



## TÜRKİYE'DE YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMI

### Off-Label Drug Use in Patients with Age-Related Macular Degeneration in Turkey

Hanife RAHMANLAR<sup>1</sup> , Cemile ÜÇGÜL ATILGAN<sup>2</sup> , Mehmet ÇITIRIK<sup>2</sup> , Ali ALKAN<sup>1</sup> , Hakkı GÜRSÖZ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Türkiye Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu Başkanlığı, Ankara, TÜRKİYE.  
<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE.

Araştırma için Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul izni alınmıştır. (Etik kurul tarihi: 16/04/2018, Karar no:49/12).

#### Öz

**Amaç:** Türkiye'de yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) olan hastalarda endikasyon dışı (off-label) ilaç kullanımı için yapılan başvuruların demografik özelliklerini değerlendirmek.

**Materyal ve Metot:** 1 Ocak ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığına Türkiye genelindeki hastanelerden YBMD'ye bağlı koroid neovaskülarizasyonu olan hastalarda endikasyon dışı ilaç kullanımı (bevasizumab, ranibizumab, aflibercept, verteporfin) için yapılan başvurular geriye dönük olarak incelendi. Olguların dosyaları demografik veriler, önceki tedavi rejimleri, başvuru gerekçeleri, ilacın istenilen doz ve kullanımı açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya YBMD tanısı ile endikasyon dışı ilaç başvurusu kabul edilen 64 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 70,12 ± 11,01 yıldır ve %46,9'u erkek, %53,1'i kadındır. Bu başvuruların %39,1'ini ranibizumab, %29,7'sini verteporfin, %18,8'ini aflibercept, %12,5'ini ise bevasizumab oluşturmaktaydı. Başvurular; Ege (%48,4), İç Anadolu (%23,4), Marmara (%25,0) ve Doğu Anadolu (%3,1) bölgelerine aitti. Başvuru yapan hastane dağılımları incelendiğinde ilk üç sırada devlet üniversitesi (%48,4), eğitim ve araştırma hastanesi (%40,6) ve vakıf üniversitesi (%7,8) bulunmaktaydı. Başvuru yapan hastaların 12'si (%18,8) önceden aldığı tedavi rejimi olmayan naif hastalardan oluşmaktaydı. Başvuru nedeni olarak diğer anti-vasküler endotelial büyüme faktörlerine direnç %64,1 oranıyla ilk sıradaydı.

**Sonuç:** YBMD tedavisinde off-label ilaç başvuru bilgilerinin değerlendirilerek bu konu ile ilgili gerçek kayıtların saptanması, literatüre sağladığı katkıyla birlikte, tedavi seçeneklerimizi gözden geçirmemizi sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Endikasyon dışı ilaç, Vasküler endotelial büyüme faktörü, VEBF, Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

#### Abstract

**Aim:** To evaluate the demographic characteristics of patients who use off-label drugs for Age-related Macular Degeneration (AMD) in Turkey.

**Materials and Methods:** The applications for off-label drug use in patients with AMD (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, verteporfin) from hospitals in Turkey to the Turkish Medicines and Medical Devices Agency from January to December 2013 were evaluated retrospectively. The files of the cases were evaluated in terms of demographic data, previous treatment regimens, reasons for application, dosage and usage of the drug.

**Results:** This study included 64 patients who applied for off-label drug use under the diagnosis of AMD. The mean age of all patients was 70.12 ± 11.01 years and 46.9 % were male, 53.1 % were female. Of these, 39.1 % was ranibizumab, 29.7 % was verteporfin, 18.8 % was aflibercept, and 12.5 % was bevacizumab. Applications belonged to Ege (48.4%), Central Anatolia (23.4%), Marmara (25.0%) and East Anatolia (3.1%) regions. In the distribution of the referring hospitals, the first three hospitals were the state universities (48.4 %), the education and research hospitals (40.6%) and the foundation universities (7.8%) Of patients, twelve (18.8%) were naïve patients with no previous treatment regimen. Resistance to other anti-vascular endothelial growth factors as the cause of admission was in the 1st rank with 64.1%.

**Conclusion:** In the treatment of AMD, determining the off-label drug application information and the actual records related to this subject will give us instructive information about our treatment options as well as its contribution to the literature.

**Keywords:** Age-related macular degeneration; off-label drug, vascular endothelial growth factor, VEGF.

#### Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Cemile ÜÇGÜL ATILGAN  
**Adres:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No:59 06250 Altındağ/Ankara/TÜRKİYE  
**E-posta:** cemileucgul@ymail.com

#### Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 08.01.2019  
Date Accepted / Kabul Tarihi: 24.06.2020

## GİRİŞ

Bir ilacın tedavi amaçlı kullanıldığı yerleri yani “terapötik endikasyonlar”ını o ilacın ruhsat başvurusundaki içeriği belirler. Endikasyon dışı (off-label) ilaç kullanımı, ilacın ruhsatında belirtilen uygulama alanı, dozajı, yaş grubu, uygulama şekli ve süresi dışında kullanımı olarak tanımlanmaktadır<sup>1,2</sup>. İlaçların ruhsatlandırılma aşaması meşakkatli bir süreç olduğu için ilaç firmaları, ilaçların en önemli ve faydalı gördükleri kullanım alanlarına yönelik başvuruda bulunmayı tercih ederler. Ancak uygulamada, ilacın ruhsat başvuru kapsamı dışındaki etkili olduğu hastalıklarda da kullanımı oldukça yaygındır <sup>1</sup>.

Bir hastalığa yönelik benzer etkinliği gösteren alternatif tedavilerin maliyetinin çok oluşu, özellikle sık uygulama gerektiren hastalıklarda hem hasta hem de devlet için ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Bu durum ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeleri sıkıntıya sokmakta ve hekimlerin tedavi etme özgürlüklerini etkileyerek off-label ilaç kullanımına yönlendirmektedir. Oftalmoloji alanında off-label ilaç kullanımı özellikle retinal hastalıkların tedavisinde intravitreal (iv) enjeksiyonların kullanımıyla birlikte giderek yaygınlaşmıştır.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, 50 yaş üzerindeki kişilerde ciddi görme kaybına yol açan makülanın ilerleyici bir hastalığıdır<sup>3</sup>. Hastalığın kuru (non-neovasküler) ve yaş (neovasküler) olmak üzere 2 tipi tanımlanmakta olup, asıl görme kaybından sorumlu tutulan koroid neovaskülarizasyonu (KNV) oluşumu ile karakterize olan yaş tiptir <sup>4</sup>. Daha önceleri verteporfinli fotodinamik tedavi (FDT) YBMD’de sıkça kullanılan bir tedavi rejimi iken, birçok çalışmada vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEBF), yaş tip YBMD’de görülen KNV oluşumunda ve aktivasyonunda esas rol oynayan madde olduğunun gösterilmesiyle, göz hekimleri dikkatlerini VEBF’nin tetiklediği yeni damar oluşumu ve buna bağlı artmış damar geçirgenliğini bloke edebilen anti-VEBF’lerine çevirmiştir <sup>5,6</sup>.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2006’da YBMD için ilk onayını alan anti-VEBF, Ranibizumab’dır (Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, CA). Ranibizumab, anti-VEBF antikörünün antijen bağlayan parçasından (Fab) oluşur ve VEBF-A’nın biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını bloke eden bir monoklonal rekombinan antikördür <sup>7</sup>.

Bevasizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA, USA) VEBF’nin tüm alt tiplerine bağlanarak yeni damar oluşumunu engelleyen bir insan antikörüdür. Metastatik kolon kanserinin sistemik kullanımı için 2004 yılında FDA onayını almıştır<sup>8</sup>. Yaş tip YBMD’deki KNV’de ciddi gerileme gösterdiğine dair çalışmaların sunulmasıyla birlikte, oftalmoloji pratiğinde off-label olarak iv kullanımı yaygın hale gelmiştir<sup>9-11</sup>.

Aflibersept (Eylea; Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya) VEBF’nin hücre dışı kısımlarına benzeyen bir füzyon proteinidir. VEBF-A’nın tüm izoformlarına ek olarak VEBF-B ve plasental büyüme faktörünü de inhibe ederek etki göstermektedir<sup>12</sup>. YBMD için 2011 yılında FDA onayını almıştır.

FDT, ışığa duyarlı bir ön ilaç olan verteporfinin lazer enerjisi ile uyarılmasıyla, KNV’deki yeni oluşan damarları tromboze ederek hastalığı kontrol altında tutmaya çalışan bir tedavi yöntemidir <sup>13-14</sup>. Daha

önceleri yaş tip YBMD'de sıkça kullanılan FDT yerini artık günümüzde daha çok iv ranibizumab, bevasizumab ve aflibersept'e bırakmıştır.

Bu çalışmada, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığına YBMD'ye bağlı KNV tedavisi için endikasyon dışı ilaç başvurusu yapılan olguların demografik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik araştırmada 1 Ocak ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığına, Türkiye genelindeki hastanelerden YBMD'ye bağlı endikasyon dışı ilaç kullanımı (bevasizumab, ranibizumab, aflibersept, verteporfin) için yapılan başvurular geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığı'ndan yazılı izin alındıktan sonra Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul izni alındı. (Etik kurul tarih: 16/04/2018, Karar no:49/12). Çalışma sürecinde Helsinki deklarasyonunda kabul edilen prensiplere bağlı kalındı.

Hastaların dosyaları demografik veriler, başvuru anındaki her iki göz en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Snellen eşeli ile), göz içi basınçları, biyomikroskopik ve dilate fundus muayene bulguları açısından değerlendirildi. Ayrıca tüm olguların önceki tedavi rejimleri, başvuru gerekçeleri, başvuru bölgesi, başvuru hastanesi, başvuru sonuçları kayıt altına alındı.

Veriler Statistical Package for the Social Sciences sürüm 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada YBMD tanısı ile endikasyon dışı ilaç başvurusu yapan 64 hastanın dosyası geriye yönelik incelendi. Hastaların % 46,9'u erkek, % 53,1'i kadındı. Tüm hastaların ortalama yaşı  $70,12 \pm 11,01$  (45-91) yıl olup, bevasizumab grubunda  $72,5 \pm 11,16$ , ranibizumab grubunda  $72,92 \pm 9,72$ , aflibersept grubunda  $76,83 \pm 8,06$  ve verteporfin grubunda ise  $61,21 \pm 9,09$  yıldı. Demografik veriler Tablo 1'de gösterilmektedir. Tüm hastaların 56'sı (%87,5) sadece YBMD tanısı ile, 3'ü idyopatik KNV tanısı ile (%4,7), geri kalan 5'i ise (%7,8) polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) tanısı ile başvuru yapmıştı (Tablo 1).

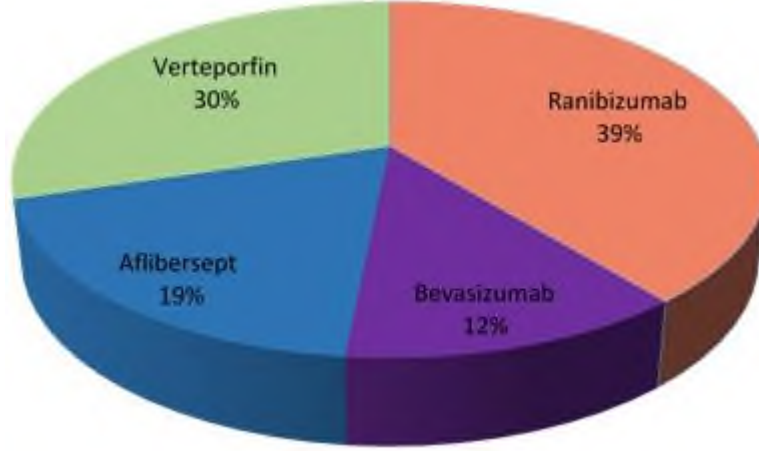
**Tablo 1.** Hastaların Demografik özellikleri

Değişkenler	Bevasizumab Ort ± SS n=8	Ranibizumab Ort ± SS n=25	Aflibersept Ort ± SS n=12	Verteporfin Ort ± SS n=19
Yaş (yıl) (aralık)	72.5 ± 11.16 (56-90)	72.92 ± 9.72 (45-86)	76.83 ± 8.06 (58-74)	61.21 ± 9.09 (66-91)
Cinsiyet (K/E)	6/2	12/13	4/8	11/8
EİDGK (Ondalık) Sağ	0.30 ± 0.28	0.25 ± 0.31	0.05 ± 0.07	0.51 ± 0.36
Sol	0.29 ± 0.25	0.32 ± 0.28	0.05 ± 0.07	0.39 ± 0.36
Fakik/Psödofakik: Sağ	8/0	21/4	10/2	18/1
Sol	8/0	23/2	10/2	17/2
Tanı: YBMD	8	21	12	14
PKV	0	1	0	5
İdyopatik KNV	0	3	0	0
Taraf: Sağ	6	6	7	5
Sol	1	15	4	13
Bilateral	1	4	1	1

K: Kadın; E: Erkek; EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; SS: Standart sapma; n: Hasta sayısı  
YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu; PKV: Polipoidal koroidal vaskülopati;  
KNV: Koroid neovaskülarizasyonu

Başvuruların % 39,1'ini ranibizumab, % 29,7'sini verteporfin, % 18,8'ini aflibersept, % 12,5'ini ise bevasizumab oluşturmaktaydı (Şekil 1).

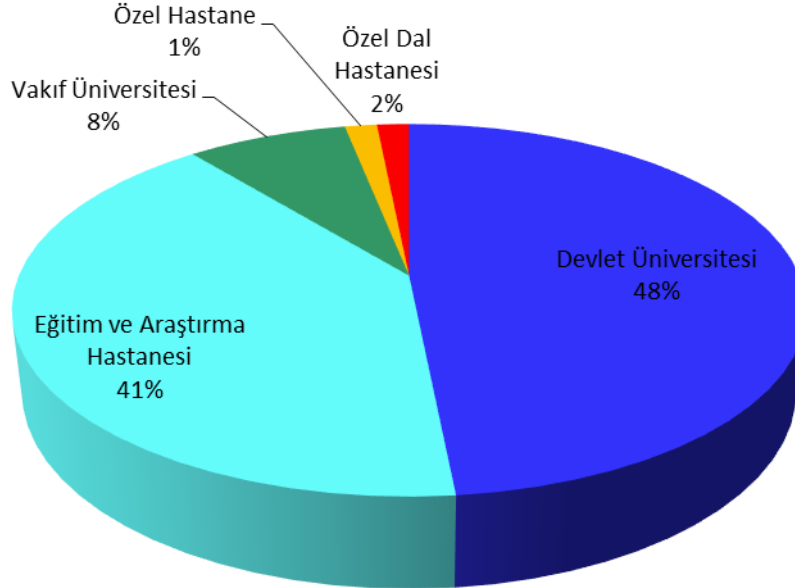
**Şekil 1:** Yaşa bağlı makül dejenerasyonda endikasyon dışı başvuru yapılan ilaçlar



Başvuruların bölgelere göre dağılımı değerlendirildiğinde o tarih aralığındaki başvurular sırasıyla, Ege (%48,4), Marmara (%25,0), İç Anadolu (%23,4) ve Doğu Anadolu Bölge'sine (%3,1) aitti.

Başvuru yapan hastane dağılımları incelendiğinde ilk üç sırada devlet üniversitesi (%48,4), eğitim ve araştırma hastanesi (%40,6) ve vakıf üniversitesi (%7,8) yer almaktayken, özel hastane (%1,6) ve dal hastanesinden (%1,6) yalnızca birer başvuru mevcuttu (Şekil 2).

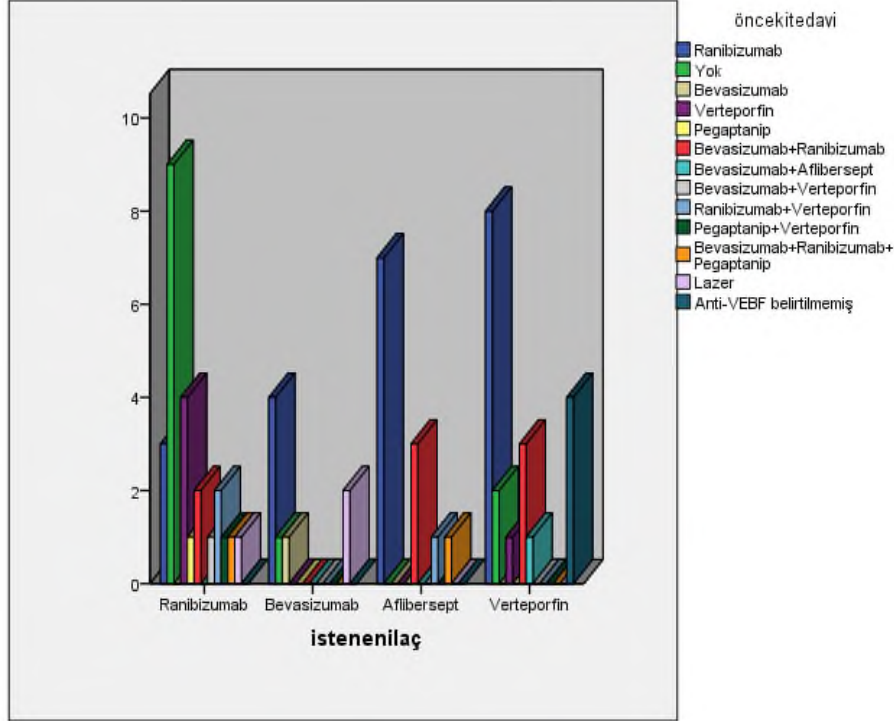
**Şekil 2:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda endikasyon dışı başvuru yapan hastaneler



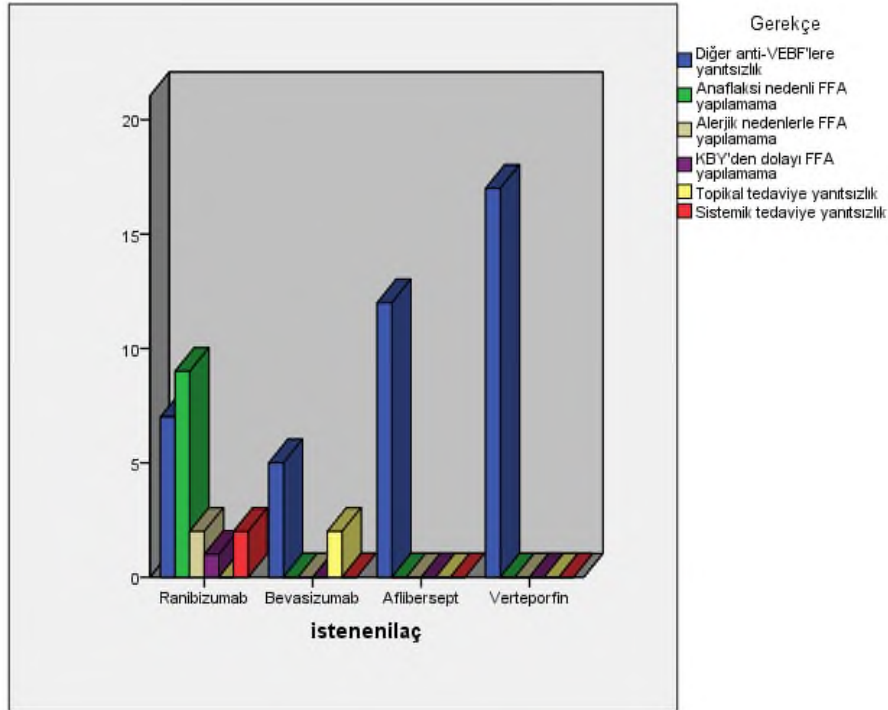
Hastaların önceki tedavi rejimleri Şekil 3'de görülmektedir. Buna göre ranibizumab grubunda, 9 hasta (% 36) öncesinde tedavi almamış naif hastalarken, 3 hasta (%12) öncesinde sadece iv ranibizumab, 2 hasta (%8) iv ranibizumab ve bevasizumab kombinasyonu, 4 hasta ise (%16) verteporfin tedavisi almıştı. Bevasizumab grubunda öncesinde iv ranibizumab tedavisi almış hastalar 4 hasta olup % 50 oranıyla 1. sırada idi. Aflibersept grubunda da yine öncesinde iv ranibizumab tedavisi almış olmak, %58,3 (7 hasta) oranıyla ilk sırada olup, bunu %25 (3 hasta) oranıyla iv bevasizumab ve ranibizumab kombinasyonu izlemekteydi. Verteporfin grubunda da önceki tedavi rejimi olarak iv ranibizumab %

42,1 (8 hasta) oranıyla yine ilk sırada yer almaktayken, kayıtlara göre 4 hastada (%21,1) öncesinde anti-VEBF tedavi rejimi hakkında net bir bilgiye rastlanmadı. Bu grupta iv ranibizumab+bevasizumab kombinasyonu %15,8 (3 hasta) oranıyla 3. sırada yerini almaktaydı. Grupların diğer tedavi rejimleri azalan oranlarda Şekil 3'de gösterilmiştir.

**Şekil 3:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda endikasyon dışı başvuru yapılan hastaların önceki tedavi rejimleri



**Şekil 4:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda endikasyon dışı başvuru gerekçeleri



FFA: Fundus Floresein Anjiyografi, VEBF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

Hastaların başvuru gerekçeleri Şekil 4'de gösterilmektedir. Buna göre ranibizumab için başvuru gerekçesi olarak % 48 oranıyla çeşitli nedenlerden (kronik böbrek yetmezliği, alerjik nedenler, anafilaksi vs) ötürü fundus floresein anjiyografi (FFA) yapılamaması başta gelen neden olarak görülmektedir. Başvuru gerekçelerinde önceki anti-VEBF tedavi rejimlerine olan direnç, bevasizumab

grubunda % 62,5, aflibersept grubunda % 100, ve verteporfin grubunda ise % 89,5 oranlarıyla dikkate değer ölçüde ön plana çıkmaktaydı. Ranibizumab, bevasizumab ve aflibersept için ilaç başvurusunda, doz aralığı olarak '1 ay ara ile 3 doz' istemi en sık istenen doz aralığı idi. (% 84, % 87,5 ve % 66,7 sırasıyla) Verteporfin için ise sadece 1 doz için başvuru ön plandaydı (% 89,5).

Ranibizumab ve verteporfin için yapılan başvurulardan sadece birer hastanın başvurusu evrakları eksik olduğu için red edilmişti.

## TARTIŞMA

Tıp hukukuna göre uygun olan, bir ilacın ruhsatında belirtilen endikasyonlarda kullanılmasıdır. Off-label ilaç kullanımı ilacın uygunsuz, kontrendike, legal olmayan ya da araştırma amacıyla kullanılması demek değildir. Aksine, etkinliği birçok bilimsel araştırma ile kanıtlanmasına rağmen o hastalık için ruhsatlandırılmayan ilaçların kullanımı demektir. Endikasyon dışı ilaç kullanımı, gerçek verilerin tam olarak bilinmemesine rağmen, tüm dünyada yaygındır<sup>15</sup>. Bu yaygın kullanımı ile birlikte özellikle gelişmiş ülkelerde endikasyon dışı ilaç kullanımı bazı sıkı kuralları da beraberinde getirmektedir. Örneğin, İngiltere'de genel sağlık konsey klavuzu, hekimlere hastalarının tedavisinde kullanmayı ön gördükleri endikasyon dışı ilaçları, fiyat avantajlarına bakmaksızın, hastaları için daha etkili, daha güvenli olduğuna dair somut verilere dayandırarak seçmelerini ve bu konuda hastalarının onayını almalarını zorunlu kılmaktadır.(16) Halbuki ülkemizde onaylı endikasyon dahilindeki bir ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımı; benzer etkinlik görülmesi, diğer ilaçlara direnç gibi nedenlerden daha çok alternatif tedavilerin maliyetinin fazlalığı gibi nedenlerle olmaktadır. Bu durum gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorundur. Bunların yanı sıra; ilaç üreticilerinin sadece ruhsatta tanımlanan endikasyon dahilindeki kullanımlardan doğan sıkıntıları üstlenmesi, endikasyon dışı kullanımla ilgili ara ara değişen yönetmelikler, ve endikasyon dışı uygulamanın hekimleri ne kadar koruduğu ile ilgili sorular da tartışılmaya devam etmektedir<sup>17</sup>.

Endikasyon dışı ilaç kullanımı amacıyla hekimler, ülkemizde İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna (TİTCK) bizzat ya da internet üzerinden başvuru yapabilmektedirler. Başvuru formları TİTCK'deki bilimsel değerlendirme kurulu tarafından incelenmektedir. Başvurunun onaylanması halinde hasta ilacını endikasyon dahilindeki ilaçlar gibi temin edebilmekte ve kullanabilmektedir. Bununla birlikte, oftalmoloji pratiğinde çok sık kullanılan bazı ilaçlar için bakanlık onayına gerek kalmadan direk kullanım da mümkündür. Bu amaçla Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından oluşturulan Ek-4 listesi mevcuttur. Sadece kolon kanseri için ruhsatlandırılmış olan bevasizumab 18.07.2014 tarihinden itibaren ülkemizde bakanlık onayına gerek kalmadan, proliferatif diyabetik retinopatide, diyabetik maküler ödemde, YBMD'ye bağlı KNV, retina ven tıkanıklığına bağlı maküler ödem gibi bazı hastalıklarda yaygın kullanılmaktadır. YBMD'de endikasyon dahilindeki ranibizumabla kıyaslandığında, bevasizumab'ın benzer etkinliği gösterdiğine dair klinik çalışmaların olması ülkemizde YBMD tedavisinde bevasizumabın yaygın kullanımını desteklemiştir. Ancak off-label ilaçların kullanımında etkinlik kadar hasta güvenliği de çok önemli bir mevzudur. Bevasizumab ve ranibizumabın moleküler düzeydeki farklılıklarının saptanması hasta güvenilirliği açısından bazı farklılıkların olabileceği fikrini beraberinde getirmiş, ancak sistemik yan etki profili açısından her iki ilaç arasında ciddi istatistiksel bir fark görülememiştir. Bütün bunlar, Türkiye'de bevasizumabın benzer etkinliği gösteren başka onaylı anti-VEBF'ler olmasına rağmen YBMD'deki bu yaygın kullanımı desteklemiştir. Ayrıca diğer anti-VEBF'lere nazaran daha ekonomik olması, endikasyon dışı ilaç başvurusu yapılmasına gerek kalmadan



kullanılabilmesi ve kolay temin edilebilir oluşu Türkiye’de bevasizumabı YBMD tedavisinde ilk sıralara taşımış olsa da bevasizumabın bakanlık onayına gerek kalmadan kullanılması, bu konu ile ilgili gerçek kullanım sayısını içeren kayıtların bilinmemesine neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da, 2013 yılında YBMD için yapılan 64 endikasyon dışı ilaç başvurusundan bevasizumab için sadece 8 başvuru (%12,5) bulunmaktaydı. Bu konu ile ilgili gerçek verilerin daha fazla olabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde YBMD tanısında ranibizumab etkin maddeli ilacın ruhsat onay tarihi 07.04.2008 iken, geri ödeme onay tarihi 05.12.2008 tarihidir. Aynı tanıda aflibersept etkin maddeli ilacın ruhsat onay tarihi 19.09.2014 iken, geri ödeme onay tarihi 27.02.2015 tarihidir.

Çalışmamızda 2013 yılında YBMD için en sık endikasyon dışı başvurunun 25 başvuru (% 39,1) ile ranibizumab olduğu görülmüştür. Endikasyon dahilindeki bir ilaç için endikasyon dışı başvuru oranınının 1. sırada olması şaşırtıcıdır. Ancak ülkemizde bir ilacın raporlandırılma aşamasında hastanın muayene ve tetkiklerine ilişkin gerekli evraklarda eksiklik olması durumunda, endikasyon dahilinde olsa bile, ilacı temin edebilmek için endikasyon dışı başvuruda bulunmak gerekmektedir. Bu durum daha çok girişimsel bir işlem olan FFA’ya bağlı ciddi yan etki geliştiği durumlarda bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da YBMD’de endikasyon dahilinde olan ranibizumab için 25 başvurudan 9’unda (%36) anafaksi nedeniyle FFA yapılamaması, 2’sinde (% 8) diğer ilaçlara duyarlılık gibi alerjik nedenlerle FFA yapılamaması, 1’inde (% 4) ise kronik böbrek yetmezliği nedeniyle FFA yapılamaması başvuru nedenleri arasındaydı. Çalışmamızda 2013 yılında endikasyon dahilinde olmayan aflibersept için başvuru yapılan hasta sayısı 12 (%18,8)’dir. Bu başvuruların hepsinde gerekçe olarak ‘diğer anti-VEBF’lerine yanıtızlık’ gösterilmiştir. Aflibersept için endikasyon dışı başvuru oranınının düşük olmasının nedeni olarak ranibizumabın yaygın kullanımının ülkemiz için çok eski başlaması ve ranibizumaba cevap alınamaması gibi bir durumun oluşabilmesi için geçen zamanın yeterince uzun olmamasıyla açıklanabileceğini düşünüyoruz.

FDT, ilaçlarla ışığa duyarlılaştırılmış dokulara uygulanan düşük şiddette lazer tedavisi ile dokularda fotokimyasal etkilerin ortaya çıkarılmasıdır<sup>18-20</sup>. Verteporfin, KNV’de FDT’de kullanılması için onayını almış bir ilaçtır. Günümüzde YBMD’de öncelikli olarak iv anti-VEBF’ler tercih edilmektedir. Anti-VEBF’lere tedavi yanıtızlığının değerlendirildiği bir çalışmada, % 46,2 oranında yanlış teşhis koyma en sık neden olarak saptanmıştır<sup>21</sup>. Bu yanlış teşhis koyulanların da %79,2’sinin PKV olduğu görülmüştür. PKV, yaş tip YBMD’nin bir varyantı olarak kabul edilmekle birlikte, YBMD ile sık karışır ve anti-VEBF’lere yanıtı sınırlıdır<sup>21,21</sup>. Bu hastalarda polipoidal lezyonların FDT kombinasyonu ile daha iyi gerileyebileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda verteporfin için endikasyon dışı başvuru oranı % 29,7 (19 hasta) olup en sık başvuru gerekçesi ise ‘diğer anti-VEBF’lerine yanıtızlık’ %89,5 (17 hasta) olarak gösterilmiş. Bu hastaların da 5 tanesinde tanı PKV olarak belirtilmiştir. Verteporfin için başvuru öncesi tedavi rejimleri incelendiğinde, 8’inde (%42,1) önceki tedavi rejimi ranibizumab iken, 3’ü (%15,8) ranibizumab+bevasizumab kombinasyonu, 1’i (%5,3) bevasizumab+aflibersept, 1’i verteporfin (%5,3), 2’si (%10,2) daha önce tedavi almamış naif hastalardı.

Çalışmamızın sonucuna göre; 2013 yılında YBMD için endikasyon dışı ilaç başvuru oranı ranibizumab için % 39,1, verteporfin için % 29,7, aflibersept için % 18,8, bevasizumab için ise % 12,5 idi. En az 45 en fazla 91 yaş olmak üzere geniş bir yaş aralığında başvuru mevcuttu. Kadın ve erkek oranı hemen hemen eşitti. Hastaların 56’sı (%87,5) sadece YBMD tanısı ile, 5’i (%7,8) PKV tanısı ile, 3’ü ise (%4,7)

idyopatik KNV tanısı ile başvuruda bulunmuştu. Bunlardan PKV tanısı ile başvuran 5 hastanın da başvuru yaptığı ilaç verteporfindi.

Çalışmamızda başvurular Ege (% 48,4), Marmara Bölgesi (%25,0), İç Anadolu (% 23,4), ve Doğu Anadolu (%3,1) bölgelerine aitti. O dönemde Karadeniz, Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgelerine ait başvurunun olmaması ilginç bir veri olmakla birlikte hastalığın ülkemizde bölgelere göre dağılım farklılıklarıyla açıklanabilir. Başvuruların hemen hemen tamamı birbirine yakın oranlarda devlet üniversitesi (% 48,44) ve eğitim ve araştırma hastanesine (% 40,63) aitti. Bölgeler arasındaki farklılık, nüfus yoğunluğunun, daha detaylı takip ve tedaviyi yapacak retina uzmanlarının bulunduğu üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinin dağılımındaki farklılıklarla açıklanabilir.

Sonuç olarak endikasyon dışı ilaç başvurularının demografik bilgilerinin değerlendirildiği bu çalışmaya göre en fazla başvuru devlet üniversiteleri ve eğitim araştırma hastanelerinden yapılmış ve Ege Bölgesi ilk sırayı almıştır. Ülkemizde sık görülen YBMD'nin tedavisinde endikasyon dışı ilaç başvuru bilgilerinin değerlendirilerek bu konu ile ilgili gerçek kayıtların saptanmasının; literatüre katkı sağlamasını, ilgili kurumlar için yol gösterici olmasını ve mevcut uygulamaların gözden geçirilmesini etkileyeceğini düşünmekteyiz.

#### Kaynaklar

1. Özcan Büyüktanır BG, Karaosmanoğlu DO. Endikasyon Dışı (off-label) İlaç Kullanımından Doğan Zararlardan İlaç Üreticisinin ve Hekimin Hukuki Sorumluluğu. İnönü Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi. 2017; 8: 153-198.
2. Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. N Engl J Med 2008; 358: 1427-9.
3. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG ve ark. Age-Related Eye Disease Study Research Group potential public health impact of age-related eye disease study results: AREDS report no. 11. Arch Ophthalmol 2003;121:1621-4.
4. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1984;102:1640-2.
5. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic factors in age-related maculopathy. Br. J Ophthalmol 1997;81:154-62.
6. Waisbourd M, Loewenstein A, Goldstein M, Leibovitch I. Targeting vascular endothelial growth factor: a promising strategy for treating age-related macular degeneration. Drug Aging. 2007;24:643-62.
7. Frampton JE. Ranibizumab: A review of its use in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Drugs Aging. 2013;30:331-58.
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, ve ark. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J mEd 2004;350:2335-42.
9. Tolentino MJ, Husain D, Theodosiadis P ve ark. Angiography of fluoresceinated anti-vascular endothelial growth factor antibody and dextrans in experimental choroidal neovascularization. Arch Ophthalmol. 2000;118:78-84.
10. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology. 2005;112:1035-47.
11. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA ve ark. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular-age related macular degeneration twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology.2006;113:2002-12.
12. Hejer JS, Brown DM, Chong V ve ark; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology.2012;119:2537-48.
13. Photodinamik therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related acular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol. 1999; 117:1329-45.
14. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M ve ark. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol. 1999;117:1177-87.
15. Jung K, LePendu P, Chen WS ve ark. Automated detection of off-label drug use. PLoS One 2014; 9: e89324.
16. Kaiser PK, Cruess AF, Bogaert P, Khunti K, Kelly SP. Balancing risk in ophthalmic prescribing: Assessing the safety of anti-VEGF therapies and the risks associated with unlicensed medicines. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250(11):1563-71.
17. Yüzbaşıoğlu E. Endikasyon Dışı Tedavi ve Dünyada Durum. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol. 2015;8:121-4.
18. Kulkarni AD, Kuppermann BD, Wet age-related macular degeneration. Adv Drug Deliv Rev. 2005;57:1994-2009.
19. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin: one year results of 2 randomized clinical trials- TAP report 2. Arch Ophthalmol. 1999;117:1329-1345.
20. Stokkermans TJ. Treatment of age-related macular degeneration. Clin Eye Vis Care 2000;12:15-35.
21. Manoj S: Why does anti VEGF treatment fail in age related macular degeneration (AMD). Korela Journal of Ophthalmology 2011;23:282-6.
22. Sho K, Takahashi K, Yamada H ve ark. Polypoidal choroidal vasculopathy:incidence, demographic features, and clinical characteristics. Arch Ophthalmol. 2003;121:1392-6.



Araştırma için Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul izni alındı. (Etik kurul tarih: 16/04/2018, Karar no:49/12).

---