

BÖLÜM 10

NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA GÜNCEL TEDAVİLER VE YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hakan YILDIRIM ¹

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD); retina, retina pigment epiteli (RPE) ve koryokapillaris hasarı sonucu santral görmede bozukluğa neden olan yaygın, kronik ve ilerleyici bir retinal dejeneratif hastalıktır (1,2).

YBMD sanayileşmiş ülkelerde 65 yaş üstü geri dönüşü olmayan körlüğün en yaygın nedenidir (3). Yaşam beklentisindeki artış nedeniyle, YBMD'nin yaygınlığının artacağı tahmin edilmektedir (4). YBMD'li hasta sayısının 2020'de 196 milyon civarında olduğu ve bu sayının 2040 yılında 288 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (5). YBMD prevalansı için farklı popülasyonlarda farklı oranlar bildirilmiştir. Popülasyonlar arasındaki bu prevalans farkı varyasyonları genetik farklılıklar, yaşam tarzı ve/veya diyet faktörleri ile açıklanabilir (6,7).

YBMD'nin klinik ve görüntüleme bulgularına göre birkaç sınıflandırması mevcuttur (8-10). Yayınlanan bir makalede; erken evre (drusen miktarı, büyüklüğü ve retinada pigment anormalliklerinin varlığı) ve geç evre (coğrafik atrofi (CA) ve koroid neovaskülarizasyon membran (KNVM)) olarak sınıflandırılmıştır (11). Farklı bir sınıflama ise neovaskülarizasyonun varlığına göre yapılmıştır. Eğer neovaskülarizasyon yok ise kuru tip YBMD (non-neovasküler YBMD), var ise yaş tip YBMD (neovasküler YBMD) olarak sınıflandırılmıştır (12).

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) neovasküler YBMD'nin (nYBMD) patogenezinde ana rol oynar ve Anti-VEGF'in altın standart tedavi olarak sunulması, prognozunu büyük ölçüde değiştirmiştir. Ancak kanıtlanmış etkinliklerine rağmen hala Anti-VEGF ajanlar ile tedavide bazı sorunlarla karşı karşıya kalınmaktadır. İlk olarak, kısa etki süresi nedeniyle yüksek bir tedavi yükü mevcut olup uzun yıllar boyunca aylık enjeksiyon gerektirebilmektedir. Ayrıca, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının uzun süreli uygulamaları ideal değildir. Gerçek yaşam verilerinin paylaşıldığı çalışmalarda görme keskinliği sonuçları klinik çalışmalara

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Fırat Üniversitesi, drhakanyildirim86@gmail.com

kıyasla daha iyi çıkmamaktadır (13,14). Bu durum hastaların düzenli enjeksiyonlara uyum sorunu açıklanabilir ve sonuçta gerçek yaşam verilerinde hasta sayılarının azalmasına neden olur. Ek olarak, fibrozis gelişimi gibi anatomik özellikler de bu sonucu etkileyebilir. CATT çalışmasında, agresif anti-VEGF uygulaması ile hastaların %25'inde 2 yılda fibrozis geliştiği bildirilmiştir (15). Ayrıca, tedaviye başladıktan 2 ila 5 yıl sonra nYBMD hastalarında retinal skar ve CA gelişme riski vardır. Vitreus hemorajisi ve subkonjonktival hemoraji, artan göz içi basıncı, endoftalmi gibi komplikasyonlar tarif edilmiştir (16-19).

NYBMD için çeşitli terapötik yaklaşımlar, genetik tedaviler, retina implantlarının yanı sıra ilaç tedavileri de dahil olmak üzere farklı klinik çalışmalar bildirilmiştir. Bu bölümde, nYBMD'deki güncel ve gelecek vaad eden tedaviler anlatılacaktır.

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA PATOFİZYOLOJİ

YBMD; patogenezi tam olarak bilinmeyen, karmaşık bir multifaktöriyel hastalıktır. Patogenezinde genetik, çevresel, enflamatuar, iskemik ve oksidatif stres gibi birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir (20-26).

Gözün yaşlanmasıyla RPE, retina dış segmentinden gelen hücresel debrisleri uzaklaştırılmaz ve zamanla bu debrisler birikir. Drusen olarak bilinen bu debrisler, tipik olarak oftalmoskopide görülen ilk bulgudur. Drusen, öncelikle lipitlerden daha sonra protein ve karbonhidratlardan oluşan maküla üzerinde küçük beyaz ya da sarımsı renkte görülen yapılardır. Bruch'ın membranındaki drusen birikimi ve YBMD patogenezi ile ilişkili diğer yapısal ve biyokimyasal değişiklikler (kompleman kaskadı ve inflamasyonun kalıcı aktivasyonu dahil) Bruch membranını kalınlaştırarak permeabilityi azaltmaktadır. Bu durum, retinaya besin taşınmasını engeller ayrıca atık maddelerin koroid aracılığıyla uzaklaştırılmasını hem de koroid vasküler yapının incelmeye neden olmaktadır (27). Bunların sonucu olarak RPE-nörosensoryel retina kompleksinde nörodejeneratif değişikliklerle birlikte RPE'de hastalığın erken evrelerinde hipo-hiperpigmentasyon görülebilir ve RPE ile fotoreseptörlerin fonksiyonlarında bozulma görülebilir (6).

NYBMD YBMD'li hastaların yaklaşık% 20'sini oluşturmasına rağmen, bu klinik form, YBMD'nin neden olduğu ciddi merkezi görme kaybının yaklaşık %90'ından sorumludur (28). NYBMD'nin patogenezinde; proinflammatuar ve proanjijojenik sitokinler, özellikle VEGF'in salgılanması rol oynar. RPE hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli retinal hücre tipleri, VEGF'i ekspres edebilir ve salgılayabilir (29).

VEGF, endotel hücre proliferasyonunu ve göçünü uyarır. Ayrıca anjiyogeneze neden olur ve vasküler geçirgenliğin artmasına yol açar (30). Yeni gelişen vasküler yapılardan sıvı sızıntısı gelişmekte olup ek olarak fotoreseptör tabakada hasar ve bozulma meydana gelir. Bunun sonucu olarak görme keskinliğinde azalma ve metamorfopsi gibi semptomlar gözlenir. Her ne kadar nYBMD'nin anormal vasküler yapıları koroid kaynaklı olsada, retinal damarlardan da kaynaklanabilir (11). Koroid neovaskülarizasyon (KNV) terimi her zaman uygun olmasada, geniş bir şekilde kabul edilmektedir (31). Son zamanlarda, nYBMD'de neovaskülarizasyon kaynağı veya konumundan bağımsız olarak maküler neovaskülarizasyon (MNV) terimi kullanılmaya başlanmıştır. Tip 1 MNV, başlangıçta koryokapillisten sub-RPE boşluğuna doğru damarların büyümesi olarak, Tip 2 MNV ise Bruch membranını ve RPE tabakasını geçen ve daha sonra subretinal boşlukta çoğalan koroidden kaynaklanan neovaskülarizasyon olarak tanımlanmıştır. Tip 3 MNV, retinal dolaşımdan (tipik olarak derin kapiller pleksus) kaynaklanan ve dış retina ve koroide doğru uzanan neovaskülarizasyon olarak tanımlanmıştır (31).

MNV eksüdasyon olmadan da ortaya çıkabilir (32). Bazı ötürler, bu durumun atrofiye karşı bir miktar koruma sağlayabileceği hipotezini kurmuşlardır (33). Bu gözlerde eksüdatif YBMD'ye ilerleme riski vardır ve yakından izlenmelidir. Subklinik eksüdatif olmayan MNV, görme fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunmaz ve anti-VEGF tedavisi için bir endikasyonu yoktur (32).

NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSINDA TEDAVİ

Güncel Tedaviler

Neovasküler YBMD için daha önceleri yapılan birçok tedavi (fokal lazer tedavisi, fotodinamik tedavi, transpupiller termoterapi, fokal radyasyon tedavisi, intravitreal steroid uygulaması, KNV membranın cerrahi eksizyonu) görsel potansiyelde iyileşme sağlamadıkları için gözden düşmüşlerdir. Bu nedenle farklı tedavi yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır (34).

Anti-VEGF tedaviler

Pegaptanib

2004 yılında onaylanmış, Pegaptanib sodyum (Macugen; Bausch, Lomb, Rochester, New York), yalnızca Vegf-A'nın 165 izoformunu hedef alan bir aptomerdur. 6 haftalık aralıklarla intravitreal enjeksiyon olarak uygulanan Pegaptanib sodyum, neovasküler YBMD'de shame kıyasla görme kaybında bir azalma göstermiştir (35). Çok merkezli bir çalışmada Pegaptanib'in farklı dozları (0.3 mg, 1.0 mg ve

3.0 mg) sham enjeksiyonları ile karşılaştırılmış ve sham enjeksiyonuna kıyasla tedavi gruplarında daha az görme kaybı ve daha fazla harf kazancı olduğu bildirilmiştir (36). Daha etkili anti-VEGF ajanlar ortaya çıkınca kullanımı azalmıştır.

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin; Genentech, San Francisco, USA), Vegf-A'nın tüm izoformlarına karşı etkili olan humanize, rekombinant monoklonal antikordur. Bu ilaç, intravenöz bir ilaç olarak metastatik kolon kanserinin tedavisi için onkoloji alanında onaylanmıştır. Ancak, nYBMD için 2005'ten bu yana intravitreal enjeksiyon olarak off-label kullanılmaktadır. Maliyetinin düşük olması nedeniyle ilk ajan olarak seçilebilmektedir. Ayrıca ranibizumab ile çeşitli karşılaştırmalı çalışmalarında etkinlik ve güvenlik açısından non-inferior olduğu bildirilmiştir (37). NYBMD'li hastalarda ranibizumab ve bevacizumab'ın güvenlik ve etkinliğini karşılaştıran çok merkezli, randomize bir çalışmada bevacizumabın ranibizumabdan non-inferior olmadığı bildirilmiştir (38). NYBMD'li hastalara uygulanan bevacizumab ve ranizumab'ın karşılaştırıldığı BRAMD, GEFAL ve MANTA çalışmalarında da yine bevacizumabın non-inferior olduğu bildirilmiştir (39-41).

Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basel, İsviçre), VEGF-A'nın birden fazla izoformuna bağlanan humanize bir monoklonal antikor fragmanıdır. NYBMD tedavisi için onaylanan bir ilaçtır (42). Birçok çalışmada ranibizumab'ın etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. ANCHOR çalışmasında ranibizumabın farklı dozları (0.3 ve 0.5 mg) fotodinamik tedavi ile karşılaştırılmış olup sonuç olarak ranibizumabın daha etkili olduğu bildirilmiştir (43). Randomize, sham kontrollü, multimerkezli MARINA çalışmasında ranibizumabın her iki dozunun etkinlik ve güvenilirliği nYBMD'li hastalarda değerlendirilmiş ve her 2 dozda da anlamlı şekilde kontrol grubuna göre görme keskinliğinde artış olduğu bildirilmiştir (44). Yine çok merkezli, randomize, PIER çalışmasında nYBMD'li hastalar ranibizumabın her 2 dozu ve 3 doz yüklemekten sonra 3 ayda bir tedavi edilmiş. Sonuç olarak intravitreal ranibizumab uygulanan hastalarda görme keskinliğinde ki azalmanın kontrole göre istatistiksel olarak daha az olduğu ancak sık dozlama gerektiği bildirilmiştir (45,46). Randomize, sham kontrollü, multimerkezli HARBOR çalışmasında 0.5 mg aylık, 0.5 mg pro re nata (PRN), 2.0 mg aylık ve 2.0 PRN olmak üzere 4 farklı ranibizumab grubu oluşturulmuş ve sonuçta 0.5 mg aylık uygulamanın nYBMD'de optimum sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir (47).

Wykoff ve ark. (48) naive nYBMD'li hastalarda treat-and-extend (TREX) tedavi stratejisi ile aylık intravitreal ranibizumab stratejisini değerlendirmiş ve sonuçta her iki grupta en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri açısından istatistiksel

olarak fark bulunmadığını ancak enjeksiyon sayısının TREX grubunda farklı olduğunu bildirmişlerdir .

Aflibercept

VEGF-A'nın tüm izoformlarına, plasenta growth faktör (PIGF) ve VEGF-B'ye ranibizumab ve bevacizumaba göre daha yüksek affinite ile bağlanan ve uzun süre etki gösteren bir insan rekombinant füzyon proteini. İnsan IgG1 antikorunun Fc kısmına VEGFR1 ve VEGFR2 nin ekstrasellüler parçalarının bağlanmasıyla elde edilmiştir (49).

Randomize kontrollü VIEW1 ve VIEW2 çalışmasında aylık ve her 2 ayda bir intravitreal uygulanan aflibercept aylık uygulanan ranibizumab ile karşılaştırılmış ve bu çalışmaların 52. haftasında hem aylık hem de iki ayda bir uygulanan afliberceptin ranibizumabdan non-inferior olduğu bildirilmiş (50). İntravitreal ranibizumab ve afliberceptin karşılaştırıldığı 12 aylık randomize kontrollü bir çalışmada 12 ay sonra, ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki (EİDGK) fark ranibizumab grubunda fazla olsa da bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (p = 0.06) (51).

Brolucizumab

Brolucizumab (Beovu®, Novartis, Basel, İsviçre), tüm VEGF-A formlarına yüksek affiniteyle hedefleyen düşük moleküler ağırlıklı, tek zincirli bir antikor fragmanıdır. NYBMD'nin tedavisi için geliştirilmiştir. Diabetik maküler ödem ve için retinal ven tıkanıklığına sekonder maküler ödem için de çalışmalar mevcuttur (52).

Dugel ve ark. (53) yaptığı randomize, prospektif, çok merkezli faz 2 çalışmasında nYBMD'li hastalara aflibercept veya brolucizumab uygulanmış subretinal ve intraretinal sıvının brolucizumab grubunda daha yüksek oranda çözüldüğü bildirilmiştir. HAWK ve HARRIER faz 3 çalışmalarında da brolucizumab yine aflibercept ile karşılaştırılmış ve non-inferior olduğu paylaşılmıştır. Ayrıca anatomik sonucun afliberceptten daha uygun olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada intraoküler inflamasyon, brolucizumab ile tedavi edilen hastaların 50 tanesinde (%4,6) tanımlanmış ve 36 olguda (%3,3) beraberinde retinal vaskülit olduğu bildirilmiştir (54).

Çok Hedefli ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

VEGF, NYBMD patogenezinde ana rol oynamasına rağmen tek oyuncu değildir. Farklı yollarında patofizyolojide rol aldığı gösterilmiştir. Bunlardan yola çıkarak çeşitli ilaçlar denenmektedir.

Faricimab

NYBMD için mevcut birinci basamak tedavi, yalnızca VEGF'yi hedeflemektedir. Anti-VEGF tedaviye yanıt vermeyen hastalar için çeşitli ajanlar denenmeye başlamıştır. Bunlardan biri faricimab olup; Ang-2/Tie-2 yolunu kullanarak etki etmektedir (55). Faricimab, intraoküler kullanım için tasarlanmış ilk bispesifik monoklonal antikordur (56). Antikor, iki kolla birlikte sinerjistik olarak vasküler stabiliteyi destekleyen VEGF-A'yı ve anjiyopoetin-2'yi (Ang-2) bağımsız olarak bağlayıp nötralize etmektedir. Aylık uygulamadan ziyade 12 veya 16 haftada bir uygulanmaktadır (57). AVENUE ve STAIRWAY çalışmalarında nYBMD tedavisinde ranibizumabdan non-inferior olmadığı bildirilmiştir (58,59). Faricimab ile gözlenen oküler ve sistemik yan etki oranları ranibizumaba benzer olarak bildirilmiştir. Faz 3 çalışmaları devam etmekte olup 2022 yılının sonbaharında sonuçlarının paylaşılması beklenmektedir.

OPT-302

Bir VEGF-C/D tuzak molekülü olan OPT-302 (Opthea Ltd., Melbourne, Avustralya), mevcut anti-VEGF tedavilerle birlikte kullanılmak üzere tasarlanmıştır (60). 51 nYBMD hastasını içeren bir faz 1/2a çalışmasında OPT-302'nin hem monoterapi hem de ranibizumab ile kombinasyonunun iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ek olarak, 366 nYBMD hastası üzerinde gerçekleştirilen 24 haftalık bir Faz 2b çalışmasında, tek başına ranibizumab ve ranibizumab ile birleştirilmiş OPT-302 (0.5 mg ve 2.0 mg) karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, tek başına 0.5 mg ranibizumab ile kombine tedavi karşılaştırıldığında kombine tedavi alan grupta görsel fonksiyonda istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlandığı gösterilmiştir (61). Faz 3 çalışmaları 2021'in ilk yarısında başladı ve 2024 yılında sonuçlanması beklenmektedir.

Port Delivery Sistem

Geleneksel anti-VEGF tedavilerinin başarısı, daha uzun etkili bir ranibizumabın implante edilebilir bir rezervuar yoluyla verilip verilmeyeceği sorusunu gündeme getirmiştir. Böylece, ranibizumabın pasif difüzyon yoluyla vitreusa sürekli salınmasına izin veren Port Delivery Sistemi (PDS) geliştirilmiştir (62).

PDS'nin intravitreal enjeksiyonların sıklığını azaltması ve potansiyel olarak nYBMD'li hastaların implantın yeniden doldurulması süresi uzatılarak ziyaret sayısını azaltması amaçlanmaktadır. Cihaz, cerrahi olarak implantasyon gerektiren ve tekrar doldurulabilen bir göz implantıdır. Şu anda PDS, 20 µL özelleştirilmiş ranibizumab formülasyonu (100 mg/mL) içermektedir. Bu dozajın, görsel ve anatomik başarısına bakıldığında, nYBMD'de Faz 2 LADDER denemesinden elde

edilen en etkili doz olduğu bulunmuştur (63). Faz 3 ARCHWAY çalışmasında ise PDS uygulanan hastalarda diğer gruba göre eşit retina kalınlığı ve görsel sonuç bildirilmiştir (64). Cerrahi olarak yerleştirilmiş bir PDS fikri ilgi çekicidir ancak potansiyel riskler taşımaktadır. VEGF'nin retinal damar sisteminin korunmasında rol oynayan önemli bir nörotrofik faktör olduğu bulunmuştur (65). Güçlü, uzun süreli inhibisyon, vasküler hücrelerin sağlığına zarar verebilir. Pro re nata tedavi edilen hastaların aksine, aylık olarak tedavi edilen hastalarda CA riskinin arttığına dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte, ARCHWAY'in sonuçları umut vericidir.

Abicipar Pegol

Tasarlanmış ankirin tekrar proteini (DARPin) molekülleri, yüksek afinite ve özgülük ile bir hedef proteine seçici olarak bağlanabilen küçük, tek proteinlerdir (66). Şu anda abicipar pegol, nYBMD'ye karşı kullanılmak üzere geliştirilmiş bir DARPindir (67). Abicipar, VEGF-A'nın tüm izoformlarını mükemmel doku penetrasyonu ile bağlar. Ayrıca, ranibizumab ile karşılaştırıldığında daha uzun intraoküler yarı ömre sahiptir (>13 gün vs. 7,2 gün) (68).

Faz 2 REACH çalışmasından elde edilen cesaret verici sonuçların ardından, birbirinin aynısı olan iki küresel Faz 3 çalışması yürütülmüştür (CEDAR ve SEQUOIA). nYBMD'li katılımcılar; üç ayda bir abicipar 2 mg enjeksiyon ve ardından 8 haftada bir enjeksiyon, iki ayda bir abicipar 2 mg enjeksiyon ve ardından 8 hafta sonra ve daha sonra 12 haftada bir enjeksiyon ve aylık ranibizumab enjeksiyonları olmak üzere üç kola ayrılmıştır. 8 haftalık abicipar grubundaki hastaların tam olarak %93'ü, 12 haftalık abicipar grubundaki hastaların %90'ı ve 4 haftalık ranibizumab grubundaki hastaların %94'ü stabil görme sağlamıştır. Aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonlarına kıyasla sonuçları korumak için sadece dört intravitreal abicipar enjeksiyonu gerekli olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, abicipar ile tedavi edilen gözlerin kabaca %15'inde oküler inflamasyon bildirilmiştir (69,70). Bu olumsuz etkiyi azaltmak için, üretim süreci o zamandan beri değiştirilmiştir. 28 haftalık bir güvenlik değerlendirmesi olan MAPLE çalışması, üretim süreci değiştirildikten sonra 128 hastada advers olay oranlarını belirlemek için yapılmış ve yan etkilerin azaldığı bildirilmiştir (71). Olumsuz etkilerin oranındaki iyileşme, reformülasyonun doğru yönde atılmış bir adım olmasından kaynaklanmaktadır; ancak abicipar'ın etkinliğini ve uzatılmış süresini doğrulamak için ek araştırmalar gerekmektedir.

Conbercept

Aflibercept gibi VEGF'e karşı reseptör tuzağı görevi gören 141 kDa füzyon proteini-
nidir (72). Conbercept aflibercepte göre daha yüksek bağlanma afinitesine sahip-
tir ve VEGFR2'ye bağlanan ek bir dördüncü bağlanma alanını içerir. Bu tasarımın,
reseptör-ligand kompleksinin bağlanma stabilitesini arttırdığı ve conbercept'in
yarı ömrünü uzattığı varsayılmaktadır (73,74). Küresel olarak iki faz 3 çalışması
devam etmektedir. Bu çalışmalarda conbercept aflibercept ile karşılaştırılmakta-
dır ve hala devam etmektedir (PANDA-1 ve PANDA-2).

KSI-301

KS-301, klasik anti-VEGF ajanlarına benzer; bununla birlikte, daha fazla daya-
nıklılık için özel olarak tasarlanmış bir 950 kDa antikör biyopolimer konjugat
(ABC) platformuna dayanmaktadır (75). Çalışmalar, KSI-301'in 10-12 günlük
oküler yarılanma ömrünü göstermiştir. Yapılan faz-1b çalışmasında retinal kalın-
lıkta azalma ve görme keskinliğinde artış olduğu bildirilmiştir (76).

GB-102

GB-102, başka bir sürekli salınımlı anti-VEGF PDS olarak üretilmiştir (77). Ancak
GB-102, sunitinib malat içeren, biyolojik olarak parçalanabilen mikropartikül-
lerin intravitreal bir formülasyonu olarak formüle edilmiştir. Sunitinib malat VE-
GF-A ve PDGF 'ye etki eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Kontrollü mikropar-
tikül salınımı, görme keskinliği ve santral maküla kalınlık sonuçlarını sürdürmek
için iki yılda bir enjeksiyon için tasarlanmıştır. ADAGIO Faz 1/2a çalışmasında
3. ayda hastaların tam olarak %88'i ve 6. ayda hastaların %68'i tek doz GB-102 ile
idame edilmiş ve olumlu sonuçlar 8 aya kadar gözlenmiştir (78). Santral maküla
kalınlığı tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tüm aylarda önemli ölçüde azaldığı
bildirilmiştir. Bununla birlikte bazı olgularda ağrı, fotofobi ve bulanık görme bil-
dirilmiştir (79). Bunun nedeni olarak mikropartikül dağılımı ve tamamlanmamış
agregasyon olması olduğu öne sürülmüştür. Bu durumu ortadan kaldırmak için
yeni bir üretim süreci geliştirilmiştir ve daha uzun süreli etki etmek için GB-103
geliştirilmesi sürecine başlanmıştır.

RGX-314

Gen tedavisi, kalıtsal retina hastalıklarının tedavisi için umut vaat etmekte ve son
zamanlarda NYBMD gen tedavisi çözümleri için bazı çalışmalar yürütülmektedir.
RGX-314, VEGF'yi ranibizumaba benzer bir şekilde bağlamak ve nötralize etmek
için tasarlanmış bir vektördür. RGX-314, vektörü olarak adeno-ilişkili virüs sero-
tip 8'i (AAV8) kullanır ve araştırmalar, AAV vektörlerinin uzun vadeli transgen
ekspresyonu sağladığı düşünülmektedir (80,81). Gen tedavisi ile vektörün retina-

da monoklonal antikor fragmanının yüksek seviyelerde üretilmesine yol açması amaçlanmaktadır. RGX-314'ün iki ayrı oküler uygulama yolu geliştirilmektedir. Birinci yol vitrektomi sırasında bir kerelik subretinal uygulama, ikinci yol ofis içi suprakoroidal alana yerleştirme. Bu uygulamalarla daha az enjeksiyona ihtiyaç duyulması umut edilmektedir.

ATMOSPHERE çalışması vitrektomi ile birlikte subretinal yerleştirilen RGX-314 uygulanan hastaların değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada anti-VEGF yükünün azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmadan çıkan olumlu sonuçlar sonrası AAVIATE çalışmasında da suprakoroidal implant sonuçları için çok fazla umut vardır (82).

ADVM-022

ADVM-022, sürekli anti-VEGF ekspresyonu sağlamayı hedefleyen bir gen tedavisidir. Bu molekül yine bir vektör aracılığıyla uygulanmaktadır. Faz 1 OPTIC çalışmasında tek bir intravitreal ADVM-022 enjeksiyonunun hem düşük hem de yüksek dozlarda güvenli ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (83). Çoğu hastada yıllık enjeksiyon sayısında azalma olduğu bildirilmiştir ve faz 3 çalışmalarının 2025 yılında tamamlanması beklenmektedir.

SONUÇ:

Anti-VEGF ajanların tedaviye girmesi nYBMD tedavisinde devrim yaratırken, hala tam kür sağlayabilecek bir seçenek bulunmamaktadır. Tartışıldığı gibi, çok sayıda yeni moleküler hedef, VEGF blokajı ile elde edilen klinik sonuçları iyileştirmemize izin verebilir. VEGF'in ötesinde, patogeneze sorumlu diğer faktörleri de araştıran birkaç çalışma bulunmaktadır. Ayrıca, daha uzun etkili farmasötiklere yönelik araştırmalar, daha az tedaviyle iyi sonuçlar verebilir, hastaların tedaviye uyumunu artırmaya yardımcı olabilir ve muhtemelen daha fazla hastayı tedavi etmemize izin verebilir. Bununla birlikte patogeneze bütünüyle etkili olan bir ajan bulunduğunda tamamen kür sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Cheung LK, Eaton A. Age-related macular degeneration. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):838-855. doi:10.1002/phar.1264
2. Gheorghie A, Mahdi L, Musat O. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(2):74-77.
3. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States [published correction appears in *Arch Ophthalmol*. 2011 Sep;129(9):1188]. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564-572. doi:10.1001/archophth.122.4.564
4. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:34. Published 2016 Dec 22. doi:10.1186/s40662-016-0063-5
5. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-e116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
6. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1313-1330. Published 2017 Aug 22. doi:10.2147/CIA.S143508
7. Buitendijk GHS, Rochtchina E, Myers C, et al. Prediction of age-related macular degeneration in the general population: the Three Continent AMD Consortium *Ophthalmology*. 2013;120(12):2644-2655. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.053
8. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1128-1134. doi:10.1016/s0161-6420(91)32186-9
9. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(5):367-374. doi:10.1016/s0039-6257(05)80092-x
10. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3 *Ophthalmology*. 2018;125(4):537-548. doi:10.1016/j.ophtha.2017.09.028
11. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-851. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.036
12. Cabral de Guimaraes TA, Daich Varela M, Georgiou M, Michaelides M. Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions [published online ahead of print, 2021 Mar 19]. *Br J Ophthalmol*. 2021;bjophthalmol-2020-318452. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-318452
13. Ciulla TA, Huang F, Westby K, Williams DF, Zaveri S, Patel SC. Real-world Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(7):645-653. doi:10.1016/j.oret.2018.01.006
14. Mehta H, Tufail A, Daien V, et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res*. 2018;65:127-146. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.12.002
15. Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2014;121(3):656-666. doi:10.1016/j.ophtha.2013.10.019
16. Cox JT, Elliott D, Sobrin L. Inflammatory Complications of Intravitreal Anti-VEGF Injections. *J Clin Med*. 2021;10(5):981. Published 2021 Mar 2. doi:10.3390/jcm10050981
17. Daien V, Nguyen V, Essex RW, et al. Incidence and Outcomes of Infectious and Noninfectious Endophthalmitis after Intravitreal Injections for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(1):66-74. doi:10.1016/j.ophtha.2017.07.005
18. Knickelbein JE, Chew EY, Sen HN. Intraocular Inflammation Following Intravitreal Injection of Anti-VEGF Medications for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic*

- Epidemiol.* 2016;23(2):69-70. doi:10.3109/09286586.2015.1122067
19. de Vries VA, Bassil FL, Ramdas WD. The effects of intravitreal injections on intraocular pressure and retinal nerve fiber layer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):13248. Published 2020 Aug 6. doi:10.1038/s41598-020-70269-7
 20. DeAngelis MM, Owen LA, Morrison MA, et al. Genetics of age-related macular degeneration (AMD) [published correction appears in *Hum Mol Genet.* 2017 Oct 1;26(R2):R246]. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R1):R45-R50. doi:10.1093/hmg/ddx228
 21. Datta S, Cano M, Ebrahimi K, Wang L, Handa JT. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:201-218. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.03.002
 22. Cho E, Hung S, Willett WC, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2):209-218. doi:10.1093/ajcn/73.2.209
 23. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol.* 1998;147(2):103-110. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009421
 24. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(12):1518-1523. doi:10.1001/archophth.1996.01100140716016
 25. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(3):411-431. doi:10.1016/s0002-9394(02)01624-0
 26. Feigl B. Age-related maculopathy – linking aetiology and pathophysiological changes to the ischaemia hypothesis. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(1):63-86. doi:10.1016/j.preteyeres.2008.11.004
 27. Booi JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TG, Bergen AA. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(1):1-18. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.08.003
 28. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern® [published correction appears in *Ophthalmology.* 2020 Sep;127(9):1279]. *Ophthalmology.* 2020;127(1):P1-P65. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.024
 29. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(4):331-371. doi:10.1016/j.preteyeres.2008.05.001
 30. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(2):154-162. doi:10.1136/bjo.81.2.154
 31. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group [published correction appears in *Ophthalmology.* 2020 Oct;127(10):1434-1435]. *Ophthalmology.* 2020;127(5):616-636. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.004
 32. Laiginhas R, Yang J, Rosenfeld PJ, Falcão M. Nonexudative Macular Neovascularization – A Systematic Review of Prevalence, Natural History, and Recent Insights from OCT Angiography. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(7):651-661. doi:10.1016/j.oret.2020.02.016
 33. Capuano V, Miere A, Querques L, et al. Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization in Geographic Atrophy Secondary to Nonexudative Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2017;182:45-55. doi:10.1016/j.ajo.2017.07.009
 34. Smith AG, Kaiser PK. Emerging treatments for wet age-related macular degeneration. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;19(1):157-164. doi:10.1517/14728214.2014.884559
 35. Doggrell SA. Pegaptanib: the first antiangiogenic agent approved for neovascular macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(8):1421-1423. doi:10.1517/14656566.6.8.1421
 36. Gragoudas, E.; Adamis, A.P.; Cunningham, et al. Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2004;(351):2805–2816. doi:10.1056/NEJMoa042760
 37. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular

- age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-1398. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.053
38. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1258-1267. doi:10.1016/S0140-6736(13)61501-9
 39. Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM, et al. Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153052. Published 2016 May 20. doi:10.1371/journal.pone.0153052
 40. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-2309. doi:10.1016/j.ophtha.2013.06.020
 41. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):266-271. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302391
 42. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144-1167. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305702
 43. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65.e5. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.018
 44. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1868-1875. doi:10.1016/j.ophtha.2007.04.030
 45. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):315-324.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.04.011
 46. Mantel I, Niderprim SA, Gianniou C, Deli A, Ambresin A. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1192-1196. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304556
 47. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046-1056. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.014
 48. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2514-2522. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.009
 49. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(12):1636-1641. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305252
 50. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration [published correction appears in *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):209-10]. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-2548. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006
 51. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*. 2020;127(2):198-210. doi:10.1016/j.ophtha.2019.08.023
 52. Markham A. Brolucizumab: First Approval. *Drugs*. 2019;79(18):1997-2000. doi:10.1007/s40265-019-01231-9
 53. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*.

- 2017;124(9):1296-1304. doi:10.1016/j.ophtha.2017.03.057
54. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):72-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017.
 55. Khan M, Aziz AA, Shafi NA, Abbas T, Khanani AM. Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab. *Cells*. 2020;9(8):1869. Published 2020 Aug 10. doi:10.3390/cells9081869
 56. Korhonen EA, Lampinen A, Giri H, et al. Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3495-3510. doi:10.1172/JCI84923
 57. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, et al. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1155-1170. doi:10.1016/j.ophtha.2019.03.023
 58. Patel,S.S.;Sahni,J.;Sadikhov,S.;Pauly-Evers,M.;Szczeny,P.;Weikert,R.Anti-VEGF/anti-angiopoietin-2 bispecific antibody faricimab (RG7716) in neovascular AMD. In Proceedings of the Retina Society 43rd Annual Scientific Meeting, San Francisco, CA, USA, 12–15 Eylül 2018.
 59. Khanani,A.M.Simultaneous inhibition of ang-2 and VEGF with faricimab in neovascular AMD:STAIRWAY phase 2 results. In Proceedings of the American Academy of Ophthalmology Retina Subspecialty Day, Chicago, IL, USA, 26–27 Ekim 2018.
 60. Opthea.Opthea Meets Primary Endpoint in Phase 2b Study of OPT-302 in WetAMD. Press Release. Available online: [https://www.opthea.com/wp-content/uploads/2019/08/Opthea-Limited-Opthea-Results-of-Wet-A MD-Clinical-Trial-10001623-070819_V2.pdf](https://www.opthea.com/wp-content/uploads/2019/08/Opthea-Limited-Opthea-Results-of-Wet-A-MD-Clinical-Trial-10001623-070819_V2.pdf) (Erişim tarihi: 28 Eylül 2020).
 61. Dugel PU, Boyer DS, Antoszyk AN, et al. Phase 1 Study of OPT-302 Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factors C and D for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(3):250-263. doi:10.1016/j.oret.2019.10.008
 62. Chen ER, Kaiser PK. Therapeutic Potential of the Ranibizumab Port Delivery System in the Treatment of AMD: Evidence to Date. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1349-1355. Published 2020 May 19. doi:10.2147/OPHTH.S194234
 63. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, et al. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1141-1154. doi:10.1016/j.ophtha.2019.03.036
 64. EyeWire News. Available online: <https://eyewire.news/articles/phase-3-data-show-port-delivery-system-with-ranibizumab-enabled-over-98-of-patients-to-go-6-months-between-treatments-for-wet-amd> (Erişim tarihi: 22 Temmuz 2020)
 65. Usui Y, Westenskow PD, Kurihara T, et al. Neurovascular crosstalk between interneurons and capillaries is required for vision. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2335-2346. doi:10.1172/JCI80297
 66. Stumpp MT, Binz HK, Amstutz P. DARPin: a new generation of protein therapeutics. *Drug Discov Today*. 2008;13(15-16):695-701. doi:10.1016/j.drudis.2008.04.013
 67. Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(4):682-686.e2. doi:10.1016/j.ajo.2012.03.047
 68. Rodrigues GA, Mason M, Christie LA, et al. Functional Characterization of Abicipar-Pegol, an Anti-VEGF DARPin Therapeutic That Potently Inhibits Angiogenesis and Vascular Permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(15):5836-5846. doi:10.1167/iovs.18-25307
 69. Callanan D, Kunimoto D, Maturi RK, et al. Double-Masked, Randomized, Phase 2 Evaluation of Abicipar Pegol (an Anti-VEGF DARPin Therapeutic) in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34(10):700-709. doi:10.1089/jop.2018.0062
 70. Kunimoto D, Yoon YH, Wykoff CC, et al. Efficacy and Safety of Abicipar in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 52-Week Results of Phase 3 Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1331-1344. doi:10.1016/j.ophtha.2020.03.035
 71. Molecular Partners Press Release. Available online: <https://www.molecularpartners.com/allergan-and-molecular-partners-announce-topline-safety-results-from-maple-study-of-abicipar>

par-pegol/ (Erişim tarihi: 9 Nisan 2021).

72. Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1740-1747. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.026
73. Li H, Lei N, Zhang M, Li Y, Xiao H, Hao X. Pharmacokinetics of a long-lasting anti-VEGF fusion protein in rabbit. *Exp Eye Res*. 2012;97(1):154-159. doi:10.1016/j.exer.2011.09.002
74. Lu X, Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:2311-2320. Published 2015 Apr 22. doi:10.2147/DDDT.S67536
75. Patel, S.S.; Naor, J.; Qudrat, A.; Do, D.V.; Buetelspacher, D.; Perlroth, D.V. Phase 1 first-in-human study of KSI-301: A novel anti-VEGF antibody biopolymer conjugate with extended durability. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019, 60, 3670.
76. EyeWire News. Available online: <https://eyewire.news/articles/kodiak-sciences-announces-1-year-data-from-ongoing-phase-1b-study-of-ksi-301-in-patients-with-retinal-vascular-diseases/> (Erişim tarihi: 9 Nisan 2021).
77. Samanta A, Aziz AA, Jhingan M, Singh SR, Khanani AM, Chhablani J. Emerging Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2020. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9(3):250-259. doi:10.1097/APO.0000000000000291
78. BusinessWire. Available online: <https://www.businesswire.com/news/home/20190121005424/en/Graybug-Vision-Presents-Top-Line-Results-of-Phase-12a-ADAGIO-Study-at-Hawaii-an-Eye-Retina-2019> (Erişim tarihi: 1 Nisan 2021).
79. Kaiser, P.K.; Boyer, D. Most exciting retinal drugs: 2019. In *Retina*; Waikoloa, HI, USA, 2019.
80. REGENXBIO's Gene Therapy for Wet Amd Performing Encouragingly in Human Study. Available online: <https://www.fightingblindness.org/research/regenxbio-s-gene-therapy-for-wet-amd-performing-encouragingly-in-human-study-15> (Erişim tarihi: 22 Ocak 2021).
81. Nam HJ, Lane MD, Padron E, et al. Structure of adeno-associated virus serotype 8, a gene therapy vector. *J Virol*. 2007;81(22):12260-12271. doi:10.1128/JVI.01304-07
82. PRNewswire. Available online: <https://www.prnewswire.com/news-releases/regenxbio-announces-additional-positive-interim-phase-iii-and-long-term-follow-up-data-of-rgx-314-for-the-treatment-of-wet-amd-301228344.html> (Erişim tarihi: 1 Nisan 2021).
83. EyeWire News. Available online: <https://eyewire.news/articles/adverum-reports-new-interim-data-from-optic-phase-1-trial-of-advm-022-intravitreal-gene-therapy-for-wet-amd/> (Erişim tarihi: 9 Nisan 2021).