

Ranibizumab Tedavisine Dirençli Diyabetik Makula Ödeminde Aflibercept Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Analysis of Response to Aflibercept in Diabetic Macular Edema Refractory to Previous Ranibizumab Therapy

Akın ÇAKIR¹, Burak ERDEN¹, Selim BÖLÜKBAŞI¹, Alper Halil BAYAT², Gülcenur ÖZTURAN², Sezin DOĞAN ÇAKIR³, Mustafa ELÇİOĞLU⁴

ÖZ

Amaç: İntravitreal ranibizumab (İVR) tedavisine dirençli diyabetik maküler ödemli (DMÖ) hastalarda intravitreal aflibersept (IVA) tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntemler: İVR tedavisine dirençli olup IVA tedavisine geçilen, DMÖ' lü toplam 21 hastanın 21 gözüne ait veriler retrospektif olarak incelendi. Hastaların tedavi öncesi, İVR tedavisi sonrası ve IVA tedavisine geçildikten 6.aydaki anatomik ve görsel verileri karşılaştırıldı. DMÖ tipinin sonuçlar üzerine olan etkisi ve prediktif faktörler çoklu doğrusal regresyon modeli kullanılarak ayrıca çalışıldı.

Bulgular: Olgulara IVA tedavisine geçilmeden önce uygulanmış olan ortalama İVR enjeksiyon sayısı 6.1±1.4 (5-9) idi. Ortalama IVA enjeksiyon sayısı 3.3±0.5 (3-5) idi. Olguların ortalama santral makula kalınlık (SMK) değeri başvuru anında 426.3±91.7 µm, İVR tedavisi sonrası 417.6±80.8 µm; IVA tedavisi sonrası 6.ayda 285.7±46.8 µm olarak bulunmuştur (p<0.001). Olguların ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) değerleri başvuru anında 0.5±0.3 Logmar; İVR tedavisi sonrası 0.3±0.2 Logmar; IVA tedavisi sonrası 6.ayda 0.16±0.15 Logmar olarak saptanmıştır (p<0.001). Diffüz retinal kalınlaşma olgularının IVA tedavisine anatomik açıdan diğer DMÖ tiplerine göre daha iyi yanıt verdikleri gözlemlenmiş iken (p=0.044), EDGK bu olgularda sınırlı yükselme göstermiştir. SMK üzerine IVA enjeksiyon sayısı (B= -53.8, p=0.002), EDGK üzerine ise DMÖ tipi (B=0.206, p<0.001) en etkili faktör olarak saptanmıştır.

Sonuç: İVR tedavisine dirençli DMÖ hastalarında IVA tedavisine geçiş anatomik ve görsel iyileşme sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: İntravitreal ranibizumab, intravitreal aflibersept, diyabetik maküler ödem.

ABSTRACT

Objectives: To determine the efficacy of intravitreal aflibercept (IVA) in the patients with refractory diabetic macular edema (DME) to previous intravitreal ranibizumab (IVR) treatment.

Materials and Methods: A total of 21 eyes of 21 patients who were switched to IVA therapy due to recalcitrant DME to prior IVR treatment were studied retrospectively. The visual and anatomical parameters at baseline, post IVR treatment and 6 months following initial IVA injection were compared. The effect of DME type on the outcomes and the predictive factors were also evaluated by performing a multiple linear regression model.

Results: The mean number of IVR injections was 6.1±1.4 (5-9) before switching. The mean number of IVA injections after switching was 3.3±0.5 (3-5). The mean central macular thickness (CMT) was 426.3±91.7 µm at baseline and 417.6±80.8 µm after IVR injections. After switching to IVA the mean CMT was decreased to 285.7±46.8 µm (p<0.001). The best corrected visual acuity (BCVA) was 0.5±0.3 Logmar at baseline and 0.3±0.2 Logmar after IVR injections. After switching to IVA the mean BCVA was improved to 0.16±0.15 Logmar (p<0.001). The patients with diffuse retinal thickening responded better to IVA injections than the patients with other DME subtypes regarding to CMT (p=0.044). However, BCVA improvement was limited in those patients. The number of IVA injections was a good predictor for final CMT and the DME subtype was a good predictor for BCVA.

Conclusion: In patients with refractory DME to prior IVR injections, switching to IVA resulted in anatomical and visual improvement.

Key Words: Intravitreal ranibizumab, intravitreal aflibercept, diabetic macular edema.

1- Uz. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Servisi, İstanbul, Türkiye

2- Asist. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Servisi, İstanbul, Türkiye

3- Uz. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma, İstanbul, Türkiye

4- Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Servisi, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 27.12.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 18.05.2018

Ret-Vit 2019; 28: 68-72

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Akın ÇAKIR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Servisi, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 505 498 4514

E-mail: dracakir@gmail.com

GİRİŞ

Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik retinopati-li (DRP) hastalardaki görme keskinliği azalmasının en sık nedeni olup, iç kan-retina bariyerinin bozulması sonucu oluşur.¹ Diyabet sıklığı günümüzde hızla artmakta olduğundan DMÖ sıklığı da buna paralel artış göstermektedir. Ülkemizde, 20 yaş üzeri diyabetli hasta sayısı yaklaşık olarak 6.680.107 kişidir.² Bu sayı üzerinden çeşitli prevalans çalışmalarını esas alarak yapılan hesaplamada yine ülkemizde 66.801-380.766 kişi arasında DMÖ hastası olduğu tahmin edilmektedir.³⁻⁵

DMÖ'nün güncel tedavi yöntemleri arasında; lazer fotokoagülasyon (LFK), intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavisi, intravitreal steroid tedavisi ve vitrektomi sayılabilir.⁶ Bunlar arasında intravitreal anti-VEGF tedavi, LFK'ya üstünlüğünün çeşitli çalışmalar ile ortaya konulması ve intravitreal steroidin uzun dönem yan etki profili sebebi ile klinik pratiğimizde birinci tercih olarak kullanılmaktadır.^{7,8} İntravitreal bevasizumab (İVB) endikasyon dışı olarak, intravitreal ranibizumab (IVR) ve intravitreal aflibercept (IVA) ise FDA onaylı olarak uygulanmaktadır. DMÖ tedavisinde bu üç ajanın da benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir.⁹

Bazı olgularda istenilen iyileşmenin olmaması, dirençli DMÖ olgularında anti-VEGF ilaçlar arası değişim yapılabilirliği fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmadaki amacımız, IVR tedavisine dirençli DMÖ olgularında IVA tedavisinin anatomik ve görsel sonuçları ile bunlar üzerine etkili prediktif faktörleri değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya; Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina departmanında DMÖ tanısı ile takipli, İVR tedavisine dirençli olduğu için IVA tedavisine geçilen 21 hastanın 21 gözü dahil edildi. Çalışma için Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmış olup, çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Başvuru anı, IVR tedavisi sonrası ve IVA tedavisine geçildikten sonra 6.aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri (EDGK), toplam IVR-IVA enjeksiyon sayısı, SMK, göz içi basıncı ve HbA1c değerleri, OKT'de seröz makula dekolmanı-kistoid değişiklik ve/veya diffüz ödem varlığı, DRP evresi, takip altında katarakt ve/veya glokom gelişme durumları, insülin kullanımı ile takip altındaki argon lazer fotokoagülasyon uygulamaları not edildi. Tüm hasta dosyalarında enjeksiyon öncesi onam formlarının bulunmuş olmasına özen gösterildi.

Hikayesinde pars plana vitrektomi ve grid lazer fotokoagülasyon öyküsü olan, tedavi sonucunu etkileyecek vitreoma-

küler ara yüzey patolojisi bulunan olgular ile sağlıklı OKT görüntüsü alınamamış olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Aylık uygulanan ardışık en az 5 IVR enjeksiyonuna rağmen, SMK değeri 320 µm'dan fazla olan, OKT'de intraretinal ve/veya subretinal sıvı saptanan ve EDGK değerinde ≥ 5 harf artış sağlanamayan olgular IVR tedavisine dirençli DMÖ olarak kabul edilmiştir.

IVA tedavisine geçildikten sonra bir ay arayla üç yükleme dozu uygulanmış, sonrasında PRN rejimi ile gerektiğinde tekrar enjeksiyon yapılmış ve aylık kontrollerinde OKT çekimi yapılmış olan hastaların 6. Ay sonundaki sonuçları çalışma kapsamına alınmıştır.

Tüm enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında, 30-G iğne ile 0,05 ml olacak şekilde, ranibizumab 0,5 mg ve aflibercept 2 mg dozunda uygulanmıştır.

OKT görüntüleri Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditech, Dublin, California, USA) cihazı kullanılarak elde edilmiştir. DMÖ tipi, OKT görüntüsüne göre kistoid makula ödemi (KMÖ), seröz makula dekolmanı (SMD) ve diffüz retinal kalınlaşma (DRK) şeklinde sınıflandırılmıştır. Snellen eşeli ile alınan EDGK değerleri istatistiksel analiz için "the logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR)" birimine çevrilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu esas alınarak tekrarlı ölçümler varyans analizi veya Friedman testi kullanılarak değişkenlerin zamanla değişimleri incelendi. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi ile SMK azalması ve EDGK kazanımı üzerine etkili prediktif faktörler araştırıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yirmi bir hastanın toplam 21 gözüne ait IVA tedavisi sonrası 6.ay verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 59.1±6.5 yıldır. On beş (%71.4) hasta erkekti. IVA tedavisine geçilmeden önce uygulanmış olan ortalama IVR enjeksiyon sayısı 6.1±1.4 idi. Yedi (%33.3) hastada SMD; 12 (%57.1) hastada KMÖ ve 2 (%9.5) hastada DRK mevcuttu. Toplam takip süresi boyunca sadece 2 (%9.5) hastada cerrahi gerektiren katarakt izlenirken, hiçbir olguda glokom gelişmemiştir. Hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olguların başvuru anında ortalama SMK değeri 426.3±91.7 µm, IVR tedavisi sonrası ortalama SMK 417.6±80.8 µm iken; IVA tedavisini müteakiben 6.aydaki ortalama SMK değeri 285.7±46.8 µm olarak bulunmuştur. SMK'daki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$)(Tablo 2).

Olguların EDGK değerleri başvuru anında ortalama 0.5±0.3 Logmar; IVR tedavisi sonrası 0.3±0.2 Logmar iken; IVA tedavisi sonrası 6.ayda 0.16±0.15 Logmar olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Olgulara (n=21) ait demografik özellikler (**IVR**: İntravitreal ranibizumab, **IVA**: İntravitreal aflibercept, **DMÖ**: Diyabetik makula ödemi, **SMD**: Seröz makula dekolmanı, **KMÖ**: Kistoid makula ödemi, **DRK**: Diffüz retinal kalınlaşma)

Yaş (yıl)	59.1±6.5
Cinsiyet (erkek[%])	15 [%71.4]
Ortalama HbA1c (mg/dl)	7.8±1.4
IVR enjeksiyon sayısı	6.1±1.4
IVA enjeksiyon sayısı	3.3±0.5
DMÖ tipi	
SMD	7 [%33.3]
KMÖ	12 [%57.1]
DRK	2 [%9.5]
DRP tipi	
Proliferatif [%]	2 [%9.5]
Non-proliferatif [%]	19 [%90.5]
Katarakt gelişimi [%]	2 [%9.5]
Glokom gelişimi [%]	-
İnsülin kullanımı [%]	15 [%71.4]

EDGK'deki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 2).

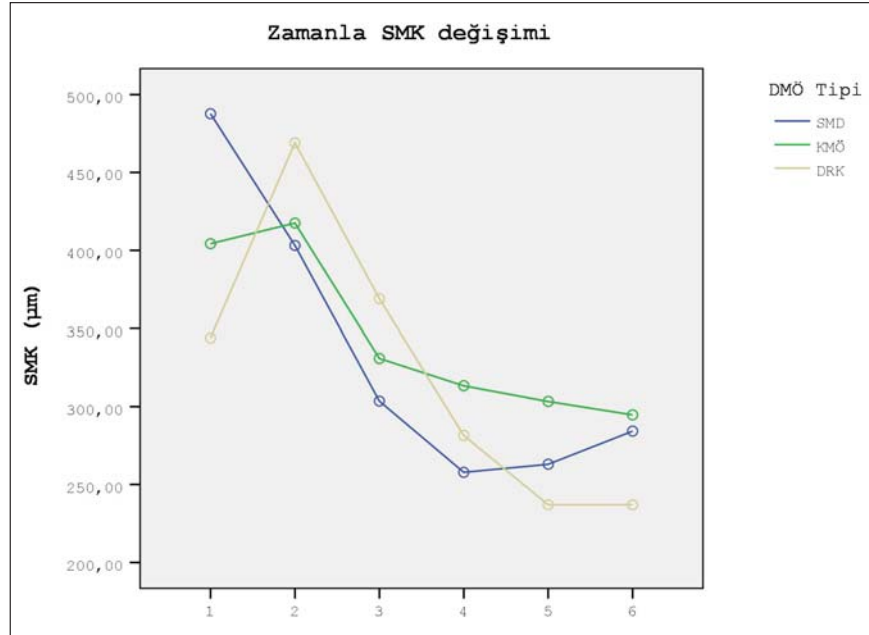
Olguların tedaviye yanıtını DMÖ tipine göre incelediğimizde, DRK olgularının IVA tedavisine özellikle anatomik (SMK azalması) açıdan diğer DMÖ tiplerine (SMD ve KMÖ) göre daha iyi yanıt verdikleri gözlemlenmiştir ($p=0.044$) (Resim 1). Aynı etki görme kazanımı açısından benzer bir eğilim gösterse de istatistiksel anlamlılığı yakalayamamıştır ($p=0.079$) (Resim 2).

Çok değişkenli bir lineer regresyon analizi modeli kullanılarak farklı prediktörlerin (yaş, cinsiyet, HbA1c, enjeksiyon sayısı vs.) SMK üzerindeki bağımsız etkilerini incelediğimizde; IVA enjeksiyon sayısının, yaş ile birlikte final SMK üzerine en etkili parametreler olduğu görülmüştür ($B=-53.8, p=0.002$; $B=-4.4, p=0.004$; sırasıyla).

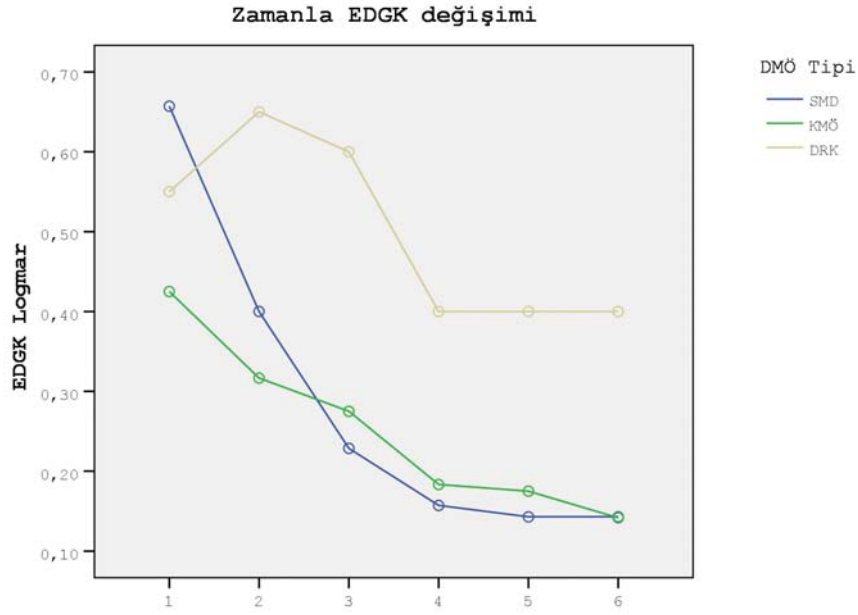
Aynı analizde final EDGK üzerine ise; DMÖ tipi ($B=0.206, p<0.001$), HbA1c düzeyi ($B=-0.036, p=0.041$) ile başvuru anı SMK değerinin ($B=0.001, p=0.001$) etkili olduğu saptanmıştır.

Tablo 2. SMK ve EDGK değerlerinin zamana göre değişimi (**SMK**: Santral makula kalınlığı, **EDGK**: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, **IVR**: İntravitreal ranibizumab, **IVA**: İntravitreal aflibercept)

	Başvuru anı	IVR sonrası	IVA 1. ay	IVA 2.ay	IVA 3.ay	IVA 6.ay	P değeri
Ortalama SMK (μm)	426.3±91.7	417.6±80.8	325.4±60.3	291.8±58.9	283.5±41.1	285.7±46.8	<0.001
Ortalama EDGK (Logmar)	0.51±0.30	0.37±0.22	0.29±0.22	0.19±0.14	0.18±0.16	0.16±0.15	<0.001



Resim 1. 1= Başvuru anı, 2=IVR tedavisi sonrası, 3=IVA tedavisi sonrası 1.ay, 4= IVA tedavisi sonrası 2.ay, 5=IVA tedavisi sonrası 3.ay, 6=IVA tedavisi sonrası 6.ay. DMÖ tipine göre zamanla SMK değişimi grafiği; DRK olgularının IVR tedavisi sonrası daha kötüye gittiği ve IVA tedavisine hızlı bir yanıt verdiği izlenmektedir. (IVR: İntravitreal ranibizumab, IVA: İntravitreal aflibercept, DMÖ: Diyabetik makula ödemi, SMD: Seröz makula dekolmanı, KMÖ: Kistoid makula ödemi, DRK: Diffüz retinal kalınlaşma, SMK: Santral makula kalınlığı).



Şekil 2. 1= Başyuru anı, 2=IVR tedavisi sonrası, 3=IVA tedavisi sonrası 1.ay, 4= IVA tedavisi sonrası 2.ay, 5=IVA tedavisi sonrası 3.ay, 6=IVA tedavisi sonrası 6.ay. DMÖ tipine göre zamanla EDGK değişimi grafiği; EDGK olgularının IVR tedavisi sonrası daha kötüye gittiği ve IVA tedavisine kısmen yanıt verdiği görülmektedir. (IVR: İntravitreal ranibizumab, IVA: İntravitreal aflibercept, **DMÖ**: Diyabetik maküla ödemi, **SMD**: Seröz maküla dekolmanı, **KMÖ**: Kistoid maküla ödemi, **DRK**: Diffüz retinal kalınlaşma, **EDGK**: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği)

TARTIŞMA

Güncel literatürde IVR veya IVB tedavisine dirençli DMÖ olgularında IVA tedavisine geçilmesini irdeleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda IVA tedavisi sonrası hem görsel hem de anatomik başarı sağlandığı bildirilmektedir.¹⁰⁻¹⁶ Bizim sonuçlarımız da bu yöndedir. Bu etkinin sebebi afliberceptin diğer iki anti-VEGF'den farklı özelliklere sahip olması olabilir. Aflibercept bevasizumab ve ranibizumaba kıyasla VEGF-A'yı daha kuvvetli, daha uzun süreli ve daha yüksek afiniteyle bağlamaktadır. Ayrıca, aflibercept diğer iki anti-VEGF ajandan farklı olarak VEGF-B ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) de inhibe etmektedir.¹⁷ DMÖ'de aköz sıvısında VEGF ile birlikte PDGF'in de yükseldiği ve bu durumun DMÖ patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir.¹⁸

Öte yandan, Rahimy ve ark.larının yaptıkları çalışmada IVA tedavisi sonrası anatomik başarı gözlenirken, görsel kazanım istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.¹⁹ Bu duruma IVA tedavisine geçilme öncesi geçen süre ve bu süre zarfında oluşmuş olabilecek fotoreseptör hasarı yol açmış olabilir. Yazarlar IVA tedavisi öncesi ortalama IVR/IVB enjeksiyon sayısını 13.7 olarak bildirmişlerdir. Oysa bu sayı bizim çalışmamızda 6.1±1.4 idi. Bu açıdan bakıldığında dirençli DMÖ kararının optimal hızda verilmesinin, zayıf

yanıt veren olguların ortaya çıkarılıp erken anti-VEGF ajan değişikliğinin önemli olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer bulgu IVA tedavisine yanıtın DMÖ tipine göre değişkenlik göstermesidir. Özellikle DRK olgularında IVR'nin görece daha yetersiz kaldığını ve IVA tedavisine daha iyi yanıt verdiğini gözlemledik. Afliberceptin vitreus yarı ömrünün daha uzun olması (Aflibercept 7,13 gün – Ranibizumab 4,75 gün) ve retinaya daha iyi penetre olması bu duruma yol açmış olabilir. Fakat hasta sayımızın az olması yanılgıya sebep olabileceğinden bu bulguyu dikkatle yorumlama gereği de aşikârdır.

Çalışmamızda SMK azalması üzerine en etkili parametrenin IVA enjeksiyonu sayısı olduğunu gözlemledik. Oysa ki final EDGK üzerine, IVA sayısından ziyade diğer başka parametrelerin (DMÖ tipi, HbA1c düzeyi ve başlangıç SMK) belirleyici rol oynadığını saptadık. Özellikle DRK olguları ilgi çekiciydi. DRK olgularının EDGK değerleri belli bir düzeye kadar yükselme göstermekteydi. Bu durum DRK hastalarında oluşmuş olan fotoreseptör harabiyetine bağlanabilir ki bu olgularda intravitreal ajan değişimi kararında daha hızlı davranmak gerektiği kanısındayız.

Literatürde anti-VEGF ilaç değişimi sonrası DMÖ tipi ve anti-VEGF yanıtını irdeleyen ya da bu hastalardaki prediktif faktörler üzerine de herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Ay-

rica literatürdeki çalışmaların hepsinde anti-VEGF değişimi öncesinde hastaların tümü IVB ve/veya IVR tedavisi almakta iken, bizim çalışmamızda sadece IVR tedavisi alıp IVA tedavisine geçilen olgular çalışma kapsamında tutulmuştur. Bu kriterler açısından bakıldığında çalışmamız bir ilktir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı geriye dönük tasarımı ve düşük hasta sayısı ile yapılmış olmasıdır. IVA'ya geçildikten sonra önerilen rejimdeki gibi tüm hastalarda 5 yükleme dozu yapılamamış olması da bir diğer kısıtlılık olarak sayılabilir.

Sonuç olarak IVR tedavisine dirençli DMÖ hastalarında IVA etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Eser E, Kayıkcıoğlu Ö. Diyabetik makula ödeminde 20 mg ve 4 mg intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırılması. *Ret-Vit* 2007;15:253-7.
2. TURDEP-II 2010: Prof. Dr. İlhan SATMAN ve TURDEP-II Çalışma Grubu. http://turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf.
3. Xie XW, Xu L, Wang YX, et al. Prevalance and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 2008;246:1519-26.
4. Wong TY, Cheung N, Tay WT, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:1869-75.
5. Kaynak S. Diyabetik Maküler ödem ve Kanıta dayalı Tedavi Seçenekleri. *Ret-Vit* 2012;20:157-175.
6. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2015;2015:794036.
7. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):972-9.
8. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146-5.
9. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. ; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-9.
10. 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(9):836-9.
11. Lim LS, Ng WY, Mathur R, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1715-18.
12. Klein KA, Cleary TS, Reichel E. Effect of aflibercept on recalcitrant diabetic macular edema. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3:16.
13. Mira F, Paulo M, Henriques F, et al. Switch to Aflibercept in Diabetic Macular Edema Patients Unresponsive to Previous Anti-VEGF Therapy. *J Ophthamol*. 2017;2017:5632634.
14. Ashraf M, Souka AA, 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(3):230-6.
15. Bahrami B, Hong T, Zhu M, et al. Switching therapy from bevacizumab to aflibercept fort he management of persistent diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(6):1133-40.
16. Chen YY, Chang PY, Wang JK. Intravitreal Aflibercept for Patients With Diabetic Macular Edema Refractory to Bevacizumab or Ranibizumab: Analysis of Response to Aflibercept. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(3):250-5.
17. Topal T, Kar T, Yıldırım Y, et al. Bevacizumab/Ranibizumab tedavisine Dirençli Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Aflibercept Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol* 2017;47:133-17.
18. Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Aqueous Humor Levels of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor receptor and Inflammatory Factors in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2017;238(1-2):81-8.
19. 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;164:118-27.