

# Ranibizumab Tedavisine Yetersiz Yanıt Veren Diyabetik Makula Ödeminde Aflibercept Tedavisi Erken Dönem Sonuçlar

## Aflibercept Therapy for Diabetic Macular Edema with Incomplete Response to Ranibizumab Short Term Outcomes

Yeşim ERÇALIK<sup>1</sup>, Esra TÜRKSEVEN KUMRAL<sup>1</sup>, Serhat İMAMOĞLU<sup>1</sup>

### ÖZ

**Amaç:** İntravitreal ranibizumab (İVR) tedavisine yetersiz cevap veren diyabetik makula ödemli (DMÖ) olgularda intravitreal aflibercept (İVA) tedavisinin kısa dönem sonuçlarını değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Diyabetik makula ödemi tanısı ile takipli, ilk 3'ü ardışık yapılmış en az 4 İVR enjeksiyonuna rağmen, santral makula kalınlığı (SMK)  $\geq 300$   $\mu\text{m}$  olan ve İVA tedavisine geçilen olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, İVA tedavisi öncesindeki girişimleri, İVA öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve optik koherens tomografi ile ölçülen SMK'ları kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 7'si kadın, 4'ü erkek 11 olgunun toplam 17 gözü dahil edildi. Olguların yaş ortalaması  $61.8 \pm 12$  idi. Aflibercept tedavisi öncesinde olgulara ortalama  $11.6 \pm 5.7$  ayda, ortalama  $7.2 \pm 4$  İVR enjeksiyonu uygulanmıştı. Olguların İVA öncesi ve 3 ardışık İVA sonrası EİDGK ortalamaları sırasıyla  $0.63 \pm 0.32$  ve  $0.54 \pm 0.33$  LogMAR seviyesindeydi ( $p=0.005$ ). Olguların İVA öncesi ve 3 ardışık İVA sonrası SMK ortalamaları sırasıyla  $471 \pm 74$  ve  $338 \pm 88$   $\mu\text{m}$  olarak bulundu ( $p=0.001$ ).

**Sonuç:** Aflibercept tedavisine geçilen olguların büyük kısmında kısa dönem sonuçları anatomik ve görsel açıdan başarılı bulunmuştur. Ranibizumab tedavisi ile yetersiz başarı elde edilen DMÖ olgularında, İVA tedavisine geçilmesi etkili bir alternatif tedavi seçeneği olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Diyabetik makula ödemi, Ranibizumab, Aflibercept, Taşiflaksi.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the short-term outcomes with intravitreal aflibercept (IVA) therapy in cases with incomplete response to intravitreal ranibizumab (IVR) therapy in diabetic macular edema (DME).

**Material and Methods:** Cases with the diagnosis DME and with central macular thickness (CMT)  $\geq 300$   $\mu\text{m}$ , despite treatment with at least 4 IVR injections of which 3 were consecutive, were included in the study. Medical records of the cases were evaluated retrospectively. Demographical datas, interventions before IVA therapy, best corrected visual acuity (BCVA) and CMT measured with optical coherence tomography before and after the IVA therapy of the patients were recorded.

**Results:** Seventeen eyes of 11 cases (7 female and 4 male), were included in the study. The mean age was  $61.8 \pm 12$  years. The cases had received a mean number of  $7.2 \pm 4$  IVR injections during a mean  $11.6 \pm 5.7$  months follow-up before aflibercept therapy. The mean BCVA of the cases before and after the 3 consecutive IVA injections were  $0.63 \pm 0.32$  and  $0.54 \pm 0.33$  LogMAR, respectively ( $p=0.005$ ). The mean CMT of the cases before and after the 3 consecutive IVA injections were  $471 \pm 74$  and  $338 \pm 88$   $\mu\text{m}$ , respectively ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** In most of the cases which were converted to aflibercept, successful results were reached both anatomically and visually in short term. Conversion to aflibercept may be an effective alternative therapy in DME cases with incomplete response to ranibizumab.

**Key Words:** Diabetic macular edema, Ranibizumab, Aflibercept, Tachyphlaxis.

1- Uz. Dr., Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi, Göz, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 09.06.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 25.07.2017

Ret-Vit 2018; 27: 53-57

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

Yeşim ERÇALIK

Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi, Göz, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 212 271 5154

E-mail: yercalik@yahoo.com

## GİRİŞ

Diyabetik makula ödemi (DMÖ) diyabetik hastalarda görme azalmasının başlıca nedenidir. Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) DMÖ patofizyolojisindeki önemini anlaşılmasıyla anti-VEGF'ler DMÖ'nün ilk basamak tedavisi olarak yerini almıştır.<sup>1</sup>

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR-net) Protocol I, 2.yılda %52 ranibizumab hastasında  $\geq 2$  sıra artışına ulaşamadığı ve %40'ında retinal kalınlaşmada ( $\leq 250 \mu\text{m}$ ) yeterli azalma olmadığını göstermiştir. Düzenli tedaviye rağmen anti-VEGF ilaçlara yetersiz cevap veren bir grup hasta mevcuttur.<sup>1</sup>

Protocol T çalışmasında çalışma başarısızlığı, 4-hafta arayla yapılan intravitreal enjeksiyonlara rağmen optik koherens tomografide (OKT) sebat eden santral makula kalınlaşması ve/veya görme keskinliğinde 10 ETDRS harfi kaybı olarak tanımlanmıştır.<sup>2</sup>

Sebat eden ve kronik makula ödemi retinada görme azlığı ve kısıtlı iyileşme potansiyeli ile sonuçlanan ultrastruktürel değişikliklere ve nöronal hasara sebep olabilir.<sup>3</sup> Farklılık gösteren hedefleri, bağlanma kapasiteleri ve klinik etkinlikleri sebebiyle sebat eden DMÖ'lerde, başka anti-VEGF'lerden aflibercepte geçişin sonuçları iyileştirebileceği bildirilmiştir.<sup>4-7</sup>

Biz de bu çalışmamızla, düzenli İVR enjeksiyonlarına rağmen yetersiz tedavi cevabı aldığımız ve İVA tedavisine geç-

tiğimiz hasta grubunda kısa dönem anatomik ve görsel sonuçları irdelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz Göz Kliniği'nde kistoid DMÖ nedeniyle düzenli İVR (0.5 mg/0.05ml) enjeksiyonları uygulanan, ancak OKT'de makula ödeminin devam etmesi nedeniyle İVA enjeksiyonuna geçilen olgular retrospektif olarak incelendi. Çalışma hastalarından enjeksiyonlar öncesi onam formu alınmıştır. Çalışmamız için etik kurulu onayı alınmıştır.

Hastaların demografik verileri, İVA (2.0 mg/0.05 ml) enjeksiyonu öncesi uygulanmış olan tedaviler, daha önce uygulanmış olan İVR (0.5 mg) enjeksiyonu sayıları (Tablo 1), İVA enjeksiyonu öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ile OKT (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile saptanan santral makula kalınlığı (SMK) kaydedildi. Görme keskinliği ölçümü Snellen eşeli ile yapıldı ve istatistik hesaplaması sırasında LogMAR'a çevrildi.

Üç dozu ardışık (4-6 hafta ara ile) olan, en az 4 İVR enjeksiyonu uygulanmış, ancak düzenli İVR tedavisi sonrası SMK  $\geq 300 \mu\text{m}$  olan ve 3 ardışık İVA (4-6 hafta ara ile) enjeksiyonunu tamamlayabilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi. Vitreomaküler yüzey patolojisi olan, vitrektomize ve DMÖ dışı sebepten görmesi düşük hastalar ise çalışma dışı bırakıldı.

Bütün hastalara ardışık İVA enjeksiyonu yapıldı ve hastalar

<b>Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri</b>		
<b>Yaş (yıl)</b>	Ortalama $\pm$ SS	61.8 $\pm$ 12
	Medyan (Minimum-Maksimum)	60 (37-80)
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	10 (%58.8)
	Erkek	7 (%41.2)
<b>Retinopati Tipi</b>	Non-proliferatif	10 (%58.8)
	Proliferatif	7 (%41.2)
<b>Diyabet Süresi(yıl)</b>	Ortalama $\pm$ SS	15.7 $\pm$ 6.1
	Ortalama (Minimum-Maksimum)	14 (5-27)
<b>Aflibercept öncesi uygulanan tedaviler</b>	Tedavi yok	8 (%47.1)
	Panretinal Fotokoagulasyon	7 (%41.2)
	Fokal lazer	3 (%17.6)
<b>Lens</b>	Fakik	12 (%70.6)
	Psödo fak	5 (%29.4)
<b>Aflibercept öncesi anti-VEGF sayısı</b>	Ortalama $\pm$ SS	7.2 $\pm$ 4
	Medyan (Minimum-Maksimum)	5 (4-15)
<b>Aflibercept enjeksiyonu öncesi takip süresi (ay)</b>	Ortalama $\pm$ SS	11.6 $\pm$ 5.7
	Medyan (Minimum-Maksimum)	9 (6-22)

Sd: Standart deviasyon; VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü

aylık vizitlerle takip edilerek, 1., 2., ve 3. ay kontrollerinde SMK ve EİDGK değişimi açısından değerlendirildiler.

### İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 17 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen bağımlı parametrelerin karşılaştırmalarında Friedman testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin enjeksiyon öncesi, 1. ay, 2. ay ve 3. ay karşılaştırmalarında Friedman testi, farklılığa neden olan zamanın tespitinde ise Wilcoxon Sign Rank testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında non-parametrik verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

### BULGULAR

Çalışmaya 7'si kadın, 4'ü erkek 11 olgunun toplam 17 gözü dahil edildi. Olguların yaş ortalaması  $61.8 \pm 12$  idi. Aflibercept tedavisi öncesinde ortalama  $11.6 \pm 5.7$  aylık takip süresince uygulanmış olan ortalama İVR enjeksiyonu sayısı  $7.2 \pm 4$  idi. Bu enjeksiyonlardan ilk 3 tanesi ardışık yapılmıştı. Daha sonra hastalar aylık vizitlerle takip edilmiş ve hiçbir vizitte DMÖ tam gerilemediği için bu olgulara hemen hemen her ay İVR enjeksiyonu uygulanmıştı.

Birkaç hasta ardışık dozları sonrasında bazı aylık takiplerine gelememiş ve bazı enjeksiyonların arası 8 haftaya kadar açılmıştı. Bununla birlikte bu hastalarda aflibercepte geçmeden önce en az 2 doz İVR yapılmıştı. Aflibercept tedavisine geçilirken, ranibizumabın gözden tamamen uzaklaşması için bir yıkanma (wash-out) süresi bırakılmadı. Son ranibizumab enjeksiyonu ile başlangıç aflibercept enjeksiyonu arasındaki süre 6 haftayı aşmadı. Çalışmamızda tedaviye yetersiz cevap olarak; ilk 3 dozu ardışık olan düzenli enjeksiyonlara rağmen  $SMK \geq 300$   $\mu m$  olması kabul edildi.

Olgulardan 10 gözde (%58.8) nonproliferatif, 7 gözde ise (%41.2) proliferatif diyabetik retinopati mevcuttu. Olgulardan 12 göz fakikken (%70.6) 5 göz (%29.4) psödofaktı. Başka merkezde proliferatif diyabetik retinopatili gözlere panretinal lazer fotokoagülasyon (PRP), nonproliferatif diyabetik retinopatili gözlerden 3'üne ise fokal lazer uygulanmıştı. Biz 3 ardışık İVR enjeksiyonundan sonra, takipler sırasında 3 göze PRP ve 1 göze de komplikasyonsuz katarakt cerrahisi uyguladık. Bu işlemler İVA tedavisine geçilmeden en az 6 ay önce yapılmıştı. Daha sonra bu olgularda aylık takiplerle enjeksiyonlara devam edildi.

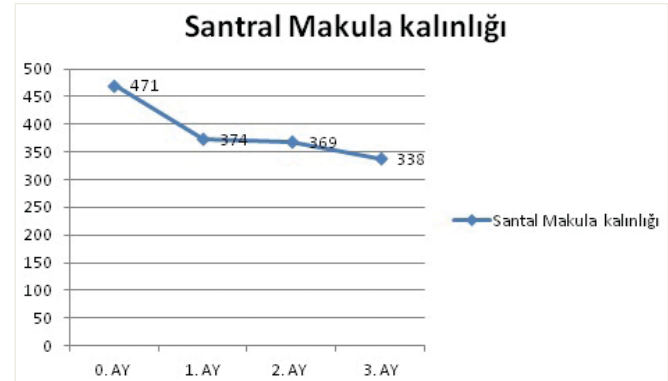
Olguların İVA öncesi ve 3 ardışık İVA sonrası EİDGK or-

talaması sırasıyla  $0.63 \pm 0.32$  ve  $0.54 \pm 0.33$  LogMAR olarak bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.001$ ). Sekiz (%47) gözde  $\geq 1$  sıra (Snellen eşeli) artışı olurken, 9 (%53) gözde görme sabit kaldı. Hiçbir olguda görme azalmadı.

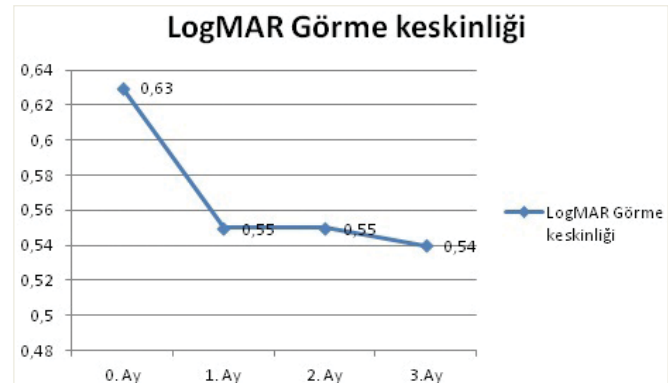
Olguların İVA öncesi ve 3 ardışık İVA sonrası SMK ortalamaları sırasıyla  $471 \pm 74$  ve  $338 \pm 88$   $\mu m$  seviyesindeydi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.001$ ). Bütün gözlerde SMK'de azalma olurken 4 gözde (%23.5) tam kuruma gerçekleşti. Aflibercept tedavisi öncesinde 2 gözde (%11.8) İVR enjeksiyonları sırasında ve sonrasında mevcut olan seröz retina dekolmanının da 3 doz İVA sonrasında kaybolduğu gözlemlendi.

Olguların İVA tedavisi sonrası SMK ve EİDGK değişimleri sırasıyla Grafik 1 ve Grafik 2 de görülmektedir.

Enjeksiyon sayısı, SMK ve EİDGK seviyelerinin İVA tedavisinin anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını etkileyip etkilemediğini irdeledik. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu sayısı  $\leq 7$  ve  $> 7$  olan gözler arasında, İVA tedavisinden sonra anatomik ve fonksiyonel başarı farklı bulunmadı. Yapılan istatistik sonucunda bu 2 grup arasında tedavi sonrasındaki SMK'deki azalma ve EİDGK'deki artış açısından anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla;  $p=0,269$  ve  $p=0,130$ ).



**Grafik 1.** Olguların Aflibercept Sonrası Zamana Göre Ortalama Santral Makula Kalınlıkları



**Grafik 2.** Olguların Aflibercept Sonrası Zamana Göre Ortalama En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinlikleri

Santral makula kalınlığının İVA tedavisini etkileyip etkilemediğini irdelediğimizde,  $SMK \leq 450 \mu m$  ve  $> 450 \mu m$  olan gözler arasında, tedavi sonrasında SMK'de azalma ve EİDGK'de artış açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla;  $p=0,325$  ve  $p=0,399$ ). Yine EİDGK  $\leq 0,7$  LogMAR ( $\leq 0.2$  Snellen) ve  $> 0,7$  LogMAR ( $> 0.2$  Snellen) olan gözler arasında, İVA tedavisinden sonra anatomik ve fonksiyonel başarı eşit bulundu, SMK'de azalma ve EİDGK'de artış açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,434$  ve  $p=0,841$ ).

Olguların hiçbirinde enjeksiyona bağlı lokal ya da sistemik yan etki izlenmedi.

## TARTIŞMA

Diyabetik makula ödemli olguların çoğunda hastalığın kronisitesine ve ilaçlara karşı taşıflaksi gelişmesine bağlı tekrarlayan intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarına gereksinim duyulmaktadır. Taşıflaksi, ilaç kısa aralıklarla tekrarlayan dozlarda kullanıldığında akut gelişen cevapsızlıktır ve doz arttırıldığında cevap alınmaz. İlaça kısa bir süre ara verildiğinde ilacın etkisi tekrar sağlanmaktadır. Birçok çalışmada tekrarlayan ranibizumab/bevacizumab enjeksiyonları ile zaman içerisinde taşıflaksi geliştiği bildirilmiştir.<sup>8,9,10,11</sup>

İntravitreal enjeksiyonlardan sonra olgularda serumda sistemik ve bozuk kan-retina bariyerine bağlı lokal düzeyde gelişen immün cevap ile enjekte edilen anti-VEGF'e karşı nötralizan antikolar oluşabilmektedir. Buna ek olarak kronik VEGF blokajına bağlı olarak makrofajlar aracılığıyla VEGF salınımının uyarılabileceği de öne sürülmüştür.<sup>11</sup>

Bevacizumab, ranibizumab ve afliberceptin DMÖ'ye etkisinin kafa-kafaya karşılaştırıldığı Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) Protocol T çalışmasında her 3 ilacın da görme keskinliğini arttırdığı ve SMK'ı azalttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, düşük görme keskinliği (69 ETDRS harfinden az gören) ve kalın SMK (400  $\mu m$  dan kalın) olan olgularda ilk yılda afliberceptle daha iyi görme sonuçları elde edilmiştir. Protocol T, 3 anti-VEGF'ü karşılaştırmakla beraber bu çalışma anti-VEGF'ler arasındaki değişim hakkında bilgi vermemektedir.<sup>2</sup> Halen anti-VEGF tedavilerine direnç ya da yetersiz cevabı tanımlayan ve ilaç değişimi kararını verebilmek için en az kaç enjeksiyon yapılması gerektiğini belirleyen uluslararası bir klavuz mevcut değildir.<sup>12</sup> VIVID/VISTA çalışmalarında refrakter DMÖ 12 haftalık tedavi sonunda SMK'da %10'un altında azalma olarak kabul edilmiştir.<sup>13</sup> Bazı otoriteler DRCR.net tedavi protokolüyle uyumlu olarak en az 4 başlangıç enjeksiyonu yapılmasını önermektedir.<sup>14,15</sup>

Literatürdeki çalışmamıza benzer çalışmalarda, öncesinde bevacizumab ve/veya ranibizumab uygulanmış, ancak tedaviye yetersiz cevap veren olgularda İVA tedavisine geçilmiştir.<sup>4-7, 16-19</sup>

Bu çalışmalarda tedaviye yetersiz cevap olarak yükleme dozu sonrası düzenli enjeksiyonlara rağmen SMK'da %10'un altında azalma olması<sup>18</sup> ya da bizim çalışmamızda olduğu gibi SMK'nın 300  $\mu m$ 'nin altına düşmemesi kabul edilmiştir.<sup>4,16,17</sup> Bu çalışmaların hepsinde SMK'da anlamlı azalma olmuştur.<sup>4-7,16-19</sup> Ancak bazı çalışmalarda SMK'daki azalmaya EİDGK'deki artışın eşlik etmediği görülmüştür.<sup>4,5,18</sup> Bunun sebebi olarak da kronik DMÖ'e bağlı gelişen fotoreseptör hasarı gösterilmiştir.<sup>4</sup> Biz de %53 olguda görme artışı elde edemedik ve bunu aflibercept öncesi gelişen kronik fotoreseptör dejenerasyonuna bağladık.

Bahrami ve ark.nın çalışmasında başlangıç EİDGK'sı 69 harften kötü olan gözlerde iyi görnelere oranla, İVA tedavisi ile SMK'da daha fazla düşüş saptanmıştır.<sup>16</sup> Bizim çalışmamızda ise  $\leq 0.7$  LogMAR ve  $> 0.7$  LogMAR arasında SMK'da değişim açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ashraf ve ark.nın çalışmasında da 6/12'den iyi ve kötü gören gözler arasında SMK'da düzelmeye açısından anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>18</sup>

Bahrami ve ark.  $< 400 \mu m$  ve  $\geq 400 \mu m$  olan gözler arasında İVA tedavisi sonrası benzer görsel başarı elde etmişlerdir.<sup>16</sup> Ashraf ve ark. da  $< 400 \mu m$  ve  $\geq 400 \mu m$  olan gözlerde hem anatomik hem görsel olarak benzer iyileşme elde etmişlerdir.<sup>18</sup> Bu sonuçlar bizim çalışma sonuçlarımızla benzerdir. Rahimy ve ark. İVA tedavisi ile %24 olguda makula ödeminde tam gerileme saptamışlardır.<sup>4</sup> Bizim çalışmamızda bu oran %23.5 olarak bulunmuştur.

Literatürdeki çalışmaların bazılarında önceki bevacizumab ve/veya ranibizumab enjeksiyon sayılarının aflibercept tedavisine etkisi irdelenmiş ve bu çalışmaların çoğunda da bizim bulgularımız gibi önceki enjeksiyon sayısının tedavi başarısını etkilemediği sonucu bulunmuştur.<sup>18,19</sup>

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da, diğer anti-VEGF ajanlara karşı taşıflaksi gelişmiş yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olgularında, İVA tedavisine geçilmesi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>8,9</sup> Batoğlu ve ark.nın yaptığı çalışmada, olguların tümünde İVA enjeksiyonu sonrası kısa dönemde anatomik başarı sağlanmasına rağmen fonksiyonel iyileşme elde edilemediği bildirilmiştir. Araştırmacılar elde ettikleri başarılı sonuçları afliberceptin daha güçlü ve geniş etki spektrumuna sahip olması ve bu ajana karşı daha az uyarılmış immunitenin bulunması mekanizmalarıyla açıklamışlardır. Topal ve ark. nın çalışmasında da, intravitreal bevacizumab veya ranibizumab tedavisine dirençli yaş tip YBMD hastalarında İVA tedavisi ile, SMK'da istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlanırken görme keskinliği açısından anlamlı bir artış sağlanamamıştır.<sup>9</sup> Her iki çalışmada da görme keskinliğinde artış elde edilememe nedeninin gelişmiş olan kronik fotoreseptör dejenerasyonu olduğu öne sürülmüştür.<sup>8,9</sup>

Bizim çalışmamızda da ranibizumab tedavisine yetersiz cevap veren DMÖ olgularında aflibercept enjeksiyonu ile ba-

şarılı anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilebilmesi, bu molekülün daha güçlü ve geniş etki spektrumuna sahip olmasıyla açıklanabilir. Bevacizumab ve ranibizumab insan IgG-1 izotipleriyken, aflibercept VEGF reseptör 1 ve 2 ile IgG-1 kristalize fragmanının birleştirilmesiyle elde edilmiş VEGF-A bağlanma afinitesi 100 kat fazla olan bir monoklonal antikordur. Buna ek olarak aflibercept VEGF-B ve plasental büyüme faktörü (PIGF) gibi neovaskularizasyonda etkili olan diğer faktörleri de inhibe etmektedir.<sup>20</sup> Hayvan çalışmalarında PIGF'ün dış kan-retina bariyerine hasar vererek diyabetik retinopati gelişiminde kritik rol oynayabileceği gösterilmiştir.<sup>21</sup> Diyabetik retinopati hastaların vitreuslarında da yüksek PIGF saptanmıştır.<sup>22</sup> Ayrıca afliberceptin vitreus yarılanma ömrünün ranibizumabdan daha uzun olmasının da (aflibercept 7.3 gün, ranibizumab 4.75 gün) farmakolojik avantaj sağladığı bildirilmiştir.<sup>20</sup> Tekrarlayan ranibizumab enjeksiyonları nedeniyle gelişmiş olabilecek taşiflaksiye karşılık aflibercept tedavisine geçilmesiyle, bu moleküle karşı en azından kısa vadede daha az nötralizan antikor gelişmiş olması da çalışma başarısında rol almış olabilir.

Çalışmamızın eksik yönleri; hasta sayısının az olması, retrospektif dizayn, takip süresinin kısa olması ve bazı hastalarda 8 haftaya varan gecikmiş enjeksiyon zamanı nedeniyle agresif İVR tedavisinin yapılamamış olmasıdır.

Sonuç olarak, aflibercept tedavisine geçilen olgularımızda kısa dönem sonuçları anatomik ve görsel açıdan başarılı bulunmuştur. Ranibizumab tedavisi ile yetersiz başarı elde edilen DMÖ olgularında, aflibercept tedavisine geçilmesi etkili bir alternatif tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Çalışmamızın eksik yönleri sonuçlarımızı sınırlamış olabilir, bu konuda daha uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: Three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-2318.
2. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193-1203.
3. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961-969.
4. Rahimy E, Shahlaee A, Khan MA, et al. Conversion to aflibercept after prior anti-VEGF therapy for persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2016;164:118-127.
5. Wood EH, Karth PA, Moshfeghi DM, et al. Short-term outcomes of aflibercept therapy for diabetic macular edema in patients with incomplete response to ranibizumab and/or bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:950-954.
6. Shah CP, Heier JS. Aflibercept for diabetic macular edema in eyes previously treated with ranibizumab and/or bevacizumab may further improve macular thickness. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47:836-839.
7. Lim LS, Ng WY, Mathur R, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1715-1718.
8. Batioğlu F, Demirel S, Bilici S, et al. Ranibizumab tedavisine dirençli yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularında intravitreal aflibercept uygulamasının kısa dönem sonuçları. *Ret-Vit* 2014;22:179-183.
9. Topal T, Kar T, Yıldırım Y, et al. Bevacizumab/Ranibizumab tedavisine dirençli yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda aflibercept etkinliğinin değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol* 2017;47:133-137.
10. Eghoj MS, Sorensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2012;96:21-23.
11. Foroghian F, Chew EY, Meyerle CB, et al. Investigation of the role of neutralizing antibodies against bevacizumab as mediators or tachyphylaxis. *Acta Ophthalmol* 2011;89:206-207.
12. Hussain RM, Ciulla TA. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroids-based treatments, and combination therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:365-74.
13. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015 Oct;122:2044-2052.
14. Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et al. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:e5-e14.
15. Ziemssen F, Helbig H, Lemmen KD, et al. [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists: treatment of diabetic maculopathy (April 2013)] *Klin Monbl Augenheilkd* 2013;230:614-628.
16. Bahrami B, Hong T, Zhu M, et al. Switching therapy from bevacizumab to aflibercept for the management of persistent diabetic macular edema. *Graefes Arch. Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:1133-1140.
17. Klein KA, Cleary TS, Reichel E. Effect of intravitreal aflibercept on recalcitrant diabetic macular edema. *Int J Retina Vitreous* 2017;3:16.
18. Ashraf M, Souka AR, ElKayal H. Short-term effects of early switching to ranibizumab or aflibercept in diabetic macular edema cases with non-response to bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48:230-236.
19. Mira F, Paulo M, Henriques F, et al. Switch to aflibercept in diabetic macular edema patients unresponsive to previous anti-VEGF therapy. *J Ophthalmol* 2017;56:32634.
20. Chang AA, Hong T, Ewe SY, et al. The role of aflibercept in the management of diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:4389-4396.
21. Huang H, He J, Johnson D, et al. Deletion of plasental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 alpha-VEGF pathway inhibition. *Diabetes* 2015;64:200-212.
22. Mitamura Y, Tashimo A, Nakamura, et al. Vitreous levels of plasental growth factor and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2002;25:2352.