



Diyabetik Maküla Ödemli Tedavi Naif Gözlerde Ranibizumab veya Aflibercept Monoterapileri: Gerçek Yaşam Deneyiminde Birebir Karşılaştırma

Ranibizumab or Aflibercept Monotherapies in Treatment-Naive Eyes with Diabetic Macular Edema: A Head-to-Head Comparison in Real-Life Experience

● Mahmut Kaya, ● Taylan Öztürk, ● Nilüfer Koçak, ● Betül Akbulut Yağcı, ● Ferdane Ataş,
● Süleyman Kaynak

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) olan tedavi naif gözlerde pro re nata (PRN) protokolüne göre uygulanan ranibizumab ve aflibercept monoterapilerinin fonksiyonel ve anatomik sonuçlarını gerçek yaşam verileri ortamında karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmada, hastanemize başvuran DMÖ'lü tedavi naif olguların tıbbi çizelgeleri gözden geçirildi. DMÖ'lü toplam 512 tedavi naif göze ranibizumab (Grup 1; 308 göz) veya aflibercept (Grup 2; 204 göz) monoterapisi uygulandı ve 462 hasta kaydedildi. On iki ay boyunca görsel kazanımları birincil sonuç olarak değerlendirildi.

Bulgular: Birinci yılın sonunda ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı Grup 1 ve 2'de sırasıyla $4,34 \pm 1,83$ ve $4,39 \pm 2,12$ idi ($p=0,260$). On iki ayda ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) iyileşmesi Grup 1 ve 2'de sırasıyla $+5,7$ ve $+6,5$ ETDRS harfleriydi ($p=0,321$); bununla birlikte, EİDGK skoru 69 ETDRS harfinin altında olan gözlerde (çalışma popülasyonunun %54'ü) Grup 2'de görme kazanımı daha belirgindi ($+12,1$ 'e karşı $+15,2$ ETDRS harfleri; $p<0,001$). Ranibizumab veya aflibercept monoterapisi alan gözlerde merkezi fovea kalınlığında istatistiksel anlamlı düşüş gözlemlendi ($p<0,001$). İki tedavi grubu arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Sonuç: PRN protokolüne göre uygulanan ranibizumab ve aflibercept monoterapileri arasında, aflibercept kolunda biraz daha iyi fonksiyonel ve anatomik prognoz eğilimi olmasına rağmen, 12 aylık takipte görsel sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Aflibercept, diyabetik maküla ödemi, pro re nata protokolü, ranibizumab

Abstract

Objectives: To compare the functional and anatomical outcomes of ranibizumab and aflibercept monotherapies given according to a pro re nata (PRN) protocol in treatment-naive eyes with diabetic macular edema (DME) in a real-life clinical setting.

Materials and Methods: The medical charts of treatment-naive patients with center-involved DME retrieved from our institutional database were reviewed in this retrospective cohort study. A total of 512 treatment-naive eyes with DME underwent either ranibizumab (Group I; 308 eyes) or aflibercept (Group II; 204 eyes) monotherapy and 462 patients were included. The primary outcome was visual gain over 12 months.

Results: The mean number of intravitreal injections within the first year was 4.34 ± 1.83 and 4.39 ± 2.12 in Group I and II, respectively ($p=0.260$). The mean best corrected visual acuity (BCVA) improvement at 12 months was $+5.7$ and $+6.5$ ETDRS letters in Group I and II, respectively ($p=0.321$). However, among eyes with a BCVA score less than 69 ETDRS letters (54% of the study population),

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mahmut Kaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: mahmutkaya78@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-6255-3020

Geliş Tarihi/Received: 24.10.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2022

Cite this article as: Kaya M, Öztürk T, Koçak N, Akbulut Yağcı B, Ataş F, Kaynak S. Ranibizumab or Aflibercept Monotherapies in Treatment-Naive Eyes with Diabetic Macular Edema: A Head-to-Head Comparison in Real-Life Experience. Turk J Ophthalmol 2023;53:30-36

visual gain was more prominent in Group II (+15.2 vs. +12.1 ETDRS letters; $p<0.001$). Statistically significant decreases in central foveal thickness were observed with both ranibizumab and aflibercept monotherapy ($p<0.001$), with no significant difference between the groups. ($p=0.148$).

Conclusions: No statistically significant difference was found in visual outcomes at 12-month follow-up between ranibizumab and aflibercept monotherapies using a PRN protocol, although there was a tendency toward slightly better functional and anatomic prognosis in the aflibercept arm.

Keywords: Aflibercept, diabetic macular edema, pro re nata protocol, ranibizumab

Giriş

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diabetes mellitusun (DM) en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir ve çalışma çağındaki popülasyonda görme bozukluğunun önde gelen nedenidir.¹ Dünya genelinde yaklaşık 21 milyon insan DMÖ'den muzdariptir ve bu sayının 2030 yılına kadar 100 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir.² Tüm diyabet hastalarının yaklaşık %7'sinde DMÖ gelişir. Görülme sıklığı tam olarak tip 1 DM hastalarında %8,9 ve tip 2 DM hastalarında %4,7'dir.^{1,3} Daha önce 2005 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre Türkiye'de DMÖ prevalansı tüm diyabetiklerde %3,4, tip 1 DM'de %9,7 ve tip 2 DM'de %2,4 olarak bulunmuştur.⁴ Acan ve ark.⁵ 2012 yılında retinopati tanısı olan ve olmayan diyabet hastalarının optik koherens tomografi (OKT) görüntülerine göre DMÖ prevalansının %15,3 olduğunu bildirmişlerdir. DMÖ, enflamasyonun eşlik ettiği kapiller endotel disfonksiyonu, hücrel hipoksi ve buna bağlı oksidatif stres, kapiller iskemiye sekonder enflamatuvar sitokinlerin salgılanması ve kan-retina bariyeri yıkımını içeren multifaktöriyel bir patogeneze sahiptir. Ancak diyabetik makülopatinin en önemli nedeni vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) aşırı ekspresyonudur.^{6,7}

DMÖ tedavisi yıllar içinde gelişim göstermiştir. Geçtiğimiz yüzyılın sonlarında lazer fotokoagülasyon tedavisi DMÖ ve proliferatif diyabetik retinopatinin (PDR) standart tedavisiydi ancak bu tedavi ile görmede uzun dönem iyileşme sağlamamıştır.^{8,9} DMÖ olgularının artması nedeniyle başlayan yeni tedavi arayışları sonucunda, hastalık patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan VEGF'yi bloke eden ajanlar geliştirilmiştir. Maküla ödeminde intravitreal anti-VEGF ajanların etkin ve güvenli olduğunu kanıtlayan randomize klinik çalışmaların ışığında, bu ajanların DMÖ tedavisinde lazer tedavisinden daha üstün oldukları kabul edilmektedir.^{10,11,12,13,14,15} Günümüzde DMÖ için ilk basamak tedavi, bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept gibi anti-VEGF ilaçların intravitreal enjeksiyonudur.^{13,14,15} Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı'nda ("Diabetic Retinopathy Clinical Research Network", DRCR.net) elde edilen yirmi dört aylık sonuçlar, tüm anti-VEGF ajanlarının görme keskinliğini artırmada ve merkezi fovea kalınlığını ajanların (MFK) azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. DMÖ tedavisinde anatomik ve fonksiyonel sonuçların daha iyi olması için ilk yıl içinde yaklaşık 7-12 enjeksiyon, ikinci yıl 3-6 enjeksiyon yapılması önerilmiştir.^{11,16,17} Ancak, randomize klinik çalışmalar dışında kalan gerçek yaşam verileri, hasta komorbiditeleri nedeniyle daha az sayıda yıllık intravitreal enjeksiyon yapıldığını göstermiştir ve bu durum tedavinin yetersiz kalmasına neden olabilir.^{18,19} Bu çalışmanın amacı, Türkiye'nin batısında bulunan üçüncü basamak sevk merkezimizde DMÖ için ranibizumab veya aflibercept ile

intravitreal monoterapi alan tedavi naif gözlerde 12 aylık takip sonunda elde edilen anatomik ve fonksiyonel gerçek yaşam deneyimi sonuçlarını sunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif, tek merkezli, gözlemsel çalışmaya Ocak 2015 ile Aralık 2019 arasında ranibizumab veya aflibercept monoterapisi alan ve en az 12 ay takip edilen 512 tedavi naif DMÖ hastasının kriterleri karşılayan 565 gözü dahil edildi. Tüm hastalardan intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılmadan önce ilacın yan etkileri ve enjeksiyon prosedürü hakkında yazılı onam alındı. Bu çalışmanın protokolü kurumsal etik kurul tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkeleri ve yerel düzenlemelere bağlı kalındı.

Çalışmaya 18 yaşından büyük, tip 1 veya tip 2 DM tanısı olan hastalar dahil edildi. Daha önce DMÖ nedeniyle intravitreal steroid veya anti-VEGF enjeksiyonu veya grid/fokal lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilen hastalar, maküla iskemisi ve refraksiyon kusuru dışında oftalmolojik hastalığı olanlar, fakoemülsifikasyon dışında herhangi bir intraoküler cerrahi öyküsü olan hastalar ve son 12 ay içinde katarakt cerrahisi geçiren hastalar dahil edilmedi. Yılda 3 veya daha fazla kontrolüne gelmeyen 50 hasta daha çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 462 hastanın 512 gözü ile çalışma tamamlandı. Çalışma popülasyonu aldıkları intravitreal anti-VEGF monoterapiye göre iki gruba ayrıldı. PDR'li hastalarda ihtiyaç duyulduğunda, Volk TransEquator kontakt lens kullanılarak saçılma paterninde panretinal fotokoagülasyon (PRP) 2 haftalık aralıklarla dört seans olacak şekilde kurtarma lazer tedavisi yapıldı. Beş yüz on iki gözün bir yıllık anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirildi.

Her hasta için DM süresi, glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri ve diğer komorbiditeleri içeren demografik verileri kaydedildi. ETDRS ("Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study") eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EIDGK), biyomikroskopik muayene, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü, 90D temassız lens veya indirekt binoküler oftalmoskop ile dilate funduskopi ve ilk muayenede ve 4 haftalık aralıklarla planlanan izlemlerde yapılan spektral-domain (SD) OKT taramaları (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ve gerektiğinde başlangıç ve izlemlerde yapılan floresein anjiyografideki (FA) bulgulardan oluşan tüm oftalmolojik muayene ve tetkik sonuçları ayrıntılı olarak kaydedildi. DMÖ tanısı klinik muayeneye göre kondu ve FA ve SD-OKT taramaları ile başlangıçta tanı doğrulandı. Tüm çalışma gözlerine üç yükleme dozundan sonra pro re nata (PRN) protokolüne göre intravitreal anti-VEGF monoterapi yapıldı. Persistan maküla ödemi olan veya ardışık iki izlem

arasında 5 ETDRS harfi veya daha fazla EİDGK kaybı olan ve ayrıca MFK'si 300 µm'den fazla veya MFK'de %10'dan fazla artış olan gözlerle ek enjeksiyonlar yapıldı. Tüm intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları %0,5 proparakain hidroklorür (Alcon Laboratories, Inc., Ft. Worth, TX, ABD). ile topikal anestezi altında ameliyathanede yapıldı. Enjeksiyondan önce %5'lik povidon iyodinin alt fornikse damlatılarak en az beş dakika beklendi. Perioküler deri ve göz kapakları %10'luk povidon iyot çözeltisi ile silindikten sonra steril göz spekulumu yerleştirildi. 0,5 mg/0,05 mL ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basel, İsviçre) veya 2 mg/0,05 mL aflibercept (Eylea®, Bayer, Leverkusen, Almanya) 30G iğne ile limbustan 3,5 ila 4,0 mm mesafede üst temporal kadrana enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra steril pamuklu çubuk ile giriş yerine bası uygulanarak iğne çekilirken ilaç reflüsü ve vitreus prolapsı önlenmeye çalışıldı. Enjeksiyondan sonra oküler yüzeye %5 povidon iyot uygulandı ve hastaya 4 gün boyunca günde 4 kez kullanılmak üzere topikal %0,3 ofloksasin (Exocine; Allergan Laboratories, İstanbul, Türkiye) damla reçete edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar veri tabanında depolandı ve SPSS 22,0 istatistik yazılımı (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz edildi. Hastaların tanımlayıcı verileri ortalama, standart sapma veya yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov analizi ile kontrol edildikten sonra ranibizumab ve aflibercept ile tedavi edilen gözlerin temel özelliklerini karşılaştırmak için Wilcoxon sıralı toplam testi, Student t-testi, ki-kare testi ve Fisher kesin olasılık testi kullanıldı. Yaş ve cinsiyet uyumlu şekilde gruplar arasındaki farklılıkları test etmek için sabit değişkenler olarak tanı ve cinsiyet ile eş değişken olarak yaş alınarak kovaryans analizi yapıldı. Başlangıça göre EİDGK ve MFK'deki ortalama değişim, eşleştirilmiş t-testi kullanılarak %95 güven aralığı (GA) ve nominal p değerleri ile hesaplandı. İstatistiksel açıdan olasılık değerinin <0,05 olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Başlangıç Bulguları

Yaş ortalaması 63,7±9,8 yıl olan toplam 462 tedavi naif hastanın (aralık, 21-79 yıl), 209'u (%45,2) kadın ve 253'ü (%54,8) erkekti. Ortalama DM süresi 14,1±7,8 yıl (aralık, 1-40 yıl) ve ortalama HbA1c konsantrasyonu %7,5±1,3 (aralık, %8,6-6,2) idi. İntravitreal ranibizumab monoterapisi alan 280 hastanın 308 gözü (%60,2) Grup 1'i ve intravitreal aflibercept monoterapisi alan 182 hastanın 204 gözü (%39,8) Grup 2'yi oluşturdu. Planlanan tüm izlemlere tam katılım olarak tanımlanan hasta uyumu, 12. aya kadar her iki çalışma kolunda da %90'ın üzerindeydi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0,815 ve p=0,642). İntravitreal ranibizumab ve aflibercept monoterapileri ile tedavi edilen gözler arasında ortalama DM süresi veya ortalama HbA1c düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0,215 ve p=0,312). Benzer şekilde, DM başlangıcından DMÖ tanısına kadar geçen ortalama süre

tedavi grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (p=0,463). Başlangıçta ortalama EİDGK ve MFK skorları tüm çalışma popülasyonunda sırasıyla 55,7±10,8 ETDRS harfi (aralık, 38-75) ve 426,9±160,5 µm (aralık, 301-823 µm) idi. Tedavi gruplarına dahil edilen gözler arasında başlangıç EİDGK ve MFK skorları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,647 ve p=0,586). Demografik veriler ve başlangıç oftalmolojik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

On İkinci Ayda Görme Sonuçları

Her iki tedavi kolunda da görme keskinliği, ilk intravitreal enjeksiyondan 1 ay sonra planlanan ilk vizitte iyileşme göstermeye başladı. EİDGK açısından başlangıç skorları ile karşılaştırıldığında hem ranibizumab monoterapi grubu (+3,1 ETDRS harfi; %95 GA: 1,2-5,8) hem de aflibercept monoterapi grubunda (+3,7 ETDRS harfi; %95 GA: 1,4-6,5) istatistiksel anlamlı artış olduğu görüldü (sırasıyla p=0,020 ve p=0,010). Her iki tedavi kolunda da son izleme kadar ortalama EİDGK istikrarlı bir şekilde artmaya devam etti (tüm zaman noktalarında p<0,05). On ikinci ayda EİDGK'de ortalama iyileşme aflibercept monoterapisi ile daha yüksek olmasına rağmen (+6,5 ETDRS harfi; %95 GA: 4,1-7,6) ranibizumab monoterapisi ile (+5,7 ETDRS harfi; %95 GA: 3,4-6,8) aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,321). Şekil 1'de her iki tedavi grubunda ilk bir yılda yapılan aylık tüm izlemlerde

Tablo 1. Her tedavi kolundaki hastaların temel özellikleri

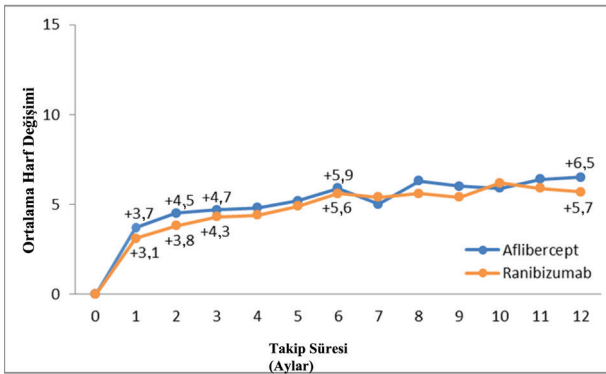
	Grup 1 ranibizumab kolu	Grup 2 aflibersept kolu	Toplam
Hasta sayısı	280	182	462
Göz sayısı	308	204	512
Yaş (yıl), ortalama (SS)	64,7 (10,4)	63,1 (10,6)	63,8 (10,5)
Kadın, n (%)	124 (46)	85 (44)	209 (45)
Diyabet süresi (yıl), ortalama (SS)	14,2 (8,1)	13,9 (7,4)	14,1 (7,8)
HbA1c (%), ortalama (SS)	7,6 (1,3)	7,4 (1,2)	7,5 (1,3)
Diyabet tipi, n (%)			
Tip 1	32 (12)	19 (10)	45 (10)
Tip 2	236 (88)	175 (90)	411 (90)
Diyabetik retinopati evresi, n (%)			
Proliferatif olmayan	276 (90)	182 (89)	458 (90)
Proliferatif	32 (10)	22 (11)	54 (10)
Kurtarıcı PRP lazer gereksinimi, n (%)	32 (10)	22 (11)	54 (10)
Başlangıç EİDGK (harf), ortalama (SS)	54,6 (11,6)	56,8 (9,9)	55,7 (10,8)
Başlangıç EİDGK (harf) ≤69, n (%)	162 (53)	116 (57)	278 (54)
MFK (µm), ortalama (SS)	431,3 (158,4)	422,6 (162,5)	426,9 (160,5)
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, MFK: Merkezi fovea kalınlığı, PRP: Panretinal lazer fotokoagülasyon, SS: Standart sapma			

elde edilen ortalama ETDRS harf kazanımları gösterilmektedir.

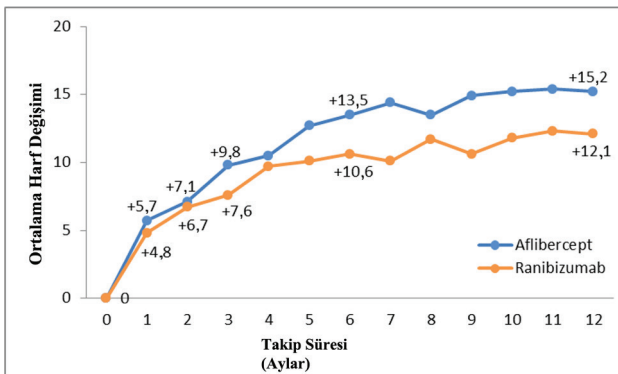
Snellen eşdeğerinde <20/50'ye karşılık gelen 69 ETDRS harfinden daha düşük başlangıç EİDGK'si olan gözleri (çalışma popülasyonunun %54'ü) içeren bir alt grup analizinde başlangıça göre ranibizumab ile kıyaslandığında aflibercept monoterapisi ile elde edilen görme kazanımının 6. ayda (sırasıyla +10,6'ya kıyasla +13,5 ETDRS harfi; $p=0,023$) ve 12. ayda (sırasıyla +12,1'e kıyasla +15,2 ETDRS harfi, $p<0,001$) istatistiksel anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür (Şekil 2).

On İkinci Ayda Anatomi Sonuçlar

Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, tüm izlemlerde her iki çalışma grubunda da MFK'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (tüm zaman noktalarında $p<0,05$). Aflibercept monoterapisinde MFK skorundaki azalma ranibizumab monoterapisine göre daha belirgin olmasına rağmen, iki çalışma kolu arasında MFK'deki ortalama değişim, herhangi bir izlemlerde anlamlı farklılık göstermemiştir (tüm zaman noktalarında $p>0,05$). Her iki tedavi grubunda izlemin ilk yılında ortalama MFK değerlerindeki aylık değişimler Şekil 3'te yer almaktadır.



Şekil 1. Her iki tedavi kolunda başlangıçtan 12. aya kadar ETDRS harf skorundan ortalama görme keskinliği değişimi
ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması



Şekil 2. Başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 69 ETDRS harfinden daha düşük olan gözlerde her iki tedavi kolunda başlangıçtan 12. aya kadar harf skorundan ortalama görme keskinliği değişimi
ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

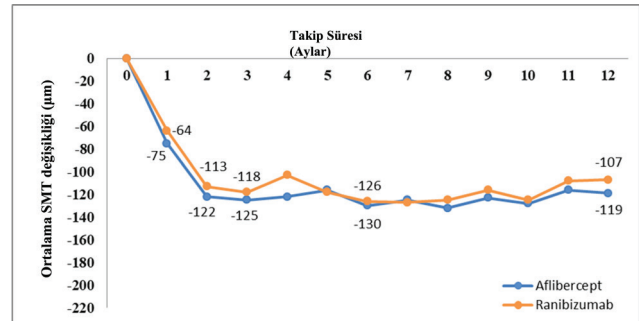
Başlangıç EİDGK'si 69 ETDRS harfinden düşük olan gözlerin alt grup analizinde ranibizumab ve aflibercept monoterapisi yapılan gözlerde ortalama MFK'deki azalma sırasıyla $156,4 \pm 128,5$ μm ve $198,7 \pm 134,3$ μm idi. İki tedavi kolu arasında MFK azalmasındaki farklılıklar 8. ayda ve takip eden aylarda istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 4).

On İki Aylık Takip Süresince Yapılan Tedaviler ve İzlemler

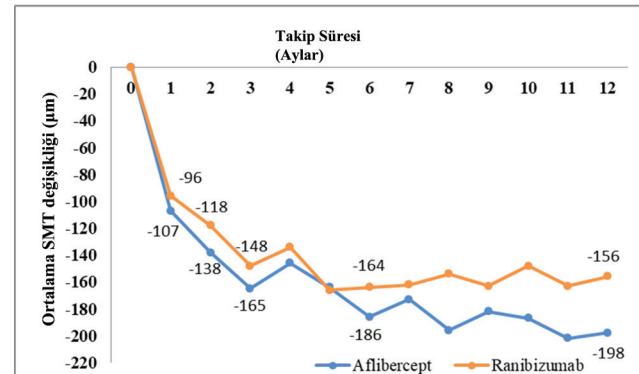
On iki aylık izlemi tamamlayan gözlerde ortalama intravitreal enjeksiyon ve takip sayısı, ranibizumab kolunda $4,34 \pm 1,83$ enjeksiyon (aralık, 3-8) ve $6,8 \pm 2,1$ izlem (aralık, 5-12), aflibercept kolunda ise $4,39 \pm 2,12$ enjeksiyon (aralık, 3-8) ve $6,7 \pm 1,9$ izlem (aralık, 5-11) idi (sırasıyla $p=0,260$ ve $p=0,160$). İzlem sırasında 42 PDR hastasının 44 gözüne dört seansta tamamlanan PRP ile kurtarma lazer tedavisi yapıldı. Tedavi grupları arasında kurtarma lazer tedavisi ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,124$).

On İkinci Ayda Devamsızlık Oranı

Elli hastanın toplam 53 gözü (%9,3) ilk bir yıl içinde ikiden fazla izleme gelmedi. Ranibizumab grubunda devamsızlık oranı (29 göz, %9,4) aflibercept grubuna (24 göz, %11,8) göre daha düşüktü ancak aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı ($p=0,560$). Ranibizumab ve aflibercept gruplarında ilk kez



Şekil 3. Her iki tedavi kolunda 12 ay boyunca izlenen ortalama merkezi fovea kalınlığı değişimi



Şekil 4. Başlangıç düzeltilmiş görme keskinliği 69 ETDRS harfinden düşük olan gözlerde her iki tedavi kolunda 12 ay boyunca izlenen ortalama MFK değişimi
MFK: Merkezi fovea kalınlığı, ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

izleme gelinmeme süresi sırasıyla ortalama 136,2±16,4 gün (65-202 gün) ve 128,5±11,7 (62-196 gün) gündü.

Sistemik ve Oküler Yan Etkiler

On iki aylık izlem sonunda her iki tedavi grubu arasında ciddi yan etki oranı benzerdi ($p=0,460$). Ranibizumab monoterapisi alan gözlerin birinde (%0,36) ve aflibercept monoterapisi alan gözlerin birinde (%0,55) kardiyak ve serebrovasküler olayları içeren tromboembolik problemler gelişti ($p=0,840$). Enfeksiyöz endoftalmi sadece intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan bir gözde gelişti. Aflibercept enjeksiyonu yapılan bir gözde enfeksiyöz olmayan enflamasyon izlendi. Her iki çalışma kolunda da tedaviye bağlı retina dekolmanı veya vitreus kanaması saptanmadı. On iki aylık takipte, intravitreal ranibizumab monoterapisi ile tedavi edilen 308 gözün 22'sinde (%7,1) ve intravitreal aflibercept monoterapisi alan 204 gözün 14'ünde (%6,9) 5 mmHg veya daha fazla GİB artışı görüldü, ancak hiçbir göze filtrasyon cerrahisi yapılması gerekmedi.

Tartışma

Çeşitli randomize kontrollü klinik çalışmalarda DMÖ'lü gözlerde intravitreal anti-VEGF tedavisi sonrası anatomik prognozun iyi olduğu ve fonksiyonel açıdan iyileşme izlendiği bildirilmiştir.^{16,20,21,22} Bununla birlikte, randomize klinik çalışmalar haricindeki gerçek yaşam verileri yılda daha az sayıda intravitreal enjeksiyon yapılarak anatomik ve fonksiyonel açıdan olumlu sonuçlar elde edilebildiğini göstermiştir.^{15,21,23,24,25,26} Tedavi naif DMÖ'lü gözlerin dahil edildiği gerçek yaşam OCEAN çalışmasında, yazarlar izlemin ilk yılında ortalama 4,5 intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile görme keskinliğinde ortalama +4,1 ETDRS harf artış olduğunu bildirmişlerdir.²⁶ Bir başka gerçek yaşam deneyimine göre, ortalama 7,6 intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılan DMÖ'lü gözlerde 12. ayda EİDGK ortalama +7,8 ETDRS harfi iyileşme olduğu görüldü.¹⁵ Bu çalışmada, tedavi naif DMÖ'lü gözlerden oluşan bir kohortta ranibizumab ve aflibercept monoterapilerinin karşılaştırılması sunulmuştur. Üçüncü basamak sevk merkezimizdeki gerçek yaşam deneyimlerimiz, ranibizumab ve aflibercept tedavi gruplarındaki gözlerle 12 aylık izlem süresince benzer sayıda intravitreal enjeksiyon (sırasıyla 4,34'e kıyasla 4,39) yapıldığını ve her iki tedaviyle de DMÖ hastalarında başarılı fonksiyonel ve anatomik sonuçlar elde edildiğini göstermektedir. Ranibizumab ve aflibercept monoterapileri ile 12 aylık takipte elde edilen fonksiyonel sonuçlar benzer olmasına rağmen (sırasıyla +5,7'ye kıyasla +6,5 ETDRS harfi görme kazanımı), başlangıç görme keskinliği daha kötü olan gözlerin alt grup analizi, tedavinin ilk yılının sonunda afliberceptin ranibizumaba göre istatistiksel anlamlı düzeyde üstün olduğunu ortaya koymuştur (sırasıyla +15,2'ye kıyasla +12,1 ETDRS harfi).

Sonuçlarımız, aflibercept ile tedavinin 1 yıllık takipte DMÖ'lü hastalarda ranibizumaba göre görme kazanımı ve anatomik sonuçlar açısından bazı avantajlar sağladığını gösteren bir Cochrane meta-analizi sonuçlarını desteklemektedir.¹⁸ Protokol T kohortuna dayanarak DRCR.net, ilk yılının sonunda DMÖ olan gözlerde ranibizumab koluna kıyasla aflibercept

kolunda görme sonuçlarının biraz daha üstün olduğunu bildirmiştir (sırasıyla +11,2 ve +13,3 ETDRS harfi).¹⁶ Ayrıca, başlangıç görme keskinliği 69 ETDRS harfinden (Snellen eşdeğeri 20/50) daha düşük olan çalışma gözlerinde, aflibercept enjeksiyonları ile tedavi edilen gözlerde, ranibizumab ile tedavi edilenlere göre 12. ayda görme prognozunun istatistiksel anlamlı derecede daha iyi olduğu bildirilmiştir (sırasıyla +18,9'a kıyasla +14,2 ETDRS harfi).¹⁶ Tüm çalışma popülasyonlarının değerlendirilmesine göre DRCR.net Protokol T çalışması ile gerçek yaşam sonuçlarımız görme keskinliği kazanımları açısından yaklaşık 1 ETDRS satırı farklılık göstermiştir. Bununla birlikte, 1 yıllık görme sonuçlarımız, başlangıç EİDGK düzeyi 69 ETDRS harfinden düşük olan gözlerde DRCR.net Protokol T çalışmasındaki sonuçlarla benzerdi.

Gerek büyük randomize kontrollü klinik çalışmalarda ve gerek gerçek yaşam deneyimlerine dayanan çalışmalarda DMÖ'lü gözlerde hem ranibizumab hem de aflibercept monoterapileri ile MFK'de anlamlı azalma görüldüğü bildirilmiştir.^{15,16,18,20,21,23,27} Her iki ilacın intravitreal enjeksiyonun MFK üzerinde benzer etkileri olmasına rağmen, Bhandari ve ark.²³ ve Protokol T çalışmasının ilk yıl sonuçları¹⁶ aflibercept ile ranibizumabtan daha iyi anatomik sonuçlar (ortalama MFK'de azalma) elde edildiğini göstermiştir. Biz de literatürle uyumlu olarak, afliberceptin 8 aylık takipten sonra başlangıç EİDGK düzeyi 69 ETDRS harfinden düşük olan gözlerde MFK'de anlamlı ölçüde daha fazla azalma sağladığını bulduk.

Daha fazla sayıda intravitreal enjeksiyon yapılması, daha sık izlemi gerektirir, maliyeti artırır ve hasta konforunu azaltır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda DMÖ hastalarının yaklaşık %20'sinin birinci yıldan sonra rutin poliklinik randevuları ve intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ile tedaviye uyum göstermediği bildirilmiştir.^{19,23,24,25,26,28} Kötü uyuma katkıda bulunan faktörler hastalığa ve topluma göre farklılık gösterebilir. Planlanan tüm vizitlere tam katılım olarak tanımlanan hasta uyumu, çalışmamızın ranibizumab kolunda %92,2 ve aflibercept kolunda %90,2 idi. Hastaların izlemlerin dördüncü ayından sonra ilk planlanan kontrol izlemlerine gelmediklerini gözlemledik. Olası uyumsuzluk nedenleri arasında komorbiditeler, hasta yaşı, DMÖ veya PDR'li hastalarda sık diyabet izlemi ihtiyacı nedeniyle izlem yükü ve ayrıca ortaya çıkan ekstra tıbbi maliyetler yer almaktadır.^{19,29} Hølekamp ve ark.,³⁰ hastaların sağlık sigortası geri ödemesi ve kişisel finansmanla ilgili sorunlarla karşılaştıklarında planlı izlemlere katılma motivasyonunu kaybedeceğini öne sürmüştür. Bu nedenle, daha önce yayımlanan gerçek yaşam çalışmaları, yaşamın gerçeklerinin, randomize kontrollü klinik çalışmalarda tanımlandığı şekilde sürekli ve yoğun tedavi protokollerine her zaman izin vermediğini göstermiştir. Birçok randomize klinik çalışmanın aksine, doktorlar genellikle sabit doz rejimi yerine esnek bir doz rejimini tercih ettiklerinden, bazı gerçek yaşam klinik çalışmalarında bildirilen yıllık intravitreal enjeksiyon sayıları daha düşük olmuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif olması, randomizasyon yapılamaması, tek merkezli olması ve 12 ay ile

sınırlı bir izlem süresine sahip olmasıdır. Sadece büyük miktarda hasta verisi bulunan ranibizumab ve aflibercept tedavilerini karşılaştırdık. Ayrıca hastaları proliferatif olmayan diyabetik retinopatinin şiddetine ve evresine göre gruplamadık. Randomize klinik çalışmalardan farklı olarak, rutin klinik uygulamada tedavi kararları, klinisyenlerin DMÖ hastaları için kullandıkları farklı tedavi rejimleriyle ilgili klinik deneyimlerine dayanarak verilir. Çalışmamızın güçlü yanı, tedavi naif DMÖ gözlerde ranibizumab ve aflibercept monoterapilerinin karşılaştırılmasını sağlayan tek merkezli büyük bir kohortta gerçek yaşam deneyimlerinin bildirilmiş olmasıdır.

Sonuç

Gerçek yaşam deneyimimiz, DMÖ tedavisinde bir PRN protokolü kullanılarak yapılan ranibizumab ve aflibercept monoterapilerinin etkin ve güvenli olduğunu ortaya koymuştur, ancak randomize kontrollü klinik çalışmalarda önerilenden daha az intravitreal enjeksiyon yapılmıştır. Bu çalışmada ranibizumab ve afliberceptin doğrudan karşılaştırılması, aflibercept monoterapisi ile tedavi edilen DMÖ'de 12. ayda daha iyi fonksiyonel ve anatomik prognoz eğilimi olduğuna işaret etmektedir. Başlangıç görme keskinliği düşük olan gözlerde intravitreal aflibercept tedavisi ranibizumab monoterapisine göre anlamlı üstünlük göstermiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınarak yürütüldü.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarların Katkıları

Cerrahi ve Medikal İşlemler: S.K., N.K., Konsept: M.K., Tasarım: T.Ö., Veri Toplama veya İşleme: B.A.Y., F.A., Analiz veya Yorumlama: S.K., N.K., Literatür Araştırması: T.Ö., B.A.Y., F.A., Yazım: M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için maddi destek alınmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-564.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:4-14.
3. Sivaprasad S, Gupta B, Gulliford MC, Dodhia H, Mohamed M, Nagi D, Evans JR. Ethnic variations in the prevalence of diabetic retinopathy in people with diabetes attending screening in the United Kingdom (DRIVE UK). *PLoS One*. 2012;7:e32182.
4. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Turkey. *Gulhane Med J*. 2005;47:164-174.
5. Acan D, Calan M, Er D, Arkan T, Kocak N, Bayraktar F, Kaynak S. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:91.
6. Bandello F, Cicinelli MV, Parodi MB. Anti-VEGF Molecules for the management of diabetic macular edema. *Curr Pharm Des*. 2015;21:4731-4737.
7. Fogli S, Mogavero S, Egan CG, Del Re M, Danesi R. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacol Res*. 2016;103:149-157.
8. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1173-1179.
9. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology*. 1991;98:1594-1602.
10. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, Peto T, Egan C, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:972-979.
11. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LM, Stone TW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122:375-381.
12. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4:151-169.
13. Fong DS, Luong TQ, Contreras R, Jimenez JJ, Custis PH, Patel V, Campbell JH. Treatment Patterns and 2-year vision outcomes with bevacizumab in diabetic macular edema: an analysis from a Large U.S. Integrated Health Care System. *Retina*. 2018;38:1830-1838.
14. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
15. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:2247-2254.
16. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-1203.
17. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123:1351-1359.
18. V Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucente-forde E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007419.
19. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, Kreutzer T, Schiefelbein J, Rottmann M, Priglinger S, KortUEm KU. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina*. 2018;38:2293-2300.
20. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vittori R, Berliner AJ, Gao B, Zeitz O, Ruckert R, Schmelter T, Sandbrink R, Heier JS,

- da Vinci Study G. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119:1658-1665.
21. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399-2405.
22. Dugel PU, Hillenkamp J, Sivaprasad S, Vögeler J, Mousseau MC, Wenzel A, Margaron P, Hashmonay R, Massin P. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1103-1110.
23. Bhandari S, Nguyen V, Fraser-Bell S, Mehta H, Viola F, Baudin F, Gabrielle PH, Creuzot-Garcher C, Gillies M, Barthelmes D. Ranibizumab or Aflibercept for Diabetic Macular Edema: Comparison of 1-Year Outcomes from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmology*. 2020;127:608-615.
24. Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF. Real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema in the United States. *Ophthalmol Retina*. 2018;2:1179-1187.
25. Shimura M, Kitano S, Muramatsu D, Fukushima H, Takamura Y, Matsumoto M, Kokado M, Kogo J, Sasaki M, Morizane Y, Utsumi T, Koto T, Sonoda S, Hirano T, Ishikawa H, Mitamura Y, Okamoto F, Kinoshita T, Kimura K, Sugimoto M, Yamashiro K, Suzuki Y, Hikichi T, Washio N, Sato T, Ohkoshi K, Tsujinaka H, Kusuhara S, Kondo M, Takagi H, Murata T, Sakamoto T, Japan Clinical Retina Study (J-CREST) group. Real-world management of treatment-naïve diabetic macular oedema: 2-year visual outcome focusing on the starting year of intervention *from STREAT-DMO study*. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:1755-1761.
26. Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu MA, Bertelmann T, Feucht N, Voegeler J, Koch M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S, Spital G; OCEAN study group. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther*. 2018;9:2271-2289.
27. Maggio E, Sartore M, Attanasio M, Maraone G, Guerriero M, Polito A, Pertile G. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Diabetic Macular Edema in a Real-World Clinical Setting. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:209-222.
28. Habib AE, Abdel-Kader AA, Eissa IM, Awadein A. Adherence to Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF) Drugs in Diabetic Macular Edema in an Egyptian Population: A Health Belief Model. *Curr Eye Res*. 2019;44:303-310.
29. Ehlken C, Helms M, Böhlinger D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:13-20.
30. Holekamp NM, Campbell J, Almony A, Ingraham H, Marks S, Chandwani H, Cole AL, Kiss S. Vision Outcomes Following Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Diabetic Macular Edema in Clinical Practice. *Am J Ophthalmol*. 2018;191:83-91.