştırmak ve bu gibi olgularda tedavi stratejilerini değiştirmek ve iyileştirmek için yararlı olacağını göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (karar no. 12-2/47, 2013) ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan (işlem no. 1135321/06.03.2013) izin alındı. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesinin ilkelerine bağlı kalındı.

Hasta Onayı: Her hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Veri Toplama veya İşleme: F.A., S.N., C.A., Analiz veya Yorumlama: M.E. B., J.M., Yazan: F.A., S.N., C.A., M.B., J.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, Schneider S, Acharya NR. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:850-857.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
- Bressler NM, Chang TS, Suñer JJ, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Ianchulev T; MARINA and ANCHOR Research Groups. Vision related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology*. 2010;117:747-756.
- CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-1908.
- Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Prunte C, Schmidt-Erfurth U, Tano Y, Wolf S. Ranibizumab (lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:2-13.
- Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B; MARINA and ANCHOR Study Groups. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology*. 2011;118:523-530.
- Mariani A, Deli A, Ambresin A, Mantel I. Characteristics of eyes with secondary loss of visual acuity receiving variable dosing ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:1635-1642.
- Shin JY, Woo SJ, Ahn J, Park KH. Anti-VEGF-refractory exudative age-related macular degeneration: differential response according to features on optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2013;27:425-432.
- Byun YJ, Lee SJ, Koh HJ. Predictors of response after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54:571-577.
- Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, Harding S, Johnston RL, Kelly SP, Lotery A, Mahmood S, Menon G, Sivaprasad S, Talks J, Tufail A, Yang Y. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (London)*. 2015;29:721-731.
- Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, Queré S, Schneider V; LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*. 2013;33:474-481.
- Lux A, Llacer H, Heussen FM, Joussem AM. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1318-1322.
- Otsuji T, Nagai Y, Shio K, Tsumura A, Koike N, Tsuda M, Nishimura T, Takahashi K. Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD). *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1487-1490.
- Slakter JS. What to do when anti-VEGF therapy fails. *Retin Physician*. 2010.
- Keane PA, Liakopoulos S, Ongchin SC, Heussen FM, Msuttha S, Chang KT, Walsh AC, Sadda SR. Quantitative subanalysis of optical coherence tomography after treatment with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3115-3120.
- Ying GS, Huang J, Maguire MG, Grunwald JE, Jaffe GJ, Martin DF; CATT Research Group. Baseline predictors of visual acuity response to ranibizumab and bevacizumab in the comparison of AMD treatment trial (CATT). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:3681.
- Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol*. 2012;96:1-2.
- Gasparini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, Lam L, Chong LP, Elliott D, Walsh AC, Hwang J, Sadda SR. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:14-20.
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A Variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:43-58.
- Jang L, Gianniou C, Ambresin A, Mantel I. Refractory subretinal fluid in patients with neovascular age related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: visual acuity outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(8):1211-6.
- Eghoj MS, Sorensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:21-23.
- Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW Jr, Scott IU. Anti-VEGF treatment strategies for wet AMD. *J Ophthalmol*. 2012;2012:786870.
- Krebs I, Glittenberg C, Ansari-Shahrezaei S, Hagen S, Steiner I, Binder S. Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1443-1446.
- Wang VM, Rosen RB, Meyerle CB, Kurup SK, Ardeljan D, Agron E, Tai K, Pomykala M, Chew EY, Chan CC, Tuo J. Suggestive association between PLA2G12A single nucleotide polymorphism rs2285714 and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with exudative age related macular degeneration. *Mol Vis*. 2012;18:2578-2585.
- Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Brill JV, Greene LS, Heggen CL. Optimizing anti-VEGF treatment outcomes for patients with neovascular age related macular degeneration. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(2-a Suppl):3-15.
- Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, Gonzalez S, Feuer WJ, Lin RC, Lalwani GA, Nguyen JK, Kumar G. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:495-511.
- Schaal S, Kaplan HJ, Tezel TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology*. 2008;115:2199-2205.
- Foroughian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29:723-731.
- Hörster R, Ristau T, Sadda SR, Liakopoulos S. Individual recurrence intervals after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:645-652.
- Veritti D, Macor S, Menchini F, Lanzetta P. Effects of VEGF inhibition on retinal morphology, neovascular network size, and visual acuity in patients with vascularized pigment epithelium detachment because of occult choroidal neovascularization. *Retina*. 2013;33:982-989.
- Guber J, Henrich PB, Guber I, Cybulska A, Flammer J, Josifova T. Predictive factors for poor central retinal thickness response to ranibizumab in wet AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:51-55.
- Tannan A, Li C, Stevens TS. Predicting treatment outcomes in patients with newly diagnosed exudative age-related macular degeneration based on initial presentation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:907.
- Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosone K. Variable response of vascularized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on lesion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2013;33:990-997.
- Punjabi OS, Huang J, Rodriguez L, Lyon AT, Jampol LM, Mirza RG. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1024-1031.