

BÖLÜM 8

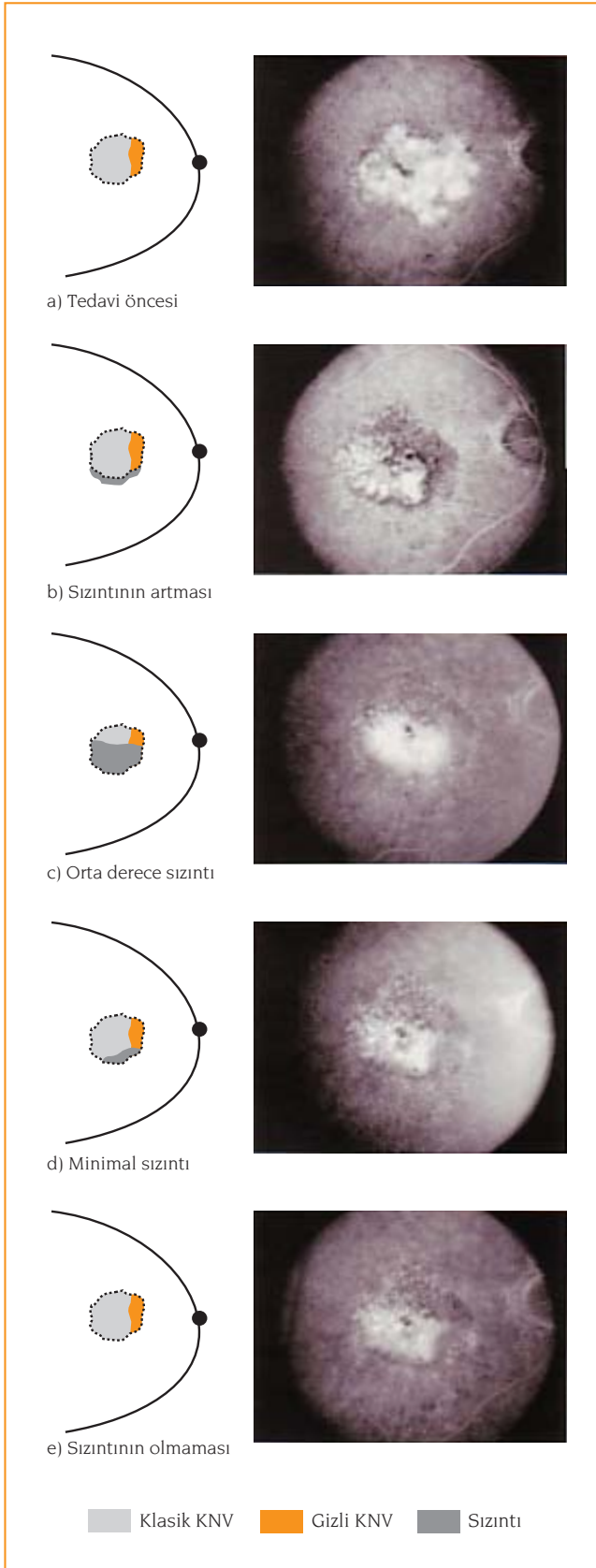
Fotodinamik Tedavi ile İlgili Klinik Çalışmalar

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ya da başka nedenlerle ortaya çıkan subfoveal koroid neovaskülarizasyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere verteporfin ile yapılan fotodinamik tedavinin uygulama biçiminin, etkinlik ve güvenilirliğinin belirlenmesi için klinik geliştirme programları ve çok merkezli çalışmalar düzenlenmiştir. Bu çalışma protokollerine ilk katılan hasta sayısı 1236'dır. Bu hastalardan 142'si Faz I/II doz belirleme çalışmalarına, 609'u TAP (Treatment of AMD with Photodynamic Therapy) çalışmasına, 459'u VIP (Verteporfin In Photodynamic Therapy) çalışmasına ve 26'sı VOH (Verteporfin In the Ocular Histoplasmosis syndrome) çalışmasına dahil edilmiştir. TAP çalışmasına dahil edilen 609 hastadan 476'sı planlanan çalışma süresi sonrasında da takip edilmiştir. VIM (Verteporfin In Minimally classic CNV) ve VALIO (Verteporfin Therapy with Altered [delayed] Light In Occult

CNV) çalışmaları ise ilk başlatılan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgiler ışığında tedavi uygulamasının geliştirilmesi amacıyla düzenlenmiştir. Buna göre VIM çalışmasında minimal klasik koroid neovaskülarizasyonu olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarındaki fotodinamik tedavi etkinliği, VALIO çalışmasında ise gizli koroid neovaskülarizasyonu olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında verteporfin infüzyonundan 30 dakika sonra yapılan laser uygulamasının etkinliği araştırılmıştır. VIM çalışması 117, VALIO çalışması 60 hastayı kapsamaktadır. Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde düzenlenen 4435 hastanın dahil edildiği VAM (Verteporfin in AMD) ve Japonya'da düzenlenen 64 hastanın dahil edildiği JAT (Japanese AMD Trial) çalışmalarının sonuçları da fotodinamik tedavinin güvenilirlik değerlendirmesine katkıda bulunmuştur. (TABLO 1)¹⁻¹⁴

	Süresi	Hasta Sayısı	Verteporfin dozu (mg/m ² BSA)	Işık Dozu j/cm ²	İnjesiyon - ışık süresi (dk)	Çalışma Şekli
Doz Belirleme Çalışması						
Tek Tedavi(YBMD)	12 hafta	128	6-12	12.5 -150	10-30	Çok merkezli,
Çok Tedavi (YBMD)	≤ 20 hafta	36	6	50- 100	15-20	açık
YBMD olmayan	≤ 43 hafta	14	6-12	50-100	10-30	non-randomize
TAP	2 yıl	609	6	50	15	çok merkezli, randomize plasebo kontrollü
VIP						
YBMD	2 yıl	339	6	50	15	çok merkezli randomize
Patolojik miyopi	2 yıl	120	6	50	15	plasebo kontrollü
VIM	2 yıl	117	6	25, 50	1 5	çok merkezli, randomize plasebo kontrollü
VALIO	1 yıl	60	6	50	15,30	çok merkezli, açık randomize
VOH	2 yıl	23	6	50	15	çok merkezli, açık non-randomize
VAM	9 ay	4	6	50	15	çok merkezli, açık non-randomize
JAT	2 yıl	64	6	50	15	çok merkezli, açık non-randomize

TABLO 1: Fotodinamik tedavinin klinik çalışmaları.



RESİM 1: TAP tarafından geliştirilmiş floresein anjiyografi değerlendirme sistemi.

Faz I/II ve Faz III çalışmalarında tedavi etkinliği görme fonksiyonlarının ölçülmesi ve anjiyografik verilerin analize ile değerlendirilmiştir. Görme fonksiyonlarını değerlendirmek için tedavi öncesi ve sonrası hastaların görme keskinlikleri ve kontrast duyarlılıkları ölçülmüştür. Görme keskinliği değerlendirilmesinde hastaların kırma kusurları düzeltilerek, ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) tarafından geliştirilen görme keskinliği eşeli kullanılmıştır.

EDTRS tarafından geliştirilen uzak görme keskinliği eşelinin her sırasında 5 harf bulunur ve her 3 sırada harflerin büyüklüğü ikiye katlanır. Böylelikle hastanın görme keskinliğindeki 15 harflik (ya da 3 sıralık) bir kayıp, hastanın görme keskinliğinin 20/40'dan 20/80'e, ya da 20/100'den 20/200'e gerilediği anlamına gelecektir. Görme keskinliğinde 3 ya da daha fazla sıra azalması anlamlı bir değişiklik olarak algılanmalıdır.¹⁻¹⁰

Tüm çalışmalarda hastaların kontrast duyarlılıklarının ölçülmesinde Pelli-Robson eşeli kullanılmıştır. Bu eşelde her 3 harf bir kontrast duyarlılık segmentini ifade etmektedir. Pelli-Robson eşelindeki 6 harflik bir kayıp kontrast duyarlılıktaki 2 segmentlik bir kayba; bu da görme keskinliğindeki 15 harflik (3 sıralık) bir azalmaya eş değerdedir. Kontrast duyarlılık günlük hayatta çok sık rastlanılan bir çok görsel objenin algılanmasında önemlidir. Özellikle düşük görme keskinliği olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında kontrast duyarlılığın korunması, önemsenmesi gereken bir hedef olmalıdır.¹⁻¹⁰

Görsel fonksiyonlardaki değişiklikler dışında klinik çalışma kapsamındaki hastaların renkli fundus fotoğrafları ve flöresein anjiyografileri çekilerek fotodinamik tedaviye verdikleri yanıt değerlendirilmiştir. TAP çalışma grubunda flöresein anjiyografi sonuçlarına göre yarı kantitatif sayılabilecek bir değerlendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde tedavi sonrası koroid neovaskülarizasyundaki anjiyografik sızıntı değişikliklerine göre lezyonlar 4 grup altında incelenir: Sızıntının artması (progresyon), orta derecede sızıntı olması, minimal sızıntı olması ve sızıntının olmaması (RESİM 1).¹⁻⁹

FAZ I/II DOZ BELİRLEME ÇALIŞMALARARI

Bu çalışmanın amacı subfoveal koroid neovaskülarizasyonu hastalarında verteporfin kullanarak yapılan fotodinamik tedavinin uygulama şeklini belirlemektir. Bilindiği gibi fotodinamik tedavi ışığa duyarlı ilacın vücuda intravenöz

yolla verilmesini ve daha sonra bu ilacın belli dalga boyundaki ışık tarafından uyarılmasını içeren bir yöntemdir. Tedavi yöntemini belirlemede ilaç dozu, ilacın vücuda verilme şekli, ilacın aktivasyonu için gereken süre, ilaç aktivasyonu için kullanılacak ışık şiddeti ve ışığın uygulama süresi gibi değişkenler önemlidir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da toplam 4 merkezde yapılan bu çalışmada 142 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışma yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (128 hasta), patolojik miyopi (10 hasta) oküler histoplasmosis sendromu (1 hasta), anjioid streak (1 hasta) ve idiyopatik koroid neovaskülarizasyonu (1 hasta) hastalarını kapsamaktadır. Bütün hastalarda tedavi öncesi çekilen flöresein anjiyografilerde klasik koroid neovaskülarizasyonu tespit edilirken, hiçbir hasta laser fotokoagülasyonu tedavi kriterlerini sağlamamaktadır.¹⁻³

Tek Tedavi Uygulaması

Fotodinamik tedavinin tek tedavi uygulaması kriterlerinin belirlenmesinde tedavi parametrelerinin farklı şekillerde uygulanarak, en uygun tedavi protokolünün saptanması planlanmıştır. Bu değişken parametreler: ilaç dozu (6-12 mg/m²), ilacın infüzyon süresi (5-10 dakika), ışık dozu (12.5-150 J/cm²) ve ilacın infüzyonuna başlanması ile ışığın uygulanmaya başlanması arasında geçen süredir (10-30 dakika). Parametrelerdeki değişikliklerle 5 farklı tedavi protokolü geliştirilmiş ve bu protokollerden en etkili ve güvenilir protokol belirlenmeye çalışılmıştır. Tablo 2'de bu 5 farklı tedavi protokolü ve değişken parametrelerin değerleri verilmiştir (TABLO 2).¹

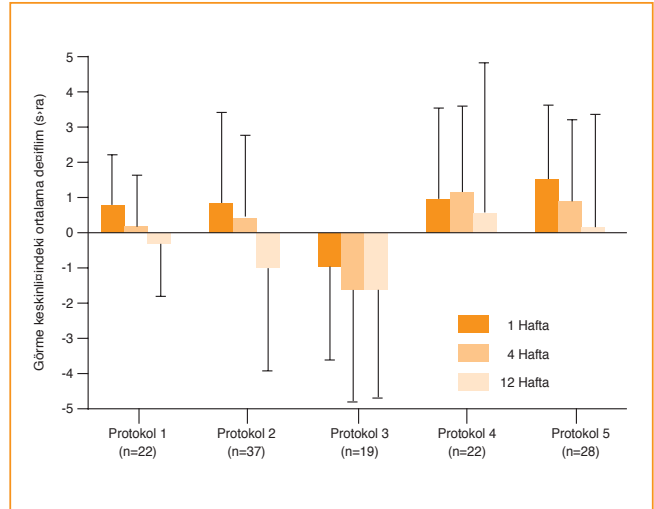
Parametrelerin değiştirilerek hazırlandığı her farklı tedavi protokolünde 689 nm dalga boyundaki ışık maksimum 150 J/cm² olacak şekilde artırılmıştır. Işık dozunun artırılmasına hastada herhangi bir yan etki gelişmedikçe devam edilmiş ve her ışık dozu 3 hasta üzerinde denenmiştir. Buna göre maksimum tolere edilebilen ışık dozu 150 J/cm², minimum etkili ışık dozu 25 J/cm² olarak hesaplanmıştır.

	Verteporfin dozu (mg/m ² BSA)	İnfüzyon süresi (dakika)	Işık dozu (J/cm ²)	İnfüzyon - ışık süresi (dakika)
Protokol 1 (n=22)	6	10	50, 75, 100, 150	30
Protokol 2 (n=37)	6	10	50, 75, 100, 150	20
Protokol 3 (n=19)	12	10	50, 75, 100, 150	30
Protokol 4 (n=22)	6	10	50, 75, 100	15
Protokol 5 (n=28)	6	5	12.5, 25, 50	10

TABLO 2: Faz I/II doz belirleme çalışmalarındaki tedavi protokolleri ve özellikleri.

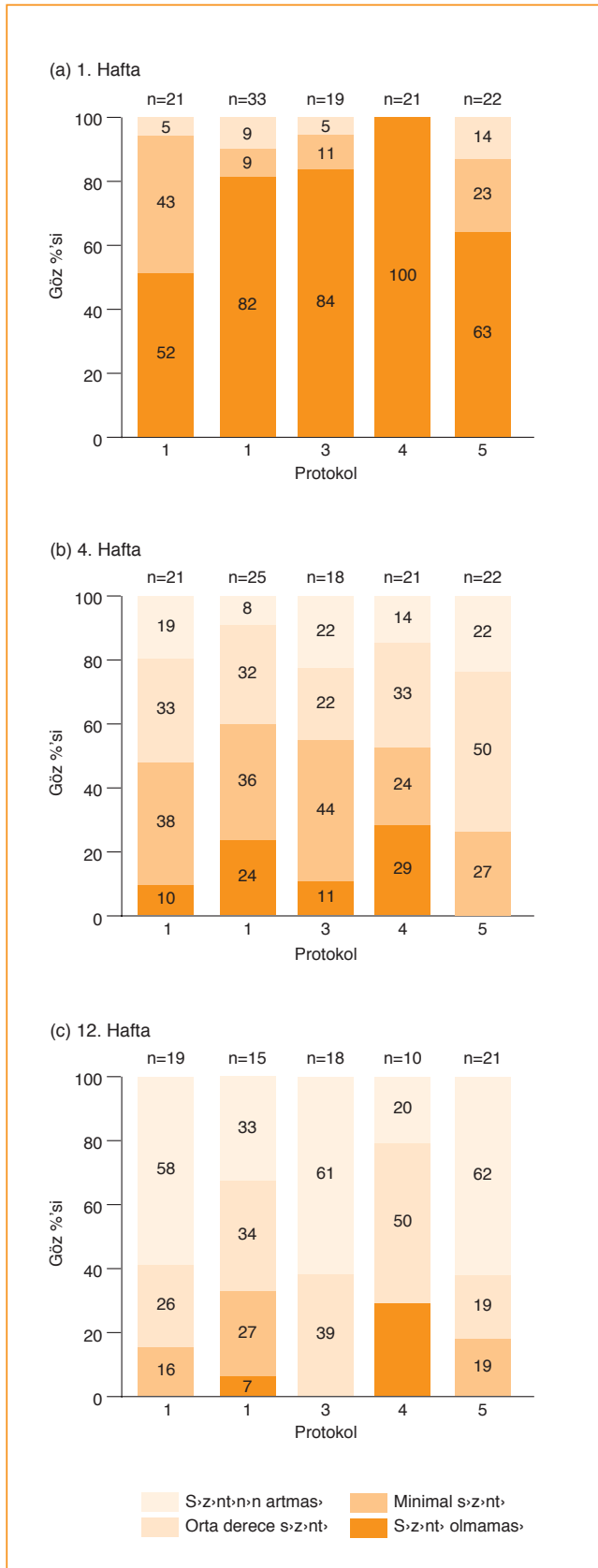
150 J/cm² ışık dozunda retina damarlarında tahribat ve görme azalması oluşurken, 25 J/cm² ışık dozunda, ışığın neovasküler dokuya herhangi bir etkisi olmamıştır.¹

Beş farklı tedavi protokolü kullanılarak tedavi edilen hastaların görme keskinlikleri tedavi öncesi ve tedaviden 1, 4 ve 12 hafta sonra ölçülmüştür. Tedavi öncesi hastaların %80'i 20/200 ve üzerinde görme keskinliğine sahipken, ortalama görme keskinliği 20/125 olarak hesaplanmıştır. Tedaviyi takip eden dördüncü ve onikinci haftada en yüksek görme keskinliği artışı 4 numaralı tedavi protokolü uygulanan hastalarda elde edilirken, tüm kontrollerde 3 numaralı tedavi protokolü uygulanan hastalarda görme keskinliği sonuçlarının en kötü seviyelerde olduğu gözlenmiştir (TABLO 3).¹



TABLO 3: Beş farklı tedavi protokolündeki görme keskinliği değişimleri.

Tek fotodinamik tedavi sonrası elde edilen anjiyografik sonuçlara göz atıldığında tedavi sonrası birinci haftada tüm tedavi protokollerinin %76'ında sızıntının kaybolduğu tespit edilmiştir. Ancak hastaların onikinci haftadaki kontrollerinde, %95 oranında sızıntının tekrar başladığı tespit edilmiştir. Tedavi protokolleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde tıpkı görme keskinliği sonuçlarında olduğu gibi en iyi anjiyografik sonuçlar 4 numaralı tedavi protokolü uygulanan hastalarda elde edilmiştir. Dört numaralı protokolda hastaların hepsinde birinci haftada sızıntı kaybolmuş; dördüncü haftada hastaların %71'inde sızıntı yeniden başlamış ve onikinci haftada hastaların sadece %20'inde lezyonda progresyon tespit edilmiştir (TABLO 4).¹



TABLO 4: Beş farklı tedavi protokolündeki flöresein anjiyografi değişimlerinin değerlendirilmesi.

Tedavi sonrası farklı protokollerde yapılan anjiyografik değerlendirmeler ilaç infüzyonunu takiben ışık uygulamasının ne zaman yapılması gerektiğinin önemini ortaya çıkarmıştır. Buna göre infüzyon süresi ile laser uygulaması arasındaki zaman lezyon özelliğine göre değişebilmekte ve belki de lezyondaki koroid neovaskülarizasyonunun klasik ya da gizli tipte oluşu önemli rol oynamaktadır. Faz I/II doz belirleme çalışmaları klasik koroid neovaskülarizasyonu bulunan gözler için bu zaman aralığının 15 dakika olması gerektiğini göstermiştir. Bir ve 3 numaralı tedavi protokollerinde olduğu gibi ışık uygulama zamanı 30 dakika olarak alındığında tedavi sonrası sızıntının olmadığı süre kısaltmakta ve daha sık oranda nüks olmaktadır. Bu sonuç infüzyona başlandıktan sonra laser uygulaması için 30 dakika beklenmesinin daha fazla oranda verteporfinin ekstravasküler boşluğa çıkmasına neden olduğu ve hedef bölgedeki ilaç azalırken, tedavinin seçicilik özelliğinin de zayıfladığı görüşünü desteklemektedir. Damar dışında ortaya çıkan inflamasyon sonucunda da lezyondaki nüksler artmaktadır. Işığın infüzyondan 10 dakika sonra uygulandığı 5 numaralı tedavi protokolünün sonuçlarına bakılınca anjiyografik olarak en başarısız sonuçlarla karşılaşılacaktır. Bunu da henüz yeterli miktarda ilacın hedef hücreler tarafından alınmadan ışık uygulamasına başlandığı şeklinde yorumlamak mümkündür.¹

Yukarıda da belirtildiği gibi, lezyon özelliğinin ışık uygulama zamanlaması açısından önemli olabileceği görüşünden yola çıkılarak gizli koroid neovaskülarizasyonu olan hastalarda infüzyondan 30 dakika sonra yapılan laser uygulamasının daha etkili olabileceği düşünülmüştür. Gizli koroid neovaskülarizasyonu hastalarında infüzyondan 30 dakika sonra laser uygulandığı tedavi şeklinin incelendiği VALIO çalışmasının temelinde de bu görüş yatmaktadır.^{1,12}

Çok Sayıda Tedavi Uygulaması

Birden fazla fotodinamik tedavi uygulaması gerekecek hastalar için tedavi protokolünün belirlenmesi amacıyla birinci tedavi seansı sonrası sızıntıda nüks görülen 36 hastaya iki yada daha çok sayıda tedavi uygulanmıştır. Tekrar tedavi uygulanacak hastalar için iki şartın sağlanmasına dikkat edilmiştir: 1) İlk yapılan fotodinamik tedavi uygulamasında herhangi bir yan etkiyle karşılaşılması; 2) Lezyonun en büyük doğrusal uzunluğunun 6400 µm'den (ya da 12 MPS disk alanından) küçük olması.²

Faz I/II çalışma grubunun tek tedavi protokolleri içinde 2 ve 4 numaralı tedavi protokolleri uygulanan hastalara tekrar tedavi uygulaması yapılmıştır. Tekrar tedaviler 31 hastada ilk tedaviden 2 ya da 4 hafta sonra, geriye kalan 5 hastada ise 12 ya da 24 hafta sonra uygulanmıştır. Çok sayıda tedavi uygulaması yapılan grup içindeki hastaların birinci tedavi uygulaması sonrası tümüne ikinci tedavi, yirmisine üçüncü tedavi, birine ise dördüncü tedavi uygulanmıştır.^{1,2}

Çok sayıda tedavi uygulaması sonucu tedavi uygulama aralıklarının görme keskinliği değişikliklerine etki etmediği gözlenmiştir. Yine çok tedavi uygulamasında alınan anjiyografik sonuçlar da tek tedavi uygulamasına benzemektedir. Tekrar tedavi yapılan hastalarda, tedaviden bir hafta sonra sızıntı tamamen kaybolmuş, dördüncü haftada bazı hastalarda sızıntı başlamış, onikinci haftada ise yine bazı hastalarda lezyonda progresyon meydana gelmiştir.

Klasik komponenti bulunan koroid neovaskülarizasyonu hastalarında Faz I/II doz belirleme çalışmalarında elde edilen sonuçlar gerek klinik uygulamalar için, gerekse Faz III çalışmaları için temel oluşturmuştur.

Buna göre fotodinamik tedavi uygulamasındaki parametreler şunlardır:

- 1) Altı mg/m² verteporfin 10 dakika süresince intravenöz yolla vücuda verilir.
- 2) İlaç infüzyonunun başlamasından 15 dakika sonra ışık uygulaması yapılır.
- 3) 50 J/cm² ışık dozundaki 689 nm dalga boyunda laser ışını 83 saniye süresince hedef bölgeye uygulanır.
- 4) Takiplerde lezyonda sızıntı tespit edilirse üçüncü ayda tekrar tedavi uygulanır.^{1,2}

Tarif edilen bu tedavi şekli klasik komponenti bulunan lezyonlar için en güvenli ve en etkili tedavi olarak kabul edilir. Lezyonda klasik komponentin bulunmadığı koroid neovaskülarizasyonları için ise infüzyonun başlaması ile laser uygulaması arasında geçen sürenin daha uzun tutulduğu protokollerin etkinliği VALIO çalışmasında değerlendirilmektedir.^{1,2,12}

Faz I/II doz belirleme çalışmalarında elde edilen sonuçlar ışığında verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin koroid neovaskülarizasyonu hastalarındaki etkinliği ve güvenilirliği faz III çalışmalarında plasebo uygulanan gruplarla karşılaştırılarak araştırılmıştır. Faz III çalışmalarının temelini sadece yaşa bağlı maküla

dejenerasyonu hastalarının dahil edildiği TAP (Treatment of AMD with Photodynamic Therapy) çalışması ve hem yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, hem de patolojik miyopi hastalarının dahil edildiği VIP (Verteporfin In Photodynamic Therapy) çalışması oluşturmaktadır. Her iki çalışmada çok merkezli çalışma olup, fotodinamik tedavi uygulanan hastalardan elde edilen sonuçlar, plasebo uygulanan hastalardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır.⁴⁻⁹

TAP ÇALIŞMASI (FAZ III)

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu nedeniyle oluşan subfoveal koroid neovaskülarizasyonu olan hastalarda verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavi görme kaybı riskini anlamlı şekilde azaltabilir mi sorusuna cevap arandığı TAP çalışmasına Avrupa ve Kuzey Amerika'da bulunan 22 merkez katılmıştır. Çalışmanın iki yıllık takipleri 1997'de tamamlanmıştır. Çalışmaya katılan hastalar randomize bir şekilde fotodinamik tedavi uygulanan ve plasebo uygulanan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Fotodinamik tedavi uygulanan grupta 402, plasebo uygulanan grupta 207 hasta vardır. Çalışmaya 50 yaşın üzerinde yaşa bağlı maküla dejenerasyonu sonucu yeni ya da nüks subfoveal koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca şu kriterlerinde sağlanma şartı aranmıştır:

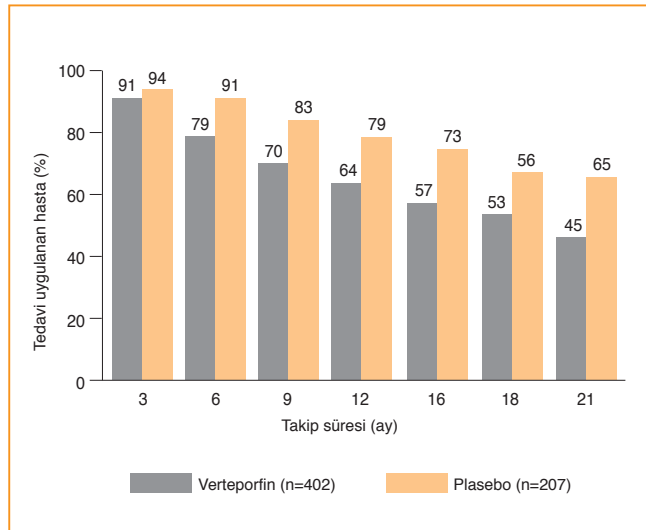
- Lezyon içinde klasik koroid neovaskülarizasyonunun bulunması,
- Lezyonun foveal avasküler zon içinde bulunması,
- Klasik ve eğer varsa gizli koroid neovaskülarizasyonunun lezyon ebatlarının en az yarısını doldurması,
- Lezyonun en büyük doğrusal uzunluğunun 9 MPS disk alanından (yaklaşık 5400µm) küçük olması,
- Tedavi uygulanacak gözdeki görme keskinliğinin 34 - 73 ETDRS harfi arasında (Snellen görme keskinliğine göre 20/200 ile 20/40 arası) olması.^{4,5}

Çalışma kapsamına alınan hastalar gruplara dağıtılırken yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistemik hipertansiyon varlığı gibi genel özelliklere ve anjiyografik veriler doğrultusunda ortaya çıkan lezyon özelliklerine dikkat edilmiştir.⁴⁻⁵

TAP çalışmasında tedavi uygulaması sonrası hastalar üçer ay aralarla takip edilmiş ve anjiyografik değerlendirmede koroid neovaskülarizasyonunda sızıntı tespit edilirse tekrar tedavi uygulanmıştır. Toplam takip süresi 24 ay olan bu çalışmada gerekli görülen hastalarda çalışma kapsamındaki son tedaviler yirmibirinci ayda yapılmış ve bu hastaların

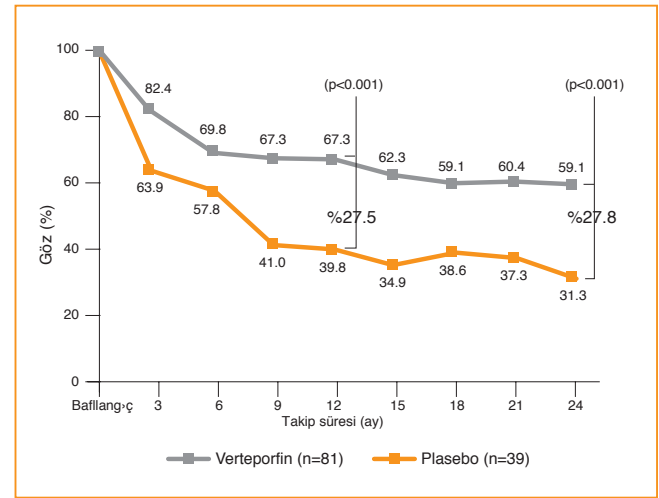
tedavi yanıtları 3 ay beklenilerek çalışma sonlandırılmıştır. Yirmibir ay boyunca tedavi uygulaması yapılan hastaların oranları ve bu oranların aylara göre dağılımı RESİM 2'de gösterilmiştir. Altıncı aydan yirmibirinci aya doğru gidildikçe fotodinamik tedavi grubunun plasebo grubuna göre tedavi gereksinimi %12-20 oranında azalma göstermiştir. Çalışma süresinde ortalama tedavi sayısı fotodinamik tedavi grubunda 5.6, plasebo grubunda 6.5'dir. Fotodinamik tedavi grubunda birinci yıl içinde ortalama tedavi sayısı 3.4 iken, ikinci yılda bu rakamın 2.2'ye gerilediği vurgulanması gereken önemli bir bulgudur.

TAP çalışmasında görme keskinliği değişiklikleri temelde iki farklı açıda değerlendirilmiştir. Görme keskinliği korunması takip süresinde 3 sıradan az görme keskinliği azalması, ciddi görme kaybı ise yine takip süresinde 6 sıra ve üzerinde görme keskinliği kaybı oluşmasıdır. TAP çalışma grubunun 1 yıllık sonuçları fotodinamik tedavi uygulanan hastalarda görme keskinliği korunmasının daha yüksek oranda hastada sağlandığını göstermiştir. Bu sonuçlar ikinci yıl sonunda elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir. Hem onikinci ayda, hem de yirmidördüncü ayda fotodinamik tedavi uygulanan grupta plasebo grubuna göre daha yüksek oranda görme keskinliği korunması sağlanmıştır. İki grup arasındaki mutlak fark %28'dir ($p<0.001$) (RESİM 3). Ciddi görme azalması da benzer şekilde, plasebo grubunda hem onikinci ayda, hem de yirmidördüncü ayda %21-22 oranında daha fazla gelişmiştir ($p<0.001$) (RESİM 4).^{4,5}

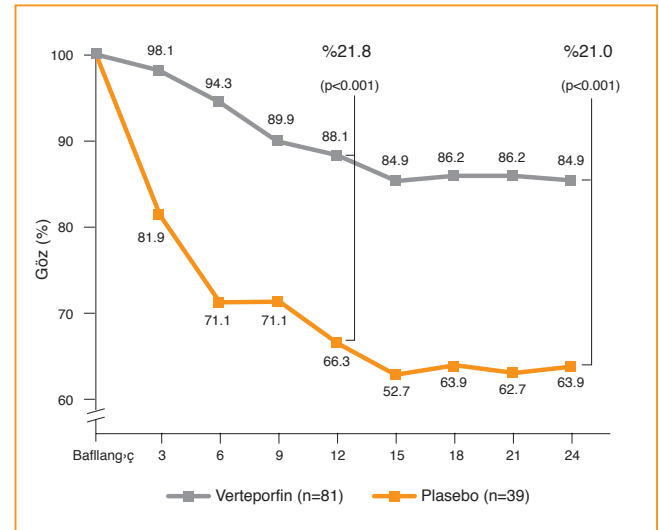


RESİM 2: TAP çalışmasında 21 ay boyunca tedavi uygulaması yapılan hastaların oranları ve bu oranların aylara göre dağılımı.

TAP çalışma grubunun görme keskinliği değişikliklerine bakıldığında dikkati çeken bir nokta da görme keskinliği azalmalarının ya da artışlarının küçük aralıklar içinde olduğudur. TAP çalışmasının iki yıllık sonuçlarında fotodinamik tedavi uygulanan grubun %32'inde görme keskinliği artışı ya da azalışı 1 sıranın altında olmuştur. Aynı oran plasebo grubunda %18'dir. Üç sıranın üzerinde görme artışı fotodinamik tedavi grubunda sadece %9 oranında hastada oluşurken, aynı oran plasebo grubunda %4'dür. Zamansal olarak gruptaki görme azalması değerlendirildiğinde, fotodinamik tedavi grubunda görme azalmasının plasebo grubuna göre daha yavaş ve daha küçük olduğu ortaya çıkacaktır.



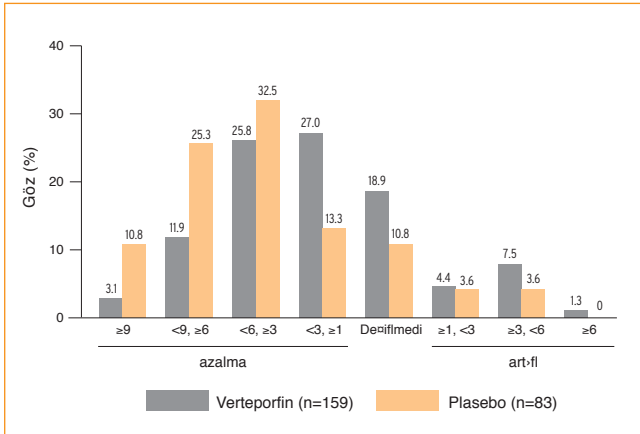
RESİM 3: TAP çalışmasında 24 ay boyunca 3 sıradan daha az görme keskinliği kaybı gelişen gözlerin oranı.



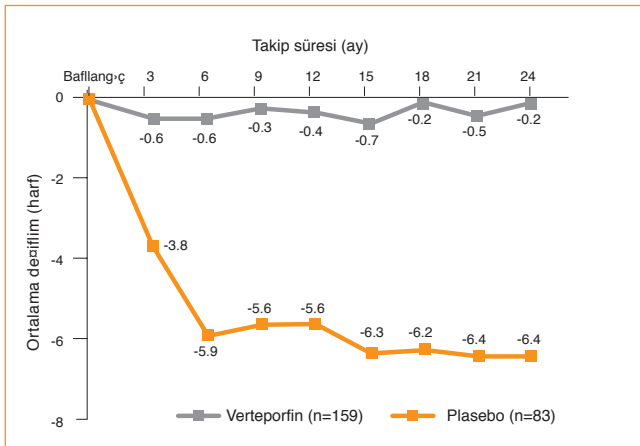
RESİM 4: TAP çalışmasında 24 ay boyunca 6 sıradan daha az görme keskinliği kaybı gelişen gözlerin oranı.

Fotodinamik tedavi uygulanan hastalarda iki yıl içinde oluşan görme azalması, plasebo uygulanan hastalarda 3 ay gibi kısa bir süre içinde ortaya çıkmıştır. Her iki grupta da ilk bir yıl içinde daha hızlı bir görme azalması görülürken, ikinci yıldaki görme azalması oranları gerilemiştir (RESİM 5).^{4,5}

Kontrast duyarlılık değişiklikleri gerek TAP çalışmasında, gerekse de VIP çalışmasında görme fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılmıştır. TAP çalışmasında fotodinamik tedavi uygulanan hastalarda plasebo uygulanan hastalara göre anlamlı bir şekilde kontrast duyarlılığın korunduğu tespit edilmiştir. İki yıl boyunca fotodinamik tedavi uygulanan hastalarda kontrast duyarlılık aynı kalırken, plasebo uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek ölçülerde kontrast duyarlılık azalmaları olmuştur. (RESİM 6). Kontrast duyarlılık değişimleri fotodinamik tedavi grubunda görme keskinliği değişiklikleri ile paralellik gösterirken, aynı paralellik plasebo grubunda izlenmemiştir.^{4,5}

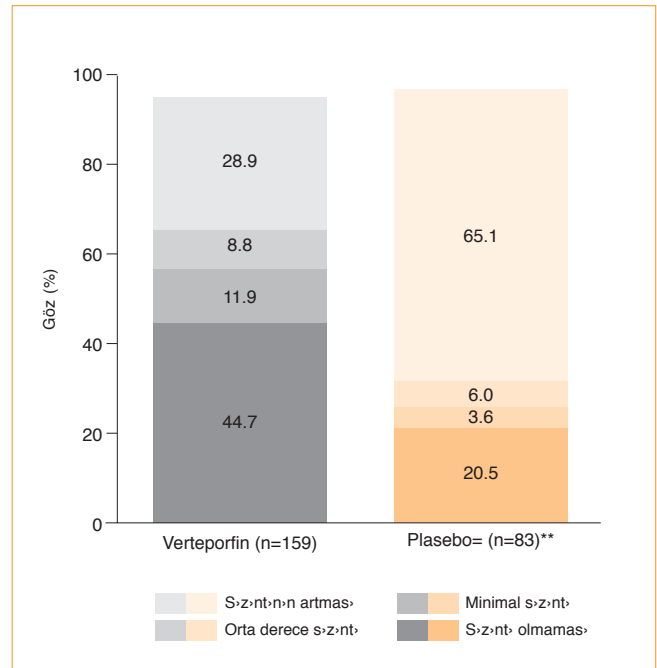


RESİM 5: TAP çalışmasında 24 aylık dönemde ortalama görme keskinliği değişimlerinin oranı.

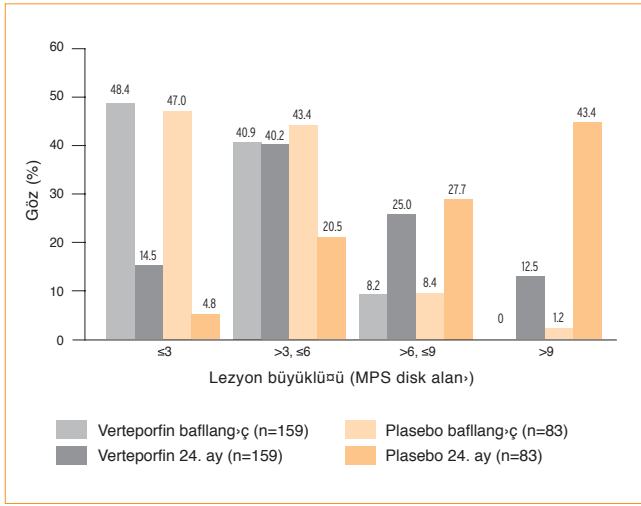


RESİM 6: TAP çalışmasında 24 boyunca ortalama kontrast sensitivite değişimleri.

Çalışma gruplarında tedavi etkinliğini değerlendirmede anjiyografik sonuçlar görme fonksiyonlarına göre daha objektif bilgi vermenin yanında, fotodinamik tedavinin biyolojik dokulardaki etkisinin de tanınmasına yardımcı olmuştur. TAP çalışması sonuçları fotodinamik tedavinin koroid neovaskülarizasyonlarındaki ilerlemeyi engellediğini göstermiştir. Bu sonucun elde edilmesinde, gerek 3 ay gibi kısa süreli değerlendirmeler, gerekse de 24 ay gibi uzun süreli değerlendirmeler etkili olmuştur. TAP çalışma grubunun 24 aylık sonuçlarında fotodinamik tedavi uygulanan grupta %45, plasebo grubunda %21 oranında sızıntının tamamen gerilediği gözlenmiştir (p<0.001). Lezyonda progresyon görülme oranı fotodinamik tedavi grubunda %27 iken, plasebo grubunda %65'e ulaşmaktadır (p<0.001) (RESİM 7). Hiç kuşkusuz progresyon görülme sıklığının yanında progresyonun derecesi, bir başka ifade ile tedavi sonrası lezyondaki büyüme de tedavi başarısını değerlendirmede önemlidir. TAP çalışma grubu sonuçları lezyondaki büyümenin genellikle ilk yıl içinde olduğu, birinci yıl sonrasındaki takiplerde ise lezyon ebatlarındaki büyümenin daha geri planda kaldığını göstermiştir. Her iki grup için başlangıç lezyon büyüklükleri aynı olmasına rağmen yirmi dördüncü ayda yapılan değerlendirmede 6 MPS disk alanından küçük lezyon bulunma oranı fotodinamik tedavi grubunda %55, plasebo grubunda %25'dir (p<0.001) (RESİM 8).^{4,5}



RESİM 7: TAP çalışmasında 24 aylık dönemde flöresein anjiyografik değişimlerin değerlendirilmesi.



RESİM 8: TAP çalışmasında başlangıçta ve 24. aydaki lezyon büyüklüğü dağılımları.

VIP ÇALIŞMASI FAZ (IIIb)

VIP çalışması (Verteporfin In Photodynamic Therapy) TAP çalışmasına dahil edilmeyen subfoveal koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastalarda verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavi görme kaybı riskini anlamlı şekilde azaltabilir mi sorusunu yanıtlamak üzere düzenlenmiş bir çalışmadır. Çalışmaya Avrupa ve Kuzey Amerika'da 28 merkez katılmıştır. Bu çalışmada izlenen metod TAP çalışmasına benzerlik gösterir. Hastalar fotodinamik tedavi ve plasebo uygulananlar olmak üzere iki gruba ayrılmış ve tedavi uygulamaları sonucunda görsel (görme keskinliği ve kontrast duyarlılık) ve anatomik (anjiografik değerlendirme) değişiklikler izlenmiştir. VIP çalışmasına TAP çalışmasından farklı olarak hem yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, hem de patolojik miyopi hastaları dahil edilmiştir. Fotodinamik tedaviye farklı yanıtlar vereceği düşünülen bu iki hastalık tablosunun VIP çalışmasındaki sonuçları ayrı ayrı değerlendirilecektir.⁷⁻⁹

VIP Çalışması-Yaş Bağlı Maküla Dejenerasyonu

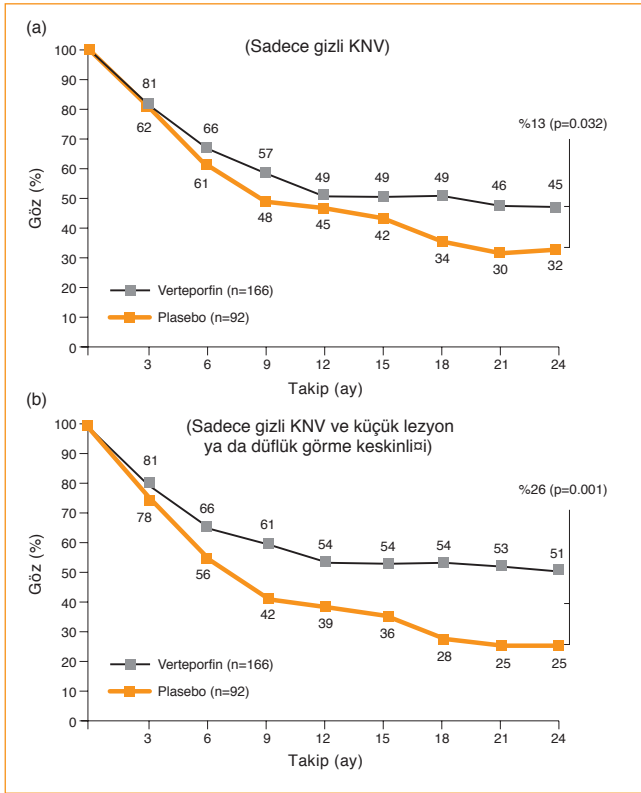
VIP çalışmasının yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ayağına 339 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 225'ine fotodinamik tedavi, 114'üne plasebo uygulanacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında gerek sistemik bulgular ve alışkanlıklar, gerekse lezyon özellikleri açısından denge kurulmuştur. Tıptı TAP çalışmasında olduğu gibi çalışma kapsamına 50 yaşın üzerinde yaşa bağlı maküla dejenerasyonu sonucu yeni ya da nüks subfoveal koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastalar dahil edilmiştir.

Ayrıca şu kriterlerin de sağlanma şartı aranmıştır:

- Lezyonun foveal avasküler zon içinde bulunması,
- Lezyondaki neovasküler komponentin (ister klasik, ister gizli olsun) lezyon ebatlarının en az yarısını doldurması,
- Lezyonun en büyük doğrusal uzunluğunun 9 MPS disk alanından yaklaşık 5400µm) küçük olması,
- Hem klasik, hem de gizli koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastalardaki görme keskinliğinin 70 ETDRS harfinin üzerinde olması (20/40 ve üstü),
- Sadece gizli koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastalardaki görme keskinliğinin 50 ETDRS harfinin üzerinde olması (20/100 ve üstü),
- Sadece gizli koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastalarda tedavi öncesindeki 3 ay içinde hastalığın kötüleştiğinin tespit edilmiş olması (tedavi öncesi 3 aylık dönemde lezyonda yeni kanama görülmesi, görmenin 5 harf ve üzerinde azalması ve lezyonun en büyük doğrusal uzunluğunun %10 oranında büyümüş olması hastalığın kötüleştiğinin göstergesi kabul edilir).⁸

VIP çalışmasında yıllık tedavi uygulaması sayısı TAP çalışmasında elde edilen sonuçlara benzemektedir. Sadece gizli koroid neovaskülarizasyonu bulunan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında iki yıl boyunca fotodinamik tedavi grubunda 4.9, plasebo grubunda 5.9 tedavi uygulaması yapılmıştır. VIP çalışmasının yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ayağına sadece gizli koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastalarda (258 hasta) elde edilen görme keskinliği değişiklikleri, çalışmanın tüm yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında (339 hasta) elde edilen sonuçlarla paralellik gösterir. Sadece gizli koroid neovaskülarizasyonu bulunan grubun iki yıllık takiplerinde fotodinamik tedavi uygulanan hastaların 75'inde (%45), plasebo uygulanan hastaların 29'unda (%32) görme keskinliği korunmuştur (görme keskinliğinde 3 sıranın altında azalma olmuştur) (p=0.032). Fotodinamik tedavi uygulanan hastaların analizi yapıldığında lezyonun küçük (4 MPS disk alanına eşit ya da küçük) ve başlangıç görme keskinliğinin düşük olduğu (20/50'nin altında) hastalarda daha iyi görme sonuçları elde edildiği ortaya çıkmıştır. (RESİM 9). Bu özelliği taşıyan hastalardan plasebo uygulananların sadece %26'sında iki yıl boyunca görme keskinliği korunurken aynı oran fotodinamik tedavi uygulanan hastalar için %51'dir (p<0.001).⁸

Sadece gizli koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastaların iki yıllık takiplerinde plasebo grubunda %47 hastada,



RESİM 9: VIP çalışmasındaki yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında 24 ay boyunca 3 sıradan az görme keskinliği kaybı yaşayanların oranı. a) Sadece gizli koroid neovaskülarizasyonu (KNV) bulunan grup. b) Sadece gizli KNV ve küçük lezyon (<4 MPS disk alanı) ya da düşük görme keskinliği (<20/50) bulunan grup.

fotodinamik tedavi grubunda ise %29 hastada ciddi görme azalması (6 sıra ve üzerinde görme azalması) gelişmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmazken, tıpkı görme keskinliği korunmasında olduğu gibi ciddi görme azalması açısından da küçük lezyon ebadı ve düşük başlangıç görme keskinliği olan hastalarda elde edilen sonuçlar daha çarpıcıdır. Bu hastalardan plasebo grubunda 31 hastada (%48), fotodinamik tedavi grubunda 26 hastada (%21) ciddi görme azalması olmuştur ($p < 0.001$).⁸

VIP çalışma grubundaki yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarının tedavi sonrası kontrast duyarlılıklarına bakıldığında, fotodinamik tedavi uygulanan grupta plasebo uygulanan gruba göre daha iyi sonuçlar elde edildiği ortaya çıkacaktır. Yirmi dört aylık takiplerde fotodinamik tedavi uygulanan grupta kontrast duyarlılık eşelinde ortalama 3.7, plasebo uygulanan grupta ortalama 6.1 harflik gerileme olmuştur ($p = 0.004$). Yine 24 aylık takipler sonucunda fotodinamik tedavi uygulanan hastaların %20'sinde, plasebo uygulanan hastaların %34'ünde kontrast duyarlılık eşelinde 9 harf ve üstü kayıp gelişmiştir.

VIP çalışmasında sadece gizli koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastalar için anjiyografik sonuçlar fotodinamik tedavi uygulananlarda, plasebo uygulananlardan anlamlı şekilde daha iyidir. İki yıllık takip sonucunda 9 MPS disk alanından büyük lezyona rastlanma sıklığı plasebo grubunda fotodinamik tedavi grubundan tam 2.5 kat daha yüksektir. Yine 2 yıllık takip sonucunda lezyonda progresyon görülme oranı plasebo grubunda daha yüksektir (%49-%27, $p = 0.001$). Fotodinamik tedavi uygulanan hastaların %42'sinde ikinci yıl sonunda lezyonda sızıntı yokken, bu oran plasebo grubu hastaları için %29'dur ($p = 0.04$). Sadece gizli koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastalar içinden fotodinamik tedavi uygulananlardan %27'sinde, plasebo uygulananlardan %49'unda iki yıllık takip sonucunda lezyonda klasik koroid neovaskülarizasyonu da geliştiği gözlenmiştir ($p = 0.12$). Yine görme fonksiyonlarındaki değişikliklerde olduğu gibi sadece gizli koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastalardan daha küçük başlangıç lezyonu ve daha düşük görme keskinliğine sahip hastalarda elde edilen anjiyografik sonuçlar daha anlamlıdır. Buna göre, bu hastalar için 2 yıl sonunda 6 MPS'den küçük ebatla lezyon bulunma sıklığı fotodinamik tedavi grubunda %60, plasebo grubunda %39'dur ($p < 0.001$). Ayrıca yine bu hasta grubu içinden iki yıllık takip sonucunda fotodinamik tedavi uygulananlardan %25'inde, plasebo uygulananlardan %52'sinde lezyonda klasik koroid neovaskülarizasyonu gelişmiştir ($p < 0.001$).⁸

VIP Çalışması - Patolojik Miyopi

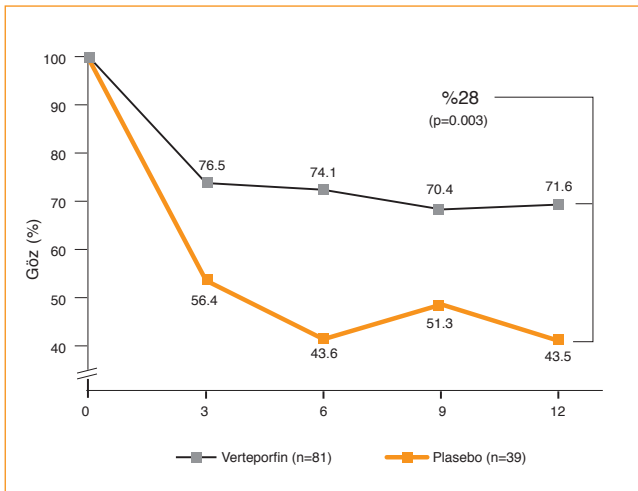
Bir Faz IIIb çalışması olan VIP çalışmasının ikinci ayağında patolojik miyopi nedeniyle subfoveal koroid neovaskülarizasyonu gelişmiş hastalar değerlendirilmiştir. Kuzey Amerika ve Avrupa'daki 28 merkezde düzenlenen bu çalışmaya toplam 120 hasta katılmıştır. Hastalar 81'ine fotodinamik tedavi, 39'una plasebo uygulanacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya katılım kriterleri VIP çalışmasının yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarının değerlendirildiği bölümüne benzerlik göstermektedir. Bu çalışmaya yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarından farklı olarak 18 yaşının üstünde hastalar alınmıştır. Ayrıca hastalarda patolojik miyopiye bağlı fundus değişikliklerinin tespit edilmesi ve -6.00 dioptrinin üzerinde kırma kusuru bulunması şartı aranmıştır. -6.00 dioptrinin altında kırma kusuru bulunan miyopik hastalar ancak aksiyel glob uzunluğunun 26.5 mm'nin üzerinde olması ve patolojik miyopiye bağlı fundus bulguları tespit ediliyor olması durumunda çalışmaya dahil edilmiştir. Fotodinamik tedavi

ve plasebo uygulanacak gruplar arasında gerek sistemik bulgular ve alışkanlıklar, gerekse lezyon özellikleri açısından denge kurulmuştur. Tedavi öncesi yapılan değerlendirmelerde çalışmaya dahil edilen tüm hastaların %83'ünde klasik ağırlıklı koroid neovaskülarizasyonu varken, %14 hastada ise lezyonda gizli koroid neovaskülarizasyonunun da bulunduğu tespit edilmiştir.^{7,9}

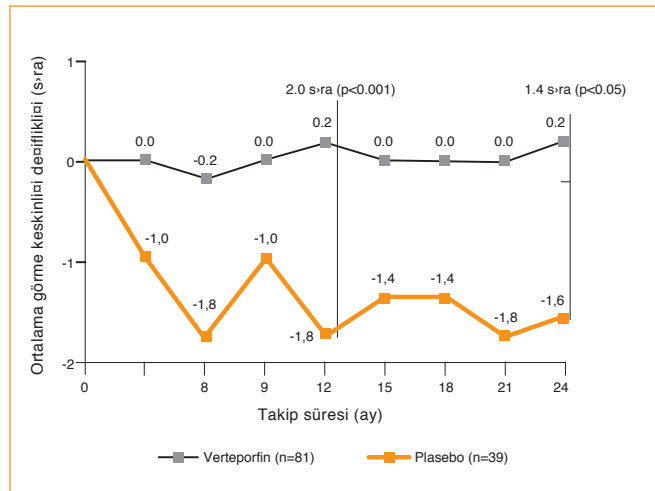
İki yıllık takip sonucunda fotodinamik tedavi grubundaki hastalara ortalama 5.1, plasebo grubundaki hastalara 4.6 tedavi uygulanmıştır. İki yıllık takibi tamamlayan 120 hastadan 96'sının çalışma süresi uzatılmış ve bu hastalara aynı protokollerle gerekli görüldüğünde tedavi uygulamaları yapılmıştır. Takip süresi uzatılan hastalardan 67'si fotodinamik tedavi grubunu, 29'u plasebo grubunu oluşturmuştur. Tedavi sonrası görsel fonksiyonlardaki değişiklikler çalışmanın yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ayağında olduğu gibi görme keskinliği ve kontrast duyarlılık değişiklikleri olarak ele alınmıştır. Sekiz harf ya da 1.5 sıranın altında görme keskinliği azalması olarak tarif edilen görme keskinliği korunması görme keskinliğindeki değişikliği ifade etmekte kullanılan bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Buna göre 12 aylık takip sonucunda fotodinamik tedavi uygulanan hastaların %72'sinde görme keskinliği korunurken, plasebo uygulanan hastaların sadece %44'ünde görme keskinliği korunmuştur ($p<0.01$) (RESİM 10). İki yıllık takip sonuçlarına bakıldığında ise iki grup arasındaki görme keskinliği korunma oranı fotodinamik tedavi lehine %15'e gerilemiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmaktan çıkmıştır ($p=0.11$). Oniki aylık takip sonuçları değerlendirildiğinde fotodinamik

tedavinin patolojik miyopi hastalarında hem 3 sıra ve üzerinde, hem de 3 sıranın altında görme keskinliği azalma riskini anlamlı bir şekilde azalttığı ortaya çıkacaktır. Onikinci ayda yapılan değerlendirmede fotodinamik tedavi uygulanan grupta 70 hastada (%86), plasebo uygulanan grupta 26 hastada (%67) 3 sıranın altında görme keskinliği azalması olduğu tespit edilmiştir ($p=0.11$). İkinci yıl sonunda ise bu oranlar sırasıyla %79 ve %72'ye inecek, yani iki grup arasındaki fark azalacaktır ($p=0.38$). Tedavi sonrası görme keskinliğindeki değişiklikler açısından elde edilen sonuçlar hem birinci ve hem de ikinci yılda fotodinamik tedavi grubu lehine olsa da, ikinci yılda elde edilen sonuçlardaki farklılığın küçüldüğü, istatistiksel anlamlılığın gerilediği ortadadır. Bu sonucun yorumlanmasında tedavi öncesi gruplar arasında 2'ye 1 randomizasyon yapılması sonucunda plasebo grubunda 39 hasta kalmış olması ve bu düşük sayı içinde doğal seyrin üstüne çıkabilen bir kaç hastanın olması halinde dahi oranların plasebo grubu lehine döneceğini unutmamak gereklidir.^{7,9}

Hem fotodinamik grubu, hem de plasebo grubu hastalarının başlangıç ortalama görme keskinliği değerleri birbirine son derece yakındır (fotodinamik tedavi grubu için $20/64\pm 2$, plasebo grubu için $20/64-2$). İki yıllık takip süresince ortalama görme keskinliğinde oluşan farklılıklar gözlemlendiğinde fotodinamik tedavi uygulanan grupta çok daha iyi yanıtlar elde edildiği ortaya çıkacaktır (RESİM 11). Birinci yıldaki değerlendirmede fotodinamik tedavi grubunda ortalama görme keskinliği aynı kalırken, plasebo grubunda yaklaşık 2 sıralık bir kayıp yaşanmıştır ($p=0.01$).^{7,9}



RESİM 10: VIP çalışmasındaki patolojik miyopi hastalarında 12 ay boyunca 8 harften daha az görme keskinliği kaybı yaşayanların oranı.



RESİM 11: VIP çalışmasındaki patolojik miyopi hastalarında 24 ay boyunca ortalama görme keskinliği değişimleri.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastaları için düzenlenmiş klinik çalışmalardan farklı olarak, VIP çalışmasındaki patolojik miyopi hastalarının önemli bir kısmında fotodinamik tedavi sonrası hastaların görme keskinliklerinde artış olduğu gözlenmiştir. İki yıl sonunda VIP çalışma grubunun patolojik miyopi ayağında fotodinamik tedavi uygulanan hastaların %54'ünde görme keskinliğinin korunduğu (1 sıradan küçük seviyelerde görme keskinliği artışı ya da azalması) ya da arttığı (1 sıranın üzerinde görme keskinliği artışı) tespit edilmiştir. Fotodinamik tedavi grubunda en az bir sıra görme keskinliği artışı sağlanan hasta oranı plasebo grubunun neredeyse 3 katına ulaşmaktadır (fotodinamik tedavi grubunda %39, plasebo grubunda %13, $p=0.003$). Fotodinamik tedavi uygulanan hastalardan 10'unda ise görme keskinliği artışı 3 sıranın üzerinde olmuştur. Plasebo grubunda 3 sıranın üzerinde görme keskinliği artışı sağlanan hasta yoktur. Üç sıranın üzerinde görme keskinliği azalması ise plasebo uygulanan hastaların %28'inde (11 hasta), fotodinamik tedavi uygulanan hastaların %21'inde (17 hasta) tespit edilmiştir. Görme keskinliği azalması açısından farkın iki grup arasında bu denli yakın oluşu patolojik miyopi sonucu gelişen koroid neovaskülarizasyonlarının doğal seyirlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.^{7,9}

Kontrast duyarlılıkta elde edilen sonuçlar da fotodinamik tedavi grubunda daha yüz güldürücü bulunmuştur. İki yıllık takip boyunca fotodinamik tedavi grubunda kontrast duyarlılığın korunduğu gözlenirken, plasebo grubunda kontrast duyarlılık gerilemiştir. Fotodinamik tedavi uygulanan hastaların %74'ünde (54 hasta) kontrast duyarlılık korunmuş (2 harfe kadar olan artış ya da azalma) ya da artmıştır (3 harf üzeri artış). Plasebo uygulanan 39 hastadan sadece 34'ünde kontrast duyarlılık ölçümleri yapılmış olup, bu 34 hastanın %68'inde (23 hasta) kontrast duyarlılık korunmuş ya da artmıştır. VIP çalışmasının patolojik miyopi ayağında değerlendirilen hastaların tedavi öncesi anjiyografilerinde %83 oranında klasik ağırlıklı koroid neovaskülarizasyonu tespit edilmiştir. Bu da zaten patolojik miyopiye bağlı olarak gelişen koroid neovaskülarizasyonlarının büyük oranda klasik koroid neovaskülarizasyonları olduğu gerçeği ile örtüşmektedir. İkinci yıl sonunda yapılan değerlendirmeler fotodinamik tedavi grubu ve plasebo grubundaki lezyonda sızıntının olmaması oranlarının birbirine yakın olduğunu göstermiştir. Fakat aynı sonuç tedavi sonrası lezyon büyüklüğündeki değişiklik için geçerli değildir. İki yıllık takiplerde fotodinamik tedavi grubunda

lezyon ebatlarında büyümenin plasebo grubuna göre daha az olduğu, ve aradaki farkın %12'ye ulaştığı tespit edilmiştir ($p=0.22$). VIP çalışmasının patolojik miyopi hastalarına ait başlangıç lezyon ebatları gerek VIP, gerekse de TAP çalışmasındaki yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarının başlangıç lezyon ebatlarından küçüktür. Anjiyografik değerlendirmeler bu çalışma grubunda fotodinamik tedavi uygulanacak hastaların %63'ünde, plasebo uygulanacak hastaların %56'sında başlangıç lezyon ebatlarının 1 MPS disk alanından küçük olduğunu göstermiştir. Fotodinamik tedavi uygulanan grupta 24 ay süresince hiç bir hastada lezyon ebadı 6 MPS disk alanını geçmezken; gerek birinci yılda, gerekse ikinci yılda lezyon ebatları sabit seyretmiştir. Ancak plasebo uygulanan hastalarda zamanla lezyon ebatlarında artış gözlenmiştir. Plasebo grubunda başlangıçta 1 MPS disk alanından küçük lezyon oranı %56 iken, bu oran ikinci yıl sonunda %36'ya gerilemiş ($p=0.05$); başlangıçta 3 MPS disk alanından büyük lezyon oranı %10 iken, bu oran ikinci yılın sonunda %28'3 yükselmiştir ($p=0.01$).^{7,9}

VIP çalışmasının patolojik miyopi ayağında iki yıllık takibi tamamlayan 120 hastadan 96'sının çalışma süresi uzatılmış ve bu hastalara aynı protokollerle gerekli görüldüğünde tedavi uygulamaları yapılmıştır. Takip süresi uzatılan bu 96 hastanın uzatılan sürelerdeki fotodinamik tedavi yanıtları halen araştırılmaktadır.

VIM ÇALIŞMASI

TAP çalışma kapsamının 2 yıllık takip süresi içinde minimal klasik koroid neovaskülarizasyonu olan hastaların 3 sıra ve üzerinde görme kaybı değerlendirildiğinde tedaviden anlamlı boyutlarda katkı almadıkları gözlemlenmiştir. Ancak anjiyografik sonuçlar ve kontrast duyarlılık değerlendirmeleri bu tip hastalarda fotodinamik tedavinin sadece klasik koroid neovaskülarizasyonu bulunan hastalar kadar olmasa da, faydalı olduğunu göstermiştir. Randomize ve plasebo kontrollü bir çalışma olan VIM (Verteporfin In Minimally classic CNV) çalışmasında minimal klasik koroid neovaskülarizasyonu bulunan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastaları değerlendirilmiştir. Toplam 117 hastanın takip edildiği bu çalışmada ışık dozu 50 J/cm² ve 100 J/cm² olmak üzere iki farklı tedavi protokolü uygulanmıştır. Tedavinin ilaç dozu, ışık uygulama süresi, ilacın verilmeye başlaması ile ışığın uygulanması arasında geçen süre gibi diğer parametreleri Faz I/II doz belirleme çalışmasının sonuçlarında elde edilen değerlere uygun

olarak alınmıştır. Buna göre 50 ve 100 J/m² ışık dozunun uygulandığı iki farklı fotodinamik tedavi uygulaması geliştirilmiş ve ikiye bir oranında randomize edilen fotodinamik tedavi ve plasebo grubundan elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.¹¹

VIM çalışmasının birinci yıl sonuçları ışık şiddetinin 50 J/cm², isterse de 100 J/cm² olarak uygulandığı fotodinamik tedavi gruplarında plasebo gruplarına göre daha iyi görme sonuçları alındığını göstermiştir. Fotodinamik tedavi uygulanan gruplarda ortalama görme keskinliği değişiklikleri, plasebo gruplarına göre daha üst seviyededir (fotodinamik tedavi ve plasebo grupları arasındaki fark standart ışık dozu grubunda p=0.08, azaltılmış ışık dozu grubunda p=0.02 olarak hesaplanmıştır). Ayrıca fotodinamik tedavi uygulanan hastaların daha yüksek oranlarda görme keskinliğini korudukları gözlemlenmiştir. Yine fotodinamik tedavi gruplarında elde edilen anjiyografik sonuçlar, plasebo gruplarından daha iyidir. Bunun yanında fotodinamik tedavi uygulanan hastaların, plasebo uygulanan hastalara göre takip süresinde daha az oranda klasik koroid neovaskularizasyonu geliştirdikleri tespit edilmiştir. VIM çalışması minimal koroid neovaskularizasyonu olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında fotodinamik tedavinin plasebo uygulamalarından daha etkin olduğunu göstermekle birlikte daha fazla bilgiye ulaşabilmek için uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.¹¹

VALIO ÇALIŞMASI

Faz I/II doz belirleme çalışmalarında yapılan anjiyografik değerlendirmeler ilaç infüzyonunu takiben ışık uygulamasının ne zaman yapılması gerektiğinin önemini ortaya çıkarmıştır. Buna göre infüzyon süresi ile laser uygulaması arasındaki zaman lezyon özelliğine göre değişebilmekte ve belki de lezyonun klasik ya da gizli oluşu önemli rol oynamaktadır. Faz I/II doz belirleme çalışmaları klasik koroid neovaskularizasyonu bulunan gözler için bu zaman aralığının 15 dakika olması gerektiğini göstermiştir. Bu çalışmadaki 1 ve 3 numaralı tedavi protokollerinde olduğu gibi ışık uygulama zamanı 30 dakika olarak alındığında tedavi sonrası sızıntının olmadığı süre kısaltmakta ve daha sık nüks olmaktadır. Bu sonuç, infüzyona başladıktan sonra laser uygulaması için 30 dakika beklenmesinin daha fazla oranda verteporfinin ekstrasvasküler boşluğa çıkmasına neden olduğunu ve hedef bölgedeki ilaç azalırken, tedavinin seçicilik özelliği de zayıfladığını düşündürmektedir. Damar dışında ortaya çıkan

inflamasyon sonucunda da lezyondaki nüksler artmaktadır. Hayvan deneyleri ilacın verilmesinden sonraki otuzuncu dakikada, onbeşinci dakikaya göre %50 oranında daha az ilacın koroid dolaşımında olduğunu göstermiştir. Işığın infüzyondan 10 dakika sonra uygulandığı 5 numaralı tedavi protokolünün sonuçlarına bakılınca anjiyografik olarak en başarısız sonuçlarla karşılaşılacaktır. Bunu da henüz yeterli miktarda ilacın hedef hücreler tarafından alınmadan ışık uygulamasına başlandığı şeklinde yorumlamak mümkündür. Lezyon özelliğinin ışık uygulama zamanlaması açısından önemli olabileceği görüşünden yola çıkılarak gizli koroid neovaskularizasyonu olan hastalarda infüzyondan 30 dakika sonra yapılan laser uygulamasının daha etkili olabileceği düşünülmüştür. Gizli koroid neovaskularizasyonu hastalarında infüzyondan 30 dakika sonra laser uygulandığı tedavi şeklinin inceleyen VALIO (Verteporfin Therapy with altered [delayed] Light In Occult CNV) çalışmasının temelinde de bu görüş yatmaktadır. VALIO çalışmasına sadece gizli koroid neovaskularizasyonu bulunan (lezyonda klasik koroid neovaskularizasyonu yok) toplam 60 yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastası alınmıştır. Hastalar ilaç infüzyonu ile ışık uygulaması arasındaki sürenin 15 ve 30 dakika olduğu iki farklı gruba birebir oranında randomize edilerek ayrılmıştır. Grupları tedavi öncesi karakteristik özellikler tablo 5'de gösterilmiştir. (TABLO 5). Çalışmanın 6 aylık sonuçları iki farklı tedavi uygulamasının da benzer görsel ve anjiyografik sonuçlar verdiğini göstermiştir. Günümüzde sadece gizli koroid neovaskularizasyonu bulunan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında da klasik tedavi yönteminin uygulanması tavsiye edilmektedir. VALIO çalışmanın uzun dönem sonuçları bu konuda daha fazla bilgi edinmemize yardımcı olacaktır.¹²

	Verteporfin (15 dakika) (n=28)	Verteporfin (30 dakika) (n=32)
Cinsiyet		
Erkek	12	13
Kadın	16	19
Ortalama yaş (yıl)	78	78
Ortalama görme (harf sayısı)	58.3	52.0
Toplam ortalama lezyon alanı (mm ²)	8.84	9.32
Ortalama GLD (gm)	3900	4100

TABLO 5: VALIO çalışmasındaki grupların özellikleri.

VOH ÇALIŞMASI

Oküler histoplasmosis sendromu nedeniyle gelişen subfoveal koroid neovaskülarizasyonu hastalarında fotodinamik tedavinin değerlendirildiği VOH (Verteporfin In the Ocular Histoplasmosis syndrome) çalışması 3 farklı merkezde gerçekleştirilmiş bir faz I/II çalışmasıdır. Temel amacı oküler histoplasmosis sendromu hastalarındaki fotodinamik tedavinin güvenilirliğini değerlendirmek olan çalışmada aynı zamanda tedavi sonrası görsel ve anatomik değişiklikler de incelenmiştir. Yirmi altı hastanın dahil edildiği çalışmada fotodinamik tedavi uygulamaları TAP ve VIP çalışmalarındaki şekliyle uygulanmıştır. Çeşitli sebeplerle takiplerin yapılamaması sonucu 4 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmanın birinci yılında ortalama 2.9 fotodinamik tedavi uygulaması yapılmıştır.¹⁰

İki yıllık takiplerde hastaların görme keskinliklerinde 1.2 sıralık (6 harf) bir artış elde edildiği gözlenmiştir. İki yıllık takipleri tamamlayan 22 hastanın 10'unda 1.4 sıra (7 harf) ve üstünde görme keskinliği artışı elde edilirken, 4 hastada 1.6 sıra (8 harf) ve üzeri görme azalması olmuştur. Bu sonuçlar oküler histoplasmosis sendromu nedeniyle gelişen subfoveal koroid neovaskülarizasyonu hastalarının doğal seyirlerinden daha iyidir. Yetmiş dört oküler histoplasmosis sendromu hastasını kapsayan retrospektif bir çalışmada doğal seyirle sadece %28 oranında hastada görmenin arttığı ya da 2 sıranın altında azaldığı tespit edilmiştir. Fotodinamik tedavi sonrası elde edilen kontrast duyarlılık değişiklikleri de görme keskinliği değişikliklerine paraleldir. Yirmi dört aylık takipte hastalardan 16'sında kontrast duyarlılık en az 3 harf artmıştır. Beş hastada kontrast duyarlılıkta değişiklik olmazken, sadece 1 hastada 3 harflik azalma olmuştur.¹⁰

KAYNAKLAR

1. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: Results of a single treatment in a phase I and 2 study. Arch Ophthalmol 1999;117:1161-1173.
2. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: Results of retreatments in a phase I and 2 study. Arch Ophthalmol 1999;117:1177-1187.
3. Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks and idiopathic causes. Arch Ophthalmol 2000;118:327-336.
4. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized trials-TAP report 1. Arch Ophthalmol 1999;117:1329-1345.
5. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized trials-TAP report 2. Arch Ophthalmol 2001;119:198-207.
6. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Three-year results of an open-label extension of 2 randomized trials-TAP Report No.5. Arch Ophthalmol 2002;120:1307-1314.
7. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin: One-year results of a randomized clinical trial-VIP Report No. 1. Ophthalmology 2001;108:841-852.
8. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. Am J Ophthalmol 2001;131:541-560.
9. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: Two-year results of a randomized clinical trial-VIP report No.3. Ophthalmology 2003;110:667-673.
10. Saperstein DA, Rosenfeld PJ, Bressler NM, et al. Verteporfin in Ocular Histoplasmosis (VOH) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin in the ocular histoplasmosis syndrome: One-year results of an uncontrolled prospective case series. Ophthalmology 2002;109:1499-1505.
11. Azab M, Boyer DS, Bressler NM, et al. Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two year results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 2005;123:448-457.
12. Slakter JS, Rosenfeld PJ, VALIO Study Group. Verteporfin with Altered (delayed) Light in Occult CNV (VALIO)-results of a phase II controlled clinical trial. (Abstract) Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:E-Abstract 1101.
13. Bressler NM, VAM Study Writing Committee. Verteporfin therapy in age-related macular degeneration (VAM): An open-label multicenter photodynamic therapy study of 4435 patients. Retina 2004;24:512-520. Erratum in: Retina 2004;24:990.
14. Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group. Japanese age-related macular degeneration trial: One year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2003;136:1049-1061.