

DERLEME REVIEW

Retinal Ven Dal Tıkanıklığına Bağlı Maküla Ödeminde İntravitreal Aflibercept Enjeksiyonu ve Tedavi Protokolleri

Intravitreal Aflibercept Injection and Treatment Regimens in Macular Edema Due to Branch Retinal Vein Occlusion

Mehmet Orkun SEVİK*/ ORCID No: 0000-0001-7130-4798, Özlem ŞAHİN**/ ORCID No: 0000-0003-2907-2852

*Arşt. Gör. Dr. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

** Prof. Dr. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 31.05.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem ŞAHİN, Fevzi Çakmak Mahallesi, Muhsin Yazıcıoğlu Caddesi, No: 10, Üst Kaynarca, Pendik/İstanbul. Tel./Phone: +90 532 494 13 15 E-posta/E-mail: ozlem.sahin@marmara.edu.tr

ÖZ

Retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT), diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen ikinci retinal vasküler hastalık olan retinal ven tıkanıklıklarının (RVT) en sık görülen formudur. RVDT’de görme kaybının en sık sebebi maküler ödemdir. RVDT’ye bağlı maküler ödemin patogenezinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) olduğunun saptanması üzerine, tedavide mevcut anti-VEGF ajanlarla ve farklı tedavi protokolleri ile çalışmalar yapılmıştır. Bu tedavi protokolleri; “ayda bir / iki ayda bir sabit aralıklı uygulama”, “gereklikçe uygulama” (Pro Re Nata; PRN), “tedavi et ve uzat” (Treat And Extend; T&E) olarak sıralanabilir. Aflibercept, VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörüne bağlanan bir tuzak reseptör olarak çalışır. Bu ajanın VEGF’ye diğer anti-VEGF ajanlardan daha yüksek afiniteyle bağlandığı ve bu nedenle daha uzun süre tedavi etkinliği sağladığını belirten yayınlar mevcuttur. Bu derlemede, afliberceptin, RVDT’ye bağlı maküler ödem tedavisinde farklı tedavi protokollerinde kullanımı ile ilgili çalışmalar özetlenmektedir.

Anahtar kelimeler: Retinal ven dal tıkanıklığı, maküler ödem, intravitreal enjeksiyon, anti-VEGF, aflibercept

ABSTRACT

Branch retinal vein occlusion (BRVO) is the most common form of retinal vein occlusions (RVO), which is the second most common retinal vascular disease after diabetic retinopathy. The most common cause of visual loss in BRVO is macular edema. Since the vascular endothelial growth factor (VEGF) was detected in the pathogenesis of macular edema due to BRVO, studies have been made with available anti-VEGF agents and different treatment regimens. Those treatment regimens can be listed as; “monthly / bimonthly fixed intervals”, “as needed” (Pro Re Nata; PRN), “treat and extend” (T&E). Aflibercept acts as a decoy receptor that binds to VEGF-A, VEGF-B and placental growth factor. There are publications indicating that this agent binds VEGF with a higher affinity than other anti-VEGF agents and thus provides a longer treatment efficacy. This review summarizes the studies about the use of aflibercept in different regimens for the treatment of macular edema due to BRVO.

Keywords: Branch retinal vein occlusion, macular edema, intravitreal injection, anti-VEGF, aflibercept

GİRİŞ

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen ikinci retinal vasküler hastalıktır.^[1,2] Retinal ven dal tıkanıklığında (RVDT) tıkanıklık, santral retinal venin (SRV) optik sinir başındaki ilk dallanmasından sonraki herhangi bir kısmında gerçekleşmekte ve optik sinire ne kadar yakınsa o kadar geniş bir retinal alan etkilenmektedir.^[3]

RVDT hastalarında görme kaybının en sık sebebi maküler ödemdir.^[4] RVDT’ye bağlı maküler ödemin patofizyolojisinde; lümenal tıkanıklığın proksimalinde yer alan venlerdeki hidrostatik basınç artışına bağlı vasküler sızıntı ve dışa akım direncine bağlı gelişen hipoksinin vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salınımını arttırmasıyla oluşan endotelyal disfonksiyon ve plazma eksudasyonu yer almaktadır.^[2] RVDT hastalarında VEGF’nin vitre

içi düzeylerinin maküler ödemin şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[5] Ek olarak VEGF, bazı hastalarda ilerleyici retinal iskemiyeye neden olan bir döngüye sebep olmaktadır.^[6]

RVDT’ye bağlı maküler ödemin tedavisinde son yıllarda farmakoterapidaki gelişmeler sonucunda intravitreal terapötik ajanlar kullanıma girmiştir. Halihazırda RVDT’ye bağlı maküler ödem tedavisinde intravitreal olarak pegaptanib (Macugen®), bevacizumab (Avastin®), ranibizumab (Lucentis®) ve son olarak da aflibercept (Eylea®) olmak üzere dört farklı anti-VEGF ajanla ilgili çalışmalar bulunmaktadır.^[7-10]

RVDT’YE BAĞLI MAKÜLER ÖDEM TEDAVİSİNDE AFLİBERCEPT VE TEDAVİ REJİMLERİ

Sabit Aralıklı Uygulama (Ayda Bir / İki Ayda Bir)

BRAVO (BRANCH retinal Vein Occlusion) çalışması, RVDT'ye bağlı maküler ödem tedavisi için 24 hafta boyunca her 4 haftada bir sabit aralıklı uygulanan intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun, fonksiyonel ve anatomik sonuçlar açısından plasebodan üstün olduğunu göstermiştir.^[9] Bu çalışma sonucunda anti-VEGF ajanların RVDT'ye bağlı maküler ödem tedavisi için etkili olarak kullanılabileceği gösterilmiştir, ancak anti-VEGF'lerin RVDT'de standart tedavi olan grid lazer fotokoagülasyona (GLFK) üstünlüğü, çalışmanın dizaynı nedeniyle gösterilememiştir.^[9, 11, 12] RVDT'ye bağlı maküler ödem tedavisinde afliberceptin kullanıldığı VIBRANT çalışması bu endikasyonda GLFK ve anti-VEGF'in karşılaştırıldığı ilk randomize, aktif kontrollü çalışmadır.^[10, 13]

VIBRANT çalışması, RVDT'ye bağlı maküler ödem tedavisinde maküler GLFK ile intravitreal aflibercept (İVA) enjeksiyonunun etkinliğini ve tolere edilebilirliğini karşılaştıran, faz III, çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif kontrollü, 52 haftalık bir çalış-

madır (Tablo 1).^[10, 13] Çalışma Kuzey Amerika ve Japonya'dan 58 farklı merkezin katılımıyla yürütülmüştür. Çalışmaya, son 12 ay içerisinde geçirilmiş RVDT'ye ya da hemiretinal ven tıkanıklığına (HRVT) bağlı maküler ödemi olan ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 24 ile 73 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) harfi arasında olan (20/320-20/40 Snellen eşdeğeri [SE]) 18 yaş üzeri hastalar dahil edilmiştir. Son 12 ay içerisinde vitrektomi yapılmış olan, son 3 ay içerisinde herhangi bir oküler cerrahi geçiren, RVDT haricinde görme keskinliğini azaltan oküler patolojisi (diyabetik maküla ödemi, diyabetik retinopati [ven tıkanıklığı alanı haricinde >1 mikroanevrizmanın olması], vb.) olan, oküler inflamasyonu ya da kontrolsüz glokomu (göz içi basıncı ≥ 25 mmHg ya da geçirilmiş filtrasyon cerrahisi) olan, son 3 ay içerisinde periorbital kortikosteroid kullanımı olan ya da daha önceden RVDT'ye bağlı maküler ödem için tedavi uygulanmış (intraoküler kortikosteroid ya da anti-VEGF, scatter ya da panretinal lazer fotokoagülasyon [LFK], maküler GLFK, sektörel LFK) olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Tablo 1. VIBRANT (Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion) Çalışmasının Özeti^[10,13]

Çalışma	Hasta Grupları	Tedavi / Kurtarma Tedavisi ^a / Takip	Yöntem	Sonuç Parametreleri	Etkililik	Sonuç
VIBRANT (24. Hafta Sonuçları)	183 Hasta, İVA Grubu: 91 göz, Lazer Grubu: 90 göz, (Her hastanın bir gözü çalışmaya dahil edilmiştir)	İVA Grubu: Başlangıçta sham GLFK sonrasında 2q4 İVAE; kurtarma tedavisi gereken hastalarda 12., 16. ve 20. haftalarda sham GLFK, Lazer Grubu: Başlangıçta GLFK, sonrasında 4 haftada bir sham İVE, kurtarma tedavisi gereken hastalarda; 12. haftadan sonra 1 kez aktif GLFK	Çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif kontrollü çalışmanın 24. hafta sonuçlarının analizi	Başlangıça göre ≥ 15 ETDRS harfi kazanan gözlerin oranı	İVA Grubunda: %52.7 Lazer Grubunda: %26.7 (p=0.0003)	RVDT'ye bağlı maküler ödem tedavisinde İVAE, GLFK ile karşılaştırıldığında, EİDGK'de ve MRK'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlamaktadır. 2q4 İVAE aynı zamanda retinal perfüzyonu da arttırmaktadır.
				Başlangıça göre EİDGK'deki ETDRS harfi artışı	İVA Grubunda: 17.0 Lazer Grubunda: 6.9 (p<0.0001)	
				Başlangıça göre MRK'deki artış	İVA Grubunda: 280.5 μ m Lazer Grubunda: 128.0 μ m (p<0.0001)	
				Perfüze retinası olan hastaların oranı ⁵	İVA Grubunda: %80.2 Lazer Grubunda: %67.1 (p=0.0497)	
VIBRANT (52. Hafta Sonuçları)		İVA Grubu: 24. haftadan sonra 2q8 İVAE, aralarındaki 4 haftalık periyotlarda sham İVE, kurtarma tedavisi gereken hastalarda; 36. haftada aktif GLFK Lazer/İVA Grubu: 4 haftada bir sham İVE, kurtarma tedavisi gereken hastalarda; 3 ay 2q4 İVAE sonrasında aralarındaki 4 haftalık periyotlarda sham İVE olacak şekilde 2q8 İVAE, 36. haftada sham GLFK	Çalışmanın 52. hafta sonuçlarının analizi	Başlangıça göre ≥ 15 ETDRS harfi kazanan gözlerin oranı	İVA Grubunda: %57.1 Lazer/İVA Grubunda: %41.1 (p=0.0296)	İlk 6 ay 2q4 İVAE uygulanan hastalarda enjeksiyon intervali 2q8'e uzatıldığında anatomik ve fonksiyonel kazanım korunmaktadır. Erken dönemde İVAE uygulanması daha iyi bir görsel kazanımla sonuçlanmaktadır. Lazer grubunda İVAE ile birlikte retinal perfüzyon oranlarının artması İVA'nın retinal perfüzyonu arttırdığı bulgusunu desteklemektedir.
				Başlangıça göre EİDGK'deki ETDRS harfi artışı	İVA Grubunda: 17.1 Lazer/İVA Grubunda: 12.2 (p=0.0035)	
				Başlangıça göre MRK'deki artış	İVA Grubunda: 283.9 μ m Lazer/İVA Grubunda: 249.3 μ m (p<0.0218)	
				Perfüze retinası olan hastaların oranı	İVA Grubunda: %77.9 Lazer/İVA Grubunda: %78.0 (p=0.7742)	

EİDGK= En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; ETDRS= Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GLFK= Grid lazer fotokoagülasyon; İVA= İntravitreal aflibercept; İVAE= İntravitreal aflibercept enjeksiyonu; İVE= İntravitreal enjeksiyon; MRK= Merkezi retinal kalınlık; RVDT= Retinal ven dal tıkanıklığı; 2q4= Dört haftada bir 2mg intravitreal aflibercept; 2q8= Sekiz haftada bir 2mg intravitreal aflibercept. ^aLazer grubundaki iki hasta post-bazal en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri olmadığı için analizden çıkarılmıştır. ^bKurtarma tedavisi endikasyonları: 1. Merkezi retinal kalınlıkta (MRK) daha önce ölçülmüş olan en küçük değere göre >50 μ m artış olması, 2. Yeni gelişen ya da persiste eden kistik retinal değişikliklerin, subretinal sıvının ya da merkezi optik koherens tomografi (OKT) alanında persiste eden difüz maküler ödemin olması, 3. Herhangi bir MRK artışıyla birlikte daha önceki en yüksek EİDGK'den ≥ 5 harf kaybın olması, olarak belirlenmiştir. Kriterlerden ≥ 1 'i sağlandığında kurtarma tedavisi uygulanmıştır. ⁵Perfüze retina; fundus floreseini anjiyografide <10 disk alanı retinal iskemi olması, non-perfüze retina; ≥ 10 disk alanı retinal iskemi olması olarak tanımlanmıştır (başlangıçtaki perfüze retina oranları; İVA grubunda %60.4, lazer/İVA grubunda %68.9).

Hastalar, İVA ve lazer grubu olarak 1:1 randomize edilmiş (İVA grubunda 91 göz, lazer grubunda 92 göz olmak üzere toplam 183 göz) ve 24 hafta boyunca 4 haftada bir takip edilmiştir. Çalışmanın ilk 24 haftalık kısmında, İVA grubunda olan hastalara, tedavi başlangıcında sham (sahte) lazer tedavisi ve 20. haftaya kadar her 4 haftada bir 2 mg İVA uygulanmıştır. Lazer grubundaki hastalara ise tedavi başlangıcında maküler GLFK ve 20. haftaya kadar her 4 haftada bir sham intravitreal enjeksiyon (İVE) uygulanmıştır. On ikinci haftadan sonra her iki gruptaki hastalar kurtarma tedavisi uygulanması açısından değerlendirilmiştir. Kurtarma tedavisi endikasyonları; (1) merkezi retinal kalınlıkta (MRK) daha önce ölçülmüş olan en küçük değere göre $>50 \mu\text{m}$ artış olması, (2) yeni gelişen ya da persiste eden kistik retinal değişikliklerin, subretinal sıvının ya da merkezi optik koherens tomografi (OKT) alanında persiste eden diffüz maküler ödemin olması, (3) herhangi bir MRK artışıyla birlikte daha önceki en yüksek EİDGK'den ≥ 5 harf kaybın olması olarak belirlenmiştir. Bu kriterlerden ≥ 1 tanesinin karşılanması durumunda kurtarma tedavisi olarak İVA grubundaki hastalara sham lazer uygulaması, lazer grubundaki hastalara ise bir kez ek lazer uygulaması yapılmıştır.^[10]

İlk 24 hafta sonunda, başlangıca göre ≥ 15 ETDRS harfi kazanma oranları, İVA grubunda %52.7, lazer grubunda %26.7 olarak bulunmuştur ($p=0.0003$). Başlangıç ile karşılaştırıldığında, >0 , ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 30 ETDRS harfi kazanma oranları İVA grubunda anlamlı olarak daha fazla iken ($p=0.0003$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p=0.0165$), >0 , ≥ 5 , ≥ 10 ≥ 15 ETDRS harfi kaybetme oranları lazer grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0.0003$, $p=0.0097$, $p=0.0498$, $p=0.0385$). Gruplar başlangıçtaki retinal perfüzyon durumlarına göre karşılaştırıldıklarında, başlangıca göre EİDGK artışı, perfüze olan gözlerde (fundus floresein anjiyografide <10 disk alanı kadar retinal kapiler iskemi bulunması olarak tanımlanmıştır); İVA grubunda 14.3, lazer grubunda 5.7 ETDRS harfi ($p<0.0001$), perfüze olmayan gözlerde; İVA grubunda 19.1, lazer grubunda 11.3 ETDRS harfi ($p=0.1008$) olarak saptanmıştır. Başlangıçta İVA grubunda %60.4, lazer grubunda %68.9 göz perfüze retinaya sahipken 24 hafta sonunda İVA grubunda perfüze retinaya sahip olan gözlerin oranı %80.2'ye çıkmış, lazer grubunda ise bu oran %67.1'e düşmüştür ($p=0.0497$). Başlangıç ile karşılaştırıldığında 24 hafta sonunda MRK'deki ortalama azalma, İVA grubunda $280.5 \mu\text{m}$, lazer grubunda $128.0 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır ($p<0.0001$). İVA grubundaki hiçbir hastaya kurtarma tedavisi uygulanmazken, lazer grubundaki hastalara (maksimum 1 kurtarma tedavisi olacak şekilde) ortalama (standart sapma) 1.7 (0.5) lazer tedavisi uygulanmıştır.^[10]

VIBRANT çalışmasının ilk 24 haftalık sonuçları, aylık olarak uygulanan İVA enjeksiyonunun, GLFK'ye göre, maküler ödemde daha fazla azalma ve görme keskinliğinde daha fazla artış sağladığını göstermiştir. Aylık İVA enjeksiyonunun, fonksiyonel ve anatomik düzelmenin yanı sıra, perfüze retinaya sahip hastaların oranını da arttırdığı gözlenmiştir.^[10]

VIBRANT çalışmasının devamında, 24 haftadan sonra, hastalar, 4 haftada bir takip edilmeye devam edilmiştir. Ancak çalışmanın bu kısmında, İVA grubundaki hastalara 8 haftada bir İVA enjeksiyonu (aralarındaki 4 haftalık periyotlarda sham İVE) uygulanmış, lazer grubundaki hastalara ise 4 haftada bir sham İVE'ye devam edilmiştir. Kurtarma tedavisi gerektiğinde ise, İVA grubundaki hastalara 36. haftada aktif GLFK, lazer grubundaki hastalara 3 ay boyunca aylık İVA uygulandıktan sonra 8 haftada bir İVA enjeksiyonu (aralarındaki 4 haftalık periyotlarda sham İVE'ye devam edecek şekilde) yapılmaya başlanmış, 36. haftada ise sham lazer tedavisi uygulanmıştır.^[13]

Elli iki haftanın sonunda, iki grubun, başlangıca göre ≥ 15 ETDRS harfi kazanma oranları, İVA grubu için %57.1, lazer/İVA grubu için %41.1 olarak bulunmuştur ($p=0.0296$). Başlangıç ile karşılaştırıldığında ≥ 5 ve ≥ 10 ETDRS harfi kazanma oranları İVA grubunda anlamlı olarak daha fazla iken ($p=0.0248$ ve $p=0.0021$), ETDRS harfi kaybetme oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İVA grubunda 52. haftada başlangıca göre EİDGK artışı, perfüze olan gözlerde 13.7, perfüze olmayan gözlerde 20.0 ETDRS harfi olarak saptanmıştır ($p=0.2402$). Lazer/İVA grubunda ise 52. haftada başlangıca göre EİDGK artışı, perfüze olan gözlerde 11.9, perfüze olmayan gözlerde 15.6 ETDRS harfi olarak saptanmıştır ($p=0.1491$). Elli ikinci hafta sonunda perfüze olan gözlerin oranı, İVA grubunda %77.9, lazer/İVA grubunda %78.0 olarak tespit edilmiştir ($p=0.7742$). Başlangıç ile karşılaştırıldığında 52 hafta sonunda MRK'deki ortalama azalma, İVA grubunda $283.9 \mu\text{m}$, lazer/İVA grubunda $249.3 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur ($p<0.0218$).^[13]

Çalışma başlangıcında, fovea altında intraretinal ya da subretinal sıvı olmayan (kuru retina) gözlerin oranı İVA grubunda %13.2, lazer grubunda %15.6 iken, bu oranların 24. hafta sonunda, İVA grubunda %90.1'e, lazer grubunda %38.9'a ($p<0.0001$), 52. hafta sonunda ise İVA grubunda %94.5'e, lazer/İVA grubunda %84.4'e çıktığı tespit edilmiştir ($p=0.0303$).^[13]

Elli iki hafta sonunda İVA grubundaki 9 göze (%10.6) GLFK ile kurtarma tedavisi yapılması gerekirken, lazer/İVA grubunda 67 göze (%80.7) İVA ile kurtarma tedavisi yapılması gerekmiştir.^[13]

Çalışma sonucunda, 24 hafta boyunca her 4 haftada bir İVA enjeksiyonu ile RVDT'ye bağlı maküla ödemi olan gözlerde elde edilen fonksiyonel ve anatomik sonuçların, sonraki 24 hafta boyunca enjeksiyon aralıkları 8 haftada bir uzatılmasına rağmen korunabildiği gösterilmiştir. Lazer grubundaki gözlerde, 24. ve 52. haftalar arasında belirgin görsel kazanım ve İVA grubundakilerle kıyaslanabilir bir MRK azalması olmasına rağmen, 52. haftadaki EİDGK sonuçları İVA grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular RVDT'ye bağlı maküler ödemi olan hastalarda erken dönemde İVA enjeksiyonu yapılmasının daha iyi görsel kazanımla sonuçlanabileceğini düşündürmektedir. Lazer grubunda, 24. haftadan sonra kurtarma tedavisi için İVA yapılmasıyla birlikte retinal perfüzyon oranlarının artması sonucunda iki grup arasındaki fark kapanmıştır. Bu durum, VEGF'in nötralizasyonunun, retinal nonperfüzyonun ilerlemesini engellemekle kalmayıp altta yatan süreci de tersine çevirdiğini düşündürmektedir.^[13]

VIBRANT çalışması, RVDT'ye bağlı maküler ödemde, ilk 6 ay aylık ve sonrasında iki ayda bir İVA uygulanmasıyla GLFK'ye göre daha iyi anatomik ve fonksiyonel sonuçlar alınabildiğini göstermiştir. Ancak, gerçek yaşamda sabit aralıklı uygulama, hastaya enjeksiyon sayısı açısından, klinisyenlere de takip sayısı açısından yük olmakta ve bu tedavi şeklinin uygulanabilirliği konusunda zorluklarla karşılaşılmaktadır. Bu nedenle, gerçek yaşamda anti-VEGF ajanların daha kolay ve daha az yük oluşturan şekilde kullanımı ile ilgili deneyimleri biriktirme ve rapor etme ihtiyacı doğmaktadır.

Gereklikçe (Pro Re Nata; PRN) Uygulama

Afliberceptin RVDT'ye bağlı maküla ödeminde gereklikçe uygulandığı (Pro Re Nata; PRN) tedavi rejiminin kontrol grubuyla ya da diğer tedavi rejimleriyle karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışma (RKÇ) bulunmamaktadır. Bu nedenle SRVT'de PRN İVA'nın değerlendirildiği çalışmalar yol gösterici olması açısından önemli hale gelmektedir.

SRVT'de ilk 6 ay aylık İVA tedavisinin sham ile karşılaştırıldığı COPERNICUS çalışmasının devamında, sham grubu ve 4 haftada bir 2 mg İVA (İVA-2q4) grubunun tedavi rejimleri PRN İVA olarak değiştirilmiş ve çalışmanın birinci ve ikinci yıl sonuçları yayınlanmıştır.^[11, 14, 15] Hastalar çalışmanın ilk 6 aylık kısmı sonrasında 6 ay daha aylık takip edilmiş, ancak tedavi PRN olarak uygulanmıştır. Birinci yılın sonunda ortalama EİDGK kazanımı İVA-2q4 + PRN grubunda 16.2, sham + PRN İVA grubunda 3.8 ETDRS harfi olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). İVA-2q4 + PRN grubunda hastaların %55.3'ünün, sham + PRN İVA grubunda hastaların %30.1'inin ≥ 15 ETDRS harfi kazandığı gözlenmiştir ($p < 0.001$). 24 hafta ile 52 hafta arasında yapılan ortalama İVA sayıları, İVA-2q4 + PRN grubunda 2.7 ± 1.7 , sham + PRN İVA grubunda 3.9 ± 2.0 olarak saptanmıştır. Yazarlar çalışma sonucunda, daha az sıklıkta yapılan İVA enjeksiyonu ile görme keskinliği kazanımının korunabileceği ancak maküler ödemin tedavisindeki gecikmenin geri dönüşümsüz hasara yol açabileceği sonucuna varmışlardır.^[14]

Çalışmanın devamında, hastalar PRN tedavi ile 1 yıl daha takip edilmiştir. Ancak bu kez hastalar aylık değil en az dört ayda bir muayene edilmiştir. İkinci yılın sonunda, ortalama EİDGK kazanımı İVA-2q4 + PRN grubunda 13.0, sham + PRN İVA grubunda 1.5 ETDRS harfi olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). İVA-2q4 + PRN grubunda hastaların %49.1'inin, sham + PRN İVA grubunda hastaların %23.3'ünün ≥ 15 ETDRS harfi kazandığı gözlenmiştir ($p < 0.001$). 52 hafta ile 100 hafta arasında yapılan ortalama İVA sayıları, İVA-2q4 + PRN grubunda 3.3 ± 2.1 , Sham + PRN İVA grubunda 2.9 ± 2.0 olarak saptanmıştır. Yazarlar, her ne kadar 52. hafta ile 100. hafta arasında en az 4 ayda bir yapılan muayene ile takip sıklığında azalma olsa da 52. haftadan sonra PRN tedavi ile görme keskinliği kazanımının korunamadığı sonucuna varmışlardır.^[15]

İskemik olmayan RVD'T'ye bağlı maküler ödem tedavisinde ranibizumab (36 göz) ve afliberceptin (34 göz) yükleme dozu yapılmadan PRN olarak kullanıldığı, prospektif, randomize bir çalışmada, hastalar 12 ay boyunca aylık takip edilmiş ve 12 ay sonundaki EİDGK ve merkezi foveal kalınlık (MFK) değerleri gruplar içinde başlangıç değerleri ile ve iki gruptaki değerler birbirleri ile karşılaştırılmıştır. On iki aylık takip sonucunda, EİDGK ve MFK'de, aflibercept grubunda ortalama 2.6 ± 1.51 (EİDGK; $p = 0.0003$ ve MFK; $p < 0.0001$), ranibizumab grubunda ortalama 2.8 ± 1.78 (EİDGK; $p = 0.0002$ ve MFK; $p < 0.0001$) enjeksiyon ile istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye sağlanmıştır. İki grup arasında, EİDGK, MFK ve ortalama enjeksiyon sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. İlk İVE sonrasında aflibercept grubunda %40 hastada, ranibizumab grubunda %38 hastada ikinci bir enjeksiyon gerekmemiştir.^[16]

RVD'T'ye bağlı maküla ödemi olan tedavi naif 52 hastanın 52 gözünün retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, PRN intravitreal bevacizumab (İVB; $n = 27$) ve PRN İVA'nın ($n = 25$) etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya herhangi bir ek oküler patolojisi olmayan ve perfüze retinası olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar 12 ay boyunca aylık takip edilmiş ve yükleme dozu yapılmamıştır, bunun yerine ilk enjeksiyondan sonra PRN tedaviye geçilmiştir. Tedavi kriteri olarak; $> 300 \mu\text{m}$ MFK'nin olması, ya da görme keskinliğini etkileyen $\leq 300 \mu\text{m}$ MFK, persistan ya da rekürren maküler kist ya da submaküler sıvı olması kabul edilmiştir. Hastaların 12 ay sonundaki EİDGK'leri ve MFK'leri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Çalışma sonucunda, 12 ayın sonunda, İVA grubunda ortalama 2.12 enjeksiyon, İVB grubunda ortalama 2.22 enjeksiyon yapılmıştır ($p = 0.11$).^[17]

Retrospektif olarak yapılan bir gerçek yaşam çalışmasında, PRN

İVA uygulanan ve 12 ay boyunca aylık takip edilen SRVT ve RVD'T olgularında ortalama İVE sayısı 3.2 ± 1.7 olarak saptanmıştır.^[18]

İntravitreal afliberceptin PRN olarak uygulandığı çalışmalara bakıldığında, PRN tedavi ile aylık sabit doz uygulamaya göre daha az sayıda enjeksiyon ile kabul edilebilir fonksiyonel ve anatomik sonuçlara ulaşılabildiği görülmektedir. Ancak hastaların aylık olarak takip edilmesi gerektiği için muayene sıklığı azaltılamamaktadır.^[14-18]

Tedavi Et ve Uzat (Treat and Extend; T&E) Uygulama

Literatürde RVD'T'ye bağlı maküler ödemde T&E İVA tedavisini kontrol grubuyla ya da diğer tedavi rejimleriyle karşılaştıran herhangi bir RKÇ bulunmamaktadır. Yakın zamanda, SRVT'ye bağlı maküler ödemde T&E olarak uygulanan ranibizumab ve afliberceptin enjeksiyon intervallerini karşılaştıran bir RKÇ yayınlanmıştır.^[19] Aflibercept ($n = 22$) ve ranibizumab ($n = 23$) gruplarına randomize edilen hastalara ilk 3 ay aylık yükleme dozundan sonra maksimum enjeksiyon intervali 12 hafta olacak şekilde T&E tedavi uygulanmıştır. On sekiz ay boyunca yürütülen çalışmada, uygulanan ortalama enjeksiyon sayısının, aflibercept grubunda (10.9 enjeksiyon [%95 Güven Aralığı (GA), 9.6-12.3]) ranibizumab grubundan (14.4 enjeksiyon [%95 GA, 12.7-16.1]) daha az olduğu gözlenmiştir ($p = 0.0017$). Ortalama enjeksiyon intervali, aflibercept grubunda 10.0 hafta (%95 GA, 8.7-11.3), ranibizumab grubunda 6.6 hafta (%95 GA, 5.2-8.0) olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Çalışma periyodu boyunca T&E İVA ile enjeksiyon ihtiyacının T&E intravitreal ranibizumaba göre %24 azaldığı görülmüştür. EİDGK ve MRK açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.^[19]

SRVT ya da HRVT'ye bağlı maküler ödemin tedavisinde 6 ay aylık aflibercept ve bevacizumab enjeksiyonunun etkinliklerini karşılaştıran prospektif, randomize SCORE2 çalışmasının devamında, ilk 6 ay aylık tedaviyle iyi yanıt alınmış olan hastalar, her iki grup kendi içinde olarak şekilde, aylık ve T&E tedavi gruplarına randomize edilmiştir (aylık aflibercept [$n = 79$], T&E aflibercept [$n = 80$], aylık bevacizumab [$n = 67$], T&E bevacizumab [$n = 67$]).^[20] Aflibercept grubunda 6. ay ile 12. ay arasında yapılan ortalama enjeksiyon sayısı, aylık tedavi alt grubunda 5.8 (%95 GA, 5.6-5.9), T&E alt grubunda 3.8 (%95 GA, 3.5-4.1) olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Bevacizumab grubunda ortalama enjeksiyon sayısı ise, aylık tedavi alt grubunda 5.8 (%95 GA, 5.6-5.9), T&E alt grubunda 4.5 (%95 GA, 4.2-4.8) olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Aylık ve T&E alt grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında görme keskinliği ve MRK açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür, ancak yazarlar, gruplar arası görme keskinliğinin güven aralıkları yüksek olduğu için, iki tedavi rejiminin görme keskinliği açısından benzer sonuçlar verdiği yorumunun yapılması konusunda dikkati olunmasını önermişlerdir. Çalışma sonucunda, ilk 6 ay aylık tedavi almış SRVT ya da HRVT hastalarında T&E tedaviye geçilmesinin 6 aylık periyotta enjeksiyon sayısını 1-2 enjeksiyon azalttığı gösterilmiştir.^[21]

RVD'T'ye bağlı maküler ödem tedavisinde PRN ranibizumab tedavisine yanıtı olan Japon hastalarda T&E İVA tedavisine geçilmesinin tedavi intervali üzerine etkisinin değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada, ortalama İVE intervalinin T&E İVA ile 23.6 gün uzadığı gösterilmiştir (ranibizumab ile 68.2 ± 26.4 gün, aflibercept ile 91.8 ± 33.2 gün; $p = 0.0011$).^[22] Tedavi rejimi değiştirilmeden hemen önce 81.3 ± 35.5 gün olan ortalama İVE intervalinin, T&E İVA'ya geçilmesinden hemen sonra 100.8 ± 34.2 güne uzadığı görülmüştür ($p = 0.0309$). T&E İVA'ya geçildikten sonra MRK ve EİDGK'nın korunduğu gözlenmiştir. PRN ranibizumabdan T&E

aflibercepte geçilmesinin fonksiyonel ve anatomik bozulma olmadan İVE intervalini uzattığı sonucuna varılmıştır.^[22]

RVDT'ye bağlı maküla ödemi nedeniyle daha önce T&E intravitreal anti-VEGF tedavisi (ranibizumab, bevacizumab ya da her ikisi) uygulanmış ve yetersiz yanıt gözlenen (6 hafta ya da daha sık enjeksiyon ihtiyacı olan) 10 hastanın 10 gözünün dahil edildiği retrospektif bir diğer çalışmada, hastaların tedavi rejimi T&E İVA olarak değiştirilmiş ve 12 ay boyunca T&E İVA'nın enjeksiyon intervali üzerine etkisi ve tedavi etkinliği (EİDGK, MRK ve merkezi retinal hacim [MRH; 6 mm çap, 512 A-tarama, 20°x15°]) değerlendirilmiştir.^[23] T&E İVA tedavisine geçildikten sonra tedavi öncesine göre ortalama enjeksiyon intervalinin 5.0±1.6 haftadan, 6. ayda 8.3±3.2 haftaya, 12. ayda 8.3±2.1 haftaya çıktığı gözlenmiştir (p=0.002). T&E İVA ile enjeksiyon intervalinde ortalama olarak 3.2±1.8 hafta artış sağlanmıştır. Tedavi etkinliği değerlendirildiğinde, başlangıçta 9.5±1.9 mm³ olan MRH'de, T&E İVA ile 12 ay sonunda 0.9±2.4 mm³ azalma sağlanmıştır (p=0.021). EİDGK ve MRK'de T&E İVA ile anlamlı fark saptanmamıştır, bunun sebebi ise yazarlar tarafından, T&E İVA'ya verilen yanıtın, hastaların halihazırda aldıkları tedaviler ile sağlanmış olan EİDGK ve MRK değerleri ile karşılaştırılması olarak belirtilmiştir.^[23]

Yapılan bu çalışmalar, RVDT'ye bağlı maküler ödemin tedavisinde T&E İVA uygulanmasıyla İVE intervalinin, hastaların tedavi yükünün ve takip sayısının azaltılabileceğini düşündürmektedir.^[19-23]

AFLİBERCEPTİN YAN ETKİ PROFİLİ

Intravitreal aflibercept, RVDT'de genel olarak iyi tolere edilmektedir. VIBRANT çalışmasında bildirilen yan etkiler Tablo 2'de özetlenmiştir. Çalışmanın başlangıcından 52. hafta sonuna kadar, İVA grubundaki hastaların %49.5'inde, lazer/İVA grubundaki hastaların %47.8'inde en az 1 oküler yan etki gözlenmiştir. En sık görülen oküler yan etki subkonjonktival kanama olarak saptanmıştır (İVA grubunda; %24.2, Lazer/İVA grubunda; %15.2). Çalışma boyunca retinal neovaskülarizasyonu sadece lazer/İVA grubunda 4 gözde gözlenmiştir, bunlardan 3'ü çalışmanın ilk 24 haftasında, 1'i ise 24 ile 52. haftalar arasında gelişmiştir. Hiçbir hastada ön segment neovaskülarizasyonu ve endoftalmi gözlenmemiştir. Ciddi oküler yan etki olarak İVA grubunda 1 (%1.1) hastada travmatik katarakt, lazer/İVA grubunda ise 24. haftadan sonra 1 hastada (%1.1) hafif intraoküler inflamasyon gözlemlendiği bildirilmiştir.^[10, 13]

Non-oküler yan etkilerin insidansı, İVA grubunda %67.0, lazer grubunda %68.5 olarak saptanmıştır. Bunlardan %5'in üzerinde görülenler (İVA grubu ve lazer/İVA grubu); hipertansiyon (%11.0 ve %16.3), nazofarenjit (%8.8 ve %8.7), bronşit (%6.6 ve %2.2), idrar yolu enfeksiyonu (%3.3 ve %7.6) olarak bildirilmiştir. Ciddi non-oküler yan etkiler, İVA grubunda %14.3, lazer/İVA grubunda %10.9 oranında saptanmıştır. Bunlardan ≥1 hastada görülenler (İVA grubu; n [%] ve lazer/İVA grubu; n [%]); akut renal yetmezlik (1 [%1.1] ve 1 [%1.1]), pnömoni (2 [%2.2] ve 1 [%1.1]), ciddi hipertansiyon (1 [%1.1] ve 1 [%1.1]), anemi (2 [%2.2] ve 0 [%0]), dehidratasyon (0 [%0] ve 2 [%2.2]) olarak bildirilmiştir. Ayrıca lazer/İVA grubunda ilk 24 haftada, 1 hastada pnömoniyeye bağlı ölüm (%1.1) ve 1 hastada "Anti-Platelet Trialists' Collaboration" (APTC)-tanımlı ölümcül olmayan inme (%1.1) görülmüştür. Yine lazer/İVA grubunda 24. haftadan sonra 1 hastada APTC-tanımlı ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü bildirilmiştir.^[10, 13]

İVA enjeksiyonunun farklı endikasyonlarla uygulandığı (neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, SRVT'ye bağlı maküler

Tablo 2. VIBRANT (Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion) Çalışmasında Gözlenen Yan Etkiler.^[10,13]

			Hasta Grupları	
			İVA Grubu	Lazer/İVA Grubu
Yan Etkiler				
Oküler Yan Etkiler	Herhangi Bir Yan Etki		%49.5	%47.8
	Subkonjonktival Kanama		%24.2	%15.2
	Ciddi Yan Etkiler	Retinal NV, n	0	4 ^e
		Ön Segmentte NV, n	0	0
		Oküler İnflamasyon, n (%)	0 (0)	1 (1.1)
		Travmatik Katarakt, n (%)	1 (1.1)	0 (0)
		Endoftalmi, n	0	0
Oküler Olmayan Yan Etkiler	Herhangi Bir Yan Etki		%67.0	%68.5
	Hipertansiyon		%11	%16.3
	Nazofarenjit		%8.8	%8.7
	Bronşit		%6.6	%2.2
	İdrar Yolu Enfeksiyonu		%3.3	%7.6
	Ciddi Yan Etkiler	Herhangi Bir Yan Etki	%14.3	%10.9
		Akut Böbrek Yetmezliği, n (%)	1 (1.1)	1 (1.1)
		Pnömoni, n (%)	2 (2.2)	1 (1.1)
		Ciddi Hipertansiyon, n (%)	1 (1.1)	1 (1.1)
		Anemi, n (%)	2 (2.2)	0 (0)
		Dehidratasyon, n (%)	0 (0)	2 (2.2)
		İnme*, n (%)	0 (0)	1 (%1.1) ^s
		Miyokard Enfarktüsü*, n (%)	0 (0)	1 (%1.1) ^s
		Ölüm, n (%)	0 (0)	1 (%1.1) ^s

İVA= Intravitreal aflibercept, NV= Neovaskülarizasyon. ^eHastaların 3'ünde çalışmanın ilk 24 haftasında, 1'inde ise 24-52. haftalar arasında görülmüştür. ^sAnti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC)-tanımlı ölümcül olmayan. ^sÇalışmanın ilk 24 haftalık kısmında meydana gelmiştir. ^cÇalışmanın 24. haftadan sonraki kısmında meydana gelmiştir.

ödemi, RVDT'ye bağlı maküler ödem, diyabetik maküler ödem) RKC'lerde oküler ve sistemik yan etkilerinin değerlendirildiği geniş kapsamlı bir derlemede, intraoküler inflamasyon, endoftalmi, hipertansiyon, APTC-tanımlı ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve inme, APTC-tanımlı vasküler kaynaklı ölüm ve herhangi bir sebepten ölüm oranları açısından bakıldığında, İVA gruplarının kontrol gruplarına benzer yan etki oranları olduğu gösterilmiştir.^[24]

AFLİBERCEPTİN RVDT'YE BAĞLI MAKÜLER ÖDEM TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Anti-VEGF'lerin kullanılmaya başlanmasıyla RVDT'ye bağlı maküler ödem tedavisinde standart tedavi olarak uygulanmakta olan GLFK artık yerini bu ajanlara bırakmıştır.^[25] RVDT'ye bağlı maküler ödem tedavisinde, bevacizumab, endikasyon dışı olarak, ranibizumab ve aflibercept, FDA ve EMA onaylı olarak kullanılmaktadır.^[9, 10, 13, 26] Daha önce RVDT'de onaylanmış tedavi modalitelerini (GLFK, ranibizumab, deksametazon implant ve aflibercept) içeren 8 RKC'yi değerlendiren bir network meta-analizinde, en etkili tedavi olma olasılığının ranibizumab için %54, aflibercept için %30 olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, hastaların ≥15 ETDRS harfi kazanma olasılığı aflibercept için %39, ranibizumab için %35 olarak bildirilmiş ve görsel sonuçlar açısından iki tedavi ajanı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca bu tedavi modalitelerinin GLFK ve deksametazon implanta üstün olduğu da bildirilmiştir.^[27] Afliberceptin diğer anti-VEGF'lere göre en büyük avantajı, VEGF-A'ya yüksek afiniteyle bağlanması ve bu yüksek afiniteli bağlanmanın daha uzun süreli tedavi etkinliği sağlamasıdır.^[25, 28-32] İVA'nın T&E uygulandığında enjeksiyon intervalini di-

ğer ajanlara göre daha fazla uzattığını gösteren yayınlar, prelinik çalışmaları destekler niteliktedir. [22, 23, 33, 34]

SONUÇ

Aflibercept, RVDT'ye bağlı maküler ödem tedavisinde etkili olarak kullanılmakta ve hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Aflibercept, 2014 yılında FDA ve 2015 yılında EMA onayını alarak RVT'de kullanılmaya başlanmıştır. Türkiye'de 2016 yılı itibarıyla RVT'de onaylı olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde 1 Mayıs 2013 tarihinde yürürlüğe giren Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'nin (SUT) 10 Mayıs 2018'de yapılan değişikliklerin de eklendiği son versiyonunda, RVT'de aflibercept kullanımına, 4 - 6 hafta arayla 3 yükleme dozu ile başlanması şartıyla her bir göz için ömür boyu maksimum 7 kutu ilaç bedeli ödenebilecek şekilde izin verilmektedir. [35]

Literatürde henüz RVDT'ye bağlı maküler ödem tedavisinde sabit doz uygulama haricindeki diğer tedavi rejimleriyle ilgili RKÇ mevcut değildir. Ancak mevcut çalışmalar, diğer anti-VEGF'ler ile karşılaştırıldığında afliberceptin daha fazla ve daha uzun süre etkin olduğunu göstermektedir. Hasta için en uygun tedavi rejiminin hangisi olacağı konusunda elimizdeki verilerle kesin bir yargıya varmak mümkün gözükmemektedir. Daha az sayıda İVE ile optimal EİDGK'ye ve MRK'ye ulaşmak için, daha büyük örneklemelerde, farklı tedavi rejimlerinin birebir karşılaştırıldığı RKÇ'le- re ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(4):513-518.
2. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: Epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina.* 2013;33(5):901-910.
3. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: Comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: The eye disease case-control study. *Ophthalmology.* 1998;105(5):765-771.
4. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: An approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J.* 2008;38(12):904-910.
5. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(4):669-677. e661.
6. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2013;120(4):795-802.
7. Wroblewski JJ, Wells JA, 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(1):147-154.
8. Ehlers JP, Decroos FC, Fekrat S. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2011;31(9):1856-1862.
9. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: Six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1102-1112.e1101.
10. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitt R et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: The 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology.* 2015;122(3):538-544.
11. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitt R, Berliner AJ et al. Vascu-

lar endothelial growth factor trap-eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: Six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology.* 2012;119(5):1024-1032.

12. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G et al. Vegf trap-eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(3):278-284.
13. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitt R et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology.* 2016;123(2):330-336.
14. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitt R, Berliner AJ et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(3):429-437.e427.
15. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitt R, Berliner AJ et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: Two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1414-1420.e1411.
16. Pichi F, Elbarky AM, Elhamaky TR. Outcome of "treat and monitor" regimen of aflibercept and ranibizumab in macular edema secondary to non-ischemic branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol.* 2017.
17. Wang JK, Su PY, Hsu YR, Chen YJ, Chen FT, Tseng YY. Comparison of the efficacy of intravitreal aflibercept and bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol.* 2016;2016:8421940.
18. Ozkaya A, Tulu B, Garip R. Aflibercept in macular edema secondary to retinal vein occlusion: A real life study. *Saudi J Ophthalmol.* 2017;31(4):211-215.
19. Casselholm de Salles M, Amren U, Kvanta A, Epstein DL. Injection frequency of aflibercept versus ranibizumab in a treat-and-extend regimen for central retinal vein occlusion: A randomized clinical trial. *Retina.* 2018;
20. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC et al. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: The SCORE2 randomized clinical trial. *Jama.* 2017;317(20):2072-2087.
21. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Altaweel M et al. Comparison of monthly vs treat-and-extend regimens for individuals with macular edema who respond well to anti-vascular endothelial growth factor medications: Secondary outcomes from the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(4):337-345.
22. Tagami M, Sai R, Fukuda M, Azumi A. Prolongation of injection interval after switching therapy from ranibizumab to aflibercept in Japanese patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:403-408.
23. Wirth MA, Becker MD, Graf N, Michels S. Aflibercept in branch retinal vein occlusion as second line therapy: Clinical outcome 12 months after changing treatment from bevacizumab/ranibizumab-a pilot study. *Int J Retina Vitreous.* 2016;2:20.
24. Kitchens JW, Do DV, Boyer DS, Thompson D, Gibson A, Saroj N et al. Comprehensive review of ocular and systemic safety events with intravitreal aflibercept injection in randomized controlled trials. *Ophthalmology.* 2016;123(7):1511-1520.
25. Ho M, Liu DT, Lam DS, Jonas JB. Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina.* 2016;36(3):432-448.
26. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(2):195-199.
27. Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, Allen F. Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: A network meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5(6):e007527.
28. Ammar DA, Mandava N, Kahook MY. The effects of aflibercept on the viability and metabolism of ocular cells in vitro. *Retina.* 2013;33(5):1056-1061.
29. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M et al. Ve-

gf-trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(17):11393-11398.

30. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis. 2012;15(2):171-185.

31. Stewart MW. Aflibercept ophthalmic solution: Drug development and clinical uses. Clin Invest. 2013;3(11):1045-1056.

32. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF trap. Br J Ophthalmol. 2008;92(5):667-668.

33. Niwa Y, Kakinoki M, Sawada T, Wang X, Ohji M. Ranibizumab and aflibercept: Intraocular pharmacokinetics and their effects on aqueous VEGF level in vitrectomized and nonvitrectomized macaque eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(11):6501-6505.

34. Saishin Y, Ito Y, Fujikawa M, Sawada T, Ohji M. Comparison between ranibizumab and aflibercept for macular edema associated with central retinal vein occlusion. Jpn J Ophthalmol. 2017;61(1):67-73.

35. Sosyal güvenlik kurumu sağlık uygulama tebliği. Resmi Gazete 10 Mayıs 2018;30417(Mükerrer):141.



Arşt. Gör. Dr. Mehmet Orkun SEVİK

1990 yılında İzmir’de doğdum. 2007 yılında İzmir Menemen Anadolu Lisesi’nden mezun oldum. 2013 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun olduktan sonra 2014 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda ihtisasıma başladım ve halen aynı yerde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.