

DERLEME REVIEW

Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Aflibercept Tedavisi

Aflibercept for the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema

Emine TEMEL *, Figen ŞERMET **

* Araştırma Görevlisi Doktor, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

* Profesör Doktor, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 27.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emine TEMEL / Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı 06590 Cebeci / Ankara Tel./Phone: +90 312 595 6266 Faks/Fax: +90 312 363 8082 E-posta/E-mail: emine912@hotmail.com ORCID No: 0000-0001-6302-9175

ÖZ

Diabetik maküler ödem (DMÖ), diabetik retinopatinin (DR) yaygın bir komplikasyonudur ve gelişmiş ülkelerde çalışma çağındaki insanlarda görme kaybının başlıca nedenidir.^[1,2] DMÖ patogeneğinde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) rolünün anlaşılması, tedavide anti-VEGF ajanların kullanımının önemini vurgulamıştır. Bugüne kadar DMÖ tedavisinde pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept gibi çok sayıda anti-VEGF ilaç üzerinde çalışılmıştır. Aflibercept, VEGF-A, VEGF-B, plasental büyüme faktörü (PIGF) 1 ve 2 üzerine inhibisyon etkisi olan rekombinant bir füzyon proteinidir. Bu ajanın VEGF molekülüne çok yüksek afiniteyle bağlanması nedeniyle diğer anti-VEGF moleküllere göre daha uzun süreli etki sağladığı düşünülmektedir. Bu derleme, aflibercept'in DR ve DMÖ tedavisinde klinik etkinliğini, kullanımını ve tolere edilebilirliğini gözden geçirmekte ve farmakolojik özelliklerini özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, diyabetik makula ödemi, intravitreal enjeksiyon, anti-VEGF, aflibercept.

ABSTRACT

Diabetic macular edema (DME) is a common complication of diabetic retinopathy (DR) and is a leading cause of vision loss in developed countries during the working age.^[1,2] Understanding the role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of DME has emphasized the importance of using anti-VEGF agents in treatment. Anti-VEGF drugs such as pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab and aflibercept have been studied in the treatment of DME. Aflibercept is a recombinant fusion protein with inhibitory effect on VEGF-A, VEGF-B, placental growth factor (PIGF) 1 and 2. It is believed that this agent has a longer duration of action than other anti-VEGF molecules due to its high affinity binding to the VEGF molecule. This review summarizes the pharmacological properties of aflibercept in terms of clinical efficacy, use and tolerability in the treatment of DME.

Keywords: Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, intravitreal injection, anti-VEGF, aflibercept.

1. GİRİŞ

Diyabetik maküler ödem (DMÖ), diabetik retinopatinin (DR) yaygın bir komplikasyonudur ve gelişmiş ülkelerde çalışma çağındaki insanlarda görme kaybının başlıca nedenidir.^[1,2] DMÖ'de, retinanın kalınlaşmasına neden olan sıvı ve protein birikimi, kan-retina bariyerinin parçalanması ve artmış vasküler permeabilite sonucu ortaya çıkar.^[3,4] DMÖ, DR'nin herhangi bir evresinde gelişebilir; fakat diyabetes mellitus (DM) süresi uzayıp, DR'nin evresi ilerledikçe görülme sıklığı artar.^[2] Dünya genelinde yaklaşık 21 milyon insanda DMÖ olduğu düşünülmektedir.^[5] Tüm DM tanılı hastaların yaklaşık %10'unda DMÖ görülmektedir. Tip 1 DM tanılı hastalarda tanı konduktan sonra 5 yıl içinde DMÖ sıklıkla görülmemektedir. Ancak 20 yılda DMÖ görülme oranı %29'a çıkmaktadır. Tip 2 DM olan hastalarda ise ilk 5 yılda DMÖ görülme oranı % 3 iken, 20 yılda bu oran %28 olmaktadır.^[6,7]

DMÖ için risk faktörleri erkek cinsiyet, diyabet süresi, kötü

glisemik kontrol, insülin kullanımı, sistemik arteriyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, proteinüri, böbrek yetmezliği ve vitreomaküler traksiyon varlığı olarak belirlenmiştir.^[8]

DMÖ'sü olan hastalarda en sık görülen klinik semptom bula-nık görmedir. Ayrıca metamorfopsi, fotofobi ve görme alanın-da lokalize defektler (skotom) olabilir.

DMÖ'nün değerlendirilmesi fonksiyonel ve anatomik kriterlere dayanmaktadır. Fonksiyon; görme keskinliği ile değerlendirilirken, anatomi; makula morfolojisi ve kalınlığı hakkında detaylı bilgiler veren optik koherens tomografi (OKT) başta olmak üzere, biyomikroskopik muayene, renkli fundus fotoğ-rafları ve floresein anjiyografi (FA) gibi ilave yöntemlerle de değerlendirilmektedir.^[9]

DMÖ tedavisinde fokal ve/veya grid lazer uygulamasının yanı sıra son yıllarda önemli gelişmeler sağlanmıştır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri ve kortikoste-roidler gibi intravitreal farmokoterapötik ajanlar medikal teda-

vide kullanılmaktadır. DMÖ patogenezinde VEGF'nin rolünün anlaşılması, tedavide anti-VEGF ajanların kullanımının önemini özellikle vurgulamıştır. DMÖ ile ilişkili kalınlaşmış arka hyaloid ve epiretinal membran gibi traksiyonların varlığında vitrektomi bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması (ETDRS) grubu, diyabetik olgularda kistoid maküler ödem (KMÖ) tedavisinde fokal laser fotokoagülasyonun (LFK) faydalı olduğunu belirtmiştir.^[10] Ancak LFK uygulanan hastaların, %12'sinde 3 yıllık takip sürecinde ETDRS ölçeğine göre 15 harflik görme kaybı tespit edilmiş; öte yandan hastaların sadece %3'lük kısmında 15 harflik görme artışı izlenmiştir. Aynı zamanda, LFK uygulanan gözlerin %24'ünde 36 aylık takip sonrasında makula santralini kapsayacak şekilde retina kalınlaşması gözlenmiştir. Tüm bunlar DMÖ gelişen gözlerin bir bölümünün LFK tedavisine dirençli olabileceğini göstermiştir. Ayrıca LFK tedavisi skar oluşumu ve bazı termal komplikasyonlara yol açabilir. Bu durum ilgiyi alternatif ve destekleyici tedavi yöntemlerine yöneltmiştir.^[11] Kortikosteroidler (deksametazon, triamsinolon asetonid ve fluosinolon asetonid) DMÖ tedavisinde topikal, perioküler ve intravitreal olmak üzere pek çok şekilde kullanılmaktadır. Görme keskinliğinde artış ve santral makula kalınlığında azalma sağladıkları gösterilmiştir. Bununla birlikte, artmış göz içi basıncı ve katarakt gibi steroidle ilişkili yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.^[12,13]

Anjiyogenezi uyaran ve vasküler geçirgenlik artışında önemli rol oynayan VEGF, diyabetik hastaların aköz ve vitreus örneklerinde kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.^[14] VEGF düzeyinin, proliferatif DR şiddeti ile orantılı olarak arttığı ve anti-VEGF tedavi sonrası belirgin ölçüde azaldığı gösterilmiştir.^[14] Deneysel modellerde VEGF inhibisyonu ile iris ve retina neovaskülarizasyonlarında gerileme olduğu gösterilmiştir.^[15] Tüm bu veriler VEGF antikorlarını DMÖ tedavisinde önemli hedeflerden biri haline getirmiştir.

2. "VEGF AİLESİ"

VEGF molekül ağırlığı 36-46 kDa olan, homodimerik, heparin bağlayan, glikoprotein yapısında bir molekül olup VEGF A, B, C, D, E, F ve plasental büyüme faktörü (PlGF) olmak üzere çeşitli alt grupları tanımlanmıştır.^[16] Esas olarak anjiyogenezi, lenfanjiyogenezi ve vazopermeabiliteyi düzenleyen bu faktörlerin tanımlanan VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri birbirinden farklıdır.^[17,18]

VEGF-A anjiyogenezi ile en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışma yapılan faktördür. Anti-VEGF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yoğunlaşmaktadır.^[19] VEGF-A'nın; VEGF121, VEGF145, VEGF148, VEGF162, VEGF165, VEGF165b, VEGF183, VEGF189, VEGF206 olmak üzere 9 izoformu vardır. Bu izoformlar içinde VEGF165b, diğerlerinden farklı olarak endojen inhibitör izoformdur, VEGF reseptörü (VEGFR)-2 üzerinden etkilidir ve neovaskülarizasyon gelişim patogenezinde en önemlisidir.^[20]

VEGF-B, VEGFR-1'e bağlanarak hücre dışı matrisi yıkımında, hücre adezyonunda ve göçünde rol oynar. Kalp, iskelet kası, pankreasta fazla miktarda bulunur ve endotel hücrelerinin fonksiyonunu düzenler.^[17,18]

VEGF-C ve VEGF-D, VEGFR-1 ve VEGFR-2'e bağlanarak lenfanjiyogenezi düzenler. VEGF-C yara iyileşmesinde de rol

oynar.^[17,19]

PlGF, endotel hücrelerinde en çok bulunan VEGF üyesidir. VEGF-A'nın uyardığı endotel hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını indüklerken, kendi başına zayıf mitojenik etkilidir.^[17,19] PlGF; direkt olarak patolojik anjiyogenezi ve vaskülogenez neden olurken, indirekt olarak VEGF-A'nın etkisini arttırmaktadır.^[21] Ayrıca, patolojik durumlarda monosit/makrofaj aktivasyonunu sağlayarak retinada inflamasyonun artışına aracılık eder. DR gibi iskemik retina hastalıklarının patogenezinde de önemli rol oynar.^[22]

PlGF ve VEGF-A endotel hücreleri için güçlü mitojenik, kemotaktik ve vasküler permeabiliteyi artıran faktörlerdir.^[20,24] PlGF ve VEGF-A ile sinerjistik bir anjiyogenik etkiye sahip olup, VEGFR-1 aracılığıyla etki etmektedir.^[22,23] Ayrıca VEGF-A, VEGFR-2 aracılığıyla da etki göstermektedir ve hipoksi ile aktive olduğu gösterilen tek VEGF üyesidir.^[20,23] Özellikle VEGF-A, DR ve DMÖ'de görülen patolojik anjiyogenezi mekanizmasının ve vazopermeabilitenin ana unsuru olarak bilinmektedir.^[1,22,23]

DMÖ patogenezinde VEGF'in rolünün anlaşılmasıyla tedavide anti-VEGF ajanların kullanımı yaygınlaşmıştır. DMÖ tedavisinde daha iyi görsel ve anatomik sonuçlar sağladıkları ve diğer tedavilere göre nispeten daha güvenli oldukları için VEGF inhibitörleri olan Aflibercept (Eylea), bevacizumab (Avastin) ve ranibizumab (Lucentis) yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak bunlardan sadece aflibercept ve ranibizumab FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır. Herhangi bir oküler endikasyon için FDA tarafından onaylanmamış olan bevacizumab, kanser tedavisinde kullanılan sistemik dozun yaklaşık 1/500'ünü içeren paketlenmiş dozlarda DMÖ'nün endikasyon dışı (off-label) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

3. AFLİBERCEPT (VEGF-TRAP)

FDA, göz hastalıklarında intravitreal aflibercept kullanımını 2011 yılında onaylamıştır.^[25] Ülkemizde kullanımı 2015 yılında başlamıştır. İntravitreal enjeksiyon için geliştirilmiş Eylea (Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya) 2 mg/0,5 ml flakon içinde enjeksiyonluk solüsyon formunda bulunmaktadır. Klinikte eksudatif tip senil makula dejenerasyonu ve DMÖ tedavisi için intravitreal olarak uygulanmaktadır.

4. FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

Aflibercept, VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin ekstraselüler parçası ile insan immünglobülin G1'in Fc parçasının füzyonuyla rekombinant olarak oluşturulmuş, 115kDa ağırlığında bir füzyon proteinidir.^[26] Tamamı insana ait aminoasit dizilerini içerir ve çözünebilir bir tuzak reseptörü olarak görev yapar. VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'yi yüksek afinite ile bağlar.^[26] Böylece daha düşük dozlarda daha uzun süreli etki sağlamaktadır.^[27] Bu konuda yapılan bir çalışmada, insan endotel hücrelerinde afliberceptin, VEGF-A ile indüklenen VEGFR-1 ve VEGFR-2 aktivasyonunu, bevacizumab ve ranibizumaba göre daha etkin şekilde bloke ettiği gösterilmiştir.^[26] Ayrıca intravitreal afliberceptin, intravitreal ranibizumab ile karşılaştırıldığında biyolojik etkinliğin daha uzun olduğu ve böylece daha az sıklıkta doz uygu-

Tablo 1⁴⁵: Diyabetik Makula Ödemi Tedavisinde Kullanılan İntravitreal Aflibercept ile İlgili 'DA VINCI' (DME and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact) Çalışması

Çalışma	Hasta Grupları	Yöntem	Parametreler	Etkililik	Sonuç
DA VINCI	221 hasta, 5 grup: IV-AFL 0.5q4; IV-AFL 2q4; IV-AFL 2q8; IV-AFL 2PRN; Maküler LFK (Hasta başına bir göz çalışmaya dahil edilmiştir)	Çok merkezli, randomize 24. hafta sonuçlarının analizi	Başlangıca göre EDGK'de ortalama harf değişimi (ETDRS harfleri)	IV-AFL: +8.5 ve +11.4 arası LFK: +2.5 (p=0.0085 her aflibercept grubu için lasere karşı)	IV-AFL, maküler LFK ile karşılaştırıldığında EDGK'de ve SMK'da istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlamıştır. Bu sonuçlar afliberceptin, tedavi aralığını 4 haftadan 8 haftaya uzatarak tedavi yükünü azaltma potansiyeli olduğunu düşündürmektedir.
			Başlangıçtan itibaren ≥15 ETDRS harfi kazanan gözlerin oranı	IV-AFL: % 17-34 LFK: % 21	
			Santral retinal kalınlıkta başlangıca göre düşüş	IV-AFL: 127.3-194.5 µm LFK: 67.9 µm (p=0.0066 her aflibercept grubu için lasere karşı)	
DA VINCI (1 yıllık sonuçlar)		52. hafta sonuçlarının analizi	Başlangıca göre EDGK'de ortalama harf değişimi (ETDRS harfleri)	IV-AFL: +9.7 ve +13.1 arası LFK: -1.3 (p=0.0001)	24. haftada elde edilen EDGK kazanımları, tüm IV-AFL gruplarında 52. haftada korunmuştur. Aynı şekilde SMK'da istatistiksel olarak anlamlı azalma 52. haftada da gözlenmektedir.
			Başlangıçtan itibaren ≥15 ETDRS harfi kazanan gözlerin oranı	IV-AFL: % 23.8-45.5 LFK: % 11.4	
			Santral retinal kalınlıkta başlangıca göre düşüş	IV-AFL: 165.4-227.4 µm LFK: 58.4 µm (p≤0.0001 her aflibercept grubu için lasere karşı)	

LFK = Laser fotokoagülasyon; EDGK = En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; ETDRS = Early Treatment Diyabetic Retinopathy Study; IV-AFL = intravitreal aflibercept; 2PRN = ilk 3 ay ayda bir, daha sonra ihtiyaç oldukça uygulanan 2 mg aflibercept; 0.5q4 = her 4 haftada bir uygulanan 0.5 mg aflibercept; 2q4 = her 4 haftada bir uygulanan 2 mg aflibercept; 2q8 = ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir uygulanan 2 mg aflibercept

lamasının mümkün olabileceği öne sürülmüştür.^[26,28]

İn vitro çalışmalarda afliberceptin klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarının, trabeküler ağ hücrelerinde, sklera fibroblastlarında ve retina pigment epitelinde hücre ölümüne sebep olmadığı ve bu hücrelerin metabolik aktivitelerini etkilemediği gösterilmiştir. Retina pigment epitel hücrelerinde bu ajana bağlı mitokondri hasarı görülmemiştir.^[29,30]

5. FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Sadece serbest aflibercept, endojen VEGF'ye bağlanabilir.^[31] Aflibercept intravitreal enjeksiyon sonrası, koroidal dolaşım ve trabeküler ağ aracılığıyla gözden sistemik dolaşıma yavaş bir şekilde absorbe edilir; oküler dokularda metabolize olmadığı düşünülmektedir.^[32] Sistemik dolaşımda VEGF ile kararlı, inaktif bir kompleks halinde bulunur.^[31]

DMÖ nedeniyle intravitreal aflibercept uygulanan hastalarda enjeksiyon sonrası serbest afliberceptin ortalama maksimum plazma konsantrasyonu 0,032 µg/mL olarak tespit edilmiştir.^[31] İntravitreal enjeksiyonu takiben serbest afliberceptin plazma konsantrasyonlarında kademeli bir düşüş saptanmış olup, plazma konsantrasyonları 1 hafta içinde tespit edilebilecek sınırın altına düşmüştür.^[31] Bu konsantrasyonun aktif sistemik VEGF inhibisyonuna neden olabilecek düzeyin neredeyse yüzde biri

olduğu ortaya konmuştur ve intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası kan basıncı değişikliği gibi etkiler beklenmemektedir.^[33]

Afliberceptin plazmada proteolitik katabolizma ile metabolize olduğu düşünülmektedir.^[28] 2-4 mg/kg intravenöz aflibercept uygulamasından sonra plazmada serbest afliberceptin terminal eliminasyon yarı ömrü 5-6 gündür.^[31] Bu konuda yapılan başka bir çalışmada ise, afliberceptin tavşan gözünde yarılanma ömrünün ortalama 4,6 gün, insan gözünde bu sürenin yaklaşık 7 gün olduğu tahmin edilmiştir.^[34]

6. AFLİBERCEPT İLE İLGİLİ KLİNİK ÇALIŞMALAR

Yapılan faz 1 çalışmada, DMÖ'sü olan 5 hastada afliberceptin güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilmiştir.^[35] Santral makula kalınlığının (SMK) 250 µm üzerinde ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) 20/320 ile 20/40 arasında olan kişiler çalışmaya dahil edilmiş olup, bir kez 4 mg aflibercept enjeksiyonu ve ardından 6 haftalık gözlem periyodu uygulanmıştır. Altı haftanın sonunda EDGK ve SMK değişimleri değerlendirilmiştir.

Enjeksiyondan 4 hafta sonra, ortalama EDGK'de 9 harf kazanımı görülmüş ve ortalama SMK 49 µm azalmıştır. Altıncı haftada 4 hastada ortalama SMK azalması 74 µm (p=0,0625),

EDGK'de ortalama harf kazanımı 3 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda tek bir aflibercept enjeksiyonunun iyi tolere edildiği ve DMÖ olan hastalarda bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğuna karar verilmiştir.

6.1 Laser Fotokoagülasyon ile Karşılaştırma

Faz 1 çalışmasının başarılı olması sonucu, çok merkezli, randomize faz 2 klinik çalışması olan 52 haftalık "DA VINCI" (Diabetic Macular Edema and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact) çalışması başlatılmıştır.^[36,37] Bu çalışmanın amacı afliberceptin DMÖ'deki etkinliğini ve güvenilirliğini fokal/grid LFK ile karşılaştırmaktır (Tablo 1).

Çalışmaya 221 göz dahil edilmiştir. Başlıca dahil edilme kriterleri SMK'nın 250 µm üzerinde ve EDGK'nin ETDRS eşeline göre 24-73 harf arası olması; majör dışlanma kriterleri ise önceden maküler veya panretinal LFK ve 3 ay içinde intravitreal kortikosteroid uygulanmış olması olarak belirlenmiştir. Diğer dışlama kriterleri; kontrolsüz arteriyel hipertansiyon, diyaliz gerektiren renal yetmezlik veya 6 ay içinde tromboembolik bir olay geçirilmiş olması olarak belirlenmiştir. Hastalara her 4 haftada bir uygulanan 0,5 mg aflibercept; her 4 haftada bir uygulanan 2 mg aflibercept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir uygulanan 2 mg aflibercept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra ihtiyaç oldukça uygulanan 2 mg aflibercept ve maküler laser fotokoagülasyon uygulaması olmak üzere beş tedavi seçeneğinden biri uygulanmıştır. Aflibercept enjeksiyonu yapılan hastalarda 24. haftada tedavi gruplarında sırasıyla; ETDRS eşeline göre 8,6, 11,4, 8,5, 10,3 arasında ortalama harf kazanımı görülürken, LFK uygulanan grupta ise 2,5 harf kazanımı görülmüştür ($p=0,0085$).^[36] Ortalama SMK değişimi aflibercept grubunda 24. haftada -127,3 ve -194,5 µm arasında iken, LFK

grubunda -67,9 µm olarak izlenmiştir ($p=0,0066$ her aflibercept grubu için lasere karşı).^[36] Aflibercept enjeksiyonu yapılan hastalarda 52. haftada ortalama harf kazanımı ETDRS eşeline göre tedavi gruplarında sırasıyla 11,0, 13,1, 9,7, 12,0 olurken, LFK grubunda ise 1,3 harf kaybı görülmüştür ($p=0,0001$).^[37] Aflibercept grubunda ortalama SMK değişimi 52. haftada sırasıyla -165,4 µm, -227,4 µm, -187,8 µm ve -180,3 µm iken, LFK grubunda -58,4 µm olarak izlenmiştir ($p\leq 0,0001$ her aflibercept grubu için lasere karşı).^[37] DA VINCI çalışmasında, intravitreal aflibercept uygulanan hastalar, maküler LFK uygulanan hastalardan çok daha fazla ETDRS harf kazanımı elde etmiştir. Bu kazançlar, her aflibercept grubu için 24. haftada gözlenmiş ve başlangıçtan 52 hafta sonra da korunduğu tespit edilmiştir.^[36,37] (Tablo 1)

VISTA ve VIVID çalışmaları ise aflibercept ile LFK tedavisinin karşılaştırıldığı faz 3 klinik çalışmalarıdır ve DA VINCI çalışmasının umut verici bulgularını doğrulamışlardır.^[38] (Tablo 2) Çalışmada 872 hasta 3 gruba ayrılmış ve 1. gruba 4 haftada bir 2 mg aflibercept, 2. gruba ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir 2 mg aflibercept, 3. gruba maküler LFK uygulanmıştır. VISTA grubunda 52. haftada aflibercept alan gruplarda sırası ile 12,5 ve 10,7 harf kazanımı varken, LFK grubunda 0,2 harf kazanımı olmuştur. VIVID grubunda ise aflibercept alan gruplarda sırası ile 10,5 ve 10,7 harf kazanımı varken, LFK grubunda 1,2 harf kazanımı olmuştur. 15 ve üzeri harf kazanımı; VISTA'da aflibercept alan gruplarda sırası ile %41,6, %31,1 ve LFK grubunda %7,8 olmuştur. VIVID'de ise aflibercept alan gruplarda sırası ile %32,4, %33,3 ve LFK grubunda %9,1 olarak tespit edilmiştir. Ortalama SMK azalması, VISTA'da aflibercept alan gruplarda sırasıyla 185,9 µm ve 183,1 µm, buna karşılık

Tablo 2⁴⁵: Diyabetik Makula Ödemi Tedavisinde Kullanılan İntravitreal Aflibercept ile İlgili VISTA ve VIVID Çalışmaları

VISTA ve VIVID (1 yıllık sonuçlar)	872 hasta (VISTA'da 466; VIVID'de 406) 3 grup: IVT-AFL 2q4 IVT-AFL 2q8 Maküler LFK (Hasta başına bir göz çalışmaya dahil edilmiştir)	Çok merkezli, randomize 52. hafta sonuçlarının analizi	Başlangıca göre EDGK'de ortalama harf değişimi (ETDRS harfleri)	VISTA/VIVID IV-AFL 2q4: +12.5/+10.5 IV-AFL 2q8: +10.7/+10.7 LFK: +0.2/+1.2 (Her iki çalışmada $p<0.0001$)	IV-AFL, 52. haftada fonksiyonel ve anatomik açıdan maküler LFK'dan daha üstündür. Etkinlik, 2q4 ve 2q8 tedavi gruplarında benzer olarak görülmüştür. 52. haftada elde edilen EDGK kazanımları, tüm IV-AFL gruplarında 100. haftada korunmuştur.
			Başlangıçtan itibaren ≥ 15 ETDRS harfi kazanan gözlerin oranı	VISTA/VIVID IV-AFL 2q4: % 41.6/32.4 IV-AFL 2q8: % 31.1/33.3 LFK: % 7.8/9.1 (Her iki çalışmada $p<0.0001$)	
			Santral maküler kalınlıkta başlangıca göre düşüş	VISTA/VIVID IV-AFL 2q4: 185.9/195.0 µm IV-AFL 2q8: 183.1/192.4 µm LFK: 73.3/66.2 µm (Her iki çalışmada $p<0.0001$)	
		100. hafta sonuçlarının analizi	Başlangıca göre EDGK'de ortalama harf değişimi (ETDRS harfleri)	VISTA/VIVID IV-AFL 2q4: +11.5/+11.4 IV-AFL 2q8: +11.1/+9.4 LFK: +0.9/+0.7 (Her iki çalışmada $p<0.0001$)	

LFK = Laser fotokoagülasyon; EDGK = En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IV-AFL = intravitreal aflibercept; 2PRN = ilk 3 ay ayda bir, daha sonra ihtiyaç oldukça uygulanan 2 mg aflibercept; 0.5q4 = her 4 haftada bir uygulanan 0.5 mg aflibercept; 2q4 = her 4 haftada bir uygulanan 2 mg aflibercept; 2q8 = ilk 5 ay ayda bir, daha sonra 8 hafta-da bir uygulanan 2 mg aflibercept

Tablo 3: Diyabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR-Net) tarafından yapılan Protokol-T Çalışması

Hasta Grupları	Parametreler (1. yılın sonunda)	Aflibercept: Bevacizumab:Ranibizumab
660 Hasta; 3 Grup 1.25 mg Bevacizumab 0.3 mg Ranibizumab 2 mg Aflibercept	1. yılda EDGK'de ortalama harf değişimi (ETDRS harfleri)	+13.3: +9.7: 11.2 (p<0.001: aflibercept ile bevacizumab; p=0.03: aflibercept ile ranibizumab).
	Başlangıçtaki EDGK $\leq 20/50$ olduğunda, başlangıça göre EDGK'de ortalama harf değişimi (ETDRS harfleri)	+18.9: +11.8: +14.2 (p<0.001: aflibercept ile bevacizumab; p=0.003: aflibercept ile ranibizumab).
	Başlangıçta EDGK 20/40 ve daha iyi olduğunda EDGK'de ortalama harf değişimi (ETDRS harfleri)	+8.0: +7.5: +8.3 (p>0.50: aflibercept ile bevacizumab; p>0.50: aflibercept ile ranibizumab)
	Enjeksiyonların ortalama sayısı	9:10:10 (p=0.045).
	Başlangıçtaki EDGK $\leq 20/50$ olduğunda, başlangıça göre santral maküler kalınlıkta ortalama değişim (μ m)	-210 $\pm$ 151: -135 $\pm$ 152: -176 $\pm$ 151 (p<0,001: aflibercept ile bevacizumab; p=0,22: aflibercept ile ranibizumab)
	Başlangıçta EDGK 20/40 ve daha iyi olduğunda başlangıça göre santral maküler kalınlıkta ortalama değişim (μ m)	-129 $\pm$ 110: -67 $\pm$ 65: -119 $\pm$ 109 (p<0,001: aflibercept ile bevacizumab; p=0,06: aflibercept ile ranibizumab)

LFK = Laser fotokoagülasyon; EDGK = En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; ETDRS = Early Treatment Diyabetic Retinopathy Study

LFK grubunda 73,3 μ m olarak tespit edilmiştir. VIVID'de ise aflibercept alan gruplarda sırası ile 195,0 μ m ve 192,4 μ m, buna karşılık LFK grubunda 66,2 μ m olarak bulunmuştur. İntravitreal aflibercept uygulaması 52. haftada, başlangıçtan itibaren EDGK ve SMK'yı iyileştirmede LFK'ya göre daha üstün bulunmuştur (Tablo 2).

İlgili LFK tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında, intravitreal aflibercept uygulanan gruplardaki hastaların önemli bir oranı, EDGK'de bazal düzeye göre 15 ETDRS harfi veya daha fazla iyileşme sağlamıştır. Hem VISTA hem de VIVID'de intravitreal aflibercept enjeksiyonunun görsel ve anatomik üstünlüğü, 100 hafta boyunca korunmuş ve aflibercept gruplarında benzer etkinlik ve tutarlılık gözlenmiştir. Ayrıca her 4 haftada bir ve her 8 haftada bir intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanan hastaların önemli bir kısmı, hem VISTA (%33,8 ve %29,1'e karşı %14,3) hem VIVID (%33,3 ve %27,7'ye karşı %7,5) çalışmalarında LFK uygulanan gruba göre DR şiddet skorunda iki basamaktan fazla iyileşme göstermiştir.

6.2 Bevacizumab ve Ranibizumab ile Karşılaştırma

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR-Net) tarafından yapılan, üç grup anti-VEGF ajanın (aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab) DMÖ'de intravitreal etkinliklerinin kıyaslandığı Protokol-T çalışmasına; 660 göz dahil edilmiştir.^[39] (Tablo 3) Gruplara 1,25 mg bevacizumab, 0,3 mg ranibizumab veya 2 mg aflibercept intravitreal olarak uygulanmıştır.

EDGK'deki ortalama değişim 1. Yılda +13,3 harf (aflibercept), +9,7 harf (bevacizumab) ve +11,2 harf (ranibizumab) olarak tespit edilmiştir (p<0,001: aflibercept ile bevacizumab; p=0,03: aflibercept ile ranibizumab). Enjeksiyonların ortalama sayısı 9 (aflibercept), 10 (bevacizumab) ve 10 (ranibizumab) olarak belirlenmiştir (p=0,045).

Başlangıçtaki EDGK 20/32 ile 20/40 olan gözler için ortalama değişiklikler aflibercept grubunda +8,0, bevacizumab grubunda +7,5 ve ranibizumab grubunda +8,3 harf olmuştur (p>0.50: aflibercept ile bevacizumab; p>0.50: aflibercept ile ranibizu-

mab). Başlangıçtaki EDGK $\leq 20/50$ olduğunda, EDGK'deki ortalama değişimler aflibercept grubunda +18,9, bevacizumab grubunda +11,8 ve ranibizumab grubunda +14,2 harf olarak bulunmuştur (p<0.001: aflibercept ile bevacizumab; p=0.003: aflibercept ile ranibizumab).

Başlangıçta 20/40 veya daha iyi görme keskinliğine sahip hastalarda bu üç tedavi şekli için görme keskinliği değişiminde bir fark olmadığı; ancak başlangıç görme keskinliği 20/50 veya daha kötü olan hastalarda, aflibercept tedavisinin görme keskinliğinde ortalama olarak daha yüksek bir artış sağladığı görülmüştür. Başlangıç görme keskinliği 20/50 veya daha kötü olan grupta 1. yılda SMK'da ortalama azalma aflibercept grubunda 210 $\pm$ 151, bevacizumab grubunda 135 $\pm$ 152 ve ranibizumab grubunda 176 $\pm$ 151 olarak bulunmuştur (p<0,001: aflibercept ile bevacizumab; p=0,22: aflibercept ile ranibizumab). Başlangıç görme keskinliği 20/40 ve daha iyi olduğunda SMK'da ortalama azalma aflibercept grubunda 129 $\pm$ 110, bevacizumab grubunda 67 $\pm$ 65 ve ranibizumab grubunda 119 $\pm$ 109 olarak bulunmuştur (p<0,001: aflibercept ile bevacizumab; p=0,06: aflibercept ile ranibizumab).

6.3 Diğer Anti-VEGF'lere Yanıtsız Olgularda Aflibercept Kullanımı

Ranibizumab veya bevacizumaba yanıtların değerlendirildiği 19 hastanın 21 gözünün dahil edildiği bir çalışmada, aflibercepte geçiş öncesi medyan ranibizumab veya bevacizumab enjeksiyonlarının sayısı 6, geçiş sonrası aflibercept enjeksiyonlarının median sayısı 3 olarak belirlenmiştir.^[40] Geçişten hemen önce ortalama SMK 431,18 $\pm$ 147,79 μ m olarak tespit edilmiştir. İlk aflibercept enjeksiyonundan sonra ortalama SMK 362,57 $\pm$ 92,82 μ m'ye düşmüştür (p=0,001). İzlem sonunda, ortalama SMK 324,17 $\pm$ 98,76 mm olmuştur (p=0,001). Ortalama görme keskinliği, geçişten hemen önce 0,42 $\pm$ 0,23 logMAR, ilk aflibercept enjeksiyonundan sonra 0,39 $\pm$ 0,31 logMAR ve takip sonunda 0,37 $\pm$ 0,22 logMAR bulunmuştur. Sonuç görme keskinliği, geçiş öncesi görme keskinliği ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha iyi (p=0,04) bulunmuştur. İzlem sonun-

Tablo 4⁴⁵: Diyabetik Makula Ödemi Tedavisinde İntravitreal Afiberceptin Klinik Araştırmalarından Elde Edilen Yan Etkilere Genel Bir Bakış

	Yan Etkilerin Görüldüğü Hasta Sayısı, n (%)					
Çalışma	DA VINCI (1 yıllık sonuçlar)			VISTA + VIVID (1 yıllık sonuçlar)		
Tedavi	LFK (n=44)	IV-AFL (Tüm hastalar) (n=175)	IV-AFL 2q8 (n=42)	LFK (n=287)	IV-AFL 2q4 (n=291)	IV-AFL 2q8 (n=287)
Yaygın oküler yan etkiler						
Konjonktival hemoraji	8 (%18.2)	47 (%26.9)	15 (%35.7)	50 (%17.4)	89 (%30.6)	73 (%25.4)
Göz ağrısı	2 (%4.5)	24 (%13.7)	6 (%14.2)	18 (%6.3)	31 (%10.7)	21 (%7.3)
Uçuşan cisimler görme	2 (%4.5)	12 (%6.9)	2 (%4.8)	9 (%3.1)	21 (%7.2)	13 (%4.5)
Göz içi basıncında artış	1 (%2.3)	17 (%9.7)	4 (%9.5)	10 (%3.5)	17 (%5.8)	12 (%4.2)
Katarakt	2 (%4.5)	12 (%6.9)	2 (%4.8)	15 (%5.2)	15 (%5.2)	14 (%4.9)
İlgili ilave yan etkiler						
Endoftalmi	0	2 (%1.1)	0	0	0	0
Arteriyel tromboembolik olaylar	-	-	-	8 (%2.8)	9 (%3.1)	10 (%3.5)
Miyokard infarktüsü	-	-	-	5 (%1.7)	4 (%1.4)	3 (%1.0)
Vasküler nedenli ölüm	-	-	-	2 (%0.7)	2 (%0.7)	2 (%0.7)

IV-AFL = intravitreal afibercept; 2q4 = her 4 haftada bir uygulanan 2 mg afibercept; 2q8 = ilk 3 ay (DA VINCI) veya ilk 5 ay (VISTA/VIVID) ayda bir, daha sonra 8 hafta-da bir uygulanan 2 mg afibercept

da 21 gözün üçünde (% 14) intraretinal kistler tamamen rezolüsyona uğramıştır. Bu çalışma sonucunda santral tutulumlu DMÖ olan ve ranibizumab veya bevacizumaba yanıt vermeyen hastalarda, afibercepte geçiş sonrası anatomik ve fonksiyonel iyileşme ortaya konmuştur.^[40]

Altı ayda en az 4 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmasına rağmen DMÖ'nün devam ettiği ve SMK'nın 300 µm üzerinde olduğu hastaların dahil edildiği bir çalışmada, 16 haftaya kadar her 4 haftada 1,5 yükleme dozunda intravitreal afibercept uygulanmış ve sonrasında tedavi aralığı 8 haftaya kadar uzatılmıştır.^[41] EDGK ve ortalama SMK değişimleri 24. haftada değerlendirilmiş olup, afibercepte geçiş sonrası ortalama SMK 417±91 µm'den 30±102 µm'ye gerilemiş; ortalama EDGK ise 67,8±10,3'ten 71,0±10,1'e yükselmiştir.

Sonuç olarak intravitreal afibercept, 24 haftalık takip sonuçlarına göre intravitreal bevacizumaba tam yanıt alınamayan hastalardaki anatomik ve fonksiyonel sonuçları iyileştirmede etkili olmuştur.^[41]

7. YAN ETKİLER

DA VINCI, VISTA ve VIVID çalışmalarından elde edilen verilere göre yan etki profiline genel bir bakış Tablo 4'te sunulmuştur. VISTA ve VIVID çalışmalarında görülen oküler yan etkilerin insidansı tedavi gruplarında benzer olarak görülmüştür. Ciddi oküler yan etki sıklığı veya paterninde klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

İntravitreal afibercept, DMÖ olan hastalarda genellikle iyi tolere edilmektedir. En sık görülen oküler yan etkiler konjonktival hemoraji, göz ağrısı, uçuşan cisimler, artmış göz içi basıncı, katarakt ve kuru göz olarak tespit edilmiştir.^[38]

Katarakt oluşumu, VISTA ve VIVID çalışmalarının ilk 52 haftasında, intravitreal afibercept ve LFK tedavisi gruplarında

benzer oranda ortaya çıkmıştır.

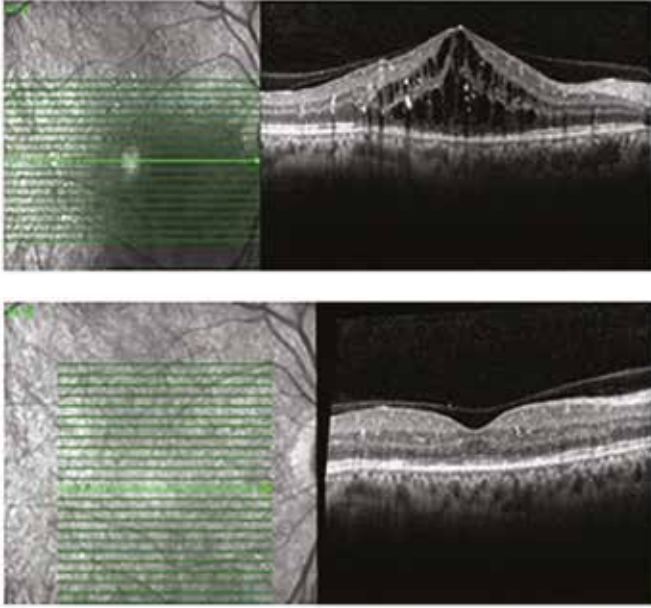
DA VINCI çalışmasında intravitreal afibercept alan hastaların %9,7'sinde, LFK uygulanan hastaların %2,3'ünde göz içi basıncında artış gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu artış intravitreal afibercept enjeksiyonundan hemen sonra ortaya çıkmış ve 1 saat içinde normale dönmüştür. 36 İntravitreal afibercept enjeksiyonu sonrası artmış göz içi basıncı oranları, DMÖ tedavisinde intravitreal steroidlerin kullanıldığı randomize klinik çalışmalarda bildirilenlerden daha düşüktür.

Vitreus hemorajisi, katarakt, punktat keratit, retinal arter oklüzyonu ve retina dekolmanı gibi ciddi oküler yan etkiler, her 4 veya 8 haftada bir intravitreal afibercept alan hastaların %1,7'sinde, maküler LFK yapılan hastaların ise %4,2'sinde görülmüştür.^[38] Afibercept enjeksiyonuna bağlı endoftalmi, çalışma boyunca sadece 2 olguda bildirilmiştir.

DA VINCI çalışmasında, intravitreal afibercept tedavisi uygulanan hastalarda sistemik yan etki riskinde artış görülmemiştir. VISTA ve VIVID çalışmalarının yan etki analizinde en sık bildirilen sistemik yan etkiler; hipertansiyon, nazofarenjit, baş ağrısı, anemi, periferik ödem, öksürük, üriner enfeksiyon ve DM olarak tespit edilmiştir. Arteriyel tromboembolik olay gibi yan etkiler her 4 haftada bir intravitreal afibercept verilen hastaların % 3,1'inde, her 8 haftada intravitreal afibercept alan hastaların % 3,5'inde ve LFK tedavisi uygulananların % 2,8'inde meydana gelmiştir.^[38]

Protokol-T çalışmasında afibercept uygulanan hastaların % 3'ünde, bevacizumab uygulananların % 4'ünde ve ranibizumab uygulananların % 5'inde vasküler yan etkiler meydana gelmiştir.^[39]

Afiberceptin faz 3 çalışmaları olan VIEW-1 ve VIEW-2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration), ilacın tüm doz gruplarında iyi tolere edildiğini, oküler ve sistemik yan etki profilinin ranibizumaba benzer olduğunu bildirmiştir.^[42]



Resim 1 a-b

8. AFLİBERCEPT'İN DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ YÖNETİMİNDEKİ YERİ

Yıllarca maküler LFK uygulaması, DMÖ yönetimi için standart tedavi yöntemi olmuştur.^[43] Ancak LFK'nın komplikasyonları ve DMÖ gelişen gözlerin bir bölümünün LFK tedavisine dirençli olabileceğinin görülmesi nedeniyle alternatif ve destekleyici tedaviler araştırılmıştır.

DMÖ patogeneğinde VEGF'in rolünün anlaşılması, tedavide anti-VEGF ajanların kullanımının önemini özellikle vurgulamıştır. Günümüzde DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanlar (örneğin aflibercept, bevacizumab, ranibizumab) maküler LFK'ya göre daha fazla tercih edilmektedir; çünkü bu ajanlar görme keskinliğini iyileştirmekte ve LFK tedavisine olan ihtiyacı azaltıp, oluşabilecek komplikasyonları önlemektedir.^[3]

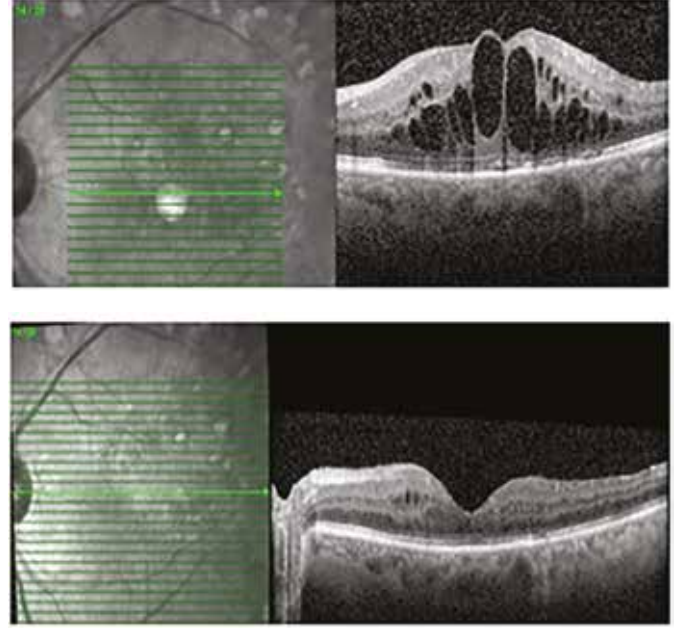
VISTA ve VIVID çalışmaları, intravitreal afliberceptin, DMÖ olan hastalarda maküler LFK'ya göre daha etkili olduğunu göstermiştir.^[38]

Protokol-T çalışmasında aflibercept ile, başlangıçta daha kötü görme keskinliğine sahip DMÖ olan hastalarda, bevacizumab veya ranibizumaba göre görme keskinliğindeki ortalama artışın daha yüksek olduğu belirtilmektedir.^[39]

DMÖ olan hastalar takip ve tedavi süresi boyunca çok sayıda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu gerektirebilir; bu durum hasta açısından çok konforlu olmadığı gibi, endoftalmi riskini beraberinde getirebilir.^[44] Bu nedenle, anti-VEGF ajanları arasındaki doz rejimlerindeki farklılıklar, tedavi seçimini etkileyebilir. Örneğin; intravitreal bevacizumab genellikle aylık aralıklarla uygulanır. Aksine, ilk beş aylık dozdan sonra, aflibercept iki aylık aralıklarla uygulanabilir, bu durum gerekli enjeksiyon ve muayenelerin sayısını azaltabilir.

9. SONUÇ

Aflibercept, günümüzde çalışma çağındaki insanlarda görme kaybının önde gelen nedeni olan DMÖ tedavisinde kullanılır.



Resim 2 a-b

makta ve hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir (Resim 1a-b ve Resim 2a-b). VEGF'e ranibizumab ve bevacizumaba kıyasla belirgin şekilde yüksek bir afiniteye sahiptir ve aynı zamanda anjiyogeneze katkıda bulunduğu gösterilen VEGF ailesinin bir başka üyesi olan PIGF'yi de hedef alır. Diğer anti-VEGF ajanlarla karşılaştırıldığında yüksek ve daha uzun süreli etkinliği, benzer yan etki profili ve daha az enjeksiyon sayısı gerekliliği ile DR ve DMÖ tedavisinde ön plana çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(8):839–841.
2. Klein B. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):179–183.
3. Singh A, Stewart JM. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(2):1–11.
4. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema. *The Cochrane Library*, 2014
5. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–564.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464–1474.
7. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic macular edema: a systematic review. *Eye*. 2004;18(10):963–983.
8. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(5):470–490.
9. Midena E, Vujosevic S. Diagnosing and monitoring diabetic macular edema: structural and functional tests. *International ophthalmology*. 2015;35(5):623–628.
10. Early treatment diabetic retinopathy study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch ophthalmol*. 1985;103:1796–1806.
11. Park YG, Kim EY, Roh YJ. Laser-based strategies to treat diabetic macular edema: history and new promising therapies. *J Ophthalmol*. 2014;2014:769213.
12. Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4:295–302.
13. Ciulla TA, Harris A, McIntyre N, Jonescu-Cuypers C. Treatment of diabetic macular edema with sustained release glucocorticoids: intravitreal tri-

amcinolone acetone, dexamethasone implant, and fluocinolone acetone implant. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:953–959.

14. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480–1487.

15. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:66–71.

16. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:789–791.

17. Erol N. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Anti-VEGF Ajanlar. *Ret-Vit*. 2007;15:35–40.

18. 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):777–794.

19. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1542–1547.

20. Konopatskaya O, Churchill AJ, Harper SJ, Bates DO, Gardiner TA. VEGF165b, an endogenous C-terminal splice variant of VEGF, inhibits retinal neovascularization in mice. *Mol Vis*. 2006;12:626–632.

21. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(8):579–591.

22. Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(1):77–88.

23. Simo' R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2014;37(4):893–899.

24. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Compernelle V, De Mol M, Wu Y, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med*. 2001;7(5):575–583.

25. Cabrera López F. Management of aflibercept in routine clinical practice. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90:29–34.

26. 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.

27. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007;114(4):743–750.

28. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(5):667–668.

29. 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.

30. Schnichels S, Hagemann U, Januschowski K, Hofmann J, Bartz-Schmidt

KU, Szurman P, et al. Comparative toxicity and proliferation testing of aflibercept, bevacizumab and ranibizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(7):917–923.

31. European Medicines Agency. Eylea (aflibercept): EU summary of product characteristics. 2015.

32. Stewart MW. Aflibercept ophthalmic solution: drug development and clinical uses. *Clin Investig*. 2013;3(11):1045–1056.

33. 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):402–414.

34. 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(1):5.

35. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, Haller JA, Chu K, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:144–149.

36. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al., The DA VINCI study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:1819–1826.

37. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the DA VINCI study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119:1658–1665.

38. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247–2254.

39. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193–1203.

40. Lim LS, Ng WY, Mathur R, Wong D, Wong EY, Yeo I, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clinal Ophthalmology*. 2015;16(9):1715–1718.

41. Bahrami B, Hong T, Zhu M, Schlub TE, Chang A. Switching therapy from bevacizumab to aflibercept for the management of persistent diabetic macular edema. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;255(6):1133–1140.

42. 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):2537–2548.

43. Rodriguez M, Storey P, Do DV. Anti-VEGF therapy for the management of diabetic macular edema. *Curr Ophthalmol Rep*. 2013;1(3):122–127.

44. Schwartz SG, Flynn HW, Scott IU. Emerging drugs for diabetic macular edema. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014;19(3):397–405.

45. Korobelnik JF, Wolf S. An Overview of Intravitreal Aflibercept in Diabetic Macular Oedema. *European Ophthalmic Review*. 2015;9(1):37.



Arş. Gör. Dr. Emine TEMEL

1991 yılında Ankara'da doğdum. 2009 yılında Çağrıbey Anadolu Lisesi'nden ve 2015 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Eylül 2015 ve şubat 2016 arasında Antalya Kaş Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2016 şubat ayından bu yana Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.