

DERLEME REVIEW

Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Aflibercept Tedavisi ve Tedavi Algoritmaları

Aflibercept Treatment and Treatment Algorithms in Wet-Form (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration

Mehmet ÇİTİRİK *, Çağrı İLHAN **, Mehmet Yasin TEKE *

* Doçent Doktor, SB Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

** Uzman Doktor, SB Hatay Devlet Hastanesi, Hatay

Geliş Tarihi/Received: 18.06.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 21.06.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet ÇİTİRİK / SB Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No:59, 06230 Altındağ / Ankara Tel./Phone: +90 312 362 3222 Faks/Fax: +90 312 312 4827 E-posta/E-mail: mcitirik@hotmail.com

ÖZET

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), sıklıkla 50 yaşından sonra gelişir. YBMD, makülanın progresif dejeneratif bir hastalığı olup merkezi görme bozukluğu ve körlüğün önde gelen nedenlerindendir. Ağır görme kaybı, hastalığın geç evrelerinde görülür. Tedavi edilmeyen yaş-tip (neovasküler) YBMD, etkilenen gözde hızla görme kaybına neden olur. Birçok çalışma, yaş-tip (neovasküler) YBMD'de vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) önemli bir medyatör olarak göstermiştir. Bu derlemede yaş tip (neovasküler) yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda aflibercept tedavisi ve tedavi algoritmaları ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aflibercept, anti-VEGF tedavi, neovasküler, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, yaş tip.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) commonly develops after the age of 50. AMD is a progressive degenerative disorder of the macula in which central vision becomes impaired and leading cause of blindness. Severe vision loss occurs in the late stages of the disease. Untreated wet-form (neovascular) AMD leads to a rapid loss of vision in the affected eye. Many studies have shown vascular endothelial growth factor (VEGF) as a key mediator in wet-form (neovascular) AMD. This review mentions about the aflibercept treatment and treatment algorithms in wet-form (neovascular) age-related macular degeneration.

Keywords: Aflibercept, age-related macular degeneration, anti -VEGF treatment, neovascular, wet-form.

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), santral görmekten sorumlu makülanın progresif dejeneratif bir hastalığı olup 50 yaş üstünde körlüğün önde gelen sebebidir. YBMD hastalarının %80 i nonneovasküler-atrofik YBMD olmasına rağmen, YBMD ile ilişkili ciddi santral görme keskinliği kaybının yaklaşık %90'ından yaş-tip (neovasküler) YBMD (nYBMD) sorumludur.^[1] nYBMD'de anjiyogenezisi uyaran faktörler içinde, üzerinde en çok araştırma yapılan ürün vasküler endotelial büyüme faktörüdür (Vascular endothelial growth factor-VEGF). Ayrıca anjiyogenezisi uyaran yapılar içinde hem anjiyogenik etki gösteren hem de damar geçirgenliğini arttıran en önemli faktör VEGF'dir.^[2]

VEGF AİLESİ

VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VE-

GF-E, plasental büyüme faktörü (PlGF) ve yılan zehiri VEGF'i (svVEGF, VEGF-F) adı verilen yedi üyeden oluşmaktadır. Temel olarak anjiyogenez, lenfanjiyogenez ve damar geçirgenliğini düzenleyen bu faktörlerin tanımlanan VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri farklıdır.^[2,3]

VEGF-A anjiyogenezle en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışma yapılan faktördür, anti-VEGF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yoğunlaşmaktadır.^[2,4] Literatürde yer alan birçok makalede VEGF olarak isimlendirilen büyüme faktörü, aslında Human-VEGF'yi ya da diğer adıyla VEGF-A'yı tanımlamaktadır. VEGF-A ise VEGF-A-113, VEGF-A-121, VEGF-A-145, VEGF-A-148, VEGF-162, VEGF-A-165, VEGF-A-165-B, VEGF-A-183, VEGF-A-189, VEGF-A-206 alt tiplerinden oluşmaktadır. Bunların en çok çalışılanları VEGF-A-121, VEGF-A-165, VEGF-A-189, VEGF-A-206 dır. VEGF-A; VEGFR-1 ve VEGFR-2 yoluyla etki eder ve hipoksi ile aktive olduğu gösterilen tek VEGF üyesidir.

VEGF-B, VEGFR-1'e bağlanarak etki eder, hücre dışı matriks degradasyonu, hücre adezyonu ve göçünde rol oynar. Kalp, is-

kelet kası ve pankreasta fazla miktarda bulunur, endotel hücre fonksiyonunu düzenler.^[2,3] VEGF-C ve VEGF-D, VEGFR-1 ve VEGFR-2'e bağlanarak lenfanjiyogenezi düzenler. VEGF-C ayrıca yara iyileşmesinde rol oynar.^[2,5]

Plasental büyüme faktörü, VEGFR-1'e bağlanır ve endotel hücrelerinde en çok bulunan VEGF üyesidir. VEGF-A'ya bağlı endotel hücrelerinin çoğalmasını indüklerken kendi başına zayıf mitojenik etkilidir.^[2,5] PlGF nin PLGF1, PLGF2 ve PLGF3 olmak üzere üç izomeri vardır ve VEGF-A gibi endotel hücrelerinde mitojenik, kemotaktik ve vasküler geçirgenlik faktörü olarak etki etmektedir.^[2] VEGF-A; YBMD'de anjiyogeneze yön veren primer patojenik faktör iken PlGF; ayrıca vasküler yeniden yapılanmadan (remodeling) da sorumlu tutulmaktadır. PlGF'nin patolojik anjiyogeneze VEGF-A ile sinerji içinde çalışıyor olduğu düşünülmektedir. PlGF; direkt olarak patolojik anjiyogeneze ve vaskülogeneze neden olurken indirekt olarak VEGF-A'nın da etkisini artırır.^[6] Bunun yanı sıra, patolojik durumlarda monosit/makrofaj aktivasyonuna yol açarak retinada inflamasyonun artmasına aracılık eder. Ayrıca, aralarında diyabetik retinopatinin de olduğu iskemik retinal hastalıkların patogenezi de önemli bir rol oynar.^[6] VEGF-A, VEGFR-1 ve VEGFR-2'e bağlanırken PlGF sadece VEGFR-1'e bağlanır.

VEGF-F (sv-VEGF) molekülü anjiyogenezi VEGF-A'dan 10 kat daha az artırmasına rağmen, vasküler geçirgenliği şiddetle artırdığı bildirilmiştir.^[7]

VEGF RESEPTÖRLERİ

Endotel hücreleri VEGF'den faydalanabilmek için onun bağlanabileceği özgül reseptörleri sentezlemesi gerekir. Bu reseptörler vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü (VEGFR) ve çözünebilir (soluble) vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü (sVEGFR) olarak adlandırılmakta olup 5 tanedir; VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2. Ayrıca Nöropilin 1 ve Nöropilin 2 koreseptör olarak bilinir ve sinyalizasyonu güçlendirir.^[8]

VEGFR-1 hücre-hücre veya hücre-matriks etkileşimlerinin kontrolü ile doku mimarisinin belirlenmesinde ve vaskülogene-

nezde rol oynar. Bu reseptör VEGF-A, VEGF-B, VEGF-F ve PlGF'nin etkilerine aracılık etmektedir (Resim 1).^[8]

VEGFR-2 VEGF'nin etkilerine aracılık eder. Bu reseptör ise VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve VEGF-F'in etkilerine aracılık eder (Resim 1).^[8]

VEGFR-3 özellikle lenfatik damarların gelişiminde rol alan VEGF-C ve VEGF-D'nin bağlandığı reseptördür. Bunun yanı sıra, malign melanoma ve meme kanseri gibi tümörlerde VEGF-C ve VEGF-D seviyelerinin yükselmesi lenf bezi metastazını düşündürür (Resim 1).^[8]

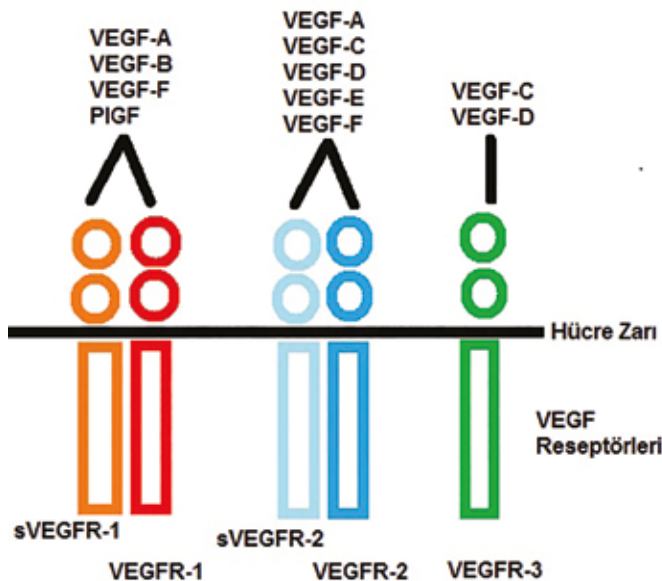
sVEGFR-1, VEGFR lerin kompetitif inhibitörü olarak görev yapmaktadır. Dolaşımdaki VEGF, bu reseptöre bağlanarak VEGFR-1'e bağlanması azalmakta, inaktive olmakta ve fonksiyonunu yapamamaktadır. sVEGFR-2 ise benzer şekilde anjiyogenezi engelleyici rol oynadığı düşünülmektedir (Resim 1).^[8]

AFLİBERCEPT

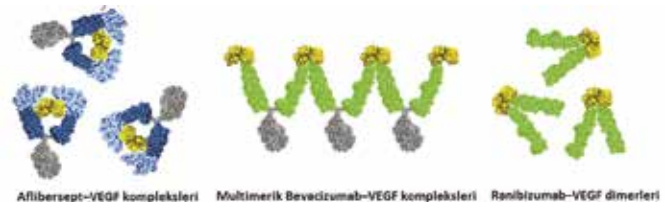
1983 yılında Senger ve Dvorak tarafından ilk olarak tanımlanan VEGF'un, endotel hücrelerine özgü, 45kDa ağırlığında bir glikoprotein olduğu ve damar gelişimi ve permeabilite artışından sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Yara iyileşmesi, kemik gelişimi, plasental damarlanma, nöral dokularda akut iskemiden koruyucu ve glial hücre proliferasyonunu uyarıcı olmak gibi yaşamsal fizyolojik etkileri vardır. Retinada ise ganglion hücreleri, müller hücreleri, retina pigment epitel hücreleri, perisitler ve glial hücreler VEGF üreten hücrelerdir.^[9]

Aflibercept (VEGF-Trap), biyomühendislik yoluyla elde edilmiş ve insan VEGF-1 ve VEGF-2 reseptörlerinin ekstraselüler parçasına bağlanan, bir rekombinant füzyon proteindir.^[10] 2011'den bu yana FDA onayı bulunmaktadır. İntravitreal enjeksiyon için geliştirilmiş Eylea (Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya) 2mg/0,5ml flakon içinde enjeksiyonluk solüsyon formunda tedarik edilmektedir.

Aflibercept, insan VEGF reseptör-1'in ikinci ve reseptör-2'nin üçüncü kısımları ile insan IgG1'in Fc parçası ile birleştirilmiş bir füzyon proteindir. Tamamı insana ait aminoasit dizilerini içerir ve VEGF-A ve PlGF'yi bağlar. VEGFR-1'in ikinci Ig parçasının seçilme sebebi, VEGF ile yüksek bağlanma özelliği gösterdiğinin analiz edilmesidir. Ayrıca VEGFR-2'nin üçüncü Ig parçasının seçilme sebebi, VEGF ile yüksek bağlanma özelliği göstermesinden dolayıdır. VEGFR-1'in ikinci ve VEGFR-2'nin üçüncü kısımlarının birleştirilmesi ile ilacın farmakokinetik özellikleri iyileştirilmiş ve bağlanma afinitesi daha çok artırılmıştır. İnsan IgG1'in Fc parçası ise, füzyon proteininin yarılanma ömrünü uzatmış ve füzyon proteininin stabilitesini ve çözünürlüğünü fazlaştırmıştır. Aflibercept, VEGF dimerini iki yanından sıkıca bağlar ve sıkı 1:1 bağlanma oranı meydana getirir. Bu da aflibercept-VEGF komplekslerinin birbirine VEGF dimeri aracılığıyla bağlanmadığı ve multi-



Resim 1: VEGF ailesi ve bağlandıkları reseptörler



Resim 2: Anti-VEGF'lerin VEGF ile yaptıkları kompleksler

merik konglomerat oluşturmadığı anlamına gelir. Bu da multimerik konglomeratların bir araya toplanarak immün yanıtı indüklemeye riskini ortadan kaldırır (Resim 2).^[10]

VEGF-A, VEGFR-1'e, VEGFR-2'den daha yüksek afinite gösterirken anjiyogenezi primer olarak VEGFR-2 üzerinden uyarmaktadır. Çünkü VEGFR-2'in tirozin kinaz aktivitesi, dolayısıyla patolojik etkisi, VEGFR-1'den daha yüksektir.^[7] VEGF-A'nın VEGFR-1'e bağlanması zayıf bir reseptör fosforilasyonu sağladığından, VEGFR-1 üzerinden sinyalizasyonun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında afliberceptin her iki reseptörü bağlaması bir üstünlük olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra PLGF, VEGFR-1'e bağlanarak VEGF-A'nın aktivitesinin primer olarak VEGFR-2 üzerinden yürütmesini kolaylaştırmaktadır.^[6] PLGF'in direkt etkilerinin yanı sıra, VEGF-A'nın VEGFR-1'e bağlanmasını engelleyici, dolayısıyla VEGF-A'nın VEGFR-2'e bağlanmasını kolaylaştırıcı etkisi de vardır. Aflibercept PLGF'ye bağlandığında, VEGF-A'nın VEGFR-1'e bağlanmasını kolaylaştırır. Böylelikle VEGF-A'nın patolojik etkisi azalmış olur. Yani afliberceptin VEGF-A'ya direkt bağlanıp inhibe etmesinin yanında, PLGF'e de bağlanıp VEGF-A'nın etkisini azalttığı indirekt etkisi de mevcuttur.^[6]

Afliberceptin faz III çalışmaları olan VIEW-1 ve VIEW-2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD [VIEW 1, VIEW 2]), ilacın tüm doz gruplarında iyi tolere edildiğini, oküler ve sistemik yan etki profilinin ranibizumaba benzer olduğunu bildirmiştir.^[11] Enjeksiyon sonrası en sık yan etkiler, konjonktival hemoraji, ağrı ve vitre dekolmanı olarak sıralanabilirken enjeksiyonla ilişkili en ciddi durum endoftalmi olarak rapor edilmiştir. Afliberceptin intravitreal uygulaması sonrası ilacın vitreus içindeki yarı ömrü 4,7 gündür ve bu bevacizumab ve ranibizumab yarı ömründen daha uzundur.^[12] Ranibizumabın VEGF reseptör bağlama kapasitesi enjeksiyon sonrası 30 gün iken bu süre aflibercept için 79 gün olarak tespit edilmiştir.^[13] Bunun yanı sıra ilk üç gün içinde sistemik dolaşıma geçişi (Cmax) yaklaşık 0,02 µg/ml olup bu düzey iki hafta sonunda saptanamayacak kadar azalmaktadır. Yapılan çalışmalar bu geçişin aktif sistemik VEGF inhibisyonuna neden olabilecek düzeyin neredeyse yüzde biri olduğunu ortaya koymuştur ve intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası kan basıncı değişikliği gibi etkiler beklenmemektedir.^[14] Ay-

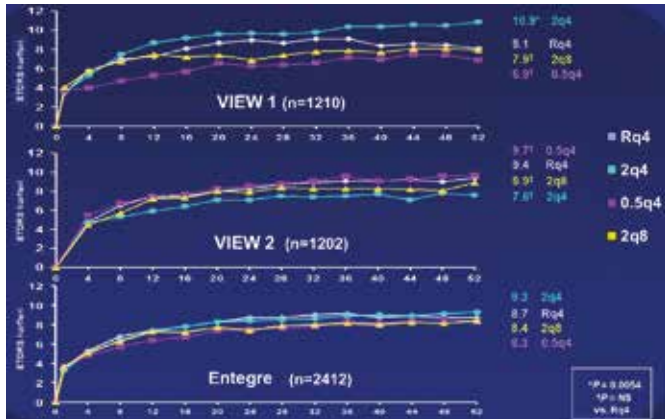
rica VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmalarında da vurgulandığı üzere anti-VEGF tedavi ile ilişkili en önemli sistemik sorun olarak gösterilen tromboembolik olay insidansının aflibercept sonrası %3,3 olduğu gözlenmiş ve bu durum ranibizumab sonrası oranlara yakın (%3,2) olarak bulunmuştur.^[11]

AFLİBERCEPT KLİNİK ÇALIŞMALARI

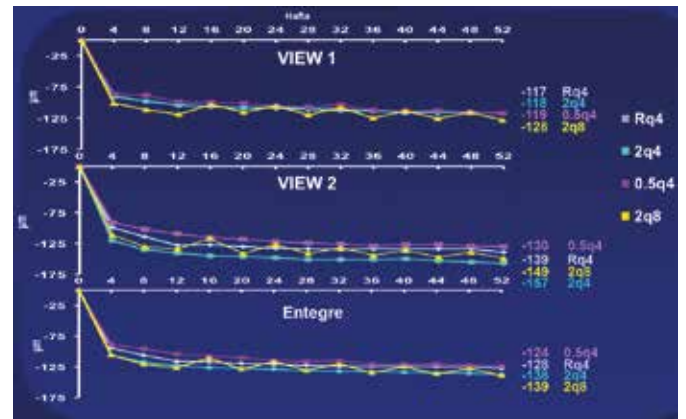
Nguyen ve ark. tarafından yürütülen CLEAR çalışması afliberceptin faz I çalışmasıdır. Bu çalışmada intravenöz uygulama sonrası nYBMD hastalarında santral retina kalınlığında anlamlı azalma sağlandığı görülmüş fakat hipertansiyon ve proteinüri gibi doz bağımlı sistemik yan etkilere rastlanmıştır.^[15] Aynı araştırmacılar tarafından ilacın intravitreal uygulaması ile doz, güvenlik ve etkinlik araştırması yapılmıştır. Bu çalışmada herhangi bir aflibercept dozunda hipertansiyon veya proteinüri gibi sistemik yan etkiler görülmemiştir. 1 mg ve üzeri intravitreal aflibercept uygulamaları ile anlamlı klinik düzelmenin sağlandığı da aynı çalışmada bildirilmiştir.^[16]

CLEAR-IT 2 araştırmacıları tarafından gerçekleştirilen aflibercept faz II çalışmasına subfoveal koroid neovaskularizasyonu olan 159 hasta dahil edilmiştir. Hastalar beş gruba ayrıldıktan sonra ilk 2 gruba 12 hafta boyunca her 4 haftada bir 0.5 mg veya 2 mg aflibercept uygulanmış diğer üç gruba ise başlangıçta ve 12. haftada iki enjeksiyon olmak üzere 0.5mg, 2 mg veya 4 mg dozunda enjeksiyonlar yapılmıştır. On ikinci hafta sonunda veriler analiz edildiğinde her 4 haftada bir enjeksiyon uygulanan grupta retinal kalınlıktaki azalma ve görme keskinliğindeki artış en yüksek bulunmuştur. Fakat ilginç biçimde 8 haftalık vizit aralıklarında 4 haftada bir veya 12 haftada bir uygulanan 2mg aflibercept uygulamaları arasında görme keskinliği bakımından anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun üzerine 2mg aflibercept uygulamasının 4 haftalık aralıklardan 8 haftaya çekilebileceği düşüncesi doğmuştur. 52 hafta sonundaki orta vadede sonuçlarda ise PRN uygulaması ile bu kazancın korunduğu belirtilmiştir.^[17,18]

nYBMD tedavisinde afliberceptin güvenlik ve etkinlik profilini inceleyen faz III çalışmaları VIEW-1 ve VIEW-2 çok merkezli, randomize, çift kör, kontrollü, prospektif çalışmalardır. Bugüne kadar nYBMD'de çalışılan en geniş seri olma özelliğini taşımaktadırlar. Benzer şekilde dizayn edilen iki çalışmadan



Resim 3: VIEW çalışmaları; başlangıçtan 52. haftaya kadar görme keskinliğinde ortalama değişiklikler. Gruplar; Rq4: 4 hafta arayla 0,5 mg ranibizumab; 2q4: 4 hafta arayla 2 mg aflibercept; 0.5q4: 4 hafta arayla 0,5 mg aflibercept; 2q8: 8 hafta arayla 2 mg aflibercept.



Resim 4: VIEW çalışmaları; 52 hafta süresince retina kalınlığındaki ortalama değişiklikler. Gruplar; Rq4: 4 hafta arayla 0,5 mg ranibizumab; 2q4: 4 hafta arayla 2 mg aflibercept; 0.5q4: 4 hafta arayla 0,5 mg aflibercept; 2q8: 8 hafta arayla 2 mg aflibercept.

Tablo 1. VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmalarının önemli özellikleri

Çalışma özellikleri	Çok merkezli, çift kör, kontrollü, randomize, prospektif klinik çalışma
Dahil edilme kriterleri	>50 yaş
	YBMD'ye bağlı aktif subfoveal lezyon
	Foveaya sızıntı yapan aktif jukstafoveal lezyon
	Lezyon boyutunun en az %50'sini oluşturan KNV
	Görme keskinliğinin ETDRS ile 73-25 harf aralığında olması
Dışlama kriterleri	YBMD için herhangi bir sistemik veya oküler tedavi alması (nutrisyon hariç)
	Total lezyon çapının 12 disk çapından daha büyük olması
	Herhangi bir gözde aktif intraoküler inflamasyon veya üveit öyküsü
	KontROLSÜZ glokom, filtran cerrahi veya trabekülektomi öyküsü
	Fundus muayenesini engelleyen medya opasitesi
Tedavi grupları	Birbirine denk 4 tedavi grubu oluşturuldu
	Grup 1: 4 haftada bir 0.5mg aflibercept
	Grup 2: 4 haftada bir 2mg aflibercept
	Grup 3: 8 haftada bir 2mg aflibercept (yükleme dozunu takiben)
	Grup 4: 4 haftada bir ranibizumab
Primer sonlanım noktası	52. hafta sonundaki harf kazanımı
Sekonder sonlanım noktası	Görme keskinliğindeki değişim
	OCT ile retinal kalınlık ve dirençli sıvı varlığı

VIEW-1 ABD ve Kanada'da; VIEW-2 ise Avrupa, Orta Doğu, Asya-Pasifik, Avustralya ve Güney Amerika'da yürütülmüştür.

^[11] Bu çalışma 4 ana grup hastadan oluşmaktadır. Birinci gruba 4 hafta arayla 2 mg aflibercept, ikinci gruba 4 hafta arayla 0,5 mg aflibercept, üçüncü gruba 8 hafta arayla 2 mg aflibercept ve dördüncü gruba 4 hafta arayla 0,5 mg ranibizumab uygulanmıştır. Her hastanın bir gözünün dahil edildiği bu çalışmaların önemli özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında 52. hafta sonunda her üç aflibercept tedavi yönteminin de en az ranibizumab tedavisi kadar etkin olduğu görülmüştür. Tüm tedavi gruplarında ilk enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde hızlı bir artış gerçekleşmiş ve bu kazanç 52. hafta sonuna kadar korunmuştur. Bunun yanı sıra tedavi grupları incelendiğinde aflibercept, görme keskinliğindeki artış ve santral retina kalınlığındaki azalma bakımından en az ranibizumab kadar etkin bulunmuştur.^[11]

Elli ikinci ve 96. haftalar arasında tedavi modelinde sınırlandırılmış PRN (capping-PRN) olarak tanımlanabilecek bir modifikasyona gidildi. Bu yöntemde aylık vizitlere devam edilirken enjeksiyon aralıkları 12 haftaya çekildi. Vizit sırasında yeni enjeksiyon için kriterler konuldu.

Optik koherans tomografide (OCT) yeni ya da dirençli sıvı, OCT'de santral retinal kalınlıkta en az 100µ artış, OCT'de sıvı varlığıyla birlikte görmede 5 harf kayıp, yeni başlayan KNV veya floresein anjiyografide yeni ya da sebat eden sıvı varlığı, yeni maküler hemoraji durumlarından herhangi biri saptanırsa beklenmeden tekrar tedavi başlandı.^[11] Doksan altıncı hafta sonunda tüm gruplarda görme keskinliğindeki artış yaklaşık 7 harf olarak tespit edildi. On beş harften daha fazla kazanan

hasta sayısı da tüm gruplarda benzer olarak bulundu. Post hoc analizlerle 52. ve 96. haftalar arasındaki enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında ise aflibercept ile tedavi edilen gruplarda ranibizumabla tedavi edilenlere kıyasla anlamlı şekilde daha az enjeksiyon sayısı olduğu görüldü.^[11]

YAŞ TİP YBMD'DE AFLİBERCEPT TEDAVİ ALGORİTMASI

Bireyselleştirilmiş tedavi modaliteleri hastalara gerektiği zaman gerektiği kadar tedavi uygulayarak en fazla faydayı en az kayıp vererek sağlamak esasına dayanmaktadır. Fakat her bireysel tedavi modelinde olduğu gibi bu durum hekime ciddi bir mental yük getirmekte ve klinik pratikte uygulanabilirliğini zorlaştırmaktadır. Yapılan çok merkezli geniş hasta serili çalışmalar ise farklı hasta gruplarında uygun tedavi şeklinin ne olması gerektiğini gösteren şablonlar ortaya koymaktadır.

nYBMD tedavisinde afliberceptin etkinliğini ortaya koyan VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmaları, ranibizumab ile tedavi edilen gruba kıyasla retinanın daha uzun süre kuru kaldığını göstermiştir. Çalışmaların sonucuna göre aflibercept, intraretinal ve subretinal sıvıyı ranibizumaba göre daha anlamlı azaltmakta ve retina pigment epitel elevasyonunu ortadan kaldırarak ciddi anatomik ve fonksiyonel düzelme sağlamaktadır.^[19]

VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmaları, afliberceptin nYBMD tedavisinde ardışık 3 aylık enjeksiyonu ile tedaviye başlanmasını tavsiye etmektedir. Bu standart bir başlangıç protokolü olarak kabul edilebilir ve tedavi ile ilişkili olabilecek masif kanama veya retina pigment epitel yırtığı kaynaklı kötüye gidiş bu süreçteki en önemli sorunlardan olmaya devam etmektedir.^[11,20]

Buna ilaveten yaklaşık %20'lik hasta grubunda 3 enjeksiyon sonrası kuru retina elde edilememekte ve bu hasta grubunda da kuru retina sağlanana kadar aylık aflibercept enjeksiyonuna devam edilmesi önerilmektedir. Bu durum açık bir biçimde ortaya koymaktadır ki 3 ardışık enjeksiyonla yapılan yükleme dozu sonrası OCT ile hastalığın monitorizasyonu tedavinin seyrinde belirleyici olmaktadır.

İlk üç aydaki ardışık enjeksiyonlarla yapılan yükleme sonrası kuru retina elde edildiğinde, ilk bir yıl süresince enjeksiyon ve vizit aralığı 2 ay olarak uygulanabilmektedir. Küçük bir hasta grubunda 2 aylık enjeksiyon aralıklarında OCT ölçümlerinde aktivite ile ilişkili olabilecek küçük dalgalanmalar görülebilmese rağmen bu hastaların %90'ının görme keskinliğinin azalmadığı bildirilmiştir. İyi tolere edilen bu durum bir aktivasyon olarak değerlendirilmemekte ve 2 aylık sabit enjeksiyonlara devam edilmesi gerekmektedir. Buna ilaveten analizler 4 haftalık aralıklarla uygulanan rejimin 8 haftalık aralıklarla uygulananadan daha üstün olmadığını göstermiştir. Bu iki aylık sabit tedavi modalitesi hastanın klinik veya anatomik durumundan bağımsız olduğu için bu süre zarfında ilave vizit veya OCT ölçümü de gerekmemektedir. Buna rağmen belli aralıklarla OCT tekrarı tedavi edilmeyen diğer gözün monitorizasyonu açısından düşünülmesi önerilmektedir.^[21]

Birinci yılın sonunda hasta retina pigment epitel dekolmanı veya intraretinal sıvı gibi neovasküler membran aktivite bulguları yönünden tam bir muayene ve OCT ile monitorizasyona tabi tutulmalıdır. Aflibercept tedavisinin ikinci yılında LUCAS çalışmasında tarif edilen "tedavi et ve uzat" modelinde olduğu gibi "tedavi et ve uzat" şeklinde bir yol haritası da önerilmektedir. Bu yöntemde kuru retina elde edildikten sonra enjeksiyon aralıkları her vizit sonunda 2 hafta uzatılır fakat iki enjeksiyon arasındaki sürenin 3 aydan uzun olmasına izin verilmez. Böylece birinci yılın sonunda kuru retina elde edildiği takdirde tedavi aralıkları 3 aya kadar uzatılabilir. Şayet neovasküler membran aktivite bulguları görülürse tedavi aralıkları tekrar her vizit sonrası 2 hafta kısaltılarak kuru retina elde edilmeye çalışılır.^[22] Tanımlanan bu model ile hasta aşırı tedavi tehdidinden kurtulurken hastalık aktivasyonu ihtimali de en aza indirgenmiş olur.^[11,22]

VIEW-1 ve VIEW-2 sonuçlarının post hoc analizi yapılarak intraretinal sıvı, subretinal sıvı ve retina pigment epitel dekolmanı gibi morfolojik bozukluklara karşı en etkin yöntemin ne olması gerektiği sorgulanmıştır. 2mg afliberceptin 4 haftada bir uygulaması ile retinal morfolojinin en iyi şekilde korunduğu gözlenmiştir. 4 haftada bir uygulanan ranibizumab ve 8 haftada bir uygulanan afliberceptin sonuçları ise benzer bulunmuş olup 8 haftada bir uygulanan aflibercept ile intraretinal veya subretinal sıvıda dalgalanma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışma ortaya koymuştur ki başlangıçta intraretinal sıvı olan gözlerde başlangıç ve sonuç görme keskinliği daha düşük iken subretinal sıvı ve pigment epitel dekolmanı sonuç görmeyi etkilememektedir.^[23]

nYBMD tedavisinde aflibercept ile tedavi et ve uzat modelinin uygulandığı ATLAS çalışması prospektif çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya 40 hastanın 40 gözü dahil edilmiştir. Çalışmanın 2. yıl verileri incelendiğinde %75 hastada tedavi aralığı 8 hafta ve üzeri iken %38 hastada ise 12 hafta ve üzeridir. Birinci yıl sonundaki harf kazanımı ikinci yıl sonunda bir miktar azalsa da buna anatomik bozulma eşlik etmemiş ve hastalık

nüksü olarak yorumlanmamıştır. İkinci yılda korunan ortanca harf kazanımı 8 harf iken, hastaların %40'ında görme keskinliği 20/40 ve üzeri olarak tespit edilmiştir. Bu veriler ışığında aflibercept ile uygulanan tedavi et ve uzat rejimi uzun vadede faydalı sonuçları olan rasyonel bir tedavi stratejisidir.^[24]

Retinal Körlükle Mücadele Grubu'nun (Fight Retinal Blindness Study Group) gerçekleştirdiği ve 2 yıllık sonuçlarının yayınlandığı gözlemsel çalışmada 123 hastanın 136 gözüne aflibercept monoterapisi ile tedavi et ve uzat rejimi uygulanmıştır. 24 ay sonunda ortalama görme keskinliği 61,4±17,4 harften 67,4±17,7 harfe yükselmiş ve istatistiksel olarak anlamlı artış sağlanmıştır. Bununla birlikte başlangıçtaki görme keskinliği 70 harf (20/40) ve üzeri olan hasta grubunun % 98'inde bu iyi görmenin 24 ay boyunca korunduğu bildirilmiştir. Tedavinin birinci yılında 7,8±2,1 olan enjeksiyon sayısının ikinci yılında 5,7±2,6'ya; 8,7±1,7 olan vizit sayısının ise 6,5±2,4'e anlamlı şekilde gerilediği gözlenmiştir. Bu çalışma nYBMD'de aflibercept ile uygulanan tedavi et ve uzat rejiminin etkinliğini yüksek hasta sayısı ile ortaya koyması bakımından çok önemlidir.^[25]

ANTI-VEGF TEDAVİYE CEVAPSIZ OLGULARDA AFLİBERCEPT UYGULAMASI

nYBMD'de uygulanan anti-VEGF tedaviye cevap bireysel değişkenlik göstermekte ve birçok faktörden etkilenmektedir. Başlangıçta tedaviye iyi yanıt veren fakat bevacizumab veya ranibizumab aylık enjeksiyonuna rağmen görmede kayıp gelişen veya sıvının 3 aydan uzun süre devamlılık gösterdiği vakalar anti-VEGF tedaviye cevapsız vakalar olarak değerlendirilmektedir.^[26]

Anti-VEGF tedavi cevapsızlığının iki klinik şekli tanımlanmıştır: Bunlardan dirençli vaka olarak değerlendirilebilecek grupta tedaviye rağmen intraretinal ya da subretinal sıvı sebat etmektedir. Nüks vaka olarak değerlendirilebilecek grupta ise tedavi ile elde edilen olumlu etkinin sürdürülmesi için tekrarlı enjeksiyonlar gerekmektedir.^[27]

PIER çalışması sonuçlarının analizi göstermektedir ki ardışık 3 dozluk ranibizumab uygulaması sonrası %34'lük hasta grubunda görme keskinliğinde artış olmamıştır ve bunlar dirençli vaka olarak yorumlanmaktadır. Yükleme dozu ardından görme kazanımı sağlanmış hastaların içinde ise sadece %40'ı enjeksiyon aralıklarının açılmasına rağmen bu kazanımı koruyabilmiştir ve bunun dışındaki hasta grubu ise nüks vaka olarak yorumlanabilecek gruptadır.^[28]

nYBMD'de anti-VEGF tedavi cevapsızlığı sonucu koroid neovaskülarizasyonunda artış ve hasta kliniğinde kötüleşme görülmektedir. Tolerans veya taşifilaksi ile bu durum açıklanmaya çalışılıyor olsa da bu çok boyutlu olay tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bununla birlikte intravitreal uygulanan ajanın değiştirilmesi ile görme keskinliği ve anatomik sonuçlarda iyileşme görüldüğünden birçok çalışmada bahsedilmiştir.^[26,27,29] Diğer anti-VEGF tedavilere yeterli cevap alınmaması durumunda aflibercept tedavide önemli bir silah durumundadır çünkü VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'e en yüksek affinite ile bağlanan anti-VEGF olmasının yanı sıra, yarı ömrü de ranibizumabdan 18 gün daha uzundur.^[27] Dolayısıyla aflibercept tedavisi hem anatomik ve fonksiyonel sonuçları iyileştirmekte hem de tedavi aralıklarını açmaktadır.

AFLİBERCEPT VE DİĞER ANTİ-VEGF'LER

Ferreira ve ark. daha önce herhangi bir anti-VEGF tedavi almamış hastalarda 12 aylık ranibizumab ve aflibercept tedavisi sonuçlarını karşılaştırmıştır. İlk bir yıl sonunda ortalama ranibizumab enjeksiyon sayısı 4.9 ± 3.3 iken bu sayı aflibercept için 5.2 ± 2.9 idi. Enjeksiyonsuz geçilen vizit sayısı ranibizumab için 2.8 ± 2.8 iken bu sayı aflibercept için 2.1 ± 2.5 idi. Enjeksiyon aralığı ranibizumab grubunda 51 ± 41.8 gün iken aflibercept grubunda 54.1 ± 36 gün idi. İki grup karşılaştırıldığında enjeksiyon sayısı, enjeksiyonsuz geçilen vizit sayısı ve enjeksiyon aralığı bakımından anlamlı bir fark ortaya çıkmadığı belirtilmiştir.^[30]

Daha önce herhangi bir anti-VEGF tedavi almamış 372 hastanın 394 gözünün dahil edildiği bir başka çalışmada ranibizumab veya aflibercept tedavisi almış hastaların 12 aylık süredeki fonksiyonel sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre ranibizumab ile tedavi edilen grupta başlangıçta $58,6 \pm 20,3$ harf olan görme keskinliği 12 ay sonunda $62,3 \pm 21,5$ harfe yükselmiş, aflibercept ile tedavi edilen grupta ise başlangıçta $58,9 \pm 19,2$ harf olan görme keskinliği $63,1 \pm 21,5$ harfe yükselmiştir. Her iki tedavi grubunda da başlangıça kıyasla 12 ay sonra istatistiksel anlamlı kazanç elde edilmişse de gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Bunun yanı sıra ranibizumab grubunda ortalama enjeksiyon sayısı $8,1 \pm 2,1$ iken aflibercept grubunda $8,0 \pm 2,3$ olarak saptanmıştır. Ortalama vizit sayısı ise ranibizumab grubunda $9,6 \pm 3,0$ iken aflibercept grubunda $9,5 \pm 3,1$ olarak belirlenmiştir. Görme keskinliğinde olduğu gibi ortalama enjeksiyon sayısı ve ortalama vizit sayısı bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.^[31] Daha önce bevacizumab veya ranibizumab aylık enjeksiyon tedavisine cevapsız olup 8 haftalık aralıklarla aflibercept tedavisine geçilen ve 1 yıllık izlemi olan çok merkezli, retrospektif bir çalışmada gözlerin %60,3'ünde altıncı ay sonunda retinal sıvısının temizlendiği ve birinci yıl sonuna kadar da retinanın kuru kaldığı gözlenmiştir. Başlangıçta 355μ olan medyan retinal kalınlık ise altıncı ayda 269μ , birinci yılda ise 248μ olarak belirlenmiştir. Retinal kalınlıktaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına karşın altıncı ay ve birinci yıl sonundaki görme keskinliğindeki harf kazanımı anlamlı bulunmamış ve retinal kalınlıktaki azalmanın kliniğe yansımadağı belirlenmiştir.^[32]

AFLİBERCEPT VE YENİ JENERASYON ANTİ-VEGF'LER

Brolucizumab; 26kDa molekül ağırlığında, tek zincirli bir antikor parçasıdır. VEGF-A'nın tüm izoformlarına etkin olan bu molekülün mikroiñfüzyon yöntemine uygun şekilde yavaş salınımlı uygulaması yapılmaktadır. Çözünürlüğü artırılmış konsantrasyonlu yapıdaki ilacın doku penetrasyonu yüksektir. 6mg brolucizumabın 2mg aflibercept ile karşılaştırıldığı faz II çalışması sonuçlanmıştır. Bu yeni molekülün aflibercept kadar güvenli, santral retina kalınlığını azaltıcı etkisinin afliberceptten fazla ve enjeksiyon sayısının afliberceptten daha az olduğu bildirilmiştir.^[33] Gerçek etkinlik ve sonuçları ortaya çıkaracak olan faz 3 çalışması devam etmektedir.

Aflibercepte benzer şekilde VEGF reseptörüne bağlanan diğer füzyon proteinleri conbercept ve ziv-aflibercepttir. Conber-

cept'in aflibercepte kıyasla daha karmaşık bir moleküler yapısı bulunmakta ve bu ilaç VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, PlGF-1 ve PlGF-2'ye bağlanabilmektedir. Anti-VEGF tedaviye tolerans geliştiren olgularda güçlü bir tedavi seçeneğı olabileceğı düşünülmektedir. Ziv-aflibercept ise kolorektal kanser olgularında kullanılan bir sistemik kemoterapötiktir. Herhangi bir retinal toksik etkisi gözlenmeyen ilacın aflibercepte kadar etkin olduğu ve daha az maliyetli olduğu dikkat çekmektedir.^[34]

AFLİBERCEPT İLE YAŞAM KALİTESİ VE GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

nYBMD'de 5 harften fazla kazanım olması, görmeyle ilgili yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme anlamına gelmektedir. VIEW çalışmalarında yer alan hastalar, hastaların görme bozukluğu nedeniyle karşılaşılabilecekleri zorlukları değerlendirmek için kullanılan NEI VFQ-25 anketini tamamlamış ve sekonder etkililik değişkeni olarak 52. haftadaki NEI VFQ-25 değışikliği değerlendirilmiştir. 52. haftada en az 5 ETDRS harfi kadar kazanımı olan hastalarda en kötü gören göz ile ilgili NEI VFQ-25 skorunda anlamlı değışiklikler olduğu görülmüştür.^[35]

Anti-VEGF gerçek yaşam verileri çalışmaları ve retinal hastalığa ilişkin yayınların sayısı son on yılda katlanarak artmaktadır. Gerçek yaşam verileri, tedavi kararlarını destekleyen uzun süreli veri sağladığı için bu tip çalışmalara ilaç endüstrisinin ve kliniklerin ilgisi de giderek artmaktadır. Gerçek yaşam koşullarında aflibercept tedavisi uzun enjeksiyon aralıklarının ve görme kazanımlarının elde edilmesini sağlayabilmektedir. Aflibercept gerçek yaşam koşullarında yürütülen çalışmalarda tedavi aralıklarını uzatmıştır. Afliberceptin uzun süreli biyolojik aktivitesi kuvvetli ve uzun süreli VEGF bağlama afinitesiyle açıklanmaktadır. VIEW çalışmasından ve gerçek yaşam koşullarında yürütülen çalışmalardan elde edilen kanıtlar aflibercept ile tedavi aralıklarının uzadığını desteklemektedir.^[11,27,36] nYBMD bulunan ve 12. aya kadar 8 haftada bir 2 mg intravitreal aflibercept kullanıp, tedavi et ve uzat stratejisiyle devam edilen 85 hastaya ilişkin retrospektif çalışmanın sonuçları açıklanmıştır. Bu sonuçlara göre, görme keskinliği ilk yılda 7 harf olacak şekilde anlamlı derecede artmış ve "tedavi et ve uzat" rejimine geçişten sonra 6 ay süreyle korunmuştur.^[37]

nYBMD'de Aflibercept ile gerçek yaşam koşullarını ortaya koyan İngiltere, Fransa, İsveç ve Japonya dan bildirilen sonuçlar ve randomize klinik çalışmalardaki sonuçlar arasındaki benzerlik olumludur. Aflibercept'in Fransa'da, YBMD'li hastalardaki gerçek yaşam çalışması olan RAINBOW çalışması retrospektif ve prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Ocak 2014-Mart 2015 arasında, 60 merkezde, ilk aflibercept enjeksiyonu uygulanan, 600 tedavili naif hasta değerlendirilmiştir. Primer sonlanım olarak başlangıçtan 12. aya kadar görme keskinliğindeki değışim, sekonder sonlanım olarak başlangıça göre, ≥ 15 harf kazanan hastalar ya da >15 ETDRS harfi kaybeden hastalar, merkezi retina kalınlığındaki değışim ve advers olaylar ele alınmıştır. Çalışmada 12 ayı tamamlayan 122 hastada ön analiz yapılmış ve bu hastalarda, tanı ile ilk aflibercept enjeksiyonu için gecikme ortalama 18 gün olarak belirlenmiştir. Hastaların % 91' i ilk 3 enjeksiyonu ilk 120 gün içinde almıştır. Bir yılda ortalama enjeksiyon sayısı 6,1 olarak tespit edilmiş ve elde edilen verilerin VIEW çalışmaları ile karşılaştırılabilir durumda olduğu vurgulanmıştır.^[38]

AFLİBERCEPT VE GALEKTİN-1

YBMD patogenezinin ziyade diyabetik retinopati patogenezinde ön plana çıkan proteinlerden biri de galektin-1 dir. Diyabetik olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, proliferatif diyabetik retinopatili gözlerde intravitreal galektin-1 düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiş ve bu artışın VEGF-A düzeyleri ile korele olmadığı görülmüştür. Preoperatif bevacizumab enjeksiyonu uygulanması durumunda VEGF-A düzeyinin azaldığı gözlenirken galektin-1 düzeyinin etkilemediği ortaya çıkmıştır. İnsan retinal mikrovasküler endotelial hücrelerine galektin-1 uygulaması sonrasında VEGFR-2 fosforilasyonunda artış gözlenmiş ve bu etki aflibercept ile ortadan kaldırılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, VEGF ailesinden olmayan ve diyabetik retinopati ile ilişkili bir anjiyogenik faktör olan galektin-1'in de aflibercept tarafından inhibe edildiğini göstermektedir.^[39]

SONUÇ

Günümüzde hala önemli bir körlük nedeni olan nYBMD tedavisinde kullanılan ve hastalar tarafından iyi tolere edilen aflibercept, yüksek etkinliği ve diğer anti-VEGF ajanlarla kıyaslandığında kısmen de olsa daha az enjeksiyon sayısı ile ön plana çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(2): e106-16.
- 2- Erol N. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Anti-VEGF Ajanlar. *Ret-Vit* 2007;15 (Özel Sayı): 35-40.
- 3- Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med*. 2005; 9(4): 777-94.
- 4- Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142(4): 660-8.
- 5- Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(12): 1542-7.
- 6- Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(8): 579-91.
- 7- Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol*. 1991; 5(12): 1806-14.
- 8- Yazır Y. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (Vegf): Reseptörleri ve Fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29 (3): 128-136.
- 9- Xu D, Kaiser PK. Intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Immunotherapy*. 2013; 5(2): 121-30.
- 10- Frampton JE. Aflibercept for intravitreal injection: in neovascular age-related macular degeneration. *Drugs Aging*. 2012; 29(10): 839-46.
- 11- Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012; 119(12): 2537-48.
- 12- Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007; 114(5): 855-859.
- 13- Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF trap-eye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. *Eye Rep*. 2011; 1(e5): 12-4.
- 14- Thai HT, Veyrat-Follet C, Vivier N, Dubruc C, Sanderink G, Mentre F, et al. A mechanism-based model for the population pharmacokinetics of free and bound aflibercept in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(3): 402-14.
- 15- Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G, et al; CLEAR-AMD 1 Study Group. A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113(9): 1522.e1-1522.e14.
- 16- Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, et al. A phase I study of intravitreal vascular endothelial growth factor trap-eye in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009; 116(11): 2141-2148.e2141.
- 17- Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, et al; CLEAR-IT 2 Investigators. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology*. 2011; 118(6): 1098-1106.
- 18- Brown DM, Heier JS, Ciulla T, et al; CLEAR-IT 2 Investigators. Primary endpoint results of a phase II study of vascular endothelial growth factor trap-eye in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011; 118(6): 1089-1097.
- 19- Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(9): 1144-67.
- 20- Garcı'a-Layana A, Arias L, Figueroa MS, Araiz J, Ruiz-Moreno JM, Garcı'a-Arum J, et al. A Delphi study to detect deficiencies and propose actions in real life treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Ophthalmol*. 2014; 2014: 595132.
- 21- Elshout M, van der Reis MI, Webers CA, Schouten JS. The cost-utility of aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration compared to bevacizumab and ranibizumab and the influence of model parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(12): 1911-20.
- 22- Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragado' ttr R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015; 122(1): 146-52.
- 23- Waldstein SM, Simader C, Staurengi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ, Lu C, Katz TA, Schmidt-Erfurth U. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. *Ophthalmology*. 2016; 123(7): 1521-9.
- 24- Francis Char DeCroos, David Reed, Murtaza K. Adam, David Salz, Omesh P. Gupta, Allen C. Ho, Carl D. Regillo. Treat and extend therapy using aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: a prospective clinical trial. 2017; [Epub ahead of print]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2017.06.002>
- 25- Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, Campain A, Walton R, Guymer R, Morlet N, Hunyor AP, Essex RW, Arnold JJ, Gillies MC; Fight Retinal Blindness Study Group. Two Year Outcomes of "Treat and Extend" Intravitreal Therapy Using Aflibercept Preferentially for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2017 Jan 31. doi: 10.1097/IAE.0000000000001496. [Epub ahead of print]
- 26- Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156(1): 15-22.e1.
- 27- Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Elliott D, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156(1): 29-35.e2.
- 28- Holz FG, Korobelnik JF, Lanzetta P, Mitchell P, Schmidt-Erfurth U, Wolf S, et al. The effects of a flexible visual acuity-driven ranibizumab treatment regimen in age-related macular degeneration: outcomes of a drug and disease model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(1): 405-12.
- 29- Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, Lam L, Chong LP, Elliott D, et al. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(1): 14-20.
- 30- Ferreira A, Sakrictis A, Olson M, Lu J, Makin C, Milnes F. Treatment Frequency and Dosing Interval of Ranibizumab and Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in the USA. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133968.
- 31- Gillies MC, Nguyen V, Daien V, Arnold JJ, Morlet N, Barthelmes D. Twelve-Month Outcomes of Ranibizumab vs. Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2016; 123(12): 2545-2553.

32- Arcinue CA, Ma F, Barteselli G, Sharpsten L, Gomez ML, Freeman WR. One-year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2015; 159(3): 426-36.e2.

33- Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, Singerman L. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology.* 2017 May 24. pii: S0161-6420(16)32413-7. doi: 10.1016/j.optha.2017.03.057. [Epub ahead of print]

34- de Oliveira Dias JR, de Andrade GC, Novais EA, Farah ME, Rodrigues EB. Fusion proteins for treatment of retinal diseases: aflibercept, ziv-aflibercept, and conbercept. *Int J Retina Vitreous.* 2016;2:3. doi: 10.1186/s40942-016-0026-y. eCollection 2016.

35- Kanda A, Noda K, Saito W, Ishida S. Aflibercept Traps Galectin-1, an Angiogenic Factor Associated with Diabetic Retinopathy. *Sci Rep.* 2015; 5: 17946.

36- Yuzawa M, Fujita K, Wittrup-Jensen KU, Norenberg C, Zeitz O, Adachi K, Wang EC, Heier J, Kaiser P, Chong V, Korobelnik JF. Improvement in vision-related function with intravitreal aflibercept: data from phase 3 studies in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2015; 122(3): 571-8.

37- Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158(3): 532-6.

38- Oubraham-Mebroukine H, Faure C, Coscas F, Tran THC, Briend-Joulain B, Velasque L, et al. Real Life Use of Aflibercept In France: observational study in Wet AMD: the RAINBOW study. Poster presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2016 Annual Meeting; Seattle, WA, USA, May 1-5, 2016.

39- Epstein D, Amrén U. Near Vision Outcome in Patients with Age-Related Macular Degeneration Treated With Aflibercept. *Retina.* 2016; 36(9): 1773-7.



Doç. Dr. Mehmet ÇITIRIK

Doç. Dr. Mehmet ÇITIRIK, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. SSK Ankara Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankasında Asistanlık eğitimini tamamlayarak, 2002 yılında Göz Hastalıkları Uzmanı oldu. Sonrasında Erzincan Asker Hastanesinde vatani görevini yaptı. 2004 yılında SB Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesinde göreve başladı. 2012 yılında Doçent oldu ve halen eğitim görevlisi olarak göreve devam etmektedir. 100 den fazla Ulusal ve Uluslararası makalesi bulunmaktadır. Türk Oftalmoloji Derneği Tıbbi Retina, Cerrahi Retina, Oküler Travma ve Temel Eğitim ve Mesleki Planlama birim üyesidir.