



Türk Oftalmoloji Derneği Üyeleri Arasında Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu ve Maküla Ödemi Tedavisinde İntravitreal Enjeksiyon Tercihlerinin Araştırılması

Survey of Intravitreal Injection Preferences for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration and Macular Edema Among Members of the Turkish Ophthalmological Association

© V. Levent Karabaş*, © Ecem Önder Tokuç**, © Figen Şermet***

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Kocaeli, Türkiye

***Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Maküla ödemi ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) tedavisi için göz doktorlarının mevcut tercihlerini analiz etmek ve Türkiye’de bevacizumabın endikasyon dışı kullanımını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Türk Oftalmoloji Derneği’nin tüm üyeleri ile, internet tabanlı anket içeren 47 soruluk anonim bir anketi doldurmak için e-posta yoluyla iletişime geçildi. Anketin ikinci bölümü (36-47 arası sorular) değerlendirildi.

Bulgular: Mevcut yasal düzenlemeler göz önünde bulundurulduğunda, oftalmologlar, diyabetik maküla ödemi (DMÖ), YBMD ve retinal ven tıkanıklığı (RVT) olan hastalarda birinci basamak ajan olarak bevacizumab kullandılar (sırasıyla; %58,25, %55,89, %52,29). Ekonomik ve yasal kısıtlamalar düşünülmediğinde, katılımcıların DMÖ, YBMD ve RVT tedavisi için bevacizumab tercih etme oranı azaldı (sırasıyla; %11,64, %10,58, %10,93). Oftalmologların %75,75’i, tek bir bevacizumab şişesinden birden fazla enjektöre dağıtmanın, endoftalmi riskini artırabileceğini belirtti. Katılımcıların çoğunluğu (%93,68) endikasyon dışı bevacizumab kullanımının neden olduğu zarar için yasal olarak güvende hissetmiyordu. Bununla birlikte, oftalmologların %66,43’ü bevacizumabın diğer anti-vasküler endotelial büyüme faktörleri (anti-VEGF) kadar etkili olduğunu belirtmiştir.

Sonuç: Bevacizumab, mevcut geri ödeme koşullarında anti-VEGF kullanımının tüm endikasyonları için birinci basamak tedavi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve bu koşullar, oftalmologların kendi tercihlerine göre tedavi etme hakkını engellemektedir.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF, bevacizumab, aflibercept, ranibizumab, endikasyon dışı, diyabetik maküla ödemi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retinal ven tıkanıklığı

Abstract

Objectives: To analyze the current preferences of ophthalmologists for the treatment of macular edema and age-related macular degeneration (AMD) and to evaluate off-label use of bevacizumab in Turkey.

Materials and Methods: All members of the Turkish Ophthalmological Association were contacted by e-mail to complete an anonymous, 47-question internet-based survey. The second part of the survey (questions 36-47) was evaluated.

Results: When current legal regulations were considered, ophthalmologists used bevacizumab as the first-line agent in patients with diabetic macular edema (DME), AMD, and retinal vein occlusion (RVO) (58.25%, 55.89%, and 52.29%, respectively). When economic

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: V. Levent Karabaş, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-posta: karabas@superonline.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-7860-4603

Geliş Tarihi/Received: 16.04.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 17.08.2021

Cite this article as: Karabaş VL, Önder Tokuç E, Şermet F. Survey of Intravitreal Injection Preferences for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration and Macular Edema Among Members of the Turkish Ophthalmological Association. Turk J Ophthalmol 2022;52:179-185

and legal constraints were disregarded, the participants' preference for bevacizumab in the treatment of DME, AMD, and RVO decreased (11.64%, 10.58%, and 10.93%, respectively). Approximately three-quarters (75.75%) of ophthalmologists stated that dispensing multiple syringes from a single bevacizumab bottle could increase the risk of endophthalmitis. Most participants (93.68%) did not feel legally safe from harm caused by off-label bevacizumab use. However, 66.43% of ophthalmologists stated that bevacizumab is as effective as other anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) drugs.

Conclusion: Bevacizumab is widely used as a first-line treatment for all indications of anti-VEGF use in the current reimbursement conditions, which preclude the right of ophthalmologists to treat according to their own preferences.

Keywords: Anti-VEGF, bevacizumab, aflibercept, ranibizumab, off-label, diabetic macular edema, age-related macular degeneration, retinal vein occlusion

Giriş

Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), diyabetik maküla ödemi (DMÖ) ve retinal ven oklüzyonu (RVO) tedavisi, yeni araştırmaların sonuçları yayımlandıkça gelişmektedir. Göz hekimleri bu hastalıkların tedavisinde yaygın olarak intravitreal enjeksiyon yolu ile ranibizumab, aflibercept ve bevacizumab gibi anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ajanları kullanmaktadır.^{1,2,3,4} Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), aflibercept ve ranibizumab'ın YBMD, RVO ve DMÖ tedavisinde kullanılmasını onaylamıştır. Ancak, bevacizumabın oftalmolojik kullanım için FDA onayı yoktur ve bu nedenle "endikasyon dışı" olmasına rağmen yaygın olarak kullanılmaktadır.⁵ Bevacizumab, Türkiye'de de oftalmolojik kullanım için onay almamıştır. Bevacizumab'ın oftalmolojik endikasyon dışı kullanımı etik, yasal, ekonomik ve politik sorunlar nedeniyle büyük tartışmalara neden olmuştur.⁶

Küresel bir sağlık sorunu olarak, değişken maliyet, endoftalmi riski, endikasyon dışı kullanımının yasal olarak kısıtlanması, ilaç maliyeti ve geri ödemeler, anti-VEGF ajanlar konusunda etik açıdan bir ikilem ve tartışmalı bir sağlık politikası ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Türkiye'de geri ödeme düzenlemeleri, DMÖ, YBMD ve RVO tedavisinde üç ardışık aylık bevacizumab enjeksiyonu yapılmasını önermektedir. Bu çalışmanın amacı, göz hekimlerinin anti-VEGF ilaçlar hakkındaki tercihlerini tanımlamak ve bevacizumabın endikasyon dışı kullanımını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2020'de Türk Oftalmoloji Derneği'nin tüm üyelerine e-posta yoluyla ulaşılarak SurveyMonkey (www.surveymonkey.com; SurveyMonkey, San Mateo, CA, ABD) kullanılarak hazırlanan 47 soruluk online anketi doldurmalı istendi. Anketi henüz tamamlamayan katılımcılara üç hatırlatma e-postası gönderildi. Verilerin toplanması 4 Haziran 2020 tarihinde son verildi. İntravitreal enjeksiyon tekniklerini değerlendiren anketin ilk bölümünden (1-35. sorular) elde edilen sonuçlar daha önce yayımlandı.⁷ Anketin ikinci bölümünde (36-47. sorular), göz hekimlerinin DMÖ, YBMD ve RVO'lu hastalar için bevacizumab ve diğer FDA onaylı anti-VEGF ilaçlara yaklaşımları değerlendirildi. Katılımcılar özel hastane, özel muayenehane, devlet hastanesi, şehir hastanesi, üniversite hastanesi, eğitim ve araştırma hastanesi, vakıf üniversitesi hekimleri olarak alt gruplara ayrıldı. Araştırma protokolü

Kocaeli Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (sayı: KAEK 2020/219).

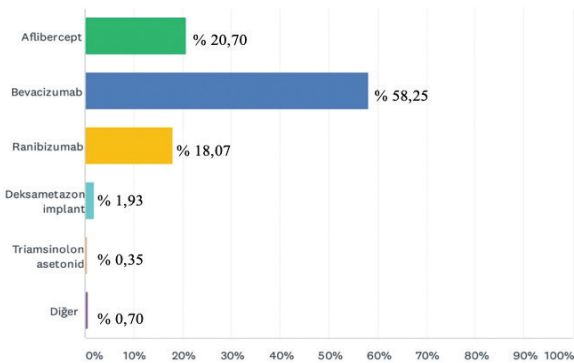
Bulgular

Toplamda 892 göz hekimi anketi yanıtladı ve aktif olarak intravitreal enjeksiyon yapan 660 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların çalıştıkları kurumların dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Mevcut geri ödeme kısıtlamaları göz önüne alındığında, katılımcıların %58,3'ü (332/570) DMÖ hastalarında birinci basamak ajan olarak bevacizumab kullanmıştır (Şekil 1). Katılımcıların bevacizumab tercihleri çalıştıkları kuruma bağlı olarak farklılık göstermektedir (Tablo 2). Özel muayenehanede çalışan katılımcıların aflibercept kullanma olasılığı bevacizumab

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri

Kurumlar	Sayı*	Yüzde
Özel hastane	219/890	24,61
Özel muayenehane	42/890	4,72
Devlet hastanesi	147/890	16,52
Şehir hastanesi	48/890	5,39
Üniversite hastanesi	239/890	26,85
Eğitim ve araştırma hastanesi	194/890	21,80
Vakıf üniversitesi	46/890	5,17
*Katılımcıların birden çok seçeneği işaretlemesine izin verildi		



Şekil 1. Mevcut geri ödeme kısıtlamaları göz önüne alındığında diyabetik maküla ödemi olan hastalarda göz hekimlerinin anti-vasküler endotelial büyüme faktörleri ve diğer tedaviler ile ilgili tercihleri

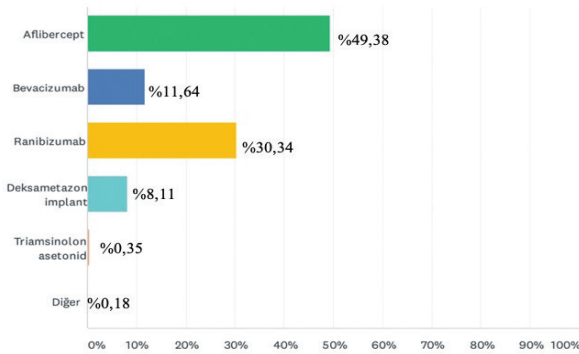
kullanımına göre daha yüksekti [%51,9’a (14/27) karşı %22,2 (6/27)].

Katılımcıların %49,4’ü ekonomik ve geri ödeme kısıtlaması olmaması durumunda DMÖ hastalarında birinci basamak ajan olarak aflibercepti tercih edeceğini belirtmiştir (Şekil 2). Aflibercept tercihleri kamu hastaneleri dışındaki kurumlarda benzerdi (Tablo 3). Devlet hastanelerinde çalışan katılımcılar DMÖ’lü hastalar için ranibizumab tercih etmişlerdir (%43,8, 21/48).

Mevcut geri ödeme kısıtlamaları göz önüne alındığında, katılımcıların yarısından fazlası (%55,9, 318/569) YBMD’li

Tablo 2. Mevcut geri ödeme kısıtlamaları göz önüne alındığında diyabetik maküla ödemi olan hastalarda bevacizumab tercihi

Kurumlar	Sayı	Yüzde
Özel hastane	90/159	56,60
Özel muayenehane	6/27	22,22
Devlet hastanesi	22/48	45,83
Şehir hastanesi	20/27	74,07
Üniversite hastanesi	103/178	57,87
Eğitim ve araştırma hastanesi	91/131	69,47
Vakıf üniversitesi	13/32	40,63



Şekil 2. Ekonomik ve geri ödeme kısıtlamaları olmadığı varsayıldığında diyabetik maküla ödemi olan hastalarda göz hekimlerinin anti-vasküler endotelyal büyüme faktörleri ve diğer tedaviler ile ilgili tercihleri

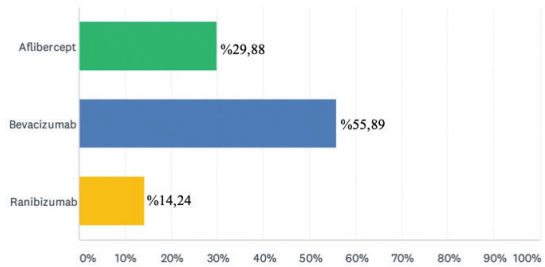
Tablo 3. Ekonomik ve geri ödeme açısından bir kısıtlama olmadığı diyabetik maküla ödemi olan hastalarda aflibercept tercihi

Kurumlar	Sayı	Yüzde
Özel hastane	80/158	50,63
Özel muayenehane	17/27	62,96
Devlet hastanesi	14/48	29,17
Şehir hastanesi	16/27	59,26
Üniversite hastanesi	82/176	46,59
Eğitim ve araştırma hastanesi	73/131	55,73
Vakıf üniversitesi	17/31	54,84

hastalarda birinci basamak ajan olarak bevacizumab kullanmıştır (Şekil 3). Çoğu kurumda bevacizumab kullanılmıştır (Tablo 4). Bununla birlikte, özel muayenehane ve vakıf üniversitelerinde çalışan katılımcılar, YBMD’li hastalarda aflibercepti daha fazla kullandıklarını bildirmişlerdir [sırasıyla; %51,9 (14/27) ve %59,4 (19/32)].

Katılımcıların çoğu (%61,7, 350/567) ekonomik ve geri ödeme kısıtlaması olmaması durumunda YBMD’de birinci basamak tedavi olarak aflibercepti tercih edeceklerini belirtmişlerdir (Şekil 4). Bu koşullar altında tüm kurumlarda YBMD’li hastalarda aflibercept tercih edilmiştir (Tablo 5).

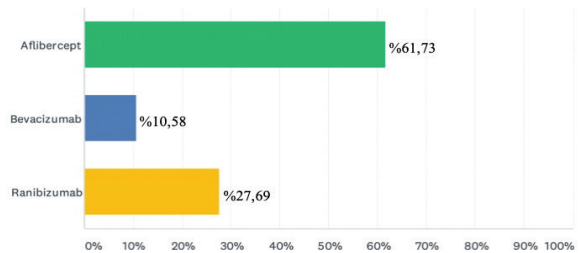
Katılımcıların yarısından fazlası (%52,3, 297/568) mevcut geri ödeme kısıtlamaları nedeniyle RVO’lu hastalarda tedaviye bevacizumab ile başlamıştır. Şehir hastaneleri (%73,1, 19/26), üniversite hastaneleri (%53,1, 94/177), eğitim ve araştırma



Şekil 3. Mevcut geri ödeme kısıtlamaları ile göz hekimlerinin yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü ajanları kullanımı

Tablo 4. Mevcut geri ödeme kısıtlamaları göz önüne alındığında yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan hastalarda bevacizumab tercihi

Kurumlar	Sayı	Yüzde
Özel hastane	87/158	55,06
Özel muayenehane	7/27	25,93
Devlet hastanesi	21/48	43,75
Şehir hastanesi	19/27	70,37
Üniversite hastanesi	93/177	52,54
Eğitim ve araştırma hastanesi	92/131	70,23
Vakıf üniversitesi	9/32	28,13



Şekil 4. Ekonomik ve geri ödeme kısıtlamaları olmadığı varsayıldığında yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan hastalarda göz hekimlerinin anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü tercihleri

hastaneleri (%61,8, 81/131) ve özel hastanelerde (%53,2, 84/158) çalışan katılımcılar çoğunlukla bevacizumab kullanırken, vakıf üniversiteleri (%31,3, 10/32) ve özel muayenehanede (%37,0, 10/27) çalışan katılımcılar aflibercept kullanmıştır. Ancak kamu hastanelerindeki katılımcılar ranibizumab kullanmayı tercih etmişlerdir.

Genel olarak, katılımcıların %35,5'i, ekonomik ve geri ödeme kısıtlamaları olmasaydı, RVO'lu hastalarda birinci basamak tedavi olarak aflibercepti tercih edeceklerini belirtmiştir. Özel hastane (%44,9, 71/158), özel muayenehane (%40,7, 11/27), vakıf üniversiteleri (%43,8, 14/32) ve eğitim ve araştırma hastanelerinde (%38,9, 51/131) çalışan katılımcılar birinci basamak ajan olarak en çok aflibercepti tercih ettiklerini bildirmişlerdir. Kamu hastanelerindeki katılımcılar en çok ranibizumab (%40,4, 19/47) tercih ederken, deksametazon implantları şehir hastanelerindekiler (% 53,9, 14/26) ve üniversite hastanelerinde çalışan (%33,0, 58/176) katılımcılar tarafından birinci basamak tedavi olarak tercih edilmiştir.

Katılımcıların çoğu (%75,8, 431/569) tek bir bevacizumab flakonundan birden çok enjeksiyon yapmanın endoftalmi riskini artırabileceğini belirtmiştir. (özel hastaneler: %59,5 [94/158]; özel muayenehane: %73,1 [19/26], devlet hastaneleri: %80,9 [38/47], şehir hastaneleri: %80,8 [21/26], üniversite hastaneleri: %81,5 [145/178], eğitim ve araştırma hastaneleri: %84,1 [111/132] ve vakıf üniversiteleri: %78,1 [25/32]). Ancak katılımcıların %47,1'i tek bir bevacizumab flakonundan birden çok enjektör doldurulduğunu bildirdi (Tablo 6).

Ayrıca katılımcıların yarısından azı (%48,2) tek bir bevacizumab flakonunu birden çok hasta için kullanma baskısı

Tablo 5. Ekonomik ve geri ödeme açısından bir kısıtlama yoksa yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan hastalarda aflibercept tercihi

Kurumlar	Sayı	Yüzde
Özel hastane	95/157	60,51
Özel muayenehane	16/27	59,26
Devlet hastanesi	23/48	47,92
Şehir hastanesi	18/27	66,67
Üniversite hastanesi	100/176	56,82
Eğitim ve araştırma hastanesi	90/131	68,70
Vakıf üniversitesi	26/32	81,25

Tablo 6. Tek bir bevacizumab flakonundan birden çok enjektör dolduran katılımcılar

Kurumlar	Sayı	Yüzde
Özel hastane	90/157	57,32
Özel muayenehane	6/27	22,22
Devlet hastanesi	23/47	48,94
Şehir hastanesi	8/26	30,77
Üniversite hastanesi	72/177	40,68
Eğitim ve araştırma hastanesi	66/130	50,77
Vakıf üniversitesi	11/32	34,38

hissetmediğini belirtmiştir. Tablo 7'de tek bir bevacizumab flakonunu kendini baskı altında hissederek birden çok hastada kullanan katılımcıların yüzdeleri verilmiştir. Diğer kurumlardaki katılımcıların aksine, eğitim ve araştırma hastanelerinde çalışan katılımcılar, tek bir bevacizumab flakonunu birden fazla hasta için kullanmak konusunda daha fazla baskı altındaydı (%47,7, 63/132). Ancak katılımcıların %16,2'si bevacizumab kullanmamıştır.

Bazı katılımcılar (%25,6) ilgili endikasyon için onaylanmış bir anti-VEGF ilaç mevcutken bevacizumab kullanmadıklarını belirtmişlerdir. Katılımcıların çoğu (%93,7, 534/570) bevacizumabın endikasyon dışı kullanımından kaynaklanan komplikasyonlara karşı kendilerini yasal olarak güvende hissetmediklerini belirtmişlerdir.

Genel olarak katılımcıların %66,4'ü (376/566) bevacizumabın diğer anti-VEGF ilaçlar kadar etkili olduğunu belirtmiştir. Buna karşılık, katılımcıların %60,6'sı YBMD, RVO ve DMÖ hastalarında afliberceptin diğer anti-VEGF ajanlardan (bevacizumab ve ranibizumab) daha etkili ve daha güvenli olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir (Tablo 8). Ancak kamu hastanelerinde çalışan katılımcılar (%38,3, 18/47) ranibizumabın diğer anti-VEGF ajanlara göre daha etkili ve güvenli olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir.

Tartışma

Ülkemizde mevcut geri ödeme kısıtlamalarına bağlı olarak ilk üç yükleme dozu bevacizumab kullanılması gerektiğinden,

Tablo 7. Tek bir bevacizumab flakonunu birden çok hasta için kullanmak konusunda kendini baskı altında hissederek katılımcılar

Kurumlar	Sayı	Yüzde
Özel hastane	36/156	23,08
Özel muayenehane	3/27	11,11
Devlet hastanesi	18/47	38,30
Şehir hastanesi	11/26	42,31
Üniversite hastanesi	73/178	41,01
Eğitim ve araştırma hastanesi	63/132	47,73
Vakıf üniversitesi	7/32	21,88

Tablo 8. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retinal ven oklüzyonu ve diyabetik maküla ödemi hastalarında afliberceptin diğer anti-vasküler endotelial büyüme faktörü ajanlarına (bevacizumab ve ranibizumab) göre daha etkili ve daha güvenli olduğunu düşünen katılımcılar

Kurumlar	Sayı	Yüzde
Özel hastane	106/157	67,52
Özel muayenehane	15/25	60,00
Devlet hastanesi	19/47	40,43
Şehir hastanesi	17/26	65,38
Üniversite hastanesi	94/175	57,71
Eğitim ve araştırma hastanesi	84/132	63,63
Vakıf üniversitesi	24/31	77,42

çoğu göz hekimi DMÖ, RVO ve YBMD’li hastalarda birinci basamak tedavi olarak bevacizumabı tercih etmektedir. Bununla birlikte, geri ödeme kısıtlamaları dikkate alınmadığında, göz hekimlerinin ilaç tercihleri farklılık göstermiştir. Özel muayenehane ve vakıf üniversitelerinde çalışan birçok katılımcı birinci basamak tedavi olarak bevacizumabı tercih etmemiştir.

Diyabetik Maküla Ödemi

Türkiye’de oftalmologlar DMÖ tedavisinde ilk basamak tedavi olarak anti-VEGF enjeksiyonları kullanmaktadır. Mevcut geri ödeme kısıtlamaları nedeniyle, göz hekimlerinin %58,3’ü DMÖ’de birinci basamak tedavi olarak bevacizumab kullandıklarını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, özel muayenehanede çalışan katılımcılar aflibercept (%51,9) kullanmayı tercih etmişlerdir. Bu durum özel muayenehanede hizmet alan hastaların sosyoekonomik düzeylerinin daha iyi olması ve göz hekimlerinin ilaç tercihlerine uyumlarının daha yüksek olması ile ilişkili olabilir. Tüm katılımcıların yaklaşık yarısı (%49,8) geri ödeme sınırlaması olmasaydı aflibercepti tercih edeceklerini bildirmiştir.

Amerikan Retina Uzmanları Derneği (“American Society of Retina Specialists”, ASRS) 2019 küresel eğilimler anketinde katılımcıların çoğunun (Afrika/Orta Doğu: %74,0; Asya/Pasifik: %33,7; ve Amerika Birleşik Devletleri: %65,8) DMÖ’nün başlangıç tedavisinde Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, DRCR. net) T Protokolünün 2 yıllık sonuçlarına dayanarak bevacizumab kullandığı bildirilmiştir.⁸ Ancak aynı ankette Avrupalı katılımcılar (%39,8) ve Orta ve Güney Amerikalı katılımcılar (%33,6) DMÖ hastalarında aflibercepti tercih etmişlerdir. Bu farklılık endikasyon dışı ilaçların kullanımı, maliyet etkinliği ve devletlerin değişen geri ödeme politikalarına bağlı olabilir. Amerika Birleşik Devletleri’nde, ASRS katılımcılarının %65,8’i DMÖ hastalarında birinci basamak ajan olarak bevacizumab kullanmayı tercih etmiştir. Bununla birlikte, 2020 ASRS küresel eğilimler anketinde, Amerika Birleşik Devletleri’ndeki retina uzmanlarının %57,8’i kendilerinde merkezi tutulum gösteren DMÖ için aflibercepti (kullanıma hazır enjektör, KHE) tercih etmiştir.⁹ Benzer şekilde, Avrupa’da, aflibercept tercihi 2019’da DMÖ hastaları için %39,8 iken 2020’de retina uzmanlarının kendilerinde görülen ve merkezi tutan DMÖ için %47,6+ %20,7’ye (KHE + flakon) yükselmiştir.

Ayrıca çalışmamıza katılan göz hekimlerinin %49,4’ü geri ödemede kısıtlama olmadığı varsayıldığında DMÖ tedavisinde aflibercept kullanmayı tercih etmiştir. Bu, doktorların aflibercept ile tedavi yükünü (enjeksiyon sayısını) azaltmak istemelerinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak diğer kurumlardan farklı olarak kamu hastanelerinde çalışan katılımcılar (%43,8) DMÖ tedavisinde ranibizumab kullanmayı tercih etmişlerdir. Ranibizumabın daha yüksek oranda tercih edilmesi, endoftalmi riskini azaltmak için KHE’lerin kullanılmasından kaynaklanabilir. KHE’lerin kullanılması, enjeksiyon hazırlığındaki (aseptik) adımların çoğunu ortadan kaldırır ve böylece kontaminasyon riskini azaltır.^{10,11} Kamu hastanelerinde çalışan katılımcılar, ekipman eksikliği ve intravitreal enjeksiyon sonrası ortaya

çıkabilecek endoftalmi gibi komplikasyonları yönetecek retina uzmanlarının eksikliği nedeniyle KHE kullanmayı tercih ediyor olabilirler.

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

YBMD için güncel tedavi anti-VEGF tedavisidir. Mevcut geri ödeme politikalarına bağlı olarak, özel muayenehane ve vakıf üniversiteleri dışındaki tüm kurumlarda YBMD tedavisinde bevacizumab tercih edilmiştir. Kısıtlama olmadığı varsayıldığında, katılımcıların %61,7’si YBMD’de birinci basamak tedavi olarak aflibercept kullanacağını belirtmiştir. 2020 ASRS küresel eğilimler anketinde, Amerikalı retina uzmanlarının %60,6’sı afliberceptin yaş YBMD’de sıvı rezolüsyonu açısından en etkili tedavi olduğunu belirtmiştir.⁹ Katılımcılar standart YBMD hastalarının tedavisinde afliberceptin daha etkili olduğunu düşünmüş olabilirler. Sekiz haftalık aflibercept tedavi protokolünde tedavi gereksinimi aylık tedavi protokollerine kıyasla azalmıştır ve bu nedenle sık enjeksiyonla ilişkili riskleri ve tedavi yükünü azaltma potansiyeline sahiptir.

Avrupa ülkelerinde, YBMD tedavisinde bevacizumabın endikasyon dışı kullanımı ve buna bağlı tedavi maliyeti ülkeden ülkeye değişmektedir.¹² Avrupa ülkelerinde bevacizumabın intravitreal enjeksiyonu hukuki ihtilaf konusu olmuştur. Ayrıca, ilaç seçimini etkileyen spesifik faktörlerin klinik değerlendirmenin ötesine geçtiği görülmektedir. Bevacizumabın oftalmolojik endikasyon dışı kullanımı konusundaki tartışmalar, dünyanın en büyük tek pazarında hala çözülememiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde, Amerikalı retina uzmanlarının %70,2’si bevacizumabı birinci basamak anti-VEGF olarak kullanmaktadır.¹³

Retinal ven oklüzyonu

Bu anket katılan göz hekimleri arasında ekonomik ve geri ödeme kısıtlamaları olmadığı varsayıldığında RVO tedavisi hakkında bir fikir birliği olmadığı gözlenmiştir. 2019 Euretina RVO kılavuzuna göre, intravitreal anti-VEGF tedavisi bu hastalığın tedavisinde standart tedavi haline gelmiştir.¹⁴ Kılavuza göre kortikosteroidler, RVO’lu hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında önemlidir, ancak büyük ölçüde ikinci seçenek olarak tercih edilmektedir. 2015 yılında yapılan ASRS küresel eğilimler çalışmasında retina uzmanları RVO tedavisinde öncelikle anti-VEGF ajanları kullandıklarını bildirmişlerdir.¹⁵

Bevacizumab kullanımı

Tüm katılımcıların %93,7’si, endikasyon dışı bevacizumab kullanmanın yasal açıdan güvenli olmadığını düşündüğünü belirtmiştir. Endikasyon dışı bevacizumab kullanımının yasal güvenliği Avrupa ülkelerinde de belirsizliğini korumaktadır.¹² Türkiye’deki mevcut geri ödeme kısıtlamaları göz önüne alındığında, katılımcıların neden kendilerini güvende hissetmedikleri anlaşılabilir. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı kılavuzunda, “Ülkemizde onaylanmış endikasyon dahilinde ilaçla tedavi edilebilen hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımına izin verilmemektedir. Ancak bilimsel veriler doğrultusunda önemli avantajlar sağlayan tedavi seçeneklerinin olması durumunda, endikasyon dışı ilaç kullanım talebi kurum tarafından değerlendirilir” ifadeleri yer almaktadır.¹⁶ Ancak,

onaylanmış anti-VEGF ilaçların kullanımından önce geri ödeme için üç doz bevacizumab yapılması gerekliliği, göz hekimlerini ikilemede bırakmaktadır.

Bevacizumabın onaylanmış anti-VEGF ilaçlardan (aflibercept ve ranibizumab) daha üstün olduğunu gösteren büyük ölçekli prospektif randomize klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Protokol T çalışması, DMÖ tedavisinde bevacizumab ile onaylı diğer anti-VEGF ajanları karşılaştıran tek randomize kontrollü klinik çalışmadır. Protokol T çalışmasında, başlangıç görme keskinliği 20/50 ila 20/320 arasında olan gözlerde bevacizumab ile karşılaştırıldığında afliberceptin 2 yıllık görme keskinliği sonuçları daha yüksekti ve bevacizumab hiçbir koşulda aflibercept ve ranibizumabdan üstün bulunmamıştı.¹⁷ Afliberceptin ranibizumabtan daha iyi sonuç verdiği de doğrulanmamıştır.

Ayrıca, katılımcıların %75,8'i, tek bir bevacizumab flakonundan birden fazla enjektör doldurmanın endoftalmi riskini artırabileceğine ve %35,6'sı ise birden fazla hasta için tek bir bevacizumab flakonu kullanması konusunda baskı hissedebileceğine inanıyordu, ancak geri ödeme kısıtlamaları tek bir bevacizumab flakonundan birden fazla enjektör doldurulması konusunda net değildir. Bevacizumabın tek bir flakonundan çoklu kullanım tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Ng ve ark.¹⁸, çalışmalarında en fazla 10 ardışık enjeksiyona kadar flakonları yeniden kullanmış ve uygun steril teknikler uygulandığı sürece aynı flakonun kullanılmasının intravitreal enjeksiyonlar kaynaklı endoftalmi riskini artırmadığı sonucuna varmışlardır. Das ve ark.¹⁹ intravitreal enjeksiyonla ilgili tüm standart önlemlere uyulması durumunda bevacizumabın 4 °C'de saklandığında stabilitesini kaybetmediğini ve enfeksiyon veya enflamasyon korkusu olmadan flakondan doğrudan çekilerek bir hafta boyunca kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Örnek ve ark.²⁰ bevacizumabın depolanması ve tekrar kullanılmasının mikrobiyal kontaminasyona yol açmadığını ve tek kullanımlık bir flakondan birden fazla bevacizumab dozunun 2 hafta içinde kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, bir üniversite hastanesinde endoftalmi salgını, aynı tek kullanımlık bevacizumabın birden fazla doza bölünmesiyle ortaya çıkmıştır. Nitekim, bevacizumabın tek bir flakondan bölünmesiyle ilişkili olarak bazı endoftalmi vakaları bildirilmiştir.²¹

Sonuç

Bevacizumab, tüm anti-VEGF endikasyonları için ilk basamak tedavi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır ve geri ödeme koşulları oftalmologların hastaları kendi tercihlerine göre tedavi etme hakkını engellemektedir. Mevcut geri ödeme durumu göz önüne alındığında, doktorların hastaya özgü bir tedaviyi özgürce seçmeleri mümkün değildir.

Teşekkür: Yazarlar Türk Oftalmoloji Derneği'ne desteklerinden dolayı teşekkürlerini sunarlar. Yazarlar Dr. İzzet Can'a desteğinden dolayı teşekkür eder.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya dahil edilen kişiler ile gerçekleştirilen tüm işlemler, yerel etik kurul standartlarına ve

1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan güncellemelerine uygundu.

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onay alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: V.L.K., E.Ö.T., Konsept: V.L.K., E.Ö.T., Dizayn: V.L.K., E.Ö.T., Veri Toplama veya İşleme: V.L.K., E.Ö.T., Analiz veya Yorumlama: V.L.K., E.Ö.T., F.Ş., Literatür Arama: V.L.K., E.Ö.T., Yazan: V.L.K., E.Ö.T., F.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
2. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, Kunimoto DY, Marcus DM, Wroblewski JJ, King J; SCORE2 Investigator Group. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317:2072-2087.
3. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-1077.
4. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-1444.
5. Highlights of Prescribing Information: Avastin 2017 [cited 2021 March 20] Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125085>.
6. Cohen D. Why have UK doctors been deterred from prescribing Avastin? *BMJ*. 2015;350:h1654.
7. Önder Tokuç E, Karabaş VL, Şermet F. Survey of Intravitreal Injection Techniques and Treatment Protocols Among Members of the Turkish Ophthalmological Association. *Türk J Ophthalmol*. 2021;51:373-380.
8. Singh RP. 2019 Global Trends in Retina Survey, Available at: <https://www.asrs.org/content/documents/2019-global-trends-survey-for-website.pdf> [cited 2021 March 20].
9. Eliot D. 2020 Global Trends in Retina Survey, Available at: <https://www.asrs.org/content/documents/2020-global-trends-in-retina-survey-highlights-for-website.pdf> [cited 2021 March 20].
10. Subhi Y, Kjer B, Munch IC. Prefilled syringes for intravitreal injection reduce preparation time. *Dan Med J*. 2016;63:A5214.
11. Michaud JE, Sigg J, Boado L, Momm J, Weber C, Alete D, Peregi E, Picci M. Ranibizumab pre-filled syringe approved in the European union: innovation to improve dose accuracy, reduce potential infection risk, and offer more efficient treatment administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:1949.

12. Bro T, Derebecka M, Jørstad ØK, Grzybowski A. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258:503-511.
13. Singh RP. 2018 Global Trends in Retina Survey, Available at: <https://www.asrs.org/content/documents/2018-global-trends-in-retina-survey-highlights-website.pdf> [cited 2021 March 20].
14. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, Wolf S, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019;242:123-162.
15. Rezaei KA. 2015 Global Trends in Retina Survey 2015, Available at: https://www.asrs.org/content/documents/2015_global_trends_in_retina_survey_-_for_website.pdf [cited 2021 March 20].
16. Republic of Turkey Ministry of Health. Turkish Medicines and Medical Devices Agency. Available at: <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/endikasyon-disi-ilac-kullanimi-kilavuzu-27122018172948>
17. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123:1351-1359.
18. Ng DS, Kwok AK, Chan CW, Li WW. Intravitreal bevacizumab: safety of multiple doses from a single vial for consecutive patients. *Hong Kong Med J*. 2012;18:488-495.
19. Das T, Volety S, Ahsan SM, Thakur AK, Sharma S, Padhi TR, Basu S, Rao ChM. Safety, sterility and stability of direct-from-vial multiple dosing intravitreal injection of bevacizumab. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43:466-473.
20. Ornek K, Karahan ZC, Ergin A, Tekeli A, Tekeli O. Bevacizumab sterility in multiple doses from a single-use vial. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1425-1428.
21. Khan P, Khan L, Mondal P. Cluster endophthalmitis following multiple intravitreal bevacizumab injections from a single use vial. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64:694-696.