

TÜRKİYE'DE MAKÜLA NEOVASKÜLARİZASYONU VE RETİNAL VASKÜLER HASTALIKLARDA ANTI-VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ TEDAVİLERİNDE GÜNCEL HEKİM YÖNELİMLERİ

Current Physician Trends of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatments for Macular Neovascularization and Retinal Vascular Diseases in Türkiye

Eyüpcan ŞENSOY¹, Mehmet ÇİTİRİK¹

ÖZET

Amaç: Maküla neovaskülarizasyonu ve retinal vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan anti vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ajanlarının uygulanmasında retina hekimlerinin güncel yönelimlerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Google Form (by Google) ile online olarak oluşturulan 33 soruluk anketi 18-26 Kasım 2023 tarihleri arasında cevaplayan 162 retina hekiminin cevapları incelendi.

Bulgular: Katılımcıların 57'si (%35,2) profesör ve 46'sı (%28,4) doçent doktordu. Katılımcılar yeni tanı; neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (nYBMD), miyopik maküla neovaskülarizasyonu (mMNV), diabetik maküler ödem (DMÖ), maküla ödemi ile birlikte olan santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal ven dal tıkanıklığı (RVD) tedavisinde ilk tercih ettikleri anti-VEGF'in bevacizumab olduğunu belirtti (sırası ile %74,7, %69,8, %75,9, %76,5, ve %76,5). Türkiye'de en az 3 doz bevacizumab yüklemesi ve sonrasında ilaç değişimine izin verilmesi uygulamasını katılımcıların %54,9'u doğru bulmadığını belirtti. Yüz elli yedi oftalmolog (%96,9) ilgili otoritelerin bevacizumab kullanımını destekler nitelikte açıklama yapması, yeni düzenlemeler ortaya koyması ve/veya göz hastalıkları için hazırlanmış ruhsatlı, güvenilir bir bevacizumab ürünü olması halinde kendilerini daha güvende hissedeceklerini belirtti. Katılımcıların %70,4'ü (114 kişi) bevacizumab biyobenzerlerini hiç kullanmadığını, %72,8'i (118 kişi) ise bu konuda herhangi bir fikrinin olmadığını belirtti. Yeni nesil anti-VEGF'ler (brolucizumab, faricimab ve aflibercept 8 mg) ile ilgili sorulara katılımcıların %73,5'i bu ajanların hepsini duyduklarını, %51,9'u hepsi ile ilgili detaylı bilgiye sahip olduklarını belirtti.

Sonuç: Ruhsat dışı bevacizumab uygulamaları oftalmologları halen belirli oranda tedirgin etmekte ve sağlık otoritelerinden bu konuda destek beklenmektedir. İntraoküler kullanımı onaylı bevacizumab ajana ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Biyobenzer ve güncel yeni anti-VEGF ilaçlar hakkında hekimlerin bilgilerinin artması tedavi ve maliyetler üzerine çeşitli katkılar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF; Bevacizumab; Biyobenzer; Retina Vasküler Hastalıklar; Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the current trends of retinal physicians regarding the use of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents for the treatment of macular neovascularization and retinal vascular diseases.

Material and Methods: The responses of 162 retina physicians who answered an online 33-question survey using Google Form (by Google) between November 18-26, 2023, were analyzed.

Results: Of the participants, 57 (35.2%) were professors, and 46 (28.4%) were associate professors. The participants were newly diagnosed with neovascular age-related macular degeneration (nAMD), myopic macular neovascularization (mMNV), diabetic macular edema (DME), central retinal vein occlusion (CRVO) with macular edema, and branch retinal vein occlusion (BRVO) with bevacizumab, the first-line anti-VEGF treatment (74.7%, 69.8%, 75.9%, 76.5%, and 76.5%, respectively). In Turkey, 54.9% of the respondents disagreed with the practice of loading at least three doses of bevacizumab, which allowed drug switching. One hundred fifty-seven ophthalmologists (96.9%) stated that they would feel safer if the relevant authorities made statements supporting the use of bevacizumab, introduced new regulations, and/or if there was a licensed and safe bevacizumab product for eye diseases. Seventy-four percent (114 respondents) stated that they had never used bevacizumab biosimilars, whereas 72.8% (118 respondents) had no opinion. When asked about next-generation anti-VEGFs (brolucizumab, faricimab, and aflibercept 8 mg), 73.5% of the participants stated that they had heard of all of these agents, and 51.9% had detailed information about all of them.

Conclusion: Off-label bevacizumab applications still cause concern among ophthalmologists, and support from health authorities is expected. There is a need for a bevacizumab agent to be approved for intraocular use. Increasing the knowledge of physicians about biosimilars and current new anti-VEGF drugs may provide various contributions to treatment and costs.

Keywords: Anti-VEGF; Bevacizumab; Biosimilar; Retinal Vascular Diseases; Age-Related Macular Degeneration.

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği,
Ankara,
Türkiye.

Eyüpcan ŞENSOY, Op. Dr.
(0000-0002-4401-8435)
Mehmet ÇİTİRİK, Prof. Dr.
(0000-0002-0558-5576)

İletişim:

Op. Dr. Eyüpcan ŞENSOY
Varlık Mah. Halil Sezai Erkut Cad. No:5,
06170 Yenimahalle/Ankara

Geliş tarihi/Received: 04.05.2024
Kabul tarihi/Accepted: 08.10.2024
DOI: 10.16919/bozoktip.1478286

Bozok Tıp Derg 2024;14(4):228-234
Bozok Med J 2024;14(4):228-234

Giriş

Anti vasküler endotelial growth faktör (anti-VEGF) tedavisinin hedefi; VEGF sinyali sonucunda gelişen vasküler geçirgenlik artışı, angiogenesis ve inflamasyon gibi olayların önüne geçmek ve gelişebilecek olan komplikasyonları engellemektir. Anti-VEGF ajanlar bu amaçla neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (nyBMD), miyopik maküla neovaskülerizasyonu (mMNV), diabetik maküler ödem (DMÖ), maküla ödemi ile birlikte olan santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) gibi hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1–4).

Bevacizumab (ruhsat dışı olarak) (Avastin; Genentech), Ranibizumab (Lucentis; Genentech), ve Aflibercept (Eylea; Regeneron Pharmaceuticals) retina hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak intraoküler kullanımı olan anti-VEGF ajanlardır (2,3,5,6). Son zamanlarda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış olan Brolucizumab (Beovu, Novartis), Faricimab (Vabysmo; Genentech/Roche) ve EYLEA HD (Aflibercept 8 mg; Regeneron Pharmaceuticals) ilaçları da intraoküler kullanım için sunulmuş güncel anti-VEGF ajanlardır (3). Güncel bir başka konuda retina hastalıklarında kullanımı gündeme gelen biyobenzer ajanlardır. Bu konuda araştırmalar hızlı bir şekilde sürdürülmekte, kullanımları onaylanan ve hala araştırmaları devam eden çok sayıda anti-VEGF biyobenzer ajanlar bulunmaktadır (3,7–9).

Çalışmanın amacı Türkiye’de retina hastalıkları tanı ve tedavisini gerçekleştiren göz hastalıkları uzmanlarının, maküla neovaskülerizasyonu (MNV) ve retinal vasküler hastalıkların (RVH) tedavisinde kullanılan anti-VEGF ajanlarının uygulanmasındaki yönelimlerini araştırmak ve güncel/biyobenzer anti-VEGF ajanlar ile ilgili farkındalıklarını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Anket soruları ücretsiz olarak kullanılabilen Google Form (by Google) ile online olarak oluşturuldu. 33 adet soruyu içeren anket, e-mail aracılığı ile retina hastalıklarının tanısı ve tedavisini gerçekleştiren göz hastalıkları uzmanlarına 18 Kasım 2023 tarihinde iletildi. Bu tarihten 26 Kasım 2023 tarihine kadar online cevaplama sistemi açık tutuldu. Tüm sorulara cevap veren 162 göz hastalıkları uzmanının cevapları kaydedildi ve incelendi. Çalışma Helsinki Bildirisine

uygun olarak yürütüldü, Ankara Etlik Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar etik kurulu (AEŞH-EK1-2023-658) tarafından onaylandı. Katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam alındı.

Anket sorularından; 1-6. sorular çalışmaya katılan katılımcıların demografik özelliklerini, 7-11. sorular katılımcıların retinal vasküler hastalıklarda başlangıç tedavide kullandıkları anti-VEGF ajanını, 12. soru ilaç değişimi için 3 doz bevacizumab yükleme yapıma şartının katılımcılar için doğruluğunu, 13-16. sorular retinal vasküler hastalıklara göre yükleme doz uygulama sayılarını, 17-20. sorular katılımcıların retinal vasküler hastalıklarda bevacizumab yüklemesi sonrası kaçınıcı dozda ilaç değişimi gerçekleştirdiğini, 21-23. sorular bevacizumab uygulama ve ilaç değişim gerekçelerini, 24-27. sorular katılımcıların bevacizumab uygularken çekincelerini ve çözüm yöntemlerini, 28-33. sorular biobenzerler ve yeni nesil anti-VEGF ajanlarının kullanımlarını ve bilgi düzeylerini sorgulamakta idi.

İstatistiksel analizde, Statistical Package for the Social Sciences sürüm 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yüzdeler hesaplandı.

BULGULAR

Tüm soruları cevaplayan 162 oftalmolog bulunmaktaydı. Katılımcıların 109’u (%67,3) erkek, 52’si (%32,1) kadın idi. Bir kişi (%0,06) ‘Cinsiyetimi belirtmek istemiyorum’ cevabını vermiş idi (Tablo 1).

Ankete sorularını cevaplayan göz hastalıkları uzmanlarının yaş aralıkları; 1’i (%0,6) 30 yaş ve altı, 50’si (%30,9) 31-40 yaş arası, 68’i (%42) 41-50 yaş arası ve 43’ü (%26,5) 51 yaş ve üzeriydi.

Göz uzmanlığı yaptıkları süreler; 29’u (%17,9) 10 yıl ve altı, 36’sı (%22,2) 11-15 yıl, 27’si (%16,7) 16-20 yıl, 38’i (%23,5) 21-25 yıl ve 32’si (%19,8) 26 yıl ve üzeri idi. Retina hastalıkları ve tedavileri ile ilgilenme süreleri katılımcıların 72’sinde (%44,4) 10 yıl ve daha az, 60’ında (%37) 11-20 yıl ve 30’unda (%18,5) 21 yıl ve daha fazla idi (Tablo 1).

Akademik unvana göre katılımcılar en sık 57’si (%35,2) profesör doktor ve 46’sı (%28,4) doçent doktordu (Tablo 2).

Katılımcıların en sık çalışma yerleri; 46’sı (%28,4) eğitim ve araştırma hastanesi, 45’i (%27,8) devlet üniversite hastanesi ve 33’ü (%20,4) özel hastane idi (Tablo 2).

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri

Cinsiyet	
Kadın	52 (%32,1)
Erkek	109 (%67,3)
Retina hastalıkları ve tedavileri ile ilgilenme süreleri	
10 yıl ve daha az	72 (%44,4)
11-20 yıl	60 (%37)
21 yıl ve daha fazla	30 (%18,5)

Tablo 2. Katılımcıların akademik ünvanları ve görev yerleri

Akademik Ünvanlar	
Uzman Doktor	42 (%25,9)
Doktor Öğretim Üyesi	17 (%10,5)
Doçent Doktor	46 (%28,4)
Profesör Doktor	57 (%35,2)
Görev Yerleri	
Eğitim ve Araştırma Hastanesi	46 (%28,4)
Devlet Üniversitesi Hastanesi	45 (%27,8)
Özel Hastane	33 (%20,4)
Şehir Hastanesi	23 (%14,2)
Özel Muayenehane	8 (%4,9)
Vakıf Üniversite Hastanesi	7 (%4,3)

Türkiyede ilaç değişimi için en az 3 doz bevacizumab yüklemesi ve sonrasında ilaç değişimine izin verilmesini değerlendiren soruya katılımcıların %54,9'u (89 kişi) doğru bulmadığını belirtirken, %45,1'i (73 kişi) doğru olarak gördüklerini belirtti.

Yeni tanıli nYBMD, DMÖ, SRVT, RVDT ve mMNV'lerin tedavisinde ilk tercih edilen anti-VEGF'in sorgulandığı sorulara katılımcılar en sık bevacizumab cevabını vermiş ve bu oranlar hastalıklara göre sırası ile %74,7 (121 kişi), %75,9 (123 kişi), %76,5 (124 kişi), %76,5 (124 kişi) ve %69,8 (113 kişi) idi. nYBMD, DMÖ, SRVT, RVDT hastalıklarının tedavisinde bevacizumab ile kaç doz yükleme enjeksiyonu yapılması gerektiğini sorgulayan sorulara katılımcılar sırası ile %74,7 (121 kişi), %67,3 (109 kişi), %74,1 (120 kişi), %75,3 (122 kişi) oranında 3 doz cevabını verdi. Yükleme dozu yapılmış ise ilaç değişiminin kaçınıcı enjeksiyondan sonra yapıldığını sorgulayan sorulara katılımcıların verdiği cevaplar nYBMD, DMÖ, CRVO, RVBO hastalıklarının hepsinde

en sık 3. doz sonrası olarak belirtildi (sırası ile %70,4, %68,5, %73,5 ve %74,7) (Tablo 3).

Bir bevacizumab flakonunun kaç göz için kullanıldığını inceleyen soruya katılımcıların %40,7'si (66 kişi) her göz için 1 flakon kullandıklarını belirtti. Katılımcıların %14,8'i (24 kişi) bir flaconu 5 göz için kullandıklarını ve %12,3'ü (20 kişi) bir flaconu 10 göz için kullandıklarını ifade ettiler.

nYBMD, DMÖ, SRVT ve RVDT hastalarında bevacizumab ile yükleme sonrasında ilaç değişim uygulamalarını sorgulayan soruda katılımcıların %53,7'si (87 kişi) cevapsızlık veya yetersizlik sonrasında göz içi uygulamaları için ruhsatlı ürüne geçtiklerini, %37,7'si (61 kişi) rutin ilaç değişimi yapıp göz içi uygulamaları için ruhsatlı ürüne geçtiklerini yanıtını vermişlerdi.

Bu hastalıkların tedavisinde bevacizumaba kısmen cevap alınan fakat katılımcıların yine de ilaca devam etmeme durumundaki gerekçeleri sorgulayan soruya en sık verilen cevaplar; göz hastalıkları için hazırlanmış

Tablo 3. Hastalıklara göre kullanılan anti-VEGF'ler

	nYBMD	DMÖ	SRVT	RVDT	mMNV	
İlk tercih edilen anti VEGF	Bevacizumab (%74,7)	121 (%74,7)	123 (%75,9)	124 (%76,5)	124 (%76,5)	113 (%69,8)
	Aflibercept (%21,6)	35 (%21,6)	27 (%16,7)	30 (%18,5)	30 (%18,5)	35 (%21,6)
	Ranibizumab (%3,7)	6 (%3,7)	12 (%7,4)	8 (%4,9)	8 (%4,9)	14 (%8,6)
Bevacizumab ile yükleme doz ihtiyacı sayısı	3. doz (121 kişi, %74,7)	3. doz (109 kişi, %67,3)	3. doz (120 kişi, %74,1)	3. doz (122 kişi, %75,3)	-	
Bevacizumabın ilaç değişimine gidildiği enjeksiyon sayısı	3. doz (114 kişi, %70,4)	3. doz (111 kişi, %68,5)	3. doz (119 kişi, %73,5)	3. doz (121 kişi, %74,7)	-	

Anti VEGF: Anti vasküler endotelial growth faktör, nYBMD: Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, DMÖ: Diabetik maküler ödem, SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı, RVDT: Retinal ven dal tıkanıklığı, mMNV: Miyopik maküla neovaskülarizasyonu

ruhsatlı, güvenilebilecek bir ürün olmaması (%67,9; 110 kişi), medikolegal nedenler (%67,9; 110 hasta) ve diğer ilaçların daha etkin olması (%44,4; 72 kişi) idi. Katılımcılar bevacizumab uygularken kendilerini güvende hissetme durumlarını sorgulayan soruya en sık verdikleri cevaplar %61,1 (99 kişi) oranında güvende hissetmiyor, %27,2 (44 kişi) oranında kısmen ve %11,7 (19 kişi) oranında güvende hissediyor idi. Katılımcıların %96,9'u (157 kişi) ilgili otoritelerin bevacizumab kullanımını destekler nitelikte açıklama yapması, yeni düzenlemeler ortaya koyması ve/veya göz hastalıkları için hazırlanmış ruhsatlı, güvenilir bir bevacizumab ürünü olması halinde kendilerini daha güvende olacaklarını belirtmişlerdir. Göz hastalıkları için ruhsatlandırılmış bir bevacizumabın yerli veya yabancı menşeli olmasının tercihte etkinliğini sorgulayan soruya katılımcıların %65,4'ü (106 kişi) etkilemez yanıtını vermişlerdi. Katılımcıların %70,4'ü (114 kişi) bevacizumab biyobenzerlerini hiç kullanmadığını ifade etti. Biyobenzerlerin etkinlikleri ile ilgili soruya katılımcıların %72,8'inin (118 kişi) bu konuda herhangi bir fikrinin olmadığı, %17,3'ünün (28 kişi) orijinal ürünle etkinlikleri arasında fark olmadığı, %9,3'ünün (15 kişi) orijinal ürünün daha etkin olduğu şeklinde cevap vermiş idi. Yerli menşeli biyobenzer ile yabancı menşeli biyobenzerin etkinlikleri açısından farklılık olup olmayacağı sorusunda ise fark olmadığı görüşü (%63) hakimdi. Yeni nesil anti-VEGF'ler (brolucizumab, faricimab ve

aflibercept 8 mg) ile ilgili sorulara katılımcıların %73,5'i (119 kişi) bu ajanların hepsini duydukları, %51,9'unun (84 kişi) hepsi ile ilgili detaylı bilgiye sahip olduklarını belirtmişlerdir. Katılımcıların en fazla duydukları (%88,3; 143 kişi) ve en fazla bilgi sahibi oldukları (%74,1; 120 kişi) yeni nesil ilaç Aflibercept 8 mg idi. İkinci sırada duydukları (%87,7; 142 kişi) ve bilgi sahibi oldukları (%67,3; 109 kişi) ilaç Brolucizumab iken, üçüncü sırada duydukları (%83,4; 135 kişi) ve bilgi sahibi oldukları (%63,6; 103 kişi) ilaç ise Faricimab idi (Tablo 4). Katılımcıların retina hastalıklarına yaklaşımda hekim ve hastaya en fazla katkı yapacağını düşündükleri yeni nesil anti-VEGF Faricimab idi (%63,6 ve 103 kişi). İkinci sırayı Aflibercept 8 mg almaktaydı (%60,5 ve 98 kişi). Son sıraya Brolucizumab yerleşmekteydi (%42 ve 68 kişi) (Tablo 4). Yeni nesil anti-VEGF ajanlarının hekim ve hastaya en çok yararı sağlayacakları sorgulayan soruya ise katılımcılar %70,4 (114 kişi) oranında tedavi aralığının uzatılması cevabını vermişlerdi.

TARTIŞMA

Ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kurallarına göre anti-VEGF ajan uygulamalarında herhangi bir kontraendikasyon yok ise yükleme dozu tamamlanmaksızın (yükleme dozuna gerek duyulmamış ise bevacizumab tedavisine yanıtızlık gösterilmeksizin) diğer etken maddeye geçiş durumları mevcut geri ödeme kapsamına girmemektedir. Bu durum hekimleri tedavi maliyetlerini göz önüne

Tablo 4. Yeni nesil anti VEGF'ler hakkındaki bilgi düzeyleri ve beklentiler

	Brolucizumab	Faricimab	Aflibercept
İlaçlardan haberdar olma (n) (%)	142 (%87,7)	135 (%83,4)	143 (%88,3)
Detaylı bilgiye sahip olma (n) (%)	109 (%67,3)	103 (%63,6)	120 (%74,1)
Katkı sağlama düşüncesi (n) (%)	68 (%42)	103 (%63,6)	98 (%60,5)

aldıklarında ilk tedavi seçeneği olarak bevacizumab uygulamasını tercih etmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda nYBMD, DMÖ, SRVT, RVDT ve mMNV ilk tercih edilen Anti-VEGF'in sırası ile %74,7, %75,9, %76,5, %76,5 ve %69,8 oranlarında bevacizumab olması anti-VEGF ilaçların devlet geri ödeme kapsamına girmesini sağlamak amacıyla olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamıza katılan 162 oftalmoloğun 114'ü (%70,4) kamu hastanelerinde görev alırken 48'i (%29,6) özel kurum ve kuruluşlarda çalışmakta idi. Katılımcıların çoğunun devlet kurumlarında çalışıyor olması ve hasta popülasyonunun yüksek maliyetli diğer tedavilere uyumunu sağlayamayacağı düşüncesi hekimleri bevacizumab tedavisine yönlendirmiş de olabilir. Amerikan Retina Uzmanları Derneği'nin (ARUD) retinal hastalıklarında 2022 küresel eğilimleri araştırarak ankette tüm endikasyonlar için en yaygın kullanılan birinci basamak anti-VEGF ajan sorgulanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri, Afrika/Orta Doğu, Asya/Pasifik' ten katılan katılımcılar ilk basamakta kullandıkları anti-VEGF ajanının bevacizumab olduklarını belirtmişlerdir (sırası ile %66,3, %60,1, %47,5). Avrupa'dan katılan katılımcılar ise ilk basamak olarak aflibercept (%43,3) kullandıklarını belirtmişlerdir. Bölgesel olarak bu farklılıkların ortaya çıkması geri ödeme politikaları, endikasyon dışı ilaç kullanımındaki çeşitlilik sonucundan gelişmiş olabilir.

Yükleme yapılan nYBMD, DMÖ, SRVT, RVDT hastalıklarında katılımcıların çoğu SUT kurallarını karşıladıklarından sonra (3 doz yükleme) ilaç değişimine gittiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca %37,7'lik katılımcı grubu yükleme dozu sonrasında rutin ilaç değişimine gittiklerini, %53,7'lik grubun ise cevapsızlık veya yetersizlik durumunda ilaç değişimi yaptıklarını ifade etmiştir. Hekimlerin üçte birinden fazlasının yükleme dozu sonrasında rutin ilaç değişimine gitmesi dikkate değer bir durumdur.

Katılımcıların %88,3'ünün kendilerini bevacizumab uygulamaları esnasında tam olarak güvende

hissetmemeleri ve %54,9'luk kısmının en az 3 doz bevacizumab yüklemesi sonrasında ilaç değişimine izin verilmesini doğru bulmadığını belirtmesi oftalmologların bevacizumab yüklemesi sonrasında sıklıkla ilaç değişimine gitmesi durumunu açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Çeşitli oküler ve sistemik komplikasyonların ortaya çıkma ihtimali bu güvensiz ortamın oluşmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca bir başka husus da yargı süreci ve tazminat konusudur. Bevacizumabın ruhsat dışı olarak oküler kullanımı bu konudaki en önemli hususlardan birini meydana getirmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada katılımcıların %93,7'si ruhsat dışı olarak bevacizumab uygulamalarında yasal olarak güvende olmadıklarını belirtmişlerdir. Araştırmacılar, oftalmologların verilen tedaviyi geri ödeme kapsamına dahil edebilmek amacı ile oküler kullanımı onaylı bir ajan var iken ruhsat dışı olarak kullanılan bir ürün ile tedaviye başlatılmasının bu duruma yol açtığını düşündüklerini belirtmişlerdir (10). Benzer durumlar Avrupa ülkelerinde de geçerlidir. Oftalmik ruhsat dışı bevacizumab uygulamaları konusunda Avrupa ülkeleri de ortak bir mesleki ve politik fikir birliğine varamamıştır. Bu durum çok çeşitli olarak bevacizumab kullanım oranlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Hatta bazı ülkeler komplikasyonlardan tedaviyi yapan hekimin sorumlu tutulabileceğini belirtmişlerdir (11). Bunun gibi sebepler hekimlerin tedavi uygulamaları sırasında objektif ve bilimsel bir yaklaşımla hastayı değerlendirip tedaviyi düzenlemesinin önünde engeller oluşturabilir. Etkin tedavi, maliyet ve devlet sağlık politikaları da bu olayların içerisine dahil olunca işin içinden çıkılmaz, daha karmaşık bir yapı haline gelebilir. Belirtilen bu güvensizliğin giderilmesinde oftalmologların tedavi hizmetlerinin daha güvenilir ve bilimsel bir ortamda gerçekleştirilmesi için kılavuzlarda/yönetmeliklerde değişiklikler ve düzenlemelerin yapılmasının ayrıca hekimlerin doğru karar vermede yargı süreci ile ilgili endişelerinin minimize edilmesinin önemli katkı

sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmaya katılan oftalmologların %96,9'ununda genel olarak bu güvensiz ortamın ortadan kalkması için gerekli çözüm önerileri olarak ilgili Sağlık Bakanlığı ve Sosyal Güvenlik Kurumu otoritelerinin bevacizumab kullanımını destekler açıklama yapması ve düzenlemeler ortaya koyması ile göz için hazırlanmış ruhsatlı ve güvenilir bir bevacizumab ürününün olması gerekliliğini ifade etmeleri düşüncelerimizi destekler niteliktedir.

Bevacizumab kemoteropatik bir ajan olması nedeniyle göz için onaylı anti-VEGF'lerden farklı olarak göz kliniklerinde daha büyük miktarda (4 ml flakonlar halinde) bulunmaktadır. Bu ilaçların kullanımlarında hem israfi hem de maliyeti azaltma amacı ile uygun dozlarda bölünerek intravitreal uygulamaları gerçekleştirilebilmektedir. Bu uygulamalar sırasında ise ilacın sterilitesi tehlikeye girebilmektedir (12,13). Bevacizumabın uygun steril şartlar sağlanılarak aynı gün tekrarlayan kullanımlarda aynı flakonun kullanılmasında herhangi bir endoftalmi riskinin olmadığını belirten çalışmalar mevcut olmakla birlikte hatta 4°C'de saklanıldığında 1 hafta boyunca kullanılabilirliğini belirten çalışmalar da mevcuttur (14-16). Bununla birlikte literatürde aynı flakon ilaçla hazırlanan bevacizumab uygulamalarında endoftalmi gelişebileceği de bildirilmiş ve tek dozluk intravitreal bevacizumab ihtiyacına vurgu yapılmıştır (13). Ülkemizdeki hekimlerde tek flakondan çoklu dozlama konusu tekrar gündeme gelmiş ve bir çekince ortamı gelişmiştir. Katılımcıların %40,7'sinin her göz için bir flakon kullanması bu çekince ile ilişkili olabilir ve gelişebilecek riskleri azaltmak amacı ile yapılmış olabilir. Bevacizumab flakon kullanımının neredeyse yarısının bir defalık olarak kullanılması ve kalanının çöpe atılması otoritelerin dikkate alması gereken bir durum olarak ortada durmaktadır.

Yeni nesil anti VEGF'ler (brolicizumab, faricimab ve aflibercept 8 mg) ve biyobenzer ajanlar retinal hastalıkların tedavisinde gündeme gelen ve hala gelişmeye devam eden bir alandır. Oftalmologların bu alandaki bilgi düzeylerinin artmasının efektif bir sağlık hizmeti planlamada önemli olacağını düşünmekteyiz. Bu tedavilerin gelecekte hastaların ziyaret sayısını azaltabilme, hastaların tedavilerinin maliyetlerini düşürebilme ve tedaviye uyumun artırabilmesi gibi bir veya birden çok yararlarının olabileceğini kanısındayız.

Katılımcıların %73,5'i tüm yeni nesil anti-VEGF'leri duyduklarını fakat %51,9'u bunların tümü ile ilgili detaylı bilgiye sahip olduklarını belirtmişlerdir. Bu durumun, oftalmologların bu ajanları kullanımları sırasında objektif ve doğru karar verebilme süreçlerini etkileyebileceğini ve en etkili tedaviyi seçimlerinde doğru yönlendirmeyeceğini düşünmekteyiz. Bu konuda en sık detaylı bilgiye sahip olan ve en fazla hekim ve hastanın tedavisine katkı sağlayacağı düşünülen ajanın Aflibercept 8 mg olmasını ise daha düşük dozlarda olsa bile aflibercept kullanımı ve güvenliği ile ilgili geniş bir tecrübeye sahip olmamızla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca ilacı tanıtan firma çalışanların aktif olarak bulunması ve hekimleri güncel olarak bilgilendirmesinin etkisi de görülmektedir. İkinci sıradaki brolicizumab etkin maddeli ilaç için de bu durum geçerlidir. Dikkate değer bir nokta ise ülkemizde ruhsat alamadığı için sahada aktif çalışanları bulunmayan faricimab ilacının, katılımcıların arasında bilinirlik açısından üçüncü sırada yer alması ile birlikte retina hastalıklarına yaklaşımda hekim ve hastaya en fazla katkı yapacağı düşünülen ilaç olmasıdır.

Biyobenzerler; orijinal ürünlere göre üretim maliyetlerinin daha az olduğu ve ortaya çıkış sürecinin daha kısa olduğu fakat benzer farmakokinetik, immünojenik, etkinlik ve güvenilirliğe sahip olan ajanlardır. Bu ajanlar daha düşük maliyette etkin tedavinin sürdürülmesinde önemli bir gelişme olarak düşünülmektedir (3,7,17). Ülkemizde bevacizumab biyobenzer ürün kullanımının %29,6 olması ve katılımcıların bevacizumab biyobenzerlerinin etkinlikleri ile ilgili %72,8 oranında hala fikrinin bulunmaması bu biyobenzer ürünlerinin ülkemizde uygulanması ve yaygınlaşmasında hala önemli bir zamana ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Biyobenzer kullanan hekimlerin önemli bir oranının orijinal ürünle etkinlikleri arasında fark olmadığını ve daha az oranda hekim için ise orijinal ürünün daha etkin olduğu şeklinde cevap verilmesi de bir diğer dikkate değer noktadır. Bunların yanı sıra yerli menşeli biyobenzer ile yabancı menşeli biyobenzerin etkinlikleri açısından farklılık olmadığı görüşü (%63) ülkemiz hekimlerinde daha hakimdir. Kullanımları konusundaki tecrübe arttıkça bu ürünlerin yaygınlaşabilmesi ve etkin tedavinin düşük maliyetle gerçekleştirilme hale gelmesi sağlık sistemimiz üzerindeki bu ağır maliyet yükünü

hafifletebileceğini ve sağlık harcamalarının gerekli başka alanlarda efektif kullanılabilmesinde öncülük yapabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Sonuç olarak oftalmologların yarısından biraz fazlası retina hastalıklarının tedavisinde 3 doz bevacizumab yükleme zorunluluklarını doğru bulmamaktadır. Bunun sebebi ise kendilerini bu uygulama sırasında güvenli hissetmeme düşünceleridir. Sağlık otoritelerinin bu konudaki güvenilir ortamın oluşturulmasını sağlaması gerekliliği ve onaylı intraoküler kullanımı olan bevacizumab preparatına ihtiyacın varlığı bu güvenli ortamın teminatında en önemli basamak olduğu düşünülmektedir. Yeni nesil anti-VEGF ajanlar ve biyobenzerler güncel ve umut vadeden yeni tedavilerdir. Oftalmologların bu alandaki eğitimlerinin ve farkındalıklarının artması etkili ve uygun maliyetli tedavi uygulamalarında önemli bir basamağı oluşturabilecektir.

Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Campochiaro PA, Akhlaq A. Sustained suppression of VEGF for treatment of retinal/choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2021;83:100921.
2. Kaiser SM, Arepalli S, Ehlers JP. Current and Future Anti-VEGF Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Exp Pharmacol.* 2021;13:905-12.
3. Kaiser PK, Schmitz-Valckenberg MS, Holz FG. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Biosimilars in Ophthalmology. *Retina.* 2022;42(12):2243-50.
4. Zhang C, Friedman S, Mruthyunjaya P, Parikh R. The Biosimilar Paradox: How Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Biosimilars Could Increase Patient and Overall Health Care Costs. *Ophthalmology.* 2023;130(9):966-72.
5. Kim LA, D'Amore PA. A Brief History of Anti-VEGF for the Treatment of Ocular Angiogenesis. *Am J Pathol.* 2012;181(2):376-9.
6. Parikh R, Ross JS, Sangaralingham LR, Adelman RA, Shah ND, Barkmeier AJ. Trends of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use in Ophthalmology Among Privately Insured and Medicare Advantage Patients. *Ophthalmology.* 2017;124(3):352-8.
7. Kapur M, Nirula S, Naik MP. Future of anti-VEGF: biosimilars and biobetters. *Int J Retina Vitreous.* 2022;8(1):2.

8. Sharma A, Kondo M, Iwahashi C, Parachuri N, Kumar N, Bandello F, et al. Approved biosimilar ranibizumab—a global update. *Eye.* 2022;37(2):200-2.
9. Sharma A, Loewenstein A, Kumar N, Parachuri N, Bandello F, Kuppermann BD. Aflibercept biosimilars – update on the development progress. *Eye.* 2024;38(5):824-5.
10. Levent Karabaş V, Tokuç EÖ, 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(3):179-85.
11. Bro T, Derebecka M, Jørstad ØK, Grzybowski A. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2020;258(3):503-11.
12. Frenkel REP, Haji SA, La M, Frenkel MPC, Reyes A. A protocol for the retina surgeon's safe initial intravitreal injections. *Clin Ophthalmol.* 2010;4(1):1279-85.
13. Khan P, Khan L, Mondal P. Cluster endophthalmitis following multiple intravitreal bevacizumab injections from a single use vial. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64(9):694-6.
14. 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 Dec;18(6):488-95.
15. Das T, Volety S, Ahsan SM, Thakur AK, Sharma S, Padhi TR, et al. Safety, sterility and stability of direct-from-vial multiple dosing intravitreal injection of bevacizumab. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(5):466-73.
16. Saoji K, Trehan H, Narayanan R, Verma L. A study on the contamination of injection bevacizumab on storage of multidose vials. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(2):252-5.
17. Küçük Ç, Duru A, Cansever Mutlu E, Kazak Sarılmışer H. Biyobenzer ilaçlar. *Beykent Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi.* 2021;13(2):34-42.