

Intravitreal Pegaptanib

Intravitreal Pegaptanib

Seyhan TOPBAŞ¹

ÖZ

Intravitreal pegaptanib'in yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) tedavisinde kullanımı ABD ve Avrupa Birliğinde etkinlik ve güvenilirlik sonuçlarına bağlı olarak onaylanmıştır. VISION çalışmasında etkinliği anjiyografik alt gruplara bağımlı olmadan gösterilmiştir. VEGF₁₆₅'i selektif olarak etkilemesiyle güvenli oluşu teorik bir üstünlük oluştururken hızlı sıvı azalması sağlayamaması ve sadece sınırlı olguda görme artışı olması zayıf yönleridir. Fotodinamik tedavi veya diğer anti-VEGF'lerin kombinasyonu ile tedavide yer alabilir.

Anahtar Kelimeler: Intravitreal pegaptanib.

ABSTRACT

Intravitreal pegaptanib received approval for the treatment of age related macular degeneration (ARMD) in USA and European Union based on strong efficacy and safety results. The VISION trial data have demonstrated its benefit irrespective of angiographic subgroup. Its safety by the selective targeting of VEGF₁₆₅ is a theoretical advantage while limited gain in visual acuity and slow resolution of subretinal fluid are the weak sides of pegaptanib therapy. Its use in ARMD therapy may be by combinations with other nonselective VEGF inhibitors or photodynamic therapy.

Key Words: Intravitreal pegaptanib.

Ret-Vit 2007;15:Özel Sayı:50-52

GİRİŞ

Pegaptanib sodyum (Macugen; Eyetech/Pfizer) oküler neovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilk VEGF-A inhibitörüdür. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda kullanımının başlaması ile de bu alanda çok önemli yeni bir sayfa açılmıştır.

Pegaptanib, poli-etilen glikol (PEG) molekülüne bağlı (pegylated) bir ribonükleik asit aptameridir. VEGF₁₆₅'in patolojik neovaskülarizasyondaki yerini belirleyen bilgiler ile geliştirilmiştir. Sentetik olarak üretilmiştir. Seçici olarak VEGF-A'nın heparin bağlama alanına bağlanarak VEGF₁₆₅ ve daha büyük izomerlerin VEGF reseptörüne bağlanmasını engeller. VEGF₁₆₅ için yüksek seçicilik gösterir.

Pegaptanib'in intravitreal (İTV) uygulanmasının lökosit adhezyonunu ve patolojik retinal neovaskülarizasyonu ve VEGF'e bağlı damarsal sızıntıyı önlediği gösterilmiştir.¹

Pegaptanib oligonükleotid yapısındadır. Molekül ağırlığı 50 kDa dur. Antikor değildir ama antikor etkisi gösterir. İmmünojenik değildir. Farmakokinetiği 6 haftada bir İTV uygulanmasını desteklemektedir.

VISION çalışması (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularisation)

Güvenlik ve farmakokinetik özelliklerini belirleyen ilk çalışmalardan sonra^{2,3} 2004'te VISION çalışması yayınlanmıştır.⁴ Faz III çalışması olan VISION'ın 2 yıllık sonuçları mevcuttur. Bu çalışmada pegaptanib toplam 1186 gözde değerlendirilmiştir (üç değişik dozda ve sham tedavi şeklinde randomize 1:1:1 olarak kullanılmıştır). İki ayrı koldan yürütülen randomize, kontrollü, çift kör, faz III klinik çalışmadır. Lezyon tipi ve büyüklüğüne bakılmaksızın tüm anjiyografik alt lezyon grupları çalışmaya alınmıştır. Lezyonlar 12 disk çapından küçüktür ve en az %50'si aktif KNV membrandır. Minimal klasik ve klasik olmadan okkült lezyonlarda çalışmaya alınabilme kriteri olarak yakın zamanda hastalık ilerlemesi gerekli görülmüştür. İlk yılda 0.3, 1 ve 3 mg pegaptanib veya 'sham' 6 haftada bir 48 hafta süresince verilmiştir. Fotodinamik tedaviye baskın klasik lezyonlar için uygulamadan önce 5-10 gün içinde izleyen hekimin kararı ile çalışma protokolünde izin verilmiştir. İlk yılda planlanan 9 enjeksiyondan ortalama 8.5'u uygulanmıştır.

Çalışmada temel ölçüt olarak '54 hafta sonunda 15 harften -3 sıra- daha az kayıp' oluşan gözlerin oranı değerlendirilmiştir. Birinci yıl sonuçlarında 0.3 mg üzerindeki dozların ek yarar sağlamadığı görülmüş ve tartışma bu dozla sınırlandırılmıştır (Tablo 1). Pegaptanib 0.3 mg ve izleme grubu arasında %27 göreceli bir fark vardır (Tablo 2). Tedavi başlangıcından 6 hafta sonra ve tüm noktalarda ortalama GK izleme grubundan iyidir. Pegaptanib grubunda ciddi görme kaybı daha az olmuştur. Tedavi etkisi anjiyografik lezyon grupları, cinsiyet, yaş, bazal görme keskinliği, ırk ve iris renginden bağımsız bulunmuştur (Tablo 3).

VISION çalışması 2. yılda da devam etmiştir.⁵ İkinci yılda 2 yıl boyunca pegaptanib kullanılan grup ile 2 yıl boyunca izlenen grup karşılaştırılmıştır. Bunun yanı sıra 2 yıl pegaptanib kullanılan grup ile 1. yıl sonunda tedavi kesilerek izlemeye alınan grup kıyaslanmıştır. Yine 2 yıllık süreç içerisinde pegaptanib'in güvenilirliği araştırılmıştır. İkinci yıl sonuçlarına göre pegaptanib'in tedavideki yararlı etkisi 2. yılda da devam etmiştir 1. yıldan sonra Pegaptanib'in kesildiği grupta 2. yılda görme keskinliği azalmıştır. Pegaptanib'in 2 yıllık etkinliği tüm lezyon alt gruplarında lezyon büyüklüğü ve bazal görme keskinliğine bağlı olmadan gözlenmiştir ve tedavi 2. yılda da sürdürülmelidir sonucuna varılmıştır.

Güvenlik değerlendirmeleri yapıldığında ise 2 yıllık çalışma süresince pegaptanib güvenli bulunmuştur. Ciddi sistemik yan etkiler enderdir ve izleme grubundan farklı değildir. Oküler yan etkileri enjeksiyon işlemine bağlıdır ve zamanla daha az görülmüştür. Endoftalmi enderdir ve daha aseptik yöntemlerin kullanılması ile de sıklığı daha da azalmıştır.

Kronik tüm hastalıklarda olduğu gibi erken tedavi başarı şansını artırabilir. Bu nedenle VISION çalışmasında erken lezyonlar alt grubu değerlendirilmiştir.⁶

Erken YBMD özellikleri olarak şu kriterler alınmıştır:

grup 1

- Lezyon büyüklüğü <2 disk alanı
- Bazal görme keskinliği en az 54 ETDRS harfi
- Önceden fotokoagülasyon yada fotodinamik tedavi uygulanmamış
- Skar yada atrofi yok,

grup 2

- Saf okkült, lipid yok,

Sonuçlar pegaptanib'in erken lezyonlarda daha etkili olabileceğini göstermektedir;

Grup 1'de %12

Grup 2'de %20 olguda 3 sıradan fazla görme artışı olmuştur

VISION' da ise bu oran %6'dır.

Tedavi kolu	kayıp <15 harf	olgular	P değeri*
Pegaptanib 0.3mg	70%	n=294	0.0001
1.0mg	71%	n=300	0.0003
3.0mg	65%	n=296	0.0310
İzlem grubu	55%	n=296	-

Tablo 1: VISION 1. yıl sonuçları.

Tedavi	% kayıp <3 sıra	No. hasta	P değeri*
Pegaptanib 0.3mg	70%	n=294	0.0001
İzlem grubu	55%	n=296	-

Tablo 2: 0.3 mg pegaptanib ve izlem grubu karşılaştırılması 1. yıl sonuçları.

Erken lezyonlarda sadece VEGF165'in, eski lezyonlarda ise tüm VEGF izoformlarının etkili olması ile bu açıklanabilir.

VISION çalışmasında ilk yıldaki 7545 enjeksiyonda pegaptanib'in tüm dozlarda oldukça güvenli olduğu ve yan etkilerin daha çok enjeksiyon işlemine bağlı olduğu belirlenmiştir. 12 gözde endoftalmi oluşmuştur ve İVT antibiyotikler ile tedavi edilmiştir. İkinci yılda ise 4091 enjeksiyon yapılmış ve 4 endoftalmiye rastlanmıştır.⁷

YBMD tedavisinde pegaptanib'in olumlu ve olumsuz yönleri:

YBMD olgularının önemli bir kısmında kardiovasküler hastalıklar için risk faktörleri vardır. Bu nedenle anti-VEGF tedavisinin sistemik etkileri yönünden dikkatli olmak gereklidir. Teorik olarak daha kısa yarılanma ömrü olan anti-VEGF sistemik dolaşımında daha az kalacağı için daha güvenli olabilir. Ranibizumab sistemik dolaşımında 1 hafta, bevacizumab ise birçok hafta kalırken pegaptanib sistemik dolaşımdan 1 gün sonra kaybolur. Bu nedenle pegaptanib'in sistemik yan etkisinin diğer anti-VEGF'lere göre daha az olabileceği öngörülebilir. Bunun yanında ranibizumab ve bevacizumab'in tüm VEGF izoformlarını inhibe etmesi hipotetik olarak nörotoksisite ve re-

	Çalışma grubu 0.3 mg pegaptanib	izleme grubu
3 sıradan az kayıp	%70	%55
6 sıradan fazla kayıp	%10	%22
Stabil yada görme artışı	%33	%23

Tablo 3: Pegaptanib 0.3 mg ve izleme grubunda ilk yılda görme sonuçları.

tina beslenmesinde bozulmaya yol açabilir çünkü bazı VEGF-A izoformları retinal damarlar ve nöroproteksiyon için gereklidir.⁸ Pegaptanib ise sadece VEGF₁₆₅ üzerinde etkili olduğu için nöroproteksiyonu teorik olarak olumsuz etkilemez. Pegaptanib immünojenik değildir ve bu nedenle daha az inflamasyona neden olabilir. Bir diğer olumlu yönü ise daha az enjeksiyon sıklığı ve bu nedenle enjeksiyona bağlı riskin daha az olmasıdır. Pegaptanib hem daha ucuz hem de uygulama sıklığı daha az olduğu için daha ekonomiktir.

Pegaptanib'in olumsuz yönlerine gelince en önemlisi hızlı sıvı azalması sağlamaz. Çünkü VEGF₁₆₅ bloke olsa da diğer izoformların aktivitesi vasküler permeabiliteyi sürdürebilir. Bu nedenle görme artışı az sayıda olguda özellikle erken fazlardaki olgularda kazanılmıştır. Bunun yanında bazı olgularda pegaptanib'e rağmen giderek ilerleme olmaktadır. Bu olumsuz etki şu şekilde açıklanabilir; VEGF₁₆₅'in seçici inhibisyonu diğer izoformlarda artışa neden olabilir, Bu tümör literatüründe yer almaktadır.⁹ VEGF₁₆₅ blokajından kaçış için VEGF₁₁₀ yapımında artış olabilmektedir.¹⁰ Bu şekilde pegaptanib VEGF A dengesini diğer izoformlara doğru çevirebilir. Bu açıklamaları doğrulayan bir bulgu da VISION çalışmasında görülebilir. VISION çalışmasında artan pegaptanib dozlarında stabilize olan hasta sayısı azalmıştır. 0.3 mg pegaptanib dozunda stabilize olan hasta oranı %70 iken 3.0 mg pegaptanib dozunda ise %65'tir. Bu da VEGF₁₆₅ ne kadar etkili bloke edilirse diğer izoformlara kaçışın o denli fazla olabildiğini göstermektedir.

Kombinasyon tedavileri:

YBMD tedavisinde etkiyi arttırmak, güvenliği arttırmak ve uygulama sıklığını azaltmak için giderek kombinasyon tedavileri ön plana çıkmaktadır. Pegaptanib fotodinamik tedavi ile yada diğer selektif olmayan anti-VEGF'ler ile birlikte uygulanabilir. Önce pegaptanib 1 hafta sonra fotodinamik tedavi uygulaması pegaptanib monoterapiye göre daha kötü bulunurken önce fotodinamik 1 hafta sonra pegaptanib uygulaması ilk sonuçları etkili bulunmuştur (E S Gragoudas, Retina Subspeciality Day, 2006, AAO Meeting, Las Vegas)

Pegaptanib diğer anti-VEGF'ler ile de kombine edilebilir. Ranibizumab yada bevacizumab ile başlangıç ya-

pılarak hızlı bir sıvı azalması ve görme artışı sağlanır. Bu indüksiyondan sonra pegaptanib ile idame tedavisine geçilir. Böylelikle yine teorik olarak sistemik yan etkiler azalabilir, oküler yan etkiler azalabilir ve daha az uygulama gerekebilir. Halen yürütülmekte olan L.E.V.E.L. çalışmasında pan VEGF inhibisyon yada fotodinamik tedavi sonrası pegaptanib ile idame seçeneği değerlendirilmektedir.

Kombinasyon tedavileri ile ilgili çalışmaların sonuçları pegaptanib'in güncel uygulamada yerini belirleyecektir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Eyetech study group: Preclinical and phase IA clinical evaluation of an anti-VEGF aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2002;22-143-152.
2. Eyetech study group: Preclinical and phase IA clinical evaluation of an anti-VEGF aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2002;22-143-152.
3. Eyetech Study Group: Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology*. 2003;110:979-986.
4. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr ve ark.: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-2816.
5. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr ve ark.: Year 2 efficacy results of two randomized, controlled clinical trials of pegaptanib, an anti-VEGF aptamer, for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:1508-1521.
6. Gonzales CR.: Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina*. 2005;25:815-827.
7. D'Amico DJ, Patel M, Adamis AP ve ark.: Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006;113:992-1001.
8. Wang Y, Kilic U ve ark.: VEGF overexpression induces post-ischemic neuroprotection, but facilitates haemodynamic steal phenomena. *Brain*. 2005;128:52-63.
9. Grunstein J, Mashad JJ, Hickey R, ve ark.: Isoforms of vascular endothelial growth factor act in coordinate fashion to recruit and expand tumor vasculature. *Mol Cell Biol*. 2000;20:7282-7291.
10. Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, ve ark.: The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem*. 1996;271:7788-7795.