



Bevacizumab/Ranibizumab Tedavisine Dirençli Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Aflibercept Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Aflibercept Treatment Responses in Eyes with Bevacizumab/Ranibizumab-resistant Wet Age-related Macular Degeneration

Tuncay Topal*, Taner Kar*, Yıldırım Yıldırım*, Sercan Koray Sağdıç*, Cihan Büyükkavşar*, Abdullah Kaya**, Ali Ayata*, Murat Sönmez*, Melih Hamdi Ünal*

*Haydarpaşa Sultan Abdülhamid Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Anıttepe Askeri Dispanseri, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İntravitreal bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyonu tedavisine dirençli yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) hastalarında intravitreal aflibercept enjeksiyonunun fonksiyonel ve anatomik sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, en az 6 intravitreal bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyonuna dirençli olduğu için intravitreal aflibercept enjeksiyonu tedavisine geçilen ve en az 3 ay takip edilen 22 hastanın 22 gözünü içermektedir. Hastalarımızın aflibercept tedavisine geçmeden önceki ve sonraki ortalama takip süreleri, enjeksiyon sayıları, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), optik koherens tomografi ile alınan santral retina kalınlığı (SRK) ve varsa retina pigment epiteli dekolmanı (PED) yükseklik değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalarımızın intravitreal bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyon sayısı ortalama $10,5 \pm 3,61$, yapılan aflibercept enjeksiyonu sayısı ortalama $4,54 \pm 1,56$ idi. Aflibercepte geçilmeden önceki ve sonraki ortalama takip süreleri $20,59 \pm 6,76$ ve $8,68 \pm 3,79$ aydı. SRK ilk aflibercept enjeksiyonu öncesi ortalama $533,86 \pm 164,06 \mu m$, aflibercept tedavisi altında geçen takip sürelerinin sonunda ortalama $412,04 \pm 143,86 \mu m$ seviyesindeydi ($p < 0,05$). Tedavi değişikliğine gidilmeden önce 7 tanesi seröz, 4 tanesi fibrovasküler PED olmak üzere toplam 11 hastamızda PED vardı. Seröz PED'lerin $460 \pm 281,51 \mu m$ olan başlangıç ortalama yükseklikleri takiplerinin sonunda $282,42 \pm 175,76 \mu m$ olarak bulundu ($p > 0,05$). Fibrovasküler PED'lerin $251,25 \pm 43,85 \mu m$ olan başlangıç ortalama yükseklikleri takiplerinin sonunda $225,75 \pm 73,09 \mu m$ olarak bulundu ($p > 0,05$). Hastalarımızın EDGK değerleri ilk aflibercept enjeksiyonu öncesi ortalama $0,18 \pm 0,17$, takip sürelerinin sonunda ortalama $0,18 \pm 0,14$ düzeyindeydi ($p > 0,05$).

Sonuç: İntravitreal bevacizumab veya ranibizumab tedavisine dirençli yaş tip YBMD hastalarında intravitreal aflibercept tedavisi SRK'de istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlarken EDGK açısından anlamlı bir artış sağlanamamıştır. Seröz ve fibrovasküler PED yüksekliklerinde istatistiksel anlamlı azalma sağlanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Aflibercept, santral retina kalınlığı, görme keskinliği, pigment epiteli dekolmanı

Abstract

Objectives: To evaluate anatomic and functional results after switching from intravitreal bevacizumab or ranibizumab treatment to aflibercept for wet (neovascular) age-related macular degeneration.

Materials and Methods: This retrospective study included 22 eyes of 22 patients resistant to treatment with at least 6 injections of bevacizumab or ranibizumab. The first three injections had been applied monthly, the others pro re nata (PRN). Outcome measures were follow-up period, injection number, best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) and pigment epithelial detachment (PED) height. Dosing regimen of aflibercept was determined PRN. The patients were examined monthly. In all visits, BCVA and optical coherence tomography results were assessed together and injections were applied according to these findings. Patients with at least three months of follow-up were included in the study.

Results: Twenty-two eyes of 22 patients treated with bevacizumab or ranibizumab were switched to aflibercept therapy. Seven patients had serous PED and 4 patients had fibrovascular PED. The mean follow-up periods for these groups were 20.59 ± 6.76 months and 8.68 ± 3.79 months, respectively. The mean injection numbers were 10.5 ± 3.61 vs 4.54 ± 1.56 . Statistically significant reductions were noted in CRT ($533.86 \pm 164.06 \mu m$ vs $412.04 \pm 143.86 \mu m$, $p < 0.05$). BCVA levels were almost equal before and after switching (0.18 ± 0.17 vs 0.18 ± 0.14). Serous and fibrovascular PED heights decreased suboptimally from $460 \pm 281.51 \mu m$ to $282.42 \pm 175.76 \mu m$ ($p > 0.05$) for serous PEDs and $251.25 \pm 43.85 \mu m$ to $225.75 \pm 73.09 \mu m$ ($p > 0.05$) for fibrovascular PEDs.

Conclusion: Switching to aflibercept resulted in significant improvement in CRT, but not in BCVA or PED heights.

Keywords: Aflibercept, central retinal thickness, visual acuity, pigment epithelial detachment

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tuncay Topal, Haydarpaşa Sultan Abdülhamid Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 216 542 20 20-4419 E-posta: drtuncaytopal@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 07.12.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.04.2016

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) özellikle gelişmiş ülkelerde 55 yaş üzeri popülasyonda ciddi görme kayıplarının en önde gelen nedenlerindendir. YBMD prevalansının 40 yaş ve üzerinde %6,5 olduğu tahmin edilmektedir.¹ Kronik, dejeneratif bir süreç olan bu hastalık non-neovasküler atrofik (kuru) tip ve neovasküler (yaş) tip olarak ikiye ayrılmaktadır. Tüm YBMD hastalarının yaklaşık %10-20'sini oluşturan yaş tip hızlı ilerleyici ve tahrip edici özelliğiyle görme kayıplarının yaklaşık %80'inden sorumludur. Yaş tip YBMD'nin karakteristik özelliği koroidal dolaşımdan kaynaklanıp subpigment epitelyal veya subretinal alana uzanan neovaskülarizasyonlardır. Proanjyogenik bir sitokin olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aşırı üretiminin esas neden olduğu gösterilmiş olsa da koroidal neovaskülarizasyon (KNV) patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. İskemi ve diğer sekonder faktörlerin etkisiyle astrositler ve Müller hücrelerinden salınan VEGF, endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonunu uyarak neovasküler süreci başlatır. Bu neovaskülarizasyonlar kanama, sıvı birikimi ya da fibrovasküler doku oluşturup retinal ve subretinal anatomiye bozarak görme kaybına neden olur.

1980'lerden 2000'li yılların başlarına kadar yaş tip YBMD tedavisi için lazer fotokoagülasyon ve fotodinamik tedavi (PDT) kullanılmıştır. Zamanla VEGF'nin yaş tip YBMD patogenezindeki önemli rolünün anlaşılmasıyla bu iki tedavi yerini anti-VEGF ajanlara bırakmıştır.

Yaş tip YBMD tedavisi için en sık kullanılan ajanlar olan bevacizumab ve ranibizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eder. Bevacizumab, ranibizumab ve VEGF reseptörleri ile karşılaştırıldığında aflibercept VEGF-A'yı daha kuvvetli, daha uzun süreli ve daha yüksek afiniteyle bağlamaktadır ve daha az antijenik özellik göstermektedir.^{2,3} Aflibercept diğer iki anti-VEGF'den farklı olarak VEGF-B ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) de inhibe etmekte olup retina pigment epiteli altına kadar retinanın tüm tabakalarına penetre olabilmektedir. Afliberceptin vitreus yarı ömrü (7,13 gün) bevacizumabdan daha az (8,25 gün), ranibizumabdan (4,75 gün) daha uzundur.

Zamanla bevacizumab ya da ranibizumab ile tedavi edilen yaş tip YBMD hastalarında persistan subretinal sıvı ve eksüdatif değişiklik gözlenmesiyle bu iki ilaca direnç ya da başka nedenlerle parsiyel ya da suboptimal cevaplar alındığı için bu hastalarda intravitreal tedavinin aflibercepte çevrilmesinin etkili bir yöntem olacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmadaki amacımız intravitreal bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyonu tedavisine dirençli yaş tip YBMD hastalarında intravitreal aflibercept enjeksiyonunun fonksiyonel ve anatomik sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada Ocak 2014 ile Ağustos 2015 yılları arasında en az 6 intravitreal bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyonuna dirençli intraretinal ve/veya subretinal sıvısı olan ve intravitreal aflibercept tedavisine geçilen yaş tip YBMD olgularının medikal kayıtları kullanıldı. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay

alındı. Tüm hastalardan enjeksiyonlar öncesi onam formu alındı. Optik Koherens Tomografi (OKT) görüntüleri Spektral OKT-Tarayıcı Lazer Oftalmoskop (Spectral OCT-SLO, Optos, İskoçya) cihazı ile elde edildi.

Tedavi değişikliğine gidilmeden önceki dönemde hastalarımızın tümüne ilk üç ay ayda bir doz bevacizumab ya da ranibizumab yükleme dozu enjeksiyonlarının ardından aylık takiplerde OKT ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) değerlerine göre gerektiğinde enjeksiyonlar yapılmıştı. Üç yükleme dozundan sonraki aylık takiplerde EDGK değerinde bir sıradan fazla düşme olması ve santral retina kalınlığı (SRK) değerinde 100 µm'den fazla artış olması halinde enjeksiyonları tekrarlamıştık. En az 6 enjeksiyon yapılmasına rağmen OKT'de intraretinal ve/veya subretinal sıvı saptanan, EDGK değerinde artış sağlanamayan ve SRK değerinde başlangıça göre 100 µm'den fazla artış olan yaş tip YBMD hastaları bevacizumab/ranibizumab tedavisine dirençli kabul edildi ve rızaları dahilinde intravitreal aflibercept tedavisine geçmeye karar verildi. Enjeksiyonlardan sonraki ilk gün intravitreal enjeksiyonların olası komplikasyonları için kontrol edilen hastalarımızın takip eden kontrolleri aylık yapıldı. Hastalarımızın diğer iki ajanla tedavi gördüğü dönemdeki tekrar enjeksiyon kriterlerini aylık takiplerde aflibercept için de kullandık. Bu şekilde en az 3 ay takibimizde kalan hastalar çalışmaya alındı. Son kontrolde EDGK ve OKT ile SRK ve pigment epiteli dekolmanı (PED) değişiklikleri kaydedildi ve enjeksiyon öncesi değerler ile kıyaslandı.

Çalışmamızın dahil edilme kriterleri; 1) hastalarımızın 50 yaş ve üzeri yaş tip YBMD hastası olması, 2) hastalarımızın bevacizumab ya da ranibizumab ile en az 6 doz intravitreal enjeksiyon tedavisi almış olmaları, 3) hastalarımızın aflibercept tedavisine geçildikten sonra en az 3 ay retina polikliniğimizde takip edilmiş olmaları ve 4) hastalarımızda yaş tip YBMD dışında maküla ödem ya da atrofiye neden olabilecek başka bir hastalık olmamasıdır. Hariç bırakılma kriterleri; 1) hastalarımızın daha önce komplikasyonsuz katarakt cerrahisi ya da YAG lazer posterior kapsülotomi haricinde göz içi işlem öyküsü olması, 2) hastalarımıza herhangi bir dönemde PDT uygulanmış olması, 3) yaş tip YBMD dışında maküla ödeme ya da KNV'ye neden olabilecek oküler ya da sistemik bir hastalık olmasıdır.

Tüm enjeksiyonlarımız ameliyathane koşullarında yapıldı. 30-G iğne ile enjeksiyonların tamamı 0,05 mL olacak şekilde, bevacizumab 1,25 mg, ranibizumab 0,5 mg ve aflibercept 2 mg dozunda limbustan psödo-fakiklerde 3,5 mm, fakiklerde 4 mm uzaklıktan intravitreal enjekte edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel değerler minimum, maksimum ve ortalama ± standart sapma olarak verildi. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar p>0,05 için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 22 yaş tip YBMD hastasının 22 gözüne aflibercept enjeksiyonu yapıldı. Hastalarımızın yaşları 50 ile 90 yıl arasında

değişmekte olup ortalaması $74,9 \pm 9,92$ yıldır. Hastalarımızın 10'u erkek, 12'si kadındır. Gözlerin 9'u sağ 13'ü soldur. Aflibercept tedavisine geçildiğinde 11 hastamızda PED vardı ve bunlardan 4'ü fibrovasküler, 7'si seröz özellikliydi. Hastalarımızın intravitreal bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyon sayısı ortalama $10,5 \pm 3,61$ (aralık, 6-21), yapılan aflibercept enjeksiyonu sayısı ortalama $4,54 \pm 1,56$ (aralık, 2-8) idi. Aflibercepte geçilmeden önceki ortalama takip süresi ortalama $20,59 \pm 6,76$ (aralık, 8-36) ay, aflibercepte geçildikten sonraki ortalama takip süresi ortalama $8,68 \pm 3,79$ (aralık, 3-15) aydır. SRK, ilk aflibercept enjeksiyonu öncesi ortalama $533,86 \pm 164,06$ μm (aralık, 300-890 μm), takiplerin sonunda ortalama $412,04 \pm 143,86$ μm (aralık, 171-712 μm) olup, aradaki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,024$). Seröz PED'lerin başlangıç ortalama yükseklikleri $460 \pm 281,51$ μm (aralık, 185-975 μm), takiplerin sonunda $282,42 \pm 175,76$ μm (aralık, 59-519 μm) bulundu. Fibrovasküler PED'lerin başlangıç ortalama yükseklikleri $251,25 \pm 43,85$ μm (aralık, 159-318 μm), takiplerin sonunda $225,75 \pm 73,09$ μm (aralık, 176-320 μm) olarak bulundu. Her iki PED tipinde aflibercept enjeksiyonu sonrası görülen ortalama yükseklik azalması istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,12$ ve $p=0,71$). Hastalarımızın EDGK değerleri ilk aflibercept enjeksiyonu öncesi ortalama $0,18 \pm 0,17$, takiplerin sonunda ortalama $0,18 \pm 0,14$ düzeyindeydi ($p=0,51$). Çalışmamızın bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalarımızın kontrollerinde intravitreal enjeksiyonlardan kaynaklanan herhangi bir komplikasyon izlenmedi.

Tartışma

Yaş tip YBMD hastalarının çoğunluğunda uzun dönemde tekrarlayan intravitreal enjeksiyonlar gerekmektedir. Uzun süreli aylık enjeksiyon gereksinimi patolojik aktivitenin kronikleşmesiyle ilgili olabileceği gibi ilaçla ilgili taşıfilaksi, tolerans gelişimi ya da enjekte edilen maddeye karşı immün yanıt gelişmesine bağlı olabilir. Taşıfilaksidede kısa aralıklarla sık tekrarlayan medikasyonla birlikte fazla miktarda ilaç konsantrasyonu sağlansa bile ilaca cevap alınmaz. Ancak tedavi kısa bir süre kesilirse ilaç etkinliği yeniden kazanılabilir. Toleransta uzun dönem uygulamanın bir sonucu olarak ilaç etkinliğinin boyutu ve süresinde anlamlı

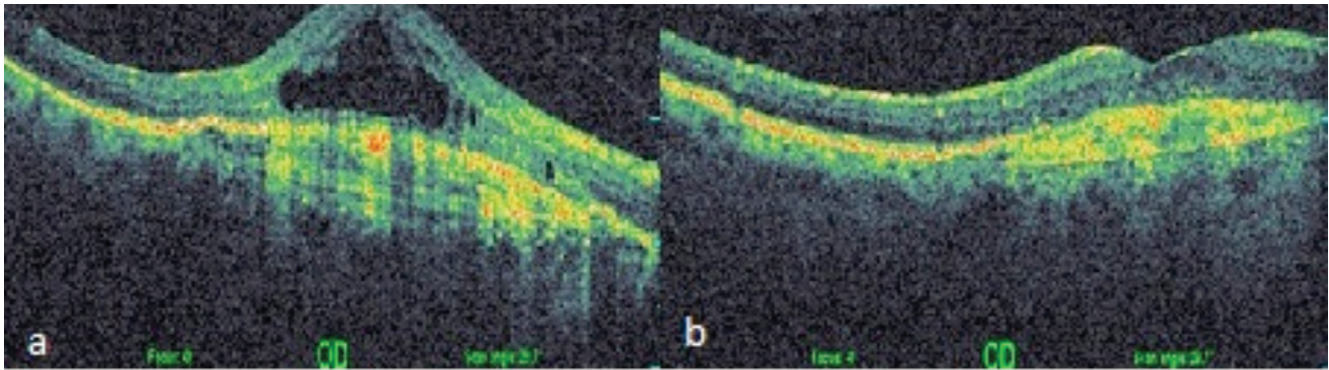
bir azalma söz konusudur. Doz veya uygulamalar arası süreler kısaltılırsa ilaç etkinliği artırılabilir.⁴ Taşıfilaksin tersine ilaca tolerans gelişmişse tedavinin kesilmesi ilaç etkinliğinde bir artış sağlamaz. Gasperini ve ark.⁵ taşıfilaksi gelişen hastalarının %81'inde bevacizumab-ranibizumab değişikliğine olumlu cevap alındığını bildirmişlerdir. İntravitreal enjeksiyonlardan sonra lokal ya da sistemik immün yanıt gelişen hastalarda enjekte edilen maddeye karşı antikor gelişimi olabilir. Birçok yazar kronik VEGF blokajı nedeniyle koroidal neovasküler dokuda makrofaj aracılı aşırı VEGF üretimi oluşacağını ileri sürmüştür.^{6,7,8,9}

Aflibercept ilk olarak diğer iki anti-VEGF ajana dirençli yaş tip YBMD hastalarında kullanılmaya başlanmıştır.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş ortalaması	74,9±9,92
Cinsiyet	
Erkek	10
Kadın	12
PED özelliği	
Fibrovasküler	4
Seröz	7
Ortalama enjeksiyon sayısı	10,5±3,61 ^a 4,54±1,5 ^b
Takip süresi	20,59±6,76 ^c 8,68±3,79 ^d
SRK (p=0,024)	533,86±164,06 ^e 412,04±143,86 ^f
Seröz PED (p=0,12)	460±281,51 ^g 282,42±175,76 ^h
Fibrovasküler PED (p=0,71)	251,25±43,85 ^g 225,75±73,09 ^h
EDGK (p=0,51)	0,18±0,17 ^e 0,18±0,14 ^f

a: Intravitreal bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyon sayısı, b: Aflibercept enjeksiyonu sayısı, c: Aflibercepte geçilmeden önceki takip süresi, d: Aflibercepte geçildikten sonraki takip süresi, e: Aflibercept enjeksiyonu öncesi, f: Aflibercept enjeksiyonu sonrası, g: Aflibercept öncesi yükseklikler, h: Aflibercept sonrası yükseklikler, PED: Pigment epitel dekolmanı, SRK: Santral retina kalınlığı, EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği



Resim 1. (a) Aflibercept tedavisinden önceki santral retina kalınlığı 650 μm , intraretinal sıvı ve kistler mevcut, (b) 15. ayda 8 aflibercept enjeksiyonundan sonra santral retina kalınlığı 347 μm , intraretinal kistler kaybolmuş, sıvı azalmış. Bu hastamızın en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değeri 0,12'den 0,3'e çıkmıştır

Molekül yapısı sayesinde aflibercept afinitesinin bevacizumaba göre 94, ranibizumaba göre 119 kat daha yüksek olması sağlanmıştır. Aflibercept aynı zamanda VEGF-B ve PDGF gibi neovaskülarizasyonu uyarıcı diğer ajanları da inhibe etmektedir.^{10,11,12,13} Afliberceptin göz içi etkinlik süresi de 48-80 gündür.¹⁴

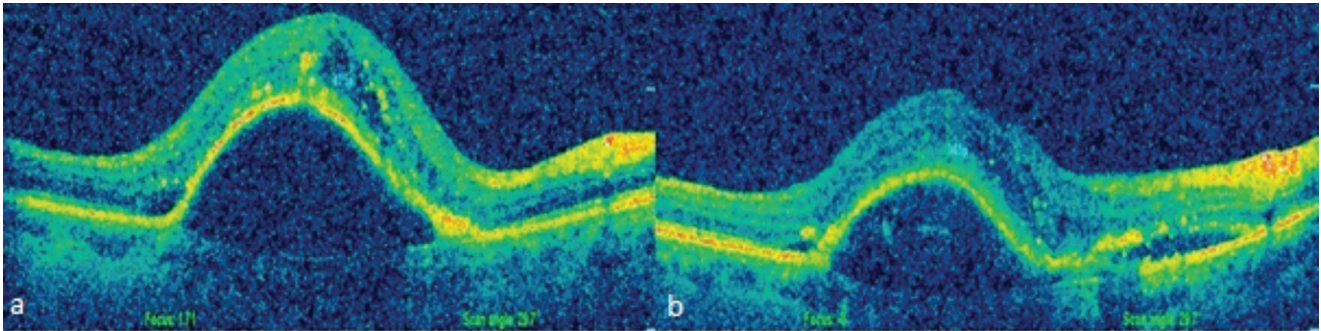
Tedaviye dirençli yaş tip YBMD hastalarıyla ilgili fonksiyonel başarıdan çok özellikle anatomik başarının ortaya konduğu çalışmalar mevcuttur.^{15,16,17,18} Bu çalışmalardan birinde Yonekawa ve ark.¹⁶ ranibizumab tedavisine dirençli olup aflibercept tedavisine geçilen 96 hastanın 102 gözünü EDGK ve SRK açısından değerlendirip çalışma sonunda stabil EDGK ve anlamlı olarak azalmış SRK sonucunu elde etmişlerdir. Hastaların %91'inde SRK anlamlı olarak azalırken, %9'unda değişiklik olmamış ve hiçbir hastada artış izlenmemiştir. Bu çalışmaların aksine aflibercept tedavisiyle görme keskinliğinde artış olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Heussen ve ark.¹⁷ dirençli yaş tip YBMD olup aflibercepte geçilen 65 hastanın 71 gözünü incelemişler ve gözlerin %33'ünde EDGK artışı saptamışlardır.

Çalışmamız EDGK'de anlamlı artış veya azalma olmadığını, SRK'de ise anlamlı azalma olduğunu gösterdi. OKT bulgularına göre aflibercept enjeksiyonundan sonra 22 gözün 6'sında intraretinal veya subretinal sıvı tamamen kaybolurken (Resim 1a, 1b), 9 hastada azalmış, 2 hastada hemen hemen aynı seviyede kalmış (Resim 2a, 2b) ve 5 hastada artmış olarak

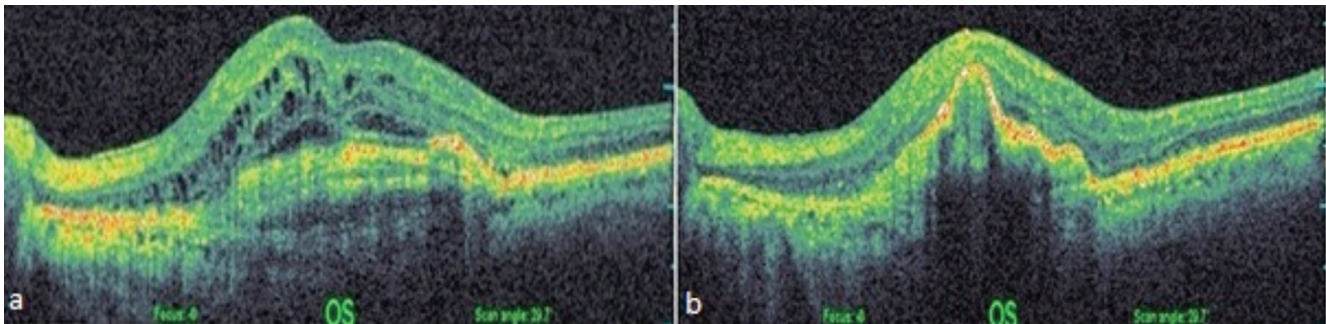
tespit edilmiştir. Persistan intraretinal ve/veya subretinal sıvı nedeniyle meydana gelen uzun süreli retinal hasarın anlamlı EDGK artışı önlediğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda aflibercepte geçmeden önce hastalarımızda ortalama 10,5 intravitreal enjeksiyona rağmen persistan intraretinal ve/veya subfoveal sıvı mevcudiyeti vardı. Aflibercept tedavisiyle anlamlı görme artışı sağlanamaması, tedavi değişiminden önceki kronik sıvı birikimi nedeniyle oluşan ileri düzeydeki fotoreseptör hasarına bağlanabileceği gibi aflibercept için yükleme dozlarının yapılmamasıyla da ilişkilendirilebilir.

Birçok çalışmada PED tipi ve anti-VEGF tedaviye cevap araştırılmıştır. Hoerster ve ark.¹⁸ göre fibrovasküler PED ranibizumab tedavisine dirençli iken seröz PED iyi yanıt vermektedir. Inoue ve ark.¹⁹ seröz ve mikst tip PED'lerin %100'ünde yükseklik azalması saptarken, bu durum fibrovasküler PED'de %67 oranında kalmıştır. Bizim çalışmamızda seröz ve fibrovasküler PED yükseklik azalması sağlandı; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Resim 2a, 2b, 3a, 3b).

Aflibercept enjeksiyonu için literatürde farklı uygulama protokolleri bildirilmiştir. Horizon AMD, Secure ve Seven-up çalışmaları aylık rejimlerin görme keskinliği ve anatomik açıdan daha iyi sonuçlar vereceğini söylemişlerdir.²⁰ García-Layana ve ark.²¹ aylık ranibizumab ile iki ayda bir yapılan aflibercept sonuçlarını karşılaştırmışlar ve benzer sonuçlar bulmuşlardır. Batioglu ve ark.²² 3 yükleme dozundan sonra muayene ve OKT bulgularına göre gerektiğinde aflibercept enjeksiyonu yaptıkları



Resim 2. (a) Tedavi değişikliğinden önce santral retina kalınlığı 425 µm, seröz pigment epitel dekolmanı yüksekliği 975 µm, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,4, (b) 8. ayda 5 enjeksiyon sonrası santral retina kalınlığı 345 µm, pigment epitel dekolmanı yüksekliği 519 µm, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,3



Resim 3. (a) Tedavi değişikliğinden önceki santral retina kalınlığı 695 µm, intraretinal kistler ve sıvı mevcut. Fibrovasküler pigment epitel dekolmanı mevcut, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,2, (b) 8. ayda 3 enjeksiyon sonrası santral retina kalınlığı 300 µm; kistler ve sıvı hemen hemen kaybolurken pigment epitel dekolmanı yüksekliği artan hastada en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,2

hastalarında EDGK açısından anlamlı artış sağlanmadığını; ancak SRK açısından anlamlı azalma sağlandığını belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda ilk aflibercept enjeksiyonundan itibaren EDGK ve OKT bulgularına göre gerektiğinde enjeksiyonlarımızı yaptık ve sadece anlamlı anatomik başarı sağladık.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırma yönteminin retrospektif olması, olgu sayısının az olması ve aflibercept tedavisinde üçlü yükleme dozunun uygulanmayıp pro re nata protokolüne göre tedavi yapılması çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleridir.

Sonuç

Tedaviye dirençli yaş tip YBMD hastalarında aflibercept tedavisine geçiş istatistiksel olarak anlamlı SRK azalması sağlarken, EDGK artışı ve PED yüksekliği azalması açısından istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler elde edilememiştir. Daha fazla hasta sayısı, daha uzun takip süresi olan ve yaş tip YBMD tanısı koyulduktan sonra ilk tedavi olarak aflibercept tercih edilen çalışmalarla afliberceptin yaş tip YBMD tedavisindeki yerinin daha iyi anlaşılabilceğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alınmıştır. Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Tuncay Topal, Sercan Koray Sağdıç, Cihan Büyükaşar, Abdullah Kaya, Ali Ayata, Murat Sönmez, Melih Hamdi Ünal, Konsept: Tuncay Topal, Taner Kar, Yıldırım Yıldırım, Dizayn: Tuncay Topal, Taner Kar, Veri Toplama veya İşleme: Tuncay Topal, Sercan Koray Sağdıç, Cihan Büyükaşar, Abdullah Kaya, Analiz veya Yorumlama: Taner Kar, Yıldırım Yıldırım, Ali Ayata, Murat Sönmez, Melih Hamdi Ünal, Literatür Arama: Tuncay Topal, Taner Kar, Yazan: Tuncay Topal.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Johnston SS, Wilson K, Huang A, Smith D, Varker H, Turpcu A. Retrospective analysis of first-line anti-vascular endothelial growth factor treatment patterns in wet age-related macular degeneration. *Adv Ther*. 2013;30:1111-1127.
- Fassnacht-Riederle H, Becker M, Graf N, Michels S. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:1705-1709.
- Avery RL, Castellari AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, Couvillion S, Nasir MA, Rabena MD, Le K, Maia M, Visich JE. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1636-1641.
- Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol*. 2012;96:1-2.
- Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, Lam L, Chong LP, Elliott D, Walsh AC, Hwang J, Sadda SR. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:14-20.
- Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29:723-731.
- Grossniklaus HE, Ling JX, Wallace TM, Dithmar S, Lawson DH, Cohen C, Elner VM, Elner SG, Sternberg P. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis*. 2002;8:119-126.
- Espinosa-Heidmann DG, Suner JJ, Hernandez EP, Monroy D, Csaky KG, Cousins SW. Macrophage depletion diminishes lesion size and severity in experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3586-3592.
- Sakurai E, Anand A, Ambati BK, van Rooijen N, Ambati J. Macrophage depletion inhibits experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3578-3585.
- Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, Hubbard GB. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:23-28.e2.
- Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:667-668.
- Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM, Wang F, Yehoshua Z, Bueno-Lopez E, Lopez PE. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina*. 2012;32:434-457.
- Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15:171-185.
- Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol*. 2012;154:222-226.
- Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, Mahajan VB. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:15-22.e1.
- Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Elliott D, Vavvas DG, Miller JW, Kim IK. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:29-35.e2.
- Heussen FM, Shao Q, Ouyang Y, Jousen AM, Müller B. Clinical outcomes after switching treatment from intravitreal ranibizumab to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:909-915.
- Hoerster R, Muether PS, Sitnikska V, Kirchhof B, Fauser S. Fibrovascular pigment epithelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34:1767-1773.
- Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Variable response of vascularized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on lesion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2013;33:990-997.
- Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120:2292-2299.
- García-Layana A, Figueroa MS, Araiz J, Ruiz-Moreno JM, Gómez-Ulla F, Arias-Barquet L, Reiter N. Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration: Focus on Aflibercept. 2015;32:797-807.
- Batioglu F, Demirel S, Özmert E, Abdullayev A, Bilici S. Short-term outcomes of switching anti-VEGF agents in eyes with treatment-resistant wet AMD. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:40.