



Yeni Tanı Almış Neovasküler Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresanslı Gözlerde Aflibercept Tedavisi ile Elde Edilen Sonuçlar ve Başlangıç Lezyon Özellikleri ile İlişkisi

Aflibercept Treatment Results and Association with Baseline Characteristics in Cases of Newly Diagnosed Neovascular Age-Related Macular Degeneration

● Pelin Kıyat, ● Jale Menteş, ● Serhad Nalçacı, ● Filiz Afrashi, ● Mine Barış

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Yeni tanı almış ve daha önce hiç tedavi uygulanmamış neovasküler tip yaşa bağlı maküla dejeneresanslı (nvYBMD) gözlerde intravitreal aflibercept (İVA) tedavisi ile elde edilen fonksiyonel ve anatomik sonuçları belirlemek, başlangıç lezyon özelliklerinin tedavi sonuçları üzerine etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel, prospektif klinik çalışmaya aktif nvYBMD tanısı konulan, tedavi almamış 133 hastanın 139 gözü dahil edilmiştir. Gözlerin hepsinde tam oftalmolojik muayene, spektral-domain optik koherens tomografi ve floressein anjiyografi tetkikleri yapılmış olup 42 göze ayrıca indosiyenin yeşili anjiyografi çekilmiştir. İVA tedavisi, 4-6 hafta ara ile ardışık yapılan 3 doz tedaviyi takiben “tedavi et ve uzat” rejimine göre sürdürülmüştür. Üç doz tedaviyi tamamlayan gözler ile bu gözler arasından düzenli takip ve tedavisi yapılarak 6 doz tedaviyi tamamlayan gözlerde, son tedaviden 1 ay sonra yapılan kontrol muayenesindeki anatomik ve fonksiyonel cevaplar kesitsel olarak incelenmiştir. Tedavi sonuçları ile başlangıç lezyon özelliklerinin sonuçlar üzerine olan etkileri analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen ve 3 doz İVA tedavisi alan 139 göz (grup 1) ile bunlar arasından 6 doz İVA tedaviyi tamamlayabilen 62 gözün (grup 2) tedavi öncesi ortalama EİDGK'lerinin tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$). Grup 1 ve 2'de tedaviye “tam cevaplı” göz oranları sırası ile %54,6 ve %58,0 olarak tespit edilmiştir. Grup 1'de başlangıç lezyon özelliklerinden pigment epitel dekolmanı (PED) varlığının yokluğuna göre, seröz PED bulunmasının ise diğer PED tiplerine göre tedavi cevabını daha olumsuz etkilediği ($p=0,043$, $p=0,005$) saptanırken grup 2'de başlangıç lezyon özelliklerinden hiçbirisi ile tedavi cevapları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada yeni tanı almış ve daha önce tedavi uygulanmamış nvYBMD'li gözlerde 3 ve 6 doz İVA tedavisi ile önemli oranlarda başarılı fonksiyonel ve anatomik cevaplar elde edilmesinin yanı sıra başlangıç lezyon özelliklerinden PED varlığının ve özellikle seröz PED varlığının tedavi başarısını olumsuz olarak etkileyen faktörler olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aflibercept, anti-VEGF, neovasküler yaşa bağlı maküla dejeneresansı

Abstract

Objectives: To evaluate functional and anatomical responses to intravitreal aflibercept (IVA) treatment in newly diagnosed and untreated neovascular age-related macular degeneration (nvAMD) cases and to investigate the effect of baseline lesion characteristics on anatomical responses.

Materials and Methods: This prospective, cross-sectional study included a series of 139 eyes of 133 patients that were diagnosed with active nvAMD and had not been treated. All eyes were subjected to complete ophthalmological examination, spectral-domain optical

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Pelin Kıyat, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: pelinkiyat@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-3581-7059

Geliş Tarihi/Received: 27.04.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.08.2020

Cite this article as: Kıyat P, Menteş J, Nalçacı S, Afrashi F, Barış M. Aflibercept Treatment Results and Association with Baseline Characteristics in Cases of Newly Diagnosed Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Turk J Ophthalmol 2021;51:161-168

coherence tomography and fluorescein angiography, and 42 eyes also underwent indocyanine green angiography. IVA treatment was performed using a "treat and extend" regimen after 3 injections at 4-6 weeks intervals. Anatomical and functional responses at 4 weeks after the last injection were evaluated in eyes that completed 3 injections and the subgroup of eyes that completed 6 IVA injections. The effect of baseline lesion characteristics on IVA treatment results was also investigated.

Results: All 139 eyes included in the study received 3 IVA injections (group 1) and 62 received 6 IVA injections. Both groups showed statistically significant improvement in best-corrected visual acuity ($p < 0.001$ for both). The rate of complete response was 54.6% and 58.0% in groups 1 and 2, respectively. In group 1, the presence of pigment epithelial detachment (PED) and serous PED were identified as negative initial factors ($p = 0.043$, $p = 0.005$, respectively). However, none of the baseline characteristics were significantly associated with anatomical response in group 2.

Conclusion: In our study, it was determined that successful anatomical and functional results were achieved with 3 and 6 doses of IVA in eyes with newly-diagnosed and untreated nvAMD. Among baseline characteristics, the presence of PED and serous PED in particular were found to be factors affecting treatment response negatively.

Keywords: Aflibercept, anti-VEGF, neovascular age-related macular degeneration

Giriş

Günümüzde neovasküler tip yaşa bağlı maküla dejeneransı (nvYBMD) tedavisinde intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktör [vascular endothelial growth factor (VEGF)] ilaç kullanımı standart bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiş bulunmaktadır. Klinik araştırmalarda gözlerin çoğunun anti-VEGF tedavilere iyi cevaplar verdiği, görme keskinliklerinde artış ve/veya korunma sağlandığı ve retinada ortaya çıkan hemoraji ve/veya eksüdatif değişikliklerde olumlu anatomik iyileşmeler elde edildiği bildirilmektedir. Ancak tüm bu olumlu sonuçlara rağmen az sayıda da olsa bazı gözlerin anti-VEGF ilaçlara yeterli cevap vermediği ve ağır görme kayıplarının geliştiği de bilinen bir gerçektir.

İlk kez 2011 yılında klinik kullanıma giren aflibercept, 115-kDa molekül ağırlığında bir anti-VEGF bir ilaç olup hem rekabetçi bir VEGF inhibitörü ve hem de hastalığın patogenezinde rol aldığı kanıtlanmış olan plasental büyüme faktörü 1 ve 2'ye bağlanan rekombinant bir füzyon proteindir.¹ NvYBMD'li gözlerde intravitreal aflibercept (İVA) ile tedavinin etki ve emniyetini belirlemek amacı ile yapılmış olan VIEW 1 ve VIEW 2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration) çalışmalarında birer aylık aralar ile 3 kez ardışık olarak uygulamayı takiben iki ayda bir devam edilen İVA tedavisi ile gözlerin büyük bir kısmının görme keskinliğinde artış ve/veya korunma sağlandığı bildirilmiştir.^{2,3}

NvYBMD'li gözlerde İVA tedavisinin fonksiyonel ve anatomik sonuçlarının önceden tahmin edilebilir olması, tedaviden beklentilerinin gerçekçi bir temele oturtulması için tedaviye dirençli ve yeterli cevap vermeyen gözlerin başlangıç lezyon özelliklerinin belirlenmesinin önemli ve gerekli olduğu açıktır. Klinik uygulamalarda ancak bu tür veriler rehberliğinde tedavi ve izlem stratejilerinde etkili değişiklikler yapılabilmesi mümkün olabilecektir.

Bu nedenle yeni tanı almış ve daha önce tedavi uygulanmamış nvYBMD'li gözlerde İVA tedavisi ile elde edilen fonksiyonel ve anatomik sonuçları belirlemek ve başlangıç lezyon özelliklerinin tedavi sonuçları üzerine etkisini araştırmak amacıyla klinik bir çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu klinik çalışmaya Şubat 2015 ile Nisan 2017 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde aktif nvYBMD tanısı konulan, daha önce hiç tedavi almamış (naif) ardışık 133 hastanın 139 gözü dahil edilmiştir. Elli yaş altında olan, nvYBMD nedeni ile daha önce tedavi almış olan, anti-VEGF tedavi için kontrendikasyonu olan ya da tedavi sırasında komplikasyon gelişen hastalar ile takip ve tedavi protokolüne uymayan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmış olup, Ege Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no: 17-8/11, sayı: 70198063-050.06.04) onay alınmıştır. Çalışma sırasında, Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınmıştır.

Tedavi öncesinde her hastanın yaş, cinsiyet ve ondalık sistem en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerleri kaydedilmiş olup tüm gözlere tam oftalmolojik muayeneye ek olarak Heidelberg Spectralis HRA + OCT (Spectralis HRA + OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı ile spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ve florescein anjiyografi (FA) tetkikleri yapılmıştır. İndosiyanın boya temin edilebilen hastalara da yine aynı cihaz ile indosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA) tetkiki yapılmıştır. SD-OKT bulgularına göre başlangıç lezyon özellikleri, pigment epitel dekolman (PED) varlığı ve tipleri ile yerleşimlerine göre nv tipleri (tip 1, 2, 3) kaydedilmiştir. FA ile lezyonların boya alışı özelliklerine göre nv tipleri ve geç fazlarda boya sızıntısının varlığı kaydedilmiştir. Geniş hemoraji veya skar oluşumuna bağlı olarak nv tipinin belirlenemediği gözler "tanımlanamayan" olarak kaydedilmiştir. İSYA çekilen gözlerde polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) varlığı Everest 2 kriterleri temel alınarak araştırılmıştır.

Klinik muayenede taze hemorajisi olan veya SD-OKT'de subretinal, intraretinal, retina pigment epitel (RPE) altında sıvı saptanan ve FA'da buna eşlik eden boya sızıntısı saptanan gözler aktif nvYBMD'li gözler olarak kabul edilmişlerdir. Bu gözlere tedavi olarak ameliyathane koşullarında, tam steril şartlarda İVA (Eylea; Bayer/Regeneron Pharmaceuticals, Inc, Tarrytown, NY) (2 mg/0,05 cc) enjeksiyonu uygulanmıştır.

Tedaviyi takiben 4-6 hafta sonra kontrol muayeneleri yapılan gözlerde biyomikroskop ile göz dibi bakısına ilaveten EİDGK ölçümü ve SD-OKT bulguları tekrar değerlendirilmiştir. Ardışık olarak yapılan 3 İVA tedavisinden 1 ay sonraki kontrol muayenesinde aktivasyon bulguları devam eden gözlerde tedaviye aynı aralıklar ile devam edilirken, aktivasyon bulguları saptanmayan gözlerde “tedavi et ve uzat” protokolüne göre tedavi aralıkları her kontrol muayenesinde bir önceki aralığa 2 hafta daha ilave edilmek sureti ile uzatılmıştır. Daha sonra maksimum tedavisiz süre 3 ay olacak şekilde takip ve tedaviler sürdürülmüştür. Bu tedavi protokolü sürdürülürken yeniden aktivasyon bulguları ortaya çıkan gözlerde tedavi aralıkları tekrar 4-6 haftaya indirilmiştir.

Ardışık olarak 4-6 hafta ara ile 3 kez İVA tedavisi yapılan gözler ile bu gözler arasından düzenli takip ve tedavisi yapılarak 6 doz İVA tedavisini tamamlayan gözlerde, son tedaviden 1 ay sonra yapılan kontrol muayenesindeki anatomik ve fonksiyonel cevaplar kesitsel olarak incelenmiş, tedavi sonuçları ve başlangıç lezyon özellikleri ile ilişkisi istatistiksel olarak araştırılmıştır. Muayenede SD-OKT’deki aktivasyon bulgularında tamamen gerileme olan gözler, anatomik olarak “tam cevaplı gözler”, bir miktar düzelme olmasına rağmen aktivasyon bulguları hala devam eden gözler “kısmi cevaplı gözler”, bulgularında hiç düzelme sağlanamayan ve hatta kötüleşme saptanan gözler ise “cevapsız/kötüleşen gözler” olarak sınıflandırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17,0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler için, EİDGK değeri ondalıktan LogMAR’a çevrilmiştir. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile sınanmıştır. İki bağımlı medyan değeri Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır. İki bağımlı kategorik değişkenin karşılaştırılmasında McNemar testi kullanılmıştır. Bağımsız medyan değerleri arasındaki fark Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile araştırılmıştır. Çok değişkenli analiz yöntemi olarak lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirilmiştir ($p < 0,05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edilmiştir).

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 133 hastanın 73’ü (%54,9) erkek, 60’ı (%45,1) kadın olup 6 olgunun (%4,5) bilateral olduğu ve yaş ortalamalarının 71,1±9,5 (51-90) yıl olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen ve ardışık 3 doz tedaviyi tamamlayan 139 göz grup 1 olarak isimlendirilirken bu gözler arasından düzenli takip ve tedavilerine devam ederek ardışık 6 doz tedaviyi tamamlayan 62 göz ise grup 2 olarak isimlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ile her iki gruptaki gözlerin lens durumları Tablo 1’de gösterilmiştir. Grup 2’deki gözler 6 İVA enjeksiyonunu ortalama 7,3±0,6 (6-8) ay süresinde almış olup, tedavi et ve uzat protokolüne göre iki enjeksiyon arasındaki süre grup 2’de maksimum 2,5 ay olarak saptanmıştır.

Her iki gruptaki gözlerin başlangıç SD-OKT, FA ve İSYA lezyon özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Grup 1’de, SD-OKT özelliklerine göre en sık görülen nv tipinin %59,0 ile tip 1 nv olduğu, gözlerin %78,4’ünde PED bulunduğu ve en sık görülen PED tipinin ise %53,2 ile fibrovasküler (Fv) PED olduğu saptanmıştır. Bu grupta FA özelliklerine göre en sık nv tipi %51,1 ile okült tip nv iken İSYA çekilebilen 42 (%30,2) gözün 34’ünde (%81,0) PKV bulunduğu tespit edilmiştir. Grup 2’de, SD-OKT özelliklerine göre en sık görülen nv tipi %56,4 ile yine tip 1 nv iken %79,0 gözde PED bulunduğu ve %48,4’lük oranla ile Fv PED’nin ilk sırayı aldığı saptanmıştır. Bu grupta da FA özelliklerine göre en sık olarak yine okült nv (%56,5) izlenirken İSYA çekilebilen 25 (%40,3) gözde PKV bulunma sıklığı %84,0 olarak tespit edilmiştir.

Grup 1’de yer alan ve 3 doz İVA tedavisi yapılan 139 gözün son tedaviden 1 ay sonraki kesitsel değerlendirmesinde; %54,6 (76) gözün tam cevaplı, %36,0 (50) gözün kısmi cevaplı, %9,4 (13) gözün ise cevapsız ya da kötüleşen gözler sınıflamasında yer aldığı tespit edilmiştir (Şekil 1). Benzer şekilde Grup 2’de yer alan ve 6 doz İVA tedavisi alan 62 gözün son tedaviden 1 ay sonraki kesitsel değerlendirmesinde ise; %58,0 (36) gözün tam cevaplı, %25,8 (16) gözün kısmi cevaplı, %16,2 (10) gözün ise cevapsız ya da kötüleşen gözler sınıflamasında yer aldığı tespit edilmiştir (Şekil 2).

Grup 1 ve 2’de tedavi öncesi ve sonrası ortalama EİDGK’leri Tablo 3’te gösterilmiş olup buna göre tedavi sonrası ortalama

Tablo 1. Grup 1 ve 2; demografik özellikler ve lens durumu

	Grup 1	Grup 2
Hasta sayısı	133	60
Göz sayısı	139	62
Yaş (yıl), ort ± SS (min-maks)	71,1±9,5 (51-90)	70,6±9,1 (61-89)
Cinsiyet, sayı (%)		
Erkek	73 (54,9)	31 (51,6)
Kadın	60 (45,1)	29 (48,4)
Lens durumu, sayı (%)		
Fakik	86 (61,9)	38 (61,3)
Pseudofakik	53 (38,1)	24 (38,7)
Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min-maks: Minimum-maksimum		

EİDGK'lerinin her iki grupta da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$).

Grup 1'de yer alan ve 3 doz İVA tedavisi yapılan 139 gözün tedavi cevaplarının, tedavi öncesi ve sonrası ortalama EİDGK ve başlangıç lezyon özelliklerine göre dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir. Buna göre, tedavi öncesi ve sonrası ortalama EİDGK değerleri ile tedavi cevapları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,786$ ve $p=0,147$). İlâveten tanı sırasında SD-OKT ve FA ile saptanan nv tipleri ile tedavi cevapları

Tablo 2. Grup 1 ve 2; başlangıç SD-OKT, FA ve İSYA lezyon özellikleri

	Grup 1 sayı (%)	Grup 2 sayı (%)
SD-OKT; nv tipi		
Tip 1	82 (59,0)	35 (56,4)
Tip 2	37 (26,6)	15 (24,2)
Tip 3	20 (14,4)	12 (19,4)
PED		
PED (-)	30 (21,6)	13 (21,0)
PED (+)	109 (78,4)	49 (79,0)
Seröz PED	15 (10,8)	8 (12,9)
Fv PED	74 (53,2)	30 (48,4)
Seröz + Fv PED	18 (13,0)	11 (17,7)
Drusenoid PED	2 (1,4)	0 (0)
FA; nv tipi		
Dominant klasik	36 (25,9)	15 (24,2)
Minimal klasik	28 (20,2)	11 (17,7)
Okült	71 (51,1)	35 (56,5)
Tanımlanamayan	4 (2,8)	1 (1,6)
İSYA		
Çekilen	42 (30,2)	25 (40,3)
PKV (+)	34 (81,0)	21 (84,0)
PKV (-)	8 (19,0)	4 (16,0)
Çekilemeyen	97 (69,8)	37 (59,7)

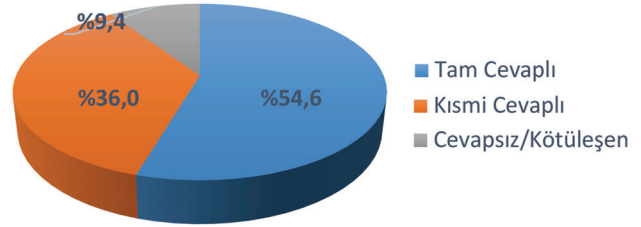
SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi, FA: Floressein anjiyografi; İSYA: İndosiyenin yeşili anjiyografi, nv: Neovaskülarizasyon, PED: Pigment epitel dekolmanı, Fv PED: Fibrovasküler PED, PKV: Polipoidal koroidal vaskülopati

arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p=0,061$ ve $p=0,229$), tanı sırasında PED varlığının yokluğuna göre, seröz PED varlığının ise diğer PED tiplerine göre anatomik cevabı olumsuz etkilediği ($p=0,043$, $p=0,005$) saptanmıştır. PKV varlığı ile tedavi cevapları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,999$).

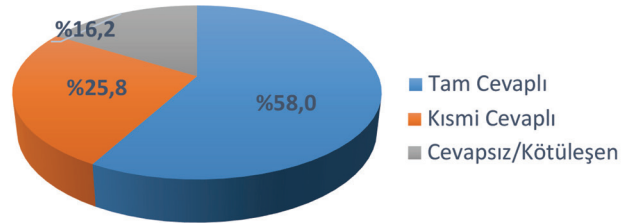
Grup 2'de yer alan ve 6 doz İVA tedavisi yapılan 62 gözün tedavi cevaplarının, tedavi öncesi ve sonrası ortalama EİDGK ve başlangıç lezyon özelliklerine göre dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir. Buna göre, tedavi öncesi ve sonrası ortalama EİDGK değerleri ile tedavi cevapları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,877$ ve $p=0,144$). Tanı sırasında SD-OKT ve FA ile saptanan nv tipleri ile tedavi cevapları arasında yine anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p=0,346$, $p=0,579$), PED varlığı, PED tipleri (seröz, Fv, seröz + Fv) ve PKV varlığı ile de tedavi cevapları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (sırasıyla; $p=0,734$, $p=0,579$, $p=0,666$, $p=0,538$, $p=0,801$).

Tartışma

Yeni tanı almış ve daha önce hiç tedavi uygulanmamış nvYBMD'li gözlerde İVA tedavisi ile elde edilen fonksiyonel ve



Şekil 1. Grup 1; 3 doz intravitreal aflibercept sonrası tedavi cevabı



Şekil 2. Grup 2; 6 doz intravitreal aflibercept sonrası tedavi cevabı

Tablo 3. Grup 1 ve 2; tedavi öncesi ve sonrası ortalama EİDGK

	Tedavi öncesi EİDGK (LogMAR), ort ± SS (min-maks)	Tedavi sonrası EİDGK (LogMAR), ort ± SS (min-maks)	P
Grup 1	0,80±0,56 (0-2,1)	0,63±0,47 (0-1,8)	<0,001
Grup 2	0,68±0,49 (0-2,0)	0,42±0,38 (0-1,3)	<0,001

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, LogMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min-maks: Minimum-maksimum

Tablo 4. Grup 1; EİDGK ve başlangıç lezyon özelliklerinin tedavi cevaplarına göre dağılımı

	Tam cevaplı, sayı (%)	Kısmi cevaplı, sayı (%)	Cevapsız/kötüleşen, sayı (%)	P
EİDGK (LogMAR), ort ± SS (min-maks)				
Tedavi öncesi	0,76±0,53 (0-2,1)	0,81±0,57 (0-1,8)	0,83±0,54 (0,2-1,8)	0,786
Tedavi sonrası	0,57±0,44 (0-1,8)	0,65±0,49 (0-1,8)	0,78±0,39 (0,2-1,8)	0,147
SD-OKT; nv tipi				
Tip 1	41 (53,9)	34 (68,0)	6 (46,2)	
Tip 2	23 (30,3)	12 (24,0)	2 (15,4)	0,061
Tip 3	12 (15,8)	4 (8,0)	5 (38,4)	
PED				
PED (-)	22 (28,9)	8 (16,0)	0 (0)	
PED (+)	54 (71,1)	42 (84,0)	13 (100,0)	0,043 ^b
Seröz PED	4 (5,3)	10 (20,0)	4 (30,8)	0,005 ^b
Fv PED	44 (57,9)	25 (50,0)	5 (38,4)	0,168
Seröz + Fv PED	6 (7,9)	7 (14,0)	2 (15,4)	0,126
Drusenoid PED	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	
FA; nv tipi				
Dominant klasik	22 (28,9)	12 (24,0)	2 (15,4)	
Minimal klasik	17 (22,4)	7 (14,0)	4 (30,8)	
Okült	37 (48,7)	28 (56,0)	6 (46,2)	0,229
Tanımlanamayan	0 (0)	3 (6,0)	1 (7,6)	
İSYA				
Çekilen	18 (23,7)	19 (38,0)	6 (46,2)	
PKV (+)	14 (77,8)	15 (78,9)	5 (83,3)	>0,999
PKV (-)	4 (22,2)	4 (21,1)	1 (16,7)	
Çekilemeyen	58 (76,3)	31 (62,0)	7 (53,8)	

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, LogMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min-maks: Minimum-maksimum, SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi, nv: Neovaskülerizasyon, PED: Pigment epitel dekolmanı, Fv PED: Fibrovasküler PED, FA: Floressein anjiyografi, İSYA: İndosiyenin yeşili anjiyografi, PKV: Polipoidal koroidal vaskülopati

anatomik sonuçların değerlendirildiği ve bu sonuçların başlangıç lezyon özellikleri ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, her iki grupta da tedavi sonrası ortalama EİDGK'lerinde, tedaviye anatomik cevap durumuna bakılmaksızın, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar elde edildiği saptanmıştır. EİDGK artışı konusunda elde ettiğimiz bu sonuçların, aflibercept ile tedavi edilen naif nvYBMD'li gözlerde yapılmış diğer klinik çalışmaların hemen hepsinde elde edilen görme keskinliği artışları ile benzer ve uyumlu olduğu saptanmıştır.^{2,3,4,5,6}

Çalışmamızda tedavi sonuçları olarak değerlendirdiğimiz diğer bir kriter olan aktivasyon kriterlerinin gerilemesi yani anatomik sonuçlar incelendiğinde grup 1 ve 2'de tam cevaplı gözlerin oranlarının sırası ile %54,6 ve %58,0, kısmi cevaplı gözlerin %36,0 ve %25,8, cevapsız ya da kötüleşen gözlerin ise %9,4 ve %16,2 olduğu tespit edilmiştir. Aflibercept ile tedavinin etki ve emniyetini belirlemek amacı ile yapılmış olan çok merkezli, randomize, kontrollü klinik çalışmalar olan VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmalarında gözlerin büyük bir kısmında

hem anatomik hem de fonksiyonel açıdan olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.^{2,3} Barthelmes ve ark.⁷, naif nvYBMD tanılı 136 gözde aflibercept ile “tedavi et ve uzat” rejimini uyguladıkları çalışmalarında gözlerin %68'inde 3 ya da daha az tedavi ile inaktivasyon elde ettiklerini, 1 ve 2. yıl sonunda ise bu oranların %82 ve %90'a yükseldiğini bildirmişlerdir. Kikushima ve ark.⁸, naif nvYBMD tanılı 140 gözü içeren olgu serilerinde ise aflibercept ile aylık olarak 3 ardışık tedaviyi takiben “gereklikçe tedavi” rejimini uygulamışlar ve 3. ay sonunda gözlerin sadece %32,9'unun anatomik olarak tekrar tedavi gerektirmediğini bildirmişlerdir. Minami ve ark.⁹, iyi başlangıç görme keskinliğine sahip naif nvYBMD'li gözlerde aflibercept ile aylık olarak yapılan 3 ardışık tedaviyi takiben 2 aylık aralar ile sürdürdükleri tedavi sonucunda görme keskinliğinde 2. aydan itibaren anlamlı bir artış elde etmenin yanı sıra 3 yükleme dozundan sonra gözlerin %80'inde OKT'de eksüdatif bulguların bulunmadığı “kuru bir maküla” elde ettiklerini, bu oranların 6. ve 12. aylarda sırası ile %66 ve %71

Tablo 5. Grup 2; EİDGK ve başlangıç lezyon özelliklerinin tedavi cevaplarına göre dağılımı

	Tam cevaplı (sayı, %)	Kısmi cevaplı (sayı, %)	Cevapsız/kötüleşen (sayı, %)	P
EİDGK (LogMAR), ort ± SS (min-maks)				
Tedavi öncesi	0,68±0,51 (0-2,0)	0,68±0,43 (0,1-1,3)	0,66±0,46 (0,2-1,8)	0,877
Tedavi sonrası	0,38±0,36 (0-1,3)	0,61±0,48 (0-1,3)	0,54±0,35 (0-1,3)	0,144
SD-OKT; nv tipi				
Tip 1	20 (55,6)	11 (68,7)	4 (40,0)	
Tip 2	9 (25,0)	4 (25,0)	2 (20,0)	0,346
Tip 3	7 (19,4)	1 (6,3)	4 (40,0)	
PED				
PED (-)	8 (22,2)	3 (18,8)	2 (20,0)	
PED (+)	28 (77,8)	13 (81,2)	8 (80,0)	0,734
Seröz PED	6 (16,7)	3 (18,7)	2 (20,0)	0,579
Fv PED	19 (52,8)	8 (50,0)	3 (30,0)	0,666
Seröz + Fv PED	3 (8,3)	2 (12,5)	3 (30,0)	0,538
FA; nv tipi				
Dominant klasik	8 (22,2)	5 (31,3)	2 (20,0)	
Minimal klasik	8 (22,2)	1 (6,2)	2 (20,0)	0,579
Okült	20 (55,6)	9 (56,3)	6 (60,0)	
Tanımlanamayan	0 (0)	1 (6,2)	0 (0)	
İSYA				
Çekilen	15 (41,7)	6 (37,5)	4 (40,0)	
PKV (+)	12 (80,0)	5 (83,3)	4 (100,0)	
PKV (-)	3 (20,0)	1 (16,7)	0 (0)	0,801
Çekilemeyen	21 (58,3)	10 (62,5)	6 (60,0)	
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, LogMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min-maks: Minimum-maksimum, SD-OKT: Spektral domain-optik koherens tomografi, nv: Neovaskülarizasyon, PED: Pigment epitel dekolmanı, Fv PED: Fibrovasküler PED, FA: Floressein anjiyografi, İSYA: İndosyanin yeşili anjiyografi, PKV: Polipoidal koroidal vaskülopati				

olduğunu bildirmişlerdir. Miyamoto ve ark.'da¹⁰ benzer bir çalışmada 3 aylık yükleme dozunu takiben 2 aylık aralar ile aflibercept tedavisi uyguladıkları naif YBMD'li gözlerde 3., 6. ve 12. aylardaki anatomik başarı oranlarını sırası ile %37, %62 ve %81 olarak vermişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında da Erden ve ark.'nın¹¹ çalışmasında aflibercept ve ranibizumabın nvYBMD üzerindeki anatomik ve fonksiyonel etkinliği değerlendirilmiş ve "gereklikçe tedavi" protokolü ile çalışmanın aflibercept kolunda 12 ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı olumlu değişimler izlenmiştir. Benzer şekilde Unsal ve Cubuk¹² aflibercept tedavisinin naif YBMD'li gözlerdeki etkisini araştırmış ve "gereklikçe tedavi" protokolü ile 12 ay sonunda %92,1 oranında anatomik iyileşme belirtmişlerdir.

Naif nvYBMD'li gözlerde aflibercept ile yapılmış olan klinik çalışmaların çoğunda, bizim çalışmamızda da olduğu gibi gözlerin büyük bir kısmında eksüdatif bulguların tam ya da kısmi olarak gerilediği ve olumlu anatomik başarılar elde edildiği gösterilmiştir.^{13,14} Ancak çeşitli çalışmalarda bildirilen başarı oranları arasında büyük farklılıklar olduğu

da dikkat çekmektedir. Bu farklılıkların sebebi olarak, çalışmalar arasında anatomik başarı ve aktivasyon kriterlerini tanımlamada farklılıkların olabilmesinin yanısıra kullanılan tedavi rejimlerindeki farklılıklar, gözlerin farklı başlangıç lezyon özelliklerine sahip olması, olgu serilerinin PKV gibi farklı nvYBMD subgruplarını içeriyor olma olasılığı ve farklı etnik topluluklarda gerçekleştiriliyor olması gibi nedenlerin olabileceğini düşünmekteyiz.¹⁵

Çalışmamızda grup 1 ve grup 2'de yer alan gözlerin başlangıç SD-OKT, FA ve İSYA lezyon özellikleri incelendiğinde, her iki grupta da SD-OKT özelliklerine göre en sık görülen nv tipinin, tip 1 nv (%59,0 ve %56,4) olduğu, gözlerin hemen hemen 4/5'inde PED bulunduğu ve PED bulunan gözlerin yaklaşık %50'sinde PED tipinin Fv PED olduğu saptanmıştır. FA özelliklerine göre yine her iki grupta da benzer şekilde okült tip nv'lerin çoğunluğu oluşturdukları ve İSYA çekilebilen gözlerde yüksek oranlarda (%81 ve %84) PKV bulunduğu saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan gözlerin başlangıç lezyon özelliklerinin sıklığı ve dağılımları açısından, PKV varlığının bu kadar yüksek

olması da dahil, diğer çalışmalar ile benzer özellikler içerdiği, farklılıkların bulunmadığı tespit edilmiştir.^{4,16,17} Çalışma sonuçlarımız analiz edildiğinde, tanı sırasında PKV varlığının İVA tedavisi ile elde edilen anatomik cevapları hem grup 1'de ve hem de grup 2'de etkilemediği gözlenmiştir ($p>0,999$, $p=0,801$, sırasıyla). Miyamoto ve ark.¹⁰, İVA ile tedavi ettikleri ve hemen hemen yarısını PKV'li olguların oluşturduğu naif nvYBMD'li gözlerde PKV varlığının elde edilen anatomik cevabı etkilemediğini, Ijiri ve Sugiyama¹⁸ ise naif PKV'li gözlerde ardışık 3 İVA sonrası elde ettikleri anatomik başarı oranının %97 olduğunu açıklamışlardır.

Çalışma sonuçlarımıza göre, tanı sırasında grup 1 ve grup 2'deki gözlerde SD-OKT ve FA ile saptanan nv tipleri ile tedaviye cevap arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Vaze ve ark.'da¹⁹ çalışmalarında başlangıç FA patternleri ile tedavinin anatomik yanıtları arasında, çalışmamızda olduğu gibi, herhangi bir ilişki saptamamışlardır.

Grup 1'de tanı sırasında PED varlığının yokluğuna göre, seröz PED varlığının ise diğer PED tiplerine göre anatomik cevabı olumsuz olarak etkilediği saptanırken, grup 2'de PED varlığı ya da alt tipleri ile anatomik cevap arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Miyamoto ve ark.'da¹⁰ çalışmalarında, tanı sırasında PED saptanmasının İVA tedavisine yetersiz cevap ile ilişkili olduğunu tespit ederken, Ying ve ark.²⁰, tanı sırasında PED olan olgularda RPE aktivitesinde fonksiyonel anormalliklerin olabileceğini ve bu nedenle anatomik cevabın daha zayıf olabileceğini belirtmişlerdir. Nagai ve ark.²¹ ise, İVA tedavisine cevapsızlık nedenlerini araştırdıkları çalışmalarında, bizim sonuçlarımız ile benzer şekilde tanı sırasında seröz PED varlığının tedavi ile alınan anatomik cevabı olumsuz olarak etkilediğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda bir diğer dikkat çekici nokta ise grup 1 ve grup 2'de elde edilen anatomik cevap oranlarının yakınlığıdır. Grup 1'de "tam cevaplı" göz oranı %54,6 iken grup 2'de %58 olarak saptanmıştır. Framme ve ark.'nın²² çalışmasında ilk üç enjeksiyon sonrası OKT'de "tam cevaplı" olan ve fonksiyonel olarak da görme artışı sağlanan gözlerin bu başarıyı tedavinin 12. ayında da devam ettirdikleri belirtilmiştir. Nguyen ve ark.'nın²³ çalışmasında da benzer şekilde 4. enjeksiyon sonrası elde edilen görsel yanıtın, tedavinin 3. yılındaki görsel başarının tahmin edilmesindeki en önemli faktör olduğu, ayrıca lezyon inaktivasyonu için gereken süre kıaldıkça, 3. yıl sonundaki görsel sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiş ve erken dönemdeki yanıtın, uzun dönemdeki sonuçları tahmin etmede faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da grup 1 ve grup 2'de anatomik cevap oranlarının birbirine yakın olmasının bu görüşü desteklediği ve daha uzun dönemde tedavi cevaplarının öngörülmesinde yardımcı bir faktör olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç

Sonuç olarak, yeni tanı almış ve daha önce hiç tedavi uygulanmamış nvYBMD'li gözlerde İVA tedavisi ile elde edilen fonksiyonel ve anatomik sonuçların değerlendirildiği ve bu

sonuçların başlangıç lezyon özellikleri ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, yeni tanı konulmuş ve tedavi başlanacak gözlerde tedavi cevabını öngörmeye rehberlik edecek başlangıç lezyon özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no: 17-8/11, sayı: 70198063-050.06.04) onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: P.K., J.M., S.N., F.A., Konsept: J.M., Dizayn: J.M., Veri Toplama veya İşleme: P.K., J.M., Analiz veya Yorumlama: P.K., J.M., M.B., Literatür Arama: P.K., J.M., Yazan: P.K., J.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-Eye) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6:103-113.
2. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzsch G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119:2537-2548.
3. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014;121:193-201.
4. Saito M, Kano M, Itagaki K, Sekiryu T. Efficacy of intravitreal aflibercept in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2017;61:74-83.
5. DeCros FC, Reed D, Adam MK, Salz D, Gupta OP, Ho AC, Regillo CD. Treat and extend therapy using aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: A prospective clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2017;180:142-150.
6. Yamamoto A, Okada AA, Nakayama M, Yoshida Y, Kobayashi H. One-year outcomes of a treat-and-extend regimen of aflibercept for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2017;237:139-144.
7. 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.* 2018;38:20-28.
8. Kikushima W, Sakurada Y, Yoneyama S, Sugiyama A, Tanabe N, Kume A, Mabuchi F, Iijima H. Incidence and risk factors of retreatment after three monthly aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2017;7:44020.
9. Minami S, Nagai N, Suzuki M, Kurihara T, Sonobe H, Kamoshita M, Uchida A, Shinoda H, Takagi H, Sonoda S, Sakamoto T, Tsubota K, Ozawa Y. Benefits of aflibercept treatment for age-related macular degeneration patients with good best-corrected visual acuity at baseline. *Sci Rep.* 2018;8:58.

10. Miyamoto N, Mandai M, Kojima H, Kameda T, Shimozone M, Nishida A, Kurimoto Y. Response of eyes with age-related macular degeneration to anti-VEGF drugs and implications for therapy planning. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:809-816.
11. Erden B, Bölükbaşı S, Özkaya A, Karabaş I, Alagöz C, Alkın Z, Artunay Ö, Bayramoğlu SE, Demir G, Demir M, Demircan A, Erdoğan G, Erdoğan M, Eriş E, Kaldırım H, Onur İÜ, Osmanbaşoğlu ÖA, Özdoğan Erkul S, Öztürk M, Perente İ, Sarıcı K, Sayın N, Yaşa D, Yılmaz İ, Yılmazabdurrahmanoğlu Z; Bosphorus Retina Study Group. Comparison of two different treatment regimens' efficacy in neovascular age-related macular degeneration in Turkish population-based on real life data-Bosphorus RWE Study Group. Comparison of two different treatment regimens' efficacy in neovascular age-related macular degeneration in Turkish population-based on real life data-Bosphorus RWE Study Group. *Int J Ophthalmol*. 2020;13:104-111.
12. Unsal E, Cubuk MO. The results of aflibercept therapy as a first line treatment of age-related macular degeneration. *J Curr Ophthalmol*. 2018;31:66-71.
13. Almuhtaseb H, Kanavati S, Rufai SR, Lotery AJ. One-year real-world outcomes in patients receiving fixed-dosing aflibercept for neovascular age related degeneration. *Eye (Lond)*. 2017;31:878-883.
14. Park DH, Sun HJ, Lee SJ. A comparison of responses to intravitreal bevacizumab, ranibizumab, or aflibercept injections for neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol*. 2017;37:1205-1214.
15. Finger RP, Wickremasinghe SS, Baird PN, Guymer RH. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:1-18.
16. Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of pigment epithelial detachment to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2016;166:112-119.
17. Chae B, Jung JJ, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Yannuzzi NA, Patel SN, Chen CY, Marsiglia M, Boddu S, Freund KB. Baseline predictors for good versus poor visual outcomes in the treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal anti-VEGF therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:5040-5047.
18. Ijiri S, Sugiyama K. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept for patients with treatment-naïve polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:351-357.
19. Vaze A, Nguyen V, Daien V, Arnold JJ, Young SH, Cheung CM, Lamoureux E, Bhargava M, Barthelmes D, Gillies MC; Fight Retinal Blindness Study Group. Ranibizumab and aflibercept for the treatment of pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration: Data from an observational study. *Retina*. 2018;38:1954-1961.
20. Ying GS, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Daniel E, Klein M, Pieramici D, Wells J, Martin DF; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Baseline predictors for one year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120:122-129.
21. Nagai N, Suzuki M, Uchida A, Kurihara T, Kamoshita M, Minami S, Shinoda H, Tsubota K, Ozawa Y. Non-responsiveness to intravitreal aflibercept treatment in neovascular age-related macular degeneration: implications of serous pigment epithelial detachment. *Sci Rep*. 2016;6:29619.
22. Framme C, Eter N, Hamacher T, Hasanbasic Z, Jochmann C, Johnson KT, Kahl M, Sachs H, Schilling H, Thelen U, Wiedemann P, Wachtlin J; Prospective Noninterventional Study to Assess the Effectiveness of Aflibercept in Routine Clinical Practice in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Study Group. Aflibercept for patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in Germany: Twelve-month outcomes of PERSEUS. *Ophthalmol Retina*. 2018;2:539-549.
23. Nguyen V, Daien V, Guymer R, Young S, Hunyor A, Fraser-Bell S, Hunt A, Gillies MC, Barthelmes D; Fight Retinal Blindness! Study Group. Projection of long term visual acuity outcomes on initial treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2019;126:64-74.