

# Ranibizumab Tedavisine Dirençli Tip 1 Koroidal Neovasküler Membranlı Olgularda İntravitreal Aflibercept Uygulaması Sonuçlarımız

## Intravitreal Aflibercept Application in Patients with Type 1 Choroidal Neovascular Membrane Resistant to Ranibizumab Treatment Results

Işıl Merve TORUN<sup>1</sup> , Erkan DUMAN<sup>2</sup> , Nursal Melda YENEREL<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Ordu, Türkiye

<sup>3</sup>Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Işıl Merve Torun 0000-0003-1948-4810, Erkan Duman 0000-0003-0739-536X, Nursal Melda Yenerel 0000-0001-9940-8599

**Bu makaleye yapılacak atf:** Torun IM ve ark. Ranibizumab tedavisine dirençli tip 1 koroidal neovasküler membranlı olgularda intravitreal aflibercept uygulaması sonuçlarımız. Med J West Black Sea. 2022;6(2):150-157.

### Sorumlu Yazar

Işıl Merve Torun

### E-posta

isilmerveaktas@hotmail.com

### Geliş Tarihi

11.11.2021

### Revizyon Tarihi

01.08.2022

### Kabul Tarihi

08.08.2022

### ÖZ

**Amaç:** Ranibizumab tedavisine dirençli tip 1 koroidal neovasküler membranlı olgularda intravitreal aflibercept tedavisinin etkinliğini araştırmak.

**Gereç ve Yöntemler:** Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'ne Aralık 2012-Ocak 2016 tarihleri arasında başvurup, neovasküler tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) tanısı alan, optik koherens tomografi (OKT) ve fundus florescein anjiyografi (FFA) ile tip 1 koroidal neovasküler membranı (KNV) olduğu tespit edilen 22 hastanın 24 gözü geriye dönük olarak incelendi. Olguların ilk başvurularındaki ve ranibizumab tedavisi sonrasındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), fundus muayene bulguları ve OKT ile yapılan makula kalınlığı ölçümleri kaydedildi. İntravitreal aflibercept tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için tedavi öncesi ve sonrasındaki EİDGK'leri, ortalama enjeksiyon sayıları ve ortalama makula kalınlıkları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra; niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeylerinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Olgular kliniğe ilk başvurudan itibaren ortalama  $35,32 \pm 13,36$  ay takip edildi. Ranibizumab tedavisi sonrası ortalama makula kalınlığı ölçümlerine göre aflibercept tedavisi sonrası ortalama makula kalınlığı ölçümlerinde  $80,25 \pm 76,32 \mu m$ 'luk düşüş saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p = 0,001$ ;  $p < 0,01$ ) Ranibizumab tedavisi sonrası EİDGK ölçümleri ile aflibercept tedavisi sonrası EİDGK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ( $p > 0,05$ ) Retinal sıvının lokasyonuna göre (subretinal, intraretinal, her ikisi birden ya da kistoid dejenerasyon) ya da pigment epitel dekolmanı (PED) mevcudiyetine göre aflibercept tedavisi başarısında anlamlı bir farklılık görülmüdü ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda ranibizumab tedavisine dirençli neovasküler YBMD'nin intravitreal aflibercept enjeksiyonu ile tedavisinde anatomik iyileşme sağlandı. Retinadaki sıvı lokasyonunun, PED mevcudiyetinin, tedaviye dirençli vakalarda aflibercept etkinliğinde belirleyici faktör olmayabileceği düşünüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Aflibercept, Görme keskinliği, Ranibizumab, Tip 1 koroid neovaskülarizasyonu, Yaşa bağlı makula dejenerasyonu



Bu eser "Creative Commons Atınlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

### ABSTRACT

**Aim:** To research efficacy of intravitreal aflibercept injection treatment in patients who are resistant to ranibizumab treatment and having type 1 choroidal neovascular membranes.

**Material and Methods:** Twenty four eyes of 22 patients having neovascular age related macular degeneration (AMD) diagnosed as type 1 choroidal neovascular membrane were identified by optical coherence tomography (OCT) and fundus fluorescein angiography at Haydarpaşa Numune Research and Training Hospital between Dec'12 and Jan'16 and were analyzed retrospectively. Baseline and post-ranibizumab treatment of best-corrected visual acuity (BCVA), fundus findings and central retinal thickness with OCT of patients were recorded. In order to assess efficacy of intravitreal aflibercept treatment the mean numbers of injections, BCVA and the mean central retinal thickness were statistically compared with baseline and post- treatment figures. NCSS program (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) was used for statistical analysis. Descriptive analyses were presented using means and standard deviations for normally distributed variables. The Mann Whitney U test was used for the comparison of the quantitative data and the comparison of the parameters that did not show normal distribution between the two groups. Kruskal Wallis test was used for comparisons of groups of three or more that did not show normal distribution. Wilcoxon Signed Ranks test was used for in-group comparisons of parameters that did not show normal distribution. Significance was evaluated at  $p < 0.05$  levels.

**Results:** The mean follow-up time was  $35.32 \pm 13.36$  months. The mean central retinal thickness decreased  $80.25 \pm 76.32 \mu m$  as a result of aflibercept treatment compared to ranibizumab treatment and the outcomes were statistically significant ( $p = 0.001$ ;  $p < 0.01$ ). No significant difference was observed in BCVA between aflibercept and ranibizumab treatment ( $p > 0.05$ ). No significant difference was observed with respect to the location of retinal fluid or existence of PED in the efficacy of aflibercept ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Anatomic improvement was confirmed in all patients who were resistant to ranibizumab. Retinal fluid location and existence of PED may not be a decisive factor at efficacy of aflibercept in patients resistant to ranibizumab.

**Keywords:** Aflibercept, Age-related macular degeneration, Best corrected visual acuity, Ranibizumab, Type 1 choroidal neovascularization

### GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş toplumlardaki geri dönüşümsüz görme kaybının en önemli sebebidir (1). 50 yaş üzeri olgularda merkezi görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile makulada pigmenter ve atrofik değişikliklerle giden bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (2). Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun klinik olarak kuru (non-neovasküler) ve yaş (neovasküler) tipi mevcuttur. Kuru tip hastalığın en sık görülen şekli olup olguların yaklaşık %85-90'ını oluşturmaktadır. Hastalığın bu tipi tedavi edilmeyip, yalnızca beslenme takviyesi verilerek takip edilir (3-5). Yaş tip ise %10-15 sıklıkta görülmekte olup, yeni damar oluşumu ile seyreder ve YBMD'ye bağlı görme kayıplarının %80'inden sorumludur (6-8). Günümüzdeki tedavi protokolünde yaş tip YBMD'de membran aktif ise "anti- Vascular Endothelial Growth Factor" (anti-VEGF) enjeksiyonları uygulanmaktadır.

Yaş tip YBMD'nin tedavisinde göz içi uygulaması yapılan 3 farklı anti-VEGF ajan mevcuttur. Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA/Roche, Basel, Switzerland, ilk endikasyon dışı kullanımı 2005'te) tüm VEGF-A alt tiplerini inhibe etme yeteneğine sahip potent bir ajandır. Ancak kolon kanseri tedavisi için üretilmiş olan bu ilacın intravitreal uygulamaya özel bir preparatı bulunmamaktadır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır (8).

Ranibizumab (Lucentis; Genentech, South San Francisco, CA/Roche, Basel, Switzerland, 2006'da tanıtıldı.) tüm VEGF- A alt tipleri üzerinde etkili monoklonal antikorun Fab parçasını içeren, affinitesi artırılmış, intravitreal enjeksiyon için hazırlanmış ve resmi ruhsatlı bir ajandır (9).

Nispeten yeni bir ajan olan aflibercept (Eylea) ise Kasım 2011'de "Food and Drug Administration" (FDA) onayı alarak YBMD tedavisinde kullanıma girmiştir. Aflibercept; VEGF-A'nın tüm izoformlarına, Plasental büyüme faktörü (PIGF) ve VEGF- B' ye ranibizumab ve bevacizumab'a göre daha yüksek affinite ile bağlandığı iddiasıyla ortaya çıkan, uzun etki gösteren bir insan rekombinant füzyon proteindir (10). Birçok çalışmada ranibizumab uygulamasına dirençli YBMD hastalarında anatomik ve morfolojik olarak daha başarılı sonuçlar elde edilmiş olsa da Ranibizumab uygulamasının daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (10-13).

Ranibizumab ve aflibercept kıyasında farklı sonuçların bildirildiği çalışmaları da ele alarak biz kendi çalışmamızda yaş tip YBMD' de ranibizumab tedavisine yanıtız olgularda aflibercept enjeksiyonlarının intra ve subretinal sıvı miktarı, makula kalınlığı ve görme keskinliği üzerindeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

### GEREÇ ve YÖNTEMLER

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'ne başvurmuş; klinik muayene, OKT ve FFA ile neovasküler YBMD tanısı alarak Aralık 2012 ile Eylül 2016 tarihleri arasında takip ve tedavileri düzenlenen 22 olgunun 24 gözü retrospektif olarak incelendi. FFA ve intravitreal enjeksiyonunun olası risk ve yan etkileri hakkında detaylı olarak bilgilendirilen hasta ve hasta yakınlarının mevcut onam formları Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'una sunulurarak etik kurul onayı alındı (HNEAH-KAEK 2016/KK/105 karar numarası).

### Olgu Seçimi ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya yalnızca YBMD'ye bağlı tip 1 KNV'si bulunan, 50 yaşın üzerinde, daha önce ranibizumab enjeksiyonu tedavisi görmüş ve ranibizumaba karşı direnç gelişmiş, Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 0,05 ve üzerinde olan hastalar dahil edildi. Diyabetik retinopatisi, optik disk ve diğer retina hastalıkları bulunan, daha önce pars plana vitrektomi (PPV) ya da glokom cerrahisi geçirmiş, üveit tedavisi almış ya da aktif üveiti bulunan hastalar çalışmanın dışında bırakıldı.

Hastaların oküler ve sistemik anamnezi alındı, EİDGK, 90 D non-kontakt lens kullanılarak yapılan ayrıntılı fundus muayene bulguları, OKT bulguları kaydedildi. FFA görüntülemesinde 5 ml %10'luk sodyum floresein intravenöz olarak uygulandı, 15. saniyeden itibaren çekimler yapıldı, 10. dakikaya kadar fotoğraflar kaydedilerek lezyonun yeri ve tipi belirlendi. Mevcut kayıtlara göre klasik KNV'si olan olgular çalışma dışında bırakıldı. İntravitreal enjeksiyon sonrası 1. gün ve 1. aydaki muayene kayıtları incelendi. Gerekliğinde tedavi (PRN) rejimi ile takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Olguların takiplerinde EİDGK'leri, fundus muayene bulguları ve OKT bulguları değerlendirildi.

### Intravitreal Enjeksiyon Yöntemi

Intravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede steril şartlarda uygulandı. Topikal anestezi için %0,5'lik proparakain (Alcaïne, Alcon) uygulandıktan sonra göz ve çevresi %10'luk povidon iyodin ile merkezden periferde doğru silme işlemi iki kere tekrar edilerek steril göz örtüsü örtüldükten sonra blefarosta yardımı ile kapaklar ekarte edilip, göz içerisine ve kirpiklere %5'lik povidon iyodin damlatılıp en az 1 dakika beklendi. Povidon iyodin steril göz içi sıvıyla gözden uzaklaştırıldıktan sonra 30 gauge iğne ile 0,5mg/0,05ml aflibercept fakik gözlerde limbusa 4 mm, psödo-fakik gözlerde ise 3,5 mm uzaklıktan (pars planadan) alt veya üst temporal bölgeye konjonktiva kaydırılarak uygulandı. Enjeksiyon sonrası 1 hafta moksifloksasin (Vigamox, Alcon) kullanıldı.

### İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeylerinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Aralık 2012- Eylül 2016 tarihlerinde Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde tedavi edilen, 22 olgunun 24 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların yaşları 53 ile 86 arasında değişmekte olup, ortalama  $73,41 \pm 8,24$  yıl idi. Hastaların %45,5'i (n=10) erkek, %54,5'i (n=12) kadın idi (Tablo 1). Olguların takip süreleri 5 ile 53 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $35,32 \pm 13,36$  ay olarak bulundu.

Sağ göze intravitreal enjeksiyon uygulama oranı %40,9 (n=9), hem sağ hem de sol göze intravitreal enjeksiyon uygulama oranı %9,1 (n=2) ve sol göze enjeksiyon uygulama oranı %50,0 (n=11) olarak saptandı (Tablo 1).

Olgulara yapılan Ranibizumab enjeksiyon sayısı 1 ile 17 arasında değişmekte olup, ortalama  $7,46 \pm 4,72$ ; Aflibercept enjeksiyon sayısı 1 ile 10 arasında değişmekteydi; ortalama  $2,92 \pm 2,41$  idi (Tablo 1).

Enjeksiyon tedavisi öncesi makula kalınlığı ölçümlerine göre ranibizumab ve aflibercept tedavisi uygulanan olguların makula kalınlığı ölçümlerindeki sırasıyla ortalama

**Tablo 1:** Demografik ve tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.

Özellikler	Sonuç (n=22)
<b>Cinsiyet, n (%)</b>	
Kadın	12 (54,5)
Erkek	10 (45,5)
<b>Yaş,</b>	
Yıl±SS	73,41±8,24
Min-Maks (Medyan)	53-86 (71)
<b>Takip Süresi</b>	
Ay±SS	35,32±13,36
Min-Maks (Medyan)	5-53 (36,5)
<b>İşlem Uygulanan Göz, n (%)</b>	
Sağ	9 (40,9)
Sol	11 (50,0)
Sağ/Sol	2 (9,1)
<b>Enjeksiyon Sayısı</b>	
Sayı±SS,	7,46±4,72
Min.-Maks.	1-17
Ranibizumab enjeksiyon sayısı	2,92±2,41
Aflibercept enjeksiyon sayısı	1-10
<b>PED, n (%)</b>	
Var	5 (22,7)
Yok	17 (77,3)
<b>Sıvı Özelliği, n (%)</b>	
İntraretinal	7 (31,8)
Subretinal	8 (36,4)
İntraretinal+subretinal	6 (27,3)
Kistoid dejenerasyon	1 (4,5)

82,91±42,60 µm ve 163,16±86,69 µm'luk düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,001; p<0,01).

Olguların aflibercept tedavisi sonrası ölçülen ortalama makula kalınlığı, ranibizumab tedavisi sonrası makula kalınlığı ölçümlerine göre ortalama 80,25±76,32µm daha düşük saptandı. Ortalama makula kalınlığındaki bu 80,25±76,32 µm'luk düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,001; p<0,01) (Tablo 2). Aflibercept tedavisi uygulanan gözlerin %95,8'inde (n=23) ortalama makula kalınlığında azalma görüldü.

Olguların enjeksiyon tedavisine başlamadan önceki EİDGK ortalaması ile ranibizumab ve aflibercept tedavisi uygulandıktan sonraki EİDGK ortalaması arasında veya aflibercept ile ranibizumab tedavisi arasındaki EİDGK farkı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p>0,05).

Olguların %22,7'sinde (n=5) PED mevcuttu. Olguların %31,8'inde intaretinal sıvı (n=7), %36,4'ünde subretinal sıvı (n=8), %27,3'ünde hem intraretinal hem subretinal sıvı (n=6) ve %4,5 oranında kistoid dejenerasyon (n=1) saptandı (Tablo1).

PED mevcudiyetine göre, ranibizumab enjeksiyonu sonrası ile aflibercept enjeksiyonu sonrası makula kalınlıkları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 3).

PED'li olgularda; ranibizumab tedavi sonrası ve aflibercept tedavisi sonrası EİDGK ölçümleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. (sırayla p=0,008, p=0,037; p<0,01).

PED mevcudiyetine göre, enjeksiyon tedavisi öncesi ile ranibizumab tedavisi sonrası görme keskinliği arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). PED'li olgularda, ranibizumab tedavisi sonrası EİDGK ölçümleri ile aflibercept tedavisi sonrası EİDGK ölçümleri arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ranibizumab tedavisi lehine yüksek bulunmuştur (p≤0,05) (Şekil 1).

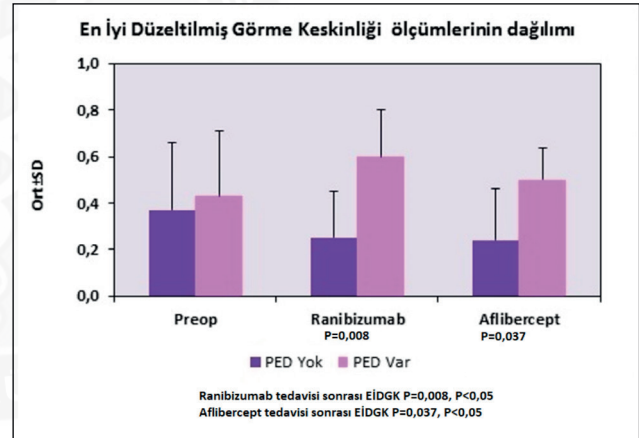
Sıvı özelliklerine göre enjeksiyon tedavisi öncesi, ranibizumab tedavisi sonrası ve aflibercept tedavisi sonrası makula kalınlığı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Şekil 2).

Sıvı özelliklerine göre enjeksiyon tedavisi öncesi, ranibizumab tedavisi sonrası ve aflibercept tedavisi sonrası EİDGK ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu makulayı tutarak santral görme kaybına yol açan progresif, dejeneratif bir retina hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde 55 yaşın üzerindeki yaşlı bireylerde görme kaybının en önemli sebebidir (1,2,14).

Anti-VEGF ajanların intravitreal uygulaması günümüzde neovasküler YBMD tedavisinde altın standarttır. Ancak bu etkili tedavi yönteminde bile hastaların azımsanmayacak bir kısmında tedavi sonrası direnç gösteren intraretinal/ subre-



Şekil 1: PED varlığına göre EİDGK ölçümlerinin dağılımı.

Tablo 2: Ranibizumab ve aflibercept enjeksiyonu sonrası makula kalınlığı ve EİDGK dağılımları.

Parametreler	ETÖ*	Ranibizumab Enjeksiyonu sonrası	Aflibercept Enjeksiyonu sonrası	p
Makula Kalınlığı µm±SS (Alt-Üst Sınır)	480,29±120,24 (313-687)	396,62±102,83 (253-636)	318,92±82,02 (153-578)	0,001**
En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği±SS (Alt-Üst Sınır) (Snellen eşeli)	0,40±0,29 (0,05-1,0)	0,34±0,24 (0,05-0,8)	0,30±0,22 (0,05-0,8)	0,510

\*ETÖ: Enjeksiyon tedavisi öncesi. Makula kalınlığı mikron (µm) cinsindedir.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeline göre ondalık cinsindedir (1,0 tam görme düzeyi). Ortalama- Standart sapma değerleri üst satırda; alt ve üst değerler parantez içinde belirtilmiştir.

\*\*Wilcoxon Signed Rank Test, \*\* Wilcoxon Signed Rank Test, Mann-Whitney U Test

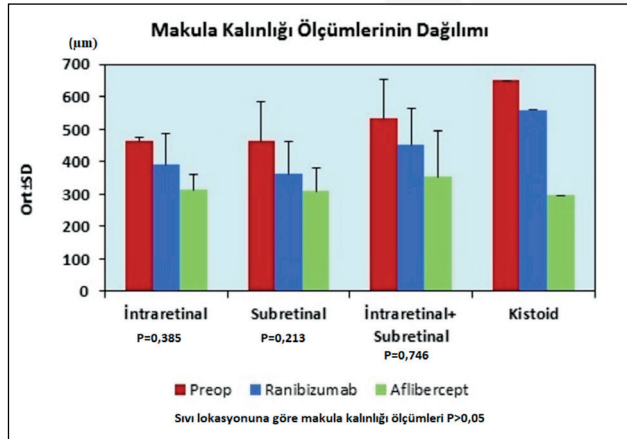
Makula kalınlığı mikron (µm) cinsindedir.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Snellen eşeline göre ondalık cinsindedir.

Ortalama- Standart sapma değerleri üst satırda; alt ve üst değerler parantez içinde alt satırda belirtilmiştir.

**Tablo 3:** PED mevcudiyetine Göre Ranibizumab ve Aflibercept Tedavisi Sonrası Makula Kalınlığı ve EİDGK Ölçümlerinin Dağılımı

Parametreler	PED'i olan hastalar (n=5)	PED'i olmayan hastalar (n=17)	p
ETÖ makula kalınlığı ( $\mu\text{m}$ )	479,40±117,30 (376-673)	494,76±123,66 (313-687)	0,875
Ranibizumab tedavisi sonrası makula kalınlığı ( $\mu\text{m}$ )	379,60±98,22 (298-547)	411,94±113,17 (253-636)	0,611
Aflibercept tedavisi sonrası makula kalınlığı ( $\mu\text{m}$ )	308,80±111,96 (153-460)	325,24±82,88 (224-578)	0,875
ETÖ-Ranibizumab makula kalınlığı farkı ( $\mu\text{m}$ )	99,80±21,80 (78-126)	82,82±46,76 (10-176)	0,367
ETÖ-Aflibercept makula kalınlığı farkı	170,60±56,88 (108-223)	169,53±96,30 (21-356)	0,845
Aflibercept-Ranibizumab Makula kalınlığı farkı	70,80±53,39 (9-145)	86,71±86,41 (-39-311)	0,754
ETÖ EİDGK (Snellen eşeli)	0,43±0,28 (0,05-0,8)	0,37±0,29 (0,05-1)	0,607
Ranibizumab tedavisi sonrası EİDGK (Snellen eşeli)	0,60±0,20 (0,3-0,8)	0,25±0,20 (0,1-0,7)	<b>0,008**</b>
Aflibercept tedavisi sonrası EİDGK (Snellen eşeli)	0,50±0,14 (0,3-0,6)	0,24±0,22 (0,1-0,8)	<b>0,037**</b>
ETÖ-Ranibizumab EİDGK farkı (Snellen eşeli)	0,17±0,34 (-0,2-0,7)	-0,11±0,19 (-0,5-0,2)	0,106
ETÖ- Aflibercept EİDGK farkı (Snellen eşeli)	0,09±0,32 (-0,2-0,6)	-0,05±0,27 (-0,6-0,7)	0,194
Aflibercept-Ranibizumab EİDGK farkı (Snellen eşeli)	-0,05±0,17 (-0,2-0,2)	0,05±0,16 (-0,2-0,5)	<b>0,050**</b>

**Şekil 2:** Sıvı özelliklerine göre makula kalınlığı ölçümlerinin dağılımı.

tinal sıvı mevcudiyeti bulunmaktadır. CATT çalışmasının 2. yıl sonuçlarına göre; aylık ranibizumab tedavisi alan hastaların %51,5'inde, aylık bevacizumab tedavisi uygulanan hastaların ise %67,4'ünde tedaviye dirençli sıvı görülmüştür. Anti-VEGF tedaviye direnç gösteren bu olgularda enjek-

siyon sayısını artırmak, diğer tedavi seçenekleri ile kombine rejimler uygulamak gibi yollara başvurulmuştur (15).

Neovasküler YBMD tedavisinde intravitreal kullanımı 2011 yılında FDA tarafından onaylanan 3. Anti-VEGF aflibercepttir. Rekombine füzyon proteini olan aflibercept; VEGFR-1 ve VEGFR-2 ile bağlanabilmektedir. Sadece VEGF-A165 izoformuna bağlanan pegaptanibin ve tüm VEGF-A izoformlarına bağlanabilen monoklonal antikor fragmanı olan ranibizumabın aksine aflibercept; VEGF-A'nın yanı sıra VEGF-B ve PIGF'e de bağlanabilmektedir (16).

VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmasının klinik sonuçlarına göre; intravitreal aflibercept tedavisi ile intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliği benzerdir. VIEW çalışmalarında ranibizumab tedavisi uygulanan gruba enjeksiyonlar ayda bir yapılırken; aflibercept tedavisi uygulanan gruplardan ilkin aylık enjeksiyon, ikincisine ise ilk 3 ay aylık enjeksiyondan sonra iki ayda bir enjeksiyon yapılmıştır. Çalışmaların sonucunda tüm grupların tedavi etkinliği benzer bulunmuştur. Bu sonuca göre afliberceptin daha uzun süre etkili olması, enjeksiyonlar arası süreyi uzatması ranibizumaba tercih edilebilir bir ajan olmasını sağlamıştır (17,18).

Afliberceptin diğer anti-VEGF'lere başka bir üstünlüğü ise; son yapılan çalışmalarda intravitreal ranibizumab/bevacizumab enjeksiyon tedavisine dirençli vakalarda aflibercept enjeksiyonunun etkin bulunmasıdır (19). İntravitreal tedaviye direncin önemli bir sebebi olan ciddi PED varlığında bile aflibercept tedavisi yüz güldürücü sonuçlara ulaşmıştır (20).

Bizim çalışmamızda OKT ve FFA ile Tip 1 KNV teşhisi almış, ranibizumab tedavisine direnç gelişmiş, aflibercept enjeksiyonu tedavisine geçilmiş hastalar değerlendirildi. Tedaviye başlamadan önceki EİDGK'leri, ranibizumab ve aflibercept uygulaması sonrası EİDGK'leri ile, başlangıç OKT bulguları ve tedavi sonrası OKT ile yapılan makula kalınlığı ölçümleri ile karşılaştırıldı. Sonuçlar daha önce yapılmış referans niteliğindeki çalışmalarla kıyaslandı.

Aflibercept ile ranibizumabın etkinliklerinin kıyaslandığı VIEW çalışmasının 1. yıl sonuçlarında aylık 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan grubun %94,4'ünde 15 harften az kayıp mevcutken; iki ayda bir 2,0 mg aflibercept enjeksiyonu yapılan grupta bu oran %95,1 olarak bildirilmiştir. Görme keskinliğinde 15 harften fazla kazanımı olan olguların oranları ranibizumab grubunda %30,9 iken aflibercept grubunda %30,6'dır (17).

VIEW1 ve VIEW2 çalışmalarının sonuçlarına göre; ranibizumab ve aflibercept etkinlik ve güvenlik açısından birbirine benzer ajanlardır. Afliberceptin iki ayda bir uygulanan enjeksiyonları ile ranibizumabın aylık enjeksiyonları benzer tedavi etkinliğine sahiptir. Dolayısıyla daha az enjeksiyonla tedavi sağlayabilen aflibercept neovasküler YBMD tedavisinde ilk tercih olabilir (16,17).

Hirakata ve ark.nın ranibizumaba dirençli 14 olgu ile yaptıkları çalışmada; hastaların FFA ve indosiyenin yeşili anjiyografi ile tekrar değerlendirildiği bildirilmiş, olguların tümünde PED varlığı doğrulanmış, 7'sinde gizli KNV, 7'sinde ise polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) tespit edilerek intravitreal aflibercept uygulamasına geçilmiştir. Çalışmanın 1 yıllık sonuçlarında 8 hastada PED'in tamamen düzeldiği, 11 hastada ise dirençli intra ve subretinal sıvının tamamen çözüldüğü bildirilmiştir. İntraretinal sıvıdaki direncin VEGF-B ve PIGF kaynaklı olabileceği, fibrovasküler PED ile birliktelik gösteren ve ranibizumaba dirençli gizli KNV'lerde aflibercept uygulamasının daha etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (21).

Nagai ve ark.nın intravitreal enjeksiyon tedavisine cevapsızlığın PED mevcudiyetiyle ilişkisinin incelendiği 133 olgulu çalışmada intravitreal ilaç uygulamasına dirençli hastaların 17'sinde fibrovasküler PED tespit edildiği bildirilmiş, bu grupta aflibercept uygulamasının ranibizumab uygulamasına göre daha başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (22).

Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz 22 hasta ve 24 olgunun 5'inde (%22,7) PED varlığı tespit edildi. Bu olgularda intravitreal aflibercept uygulamasının ranibizumab uygulamasına göre retina anatomisi ve morfolojik yapısı üzerine

daha olumlu sonuçları olduğu görüldü. Aflibercept uygulanan PED olgularında intaretinal ve subretinal sıvı miktarının azaldığı, OKT ile incelenen makula kesitlerinde retina morfolojisinin daha düzgün olduğu görüldü.

Hirakata ve ark. 14 hastalık çalışmasının 1 yıllık sonucunda aflibercept enjeksiyonu ile hem makula kalınlığında anlamlı azalma, hem de EİDGK'da anlamlı bir artış olduğunu bildirmiştir (21). Nagai ve ark. ise 71 hastaya yalnız aflibercept, 62 hastaya ise yalnız ranibizumab uygulaması yapmış ve grupları kıyasladığında aflibercept kolunun makula kalınlığında anlamlı bir fark yaratmakla beraber, tedaviye dirençli gruplarda bu farkın daha fazla olduğu sonucunu bildirmiştir. Fakat EİDGK kıyaslandığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı vurgulanmıştır (22). Yine benzer şekilde Hamid ve ark.nın 2021 yılında yayınladıkları retrospektif, kohort çalışmasında aflibercept tedavisine geçiş yapılan ranibizumab/bevacizumaba dirençli neovasküler YBMD hastalarında anatomik olarak anlamlı iyileşme sağlanırken, görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (23).

Kim ve ark.nın daha önce YBMD için herhangi bir tedavi almamış, ranibizumab enjeksiyonu yapılan 30 hasta ile aflibercept enjeksiyonu yapılan 21 hastayı karşılaştırdıkları 12 aylık çalışmada, olguların EİDGK'leri ile ortalama makula kalınlıkları arasında 12. ayda anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir ( $p=0,702$ ,  $p=1,000$ ). Çalışmanın sonuçlarına göre; her iki ajanın da neovasküler YBMD tedavisinde etkili olduğu, ranibizumab ve aflibercept'in görme keskinliğini artırmada ve ortalama makula kalınlığını azaltmada benzer etki gösterdiği ve toplam enjeksiyon sayısının iki grup arasında anlamlı fark göstermediği sonucuna varılmıştır (24).

Jin ve ark.nın yayınladığı, neovasküler YBMD ve PKV hastalarının olduğu iki grupta ranibizumab tedavisinden aflibercept tedavisine geçiş yapılan olguların 4 yıllık sonuçları retrospektif olarak incelenmiş, aflibercepte geçiş yapılan hastaların görme keskinliklerinde anlamlı bir artış tespit edilmemiştir. Yıllık yapılması gereken enjeksiyon sayıları kıyaslandığında da; bir yıllık ortalama aflibercept enjeksiyonu sayısı ile, ranibizumab enjeksiyonu sayısı arasında da istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır (25).

Bizim çalışmamızda ranibizumab tedavisi sonrası ortalama makula kalınlığına göre aflibercept tedavisi sonrası ortalama  $80,25 \pm 76,32 \mu\text{m}$ 'luk bir düşüş sağlandı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p=0,001$ ,  $p<0,01$ ). Tedavi sonrası EİDGK'leri incelendiğinde ise aflibercept uygulamasının anlamlı bir fark yaratmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

Müftüoğlu ve ark.nın dirençli neovasküler YBMD'de afliberceptin uzun dönem PRN rejim sonuçlarını incelediği çalışmalarında; daha önce ranibizumab ya da bevacizumab enjeksiyon tedavisi görmüş ve bu ajanlara karşı direnç gelişmiş 78 olgu değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda aflibercept tedavisinin başlangıcına göre tedavi sonrasında

tüm olgularda ortalama makula kalınlıklarında anlamlı azalma olduğu (Tüm takiplerde  $p < 0,01$ ), görme keskinliğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadığı bildirilmiştir ( $p > 0,05$ ) (26). Çalışmanın kapsamında her iki ayda bir uygulanan aflibercept enjeksiyonunun aylık tedavinin getirdiği yükleri azaltacağı düşünülse de; pek çok dirençli vakada makulayı kuru tutmak için aylık enjeksiyona dönmek gerekebileceği, PED olan vakalarda aflibercept enjeksiyonu sonrası PED'in boyutlarında küçülme gözlemlendiği, anatomik iyileşme sağlanmasına rağmen görme keskinliğinde anlamlı bir kazanım olmadığı, makulada kronik halde bulunan intraretinal ya da subretinal sıvının kalıcı hasara yol açmış olabileceği sonucuna varılmıştır (26).

Kim ve ark.nın tip 1-2-3 neovaskülarizasyonu olan ve PKV tanılı 4 hasta grubunda yaptıkları retrospektif çalışmada hasta gruplarının bir kısmına ranibizumab bir kısmına aflibercept tedavisi başlanmıştır. Tüm ranibizumab gruplarında aflibercept gruplarına göre tedavide ajan değişikliği yapma ihtiyacı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (27).

Singh ve ark.nın yaptığı çalışmada ise; diğer anti-VEGF tedavilerden sonra aflibercept tedavisine geçilen hastaların %84,6'sında görme keskinliğinde artış izlenmiştir (28).

Bizim çalışmamızda aflibercept enjeksiyonu sonrası görme keskinliği sonuçları değerlendirildiğinde hastaların %37,5'inde ranibizumab tedavisi sonrasına göre görme keskinliğinde anlamlı artış görülmekteyken; %29'sinde görme keskinliğinde bir değişiklik olmadığı ve olguların %33,3'ünde görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gözlemlendi. Olguların hepsinde aflibercept enjeksiyonunun iyi tolere edildiği, herhangi bir oküler ya da sistemik yan etkiye rastlanmadığı görülmüştür.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısının azlığı ve çalışmanın dizaynı itibari ile kontrol grubunun olmaması, aflibercept ve ranibizumab etkinliğini ayrı ayrı ele alıp net bir kıyaslama sonucu ortaya koymakta belirli kısıtlılıkları beraberinde getirmektedir.

Çalışmamızın neticesinde ranibizumab tedavisine dirençli tip 1 koroidal neovasküler membranlı olgularda aflibercept tedavisi sonrası makulada anatomik iyileşmenin sağlandığı görülmüştür.

Aflibercept tedavisi sonrası EİDGK'lerinde anlamlı artış olmamasının sebebinin, dirençli olgularda uzun süredir retinada mevcut olan ödem ve inflamasyon nedeniyle meydana gelen fotoreseptör hasarı olduğu düşünülmüştür. Aflibercept PED mevcudiyetinde de ortalama makula kalınlığını azaltmada etkili bulunmuştur. Aflibercept tedavisine yanıtta makuladaki sıvının lokasyonunun (intraretinal, subretinal, kistoid dejenerasyon) etkili olmadığı düşünülmektedir. Bu sonuçların daha fazla sayıda olgu, daha uzun takip sürelerinin baz alındığı ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

#### Teşekkür

Kendi olgu serisini analiz edip bu çalışmayı ortaya koymamı sağlayan Dr. Nursal Melda Yenerel'e teşekkür ederim.

#### Yazar Katkı Beyanı

Olguların teşhis ve tedavisi, takip süreci, çalışmanın tasarımı: **Nursal Melda Yenerel**, Çalışma verilerinin toplanması, istatistik ve yazım aşaması: **Işıl Merve Torun, Erkan Duman**.

#### Çıkar Çatışması

Yoktur.

#### Finansal Destek

Yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Risk ve yan etkileri hakkında detaylı olarak bilgilendirilen hasta ve hasta yakınlarının mevcut onam formları Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'una sunulmuş etik kurul onayı alındı (HNEAH-KAEK 2016/KK/105 karar numarası).

#### Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Karaçorlu M, Karaçorlu S, Bürümcek. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda fotodinamik tedavi uygulamasının klasik koroid neovaskülarizasyonlu olgular ile klasik+gizli koroid neovaskülarizasyonlu olgulardaki 6 aylık takip sonuçları. T Oft Gaz 2002;32:832-837.
2. Haab O. Erkrankungen der Macula Lutea. Centralbhat Augeneheilkd 1985;9:384-391.
3. Thompson W. Classification of Age-Related Macular Degeneration. In: Alfaro DV III, Liggett PE, Mieler WF, Mercado HQ, et al. Age-Related Macular Degeneration. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2006:44-52.
4. Karaçorlu Arf S. Non-Neovasküler (Kuru Tip) Yaşa bağlı Makula Dejeneresansı. Tıbbi Retina (Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10) İstanbul: Epsilon; 2009:63-72.
5. Age-Related Macular Degeneration. In: Bandella F, ed. Loures: Ondagrafe-Artes Graficas, 2010.
6. Stewart MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: Focus on aflibercept. Clin Ophthalmol 2012;6:1175-86.
7. Ehken C, Jungmann S, Böhringer D, Agostini HT, Junker B, Pielen A. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. Eye (Lond) 2014;28(5):538-545.
8. Moisseiev E, Katz G, Moisseiev J, Loewenstein A, Goldstein M, Lomnicki Y, Abend Y, Treister G, Goldenberg D, Levkovitch-Verbin H. Switching treatment for neovascular age-related macular degeneration from bevacizumab to ranibizumab: Who is likely to benefit from the switch? Retina 2015;35:1323-1330.

9. Küçükerdönmez C, Gelisken F, Yoeruek E, Bartz-Schmidt KU, Leitritz MA. Switching intravitreal anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2015;25:51-56.
10. Pinheiro-Costa J, Costa JM, Beato JN, Freitas-da-Costa P, Brandao E, Falcao MS, Falcao-Reis F, Carneiro AM. Switch to Aflibercept in the treatment of Neovascular AMD: One-year results in clinical practice. *Ophthalmologica* 2015;233:155-161.
11. 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.
12. Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP, Bedi R, Schachat AP, Kaiser PK. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. *Br J Ophthalmol* 2014;98 Suppl 1(Suppl 1):i22-27.
13. Hall LB, Zebardast N, Huang JJ, Adelman RA. Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in previously treated patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:346-352.
14. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):564-572.
15. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: Two-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-1398.
16. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmeggiani F, Gambicorti E, Costagliola C. Aflibercept in wet AMD: Specific role and optimal use. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:711-722.
17. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-2548.
18. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, Agarwal A, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2(2):CD011346.
19. 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.
20. Suzuki M, Nagai N, Izumi-Nagai K, Shinoda H, Koto T, Uchida A, Mochiramu H, Yuki K, Sasaki M, Tsubota K, Ozawa Y. Predictive factors for non-response to intravitreal ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1186-1191.
21. Hiraoka T, Fujinami K, Watanabe K, Sasaki M, Noda T, Akiyama K. One-year outcome of intravitreal aflibercept injection for age-related macular degeneration resistant to ranibizumab: Rapid morphologic recovery and subsequent visual improvement. *Clin Ophthalmol* 2016;10:969-977.
22. Nagai N, Suzuki M, Uchida A, Kurihara T, Kamoshita M, Minami S, Shinoda H, Tsubota K, Ozawa Y. Non-responsiveness to intravitreal aflibercept treatment in neovascular age-related macular degeneration: Implications of serous pigment epithelial detachment. *Sci Rep*. 2016;6:29619.
23. Hamid MA, Abdelfattah NS, Salamzadeh J, Abdelaziz STA, Sabry AM, Mourad KM, Shehab AA, Kuppermann BD. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Int J Retina Vitreous* 2021;7(1):26.
24. Kim JH, Lee DW, Chang YS, Kim JW, Kim CG. Twelve-month outcomes of treatment using ranibizumab or aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: A comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:2101-2109.
25. Jin KW, Kim JH, Park JY, Park SJ, Park KH, Lee JY, Woo SJ. Long-term outcomes of ranibizumab vs. aflibercept for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Scientific Reports* 2021;11:14623.
26. Muftuoglu IK, Arcinue CA, Tsai FF, Alam M, Gaber R, Camacho N, You Q, Freeman WR. Long-term results of pro re nata regimen of aflibercept treatment in persistent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2016;167:1-9.
27. Kim JH, Kim JW, Kim CG, Lee DW. Long-term switching between ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;417:4710-4720.
28. Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP, Bedi R, Schachat AP, Kaiser PK. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. *Br J Ophthalmol*. 2014;98 Suppl 1(Suppl 1):i22-27.