

Retina Hastalıklarında Anti-VEGF Tedaviler

Anti-VEGF Treatments in Retinal Diseases



PROF. DR. SİBEL KADAYIFÇILAR

Prof. Dr. Sibel (Çalışkan) Kadayıfçılar Ankara doğumludur. TED Ankara Koleji İlk Kısım, Ankara Atatürk Anadolu Lisesi Orta Kısım, Ankara Fen Lisesi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp (İngilizce) Fakültesi'ni bitirdikten sonra Oftalmoloji uzmanlık eğitimini Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1994 yılında tamamlamıştır. 1995-1998 yılları arasında Başkent Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzman ve öğretim üyesi (Yardımcı Doçent) olarak çalışmıştır. Eylül 1998'de Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yardımcı Doçent olarak göreve başlamış, Kasım 2000'de Doçent, Nisan 2006'da Profesör ünvanını almıştır. İngilizce ve Almanca bilmektedir. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Moorfields Göz Hastanesi (Londra, İngiltere) ve Wisconsin Üniversitesi Göz Hastalıkları ve Görsel Bilimler Bölümü (Madison, Wisconsin, ABD)'nde misafir öğretim üyesi olarak bulunmuştur. Retina-Vitreus hastalıkları ve üveit konularıyla ilgilenmektedir. Bu konularda ulusal ve uluslararası toplantılarda bildiriler sunmuş, makaleler ve kitap bölümleri yazmıştır. Uluslararası çok merkezli flucinolone acetonide implant, DIRECT, EXCITE, SECURE, PERSPECTIVES, RESTORE, SHIELD, MONET ve UNCOVER çalışmalarında araştırmacı olarak yer almıştır. 2007-2008 yıllarında TOD Uvea-Behçet Birimi, 2008-2012 yıllarında TOD Tıbbi Retina Birimi Yürütme Kurullarında görev yapmış olup, Aralık 2012'den beri TOD Uvea-Behçet Birimi Yürütme Kurulu üyesidir. Evlidir ve bir kızı vardır.

Correspondence: M.D. Professor, Sibel KADAYIFÇILAR
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Ankara / TURKEY

Phone: +90 532 453 43 20

E-mail: skadayifcilar@yahoo.com

ÖZ

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) oküler anjiogenezde en önemli faktör olup, son yıllarda geliştirilen anti-VEGF ajanlar pek çok retinal hastalığın tedavi şeklini değiştirmiştir. Hem neovaskularizasyon hem de geçirgenlik artışının kontrolü bu tedavilerle sağlanabilmekte, görme kaybına yol açan pek çok hastalıkta görme korunmakta ya da artırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Afibercept, bevacizumab, maküla ödem, neovaskularizasyon, ranibizumab, VEGF.

ABSTRACT

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the most important factor in ocular angiogenesis. Recently developed anti-VEGF agents have revolutionized the treatment of many retinal diseases. These agents control both neovascularization and increased permeability, hence in many diseases that could end in vision loss, the visual acuity can be preserved or increased.

Key Words: Afibercept, bevacizumab, macular edema, neovascularization, ranibizumab, VEGF.

GİRİŞ

Kan damarlarının organlarımız için önemi yüzyıllardan beri bilinmektedir. Ancak kan damarlanmada artışın hastalıkların kötüleşmesindeki rolünün anlaşılması nisbeten yeni sayılır. 1880'lerde Virchow, tümörlerin büyümesinin damarlanmada artışla beraber olduğunu bildirmiştir. 1948'de Michaelson, iskemik retinadan salınan bir faktörün patolojik anjiyogeneze yol açtığını öne sürmüş ve bunu "Faktör X" olarak isimlendirmiştir. 1971'de Folkman kanser tedavisinde anjiyogenezi inhibe etme gerekliliğini ortaya koymuştur. 1989 Ferrara ve ark.,¹ endotel hücre proliferasyonuna yol açan molekülü izole edip "vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)" olarak adlandırmışlar ve 1992'de de VEGF reseptörlerini saptamışlardır. Reseptörlerin saptanması VEGF'lerin etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.³

Anjiogenez, daha önceki olgun damar ağından yeni damar gelişmesidir; her basamak bir öncekine bağımlıdır. Herhangi bir basamağın engellenmesi bütün işlemi durdurur. VEGF anjiogenezi destekler. 46.000 Da molekül ağırlığında homodimerik bir glikoprotein olan VEGF endotel hücreleri için mitojen ve sağkalım faktörü olmasının yanı sıra geçirgenlik faktörüdür ve kemotaktiktir. İnsan VEGF ailesinde ilk tanımlanan VEGF-A'dan sonra ailedeki diğer üyeler de VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktörü (PlGF) olarak belirlenmiştir. VEGF-A'nın başlıca izoformları ise VEGF 121, VEGF 145, VEGF 165, VEGF 189, ve VEGF 206'dır.^{2,3} VEGF biyolojik etkilerini çoğunlukla endotel hücrelerinde nadiren de monositler ve makrofajlar üzerinde bulunan VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir. VEGF'in reseptöre bağlanması vasküler geçirgenlik artışı ve endotel hücre proliferasyonu ve göçüne yol açan olaylar silsilesini başlatır. VEGF reseptörlerinin fonksiyonları ve VEGF ailesine bağlanma özellikleri farklıdır. VEGF-A sıklıkla VEGFR-1 ve VEGFR-2'ye bağlanırken, VEGFR-3 lenfanjiogeneze önemlidir.^{2,3}

VEGF fizyolojik olaylarda da önemlidir: Embriyonik vaskulogenez ve anjiogenez, postnatal organ gelişimi, gelişim sırasında endotel hücrelerinin idamesi, kadın üreme sisteminde sıklıkla anjiogenez, büyüme plağı vaskülarizasyonu ve iskelet büyümesi VEGF'in gerekli olduğu başlıca alanlardır. VEGF ekspresyonunda mikroçevre de önemlidir.

Ortamdaki hipoksi, bazik fibroblastik büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, platelet kaynaklı büyüme faktörü, nitrik oksit, interlökin 8, COX-2 ve onkogenler VEGF ekspresyonunu arttırmaktadır. VEGF pek çok retinal hastalığın patojenezinde önemlidir: Retinal damarların patolojik transformasyonu (geçirgenlik artışı, yeniden yapılanma, neovaskülarizasyon) artmış VEGF ekspresyonu ile ilişkilidir. VEGF, tek başına göz içi neovaskülarizasyonu tetiklemek için yeterlidir. VEGF inhibisyonu ise etkilenen gözde anatomik ve fonksiyonel iyileşme sağlamaktadır. Retinada hipoksi, retinal pigment epitel (RPE) hücreleri, retina endotel hücreleri, perisitler ve Müller hücrelerinde VEGF ekspresyonunu arttırarak, anjiogenez (neovaskülarizasyon) ve geçirgenlik artışına (ödem) neden olmaktadır. Bu nedenle anti-VEGF tedavi günümüzde hem proliferatif retinal hastalıkların hem de geçirgenlik artışı olan retinal hastalıkların tedavisinde yer almaktadır. Bu hastalıklara örnek vermek gerekirse proliferatif diabetik retinopati; prematürite retinopatisi proliferatif retinal hastalıklar grubunda; retinal ven tıkanıklığı (RVT); diabetik makulopati geçirgenlik artışı olan retinal hastalıklar grubunda; neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD); patolojik miyopi; punktat iç koroidopati gibi durumlarda görülen koroidal neovasküler membran (KNV) proliferatif ve geçirgenlik artışı olan retinal hastalıklar grubunda incelenebilir.⁴ Anti-VEGF ajanların oftalmoloji literatürüne ilk girişi 1996'da Adams ve ark.⁷ tarafından deneysel iris neovaskülarizasyonunun anti-VEGF antikoru ile supresyonunun gösterilmesiyle gerçekleşmiştir.⁵ Klinik kullanıma ait ilk yayın ise kolon kanseri için sistemik bevacizumab kullanılan bir olguda KNV'de gerileme görülmesi üzerine 9 neovasküler YBMD olgusuna 2 hafta ara ile 3 kez intravenöz bevacizumab uygulanması ile 12. haftada görme artışı sağlandığını bildiren yazıdır.⁶ İlk intraoküler uygulama da aynı yıl rapor edilmiştir.

Klinikte Kullanılan anti-VEGF Ajanlar;

- Pegaptanib Sodyum (Macugen)
- Ranibizumab (Lucentis)
- Bevacizumab (Avastin)
- Aflibercept (Eylea)

Pegaptanib Sodyum (Macugen, Eyetech/Pfizer): Bir Anti-VEGF aptameridir, yani kimyasal olarak sentezlenmiş kısa RNA zinciridir, bu zincire vitreustaki ömrünü uzatmak için polietilen glikol eklenmiştir.

28 nükleotidden oluşur, 50kD büyüklüğündedir; subretinal aralığa geçebilir. VEGF165'e bağlanarak inhibe eder. Göz içi uygulama için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını yaş tip YBMD için Aralık 2004'te almıştır.

Ranibizumab (Lucentis, Genentech/Novartis): İnsan VEGF-A'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikör fragmanıdır. E.Coli'den rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. 48kD büyüklüğündedir; tüm retina katlarını geçebilir. VEGF-A'nın tüm izoformlarını bloke eder. Göz içi uygulamaya özel üretilmiş, FDA onaylarını yaş tip YBMD için Haziran 2006'da, RVTna bağlı maküla ödemi (MÖ) için Haziran 2010'da, diabetik maküla ödemi (DMÖ) için Ağustos 2012'de almış ve miyopik KNV için Avrupa Birliği'nde 2013'te onaylanmıştır.

Bevacizumab (Avastin /Altuzan, Genentech/Roche): VEGF-A'ya karşı insanlaştırılmış fare monoklonal antikördür (%93 insan, %7 fare). İnsanda immun yanıtı yol açmaz. İki bağlayıcı bölgesi ile bütün izoformları bloke eder.

FDA tarafından onaylanan ilk anti-VEGF tedavidir (Şubat 2004) ancak bu onayı kolorektal kanser için almıştır. İntraküler uygulamalar için ruhsatlı olmadığı için gözdeki kullanım endikasyon dışıdır. Göz ve sistemik dolaşımdaki yarılanma ömrü ranibizumabdan uzundur.

Aflibercept (Eylea, Regeneron): VEGF-Trap Eye olarak da adlandırılmış olan bu çözünebilir füzyon proteini tüm VEGF-A izoformlarını ve PlGF inhibe eder. VEGF-A üzerinde VEGFR-1 ve VRGFR-2nin bağlandığı bölgeye bağlanır. FDA onaylarını yaş tip YBMD için Kasım 2011, santral RVTna bağlı MÖ için Eylül 2012'de almıştır.

ÇEŞİTLİ RETİNAL HASTALIKLARDA ANTI-VEGF UYGULAMALARI

Koroidal Neovaskülarizasyon (KNV)

RPE ve Bruch membranı hasarı sonrası ortaya çıkan KNV, başta YBMD olmak üzere dejeneratif miyopi, anjioid stria, koroid ruptürü, santral seröz koryoretinopati ve koroidal inflamasyona ikincil görülebilmektedir. Patogenezde kontrolsüz VEGF ekspresyonu yeni damar oluşumuna yol açmakta ancak bu yeni damarlarda olgunlaşmama, tortuosite ve perisit kaybı gibi anomaliler gözlenmektedir. Bu yapısal defektler damarların frajil olmasına neden olmakta ve hemorajiye yatkınlık artmaktadır.

VEGF'in geçirgenlik artışı özelliği ise eksudasyona yol açmakta, KNV büyüdükçe eksudasyon ve hemoraji riski artmaktadır. Tedavi edilmediğinde bu durum fotoreseptör hasarı ve görme kaybı ile sonuçlanmaktadır. Deneysel çalışmalarda VEGF blokajı ile damarlarda hızlı yeniden modellenme, perisitlerden yoksun kapillerlerde regresyon, damar iç çapında ve geçirgenlikte azalma görülmüştür.⁸

Yaş Tip YBMD

AntiVEGF tedavi ile yaş tip YBMD tedavisinde yeni bir çağ başlamıştır. Daha önceleri lazer fotokoagülasyon ya da verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT) ile görme keskinliğindeki (GK) kaybı azaltmak amaçlanırken anti-VEGF tedavi ile GK'ni aynı şekilde korumak ve hatta arttırmak mümkün hale gelmiştir.

Pegaptanib: Oküler Neovaskülarizasyonda VEGF İnhibisyon Çalışması (The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation-VISION) pegaptanibin subfoveal KNV'lu YBMD olgularındaki etkisini araştıran 1208 hastayı içeren iki eş zamanlı randomize, prospektif, sham (enjeksiyon taklidi) kontrollü, çift kör, çok merkezli çalışmadır.⁹ Olgular 0.3 mg, 1 mg, 3 mg intravitreal pegaptanib ve sham gruplarına ayrılmış ve enjeksiyonlar 48 hafta boyunca 6 haftada bir tekrarlanmıştır. Bir yıl sonunda GK, 15 harf içinde pegaptanib uygulanan olgularda %70, sham grubunda ise %55 oranında korunmuştur (p<0.001). En az 1 harf görme artışı pegaptanib grubunda %33, sham grubunda %23 oranında saptanmıştır (p=0.003). Uygulama açısından emniyetli bir ilaçtır, endoftalmi %1.3, travmatik lens hasarı %0.7 ve retina dekolmanı %0.6 oranında saptanmıştır.⁹ 2005 yılında yayınlanan alt grup analizinde erken lezyonlarda daha iyi görsel sonuçlar bildirilmiştir.¹⁰ VISION çalışmasının hastaları 1. yılın sonunda tedaviye devam ve tedavinin kesilmesi gruplarına, kontrol grubu da çalışmadan ayrılma, tedavi ve sham gruplarına randomize edilerek 1 yıl daha izlanmıştır. Tedaviye devam edilen grupta görsel sonuçlar standart tedavi grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.¹¹ İkinci yılda endoftalmi ya da travmatik katarakt görülmemiştir.¹² Pegaptanibin erken lezyon tedavisindeki yerini belirlemek için planlanan PERSPECTIVES çalışması erken lezyonlar ile oturmuş lezyonlar arasında 54. ya da 102. haftalarda GK açısından belirgin bir fark olmadığını göstermiştir, her iki grupta da GK 54. haftada ortalama 10 harf civarında azalmıştır.¹³

Ranibizumab: Ranibizumabın minimal klasik ve gizli KNV tedavisindeki yerinin araştırıldığı randomize, çift-kör, sham kontrollü klinik çalışmada (The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD - MARINA) Aylık 0.3 ve 0.5 mg dozlar ile sham karşılaştırıldığında 12. ayda ranibizumab ile %95 oranında görme artışı ya da stabilizasyonu sağlanırken bu oran kontrol grubunda %62'dir ($p < 0.0001$). Tedavi ile 15 harften fazla GK artışı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazladır.¹⁴ GK'nde kontrol grubunda ortalama 10.5 harf azalma olduğu, 0.3 mg ranibizumab ile ort.6.6 harf, 0.5 mg ile ort. 7.2 harf artış olduğu saptanmıştır. Ranibizumabın baskın klasik KNV tedavisindeki yeri, randomize, çift-kör, sham kontrollü klinik çalışma ile (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD-ANCHOR) araştırılmıştır. 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab ve sham FDT, ve sham injeksiyon ve FDT karşılaştırılmış ve 12. ayda ranibizumab gruplarında 15 harften az görme kaybı %94 ve %96 oranlarında, FDT grubunda ise %64 oranında bulunmuştur.¹⁵ MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları, olumlu etkinin devam ettiğini ve görsel sonuçlar için en önemli belirleyicilerin başlangıç GK, KNV lezyon büyüklüğü ve yaş olduğunu göstermiştir.¹⁶

Tedavi sıklığını azaltmak amacıyla yapılan çok merkezli, randomize, çift-kör, kontrollü çalışmada (PIER) olgulara ilk üç ay ayda bir 0.3 mg, 0.5 mg ranibizumab ya da sham enjeksiyon yapılmış daha sonra kontroller ve enjeksiyonlar 3 ayda bir tekrarlanmıştır. 12. ayda GK'nde sham grubunda ortalama 16.3, 0.3 mg ile 1.6, 0.5 mg ile 0.2 harf azalma görülmüştür. GK'nde ranibizumab ile ilk 3 ayda görülen artış (0.3 mg ile 2.9, 0.5 mg ile 4.3 harf) sürdürülememiştir.¹⁷ PrONTO (Neovascular AMD Treated with intraocular Ranibizumab) çalışmasında 3 yükleme dozundan sonra optik koherens tomografi (OKT) bulguları ve GK baz alınarak uygulanan gerektiğinde (PRN) tedavi ile 12 ayda ortalama 9.3 harf görme artışı 5.6 enjeksiyon ile sağlanmıştır.¹⁸ Çalışmanın 24. ayında görmede artış, 11.1 harf olmuştur. İki yılda ort. 9.9 enjeksiyon ile GK %43 olguda ≥ 15 harf artmıştır.¹⁹ Bu çalışmadan esinlenilerek daha geniş olgu grubunda SUSTAIN çalışması gerçekleştirilmiştir. 3 aylık yükleme dozu sonrası olgular GK'de >5 harf kayıp ya da santral maküla kalınlığında (SMK) $>100 \mu\text{m}$ artış varsa tedavi almışlardır.

Bir yıl sonunda ort. 5.7 enjeksiyon ile GK'nde 3.6 harf artış sağlanmıştır.²⁰ Çalışmanın alt analizlerinde 3 farklı yanıt grubu saptanmıştır: Yükleme tedavisinden sonra GK artanlar ve bu artışı koruyanlar (%53), yükleme tedavisinden sonra GK artanlar ancak bu artışı koruyamayanlar (%21), baştan itibaren GK artmayanlar (%26). Ancak bu grupların OKT yanıtları arasında fark saptanmamıştır, tüm olgularda SMK aynı seviyelere azalmıştır. Hasta yanıtını belirlemede en önemli özelliğin başlangıç lezyon boyutu olduğu görülmüştür. EXCITE çalışmasında aylık ara ile 3 ardışık yükleme enjeksiyonundan sonra ayda bir izlenen hastalara 3 ayda bir 0.5 mg, 3 ayda bir 0.3 mg ve aylık 0.3 mg uygulamaların 1 yıllık sonuçları karşılaştırılmıştır. GK'de sırasıyla 3.8, 4.9 ve 8.3 harf artış olmuştur. En iyi artış aylık tedavi ile sağlanmıştır.²¹ SECURE çalışmasında ise EXCITE ve SUSTAIN çalışmalarını tamamlayan hastalar 2 yıl süreyle aylık izlenerek GK temelli gerektiğinde tedavi uygulanmıştır. 24 aydaki ortalama enjeksiyon sayısı 6.1'dir. 24 ayda ortalama görme kaybı 4.3 harf olmuştur; bu da hastalığın ilerlediğini ya da GK baz alındığında tedavinin gerçekte gerektiğinden az yapıldığını düşündürmektedir.²² HORIZON çalışması MARINA, ANCHOR ve FOCUS (FDTye karşı FDT+ranibizumab) çalışmalarını tamamlayan olguların alındığı 2 yıllık bir uzatma çalışmasıdır. Bu çalışmada zorunlu vizitler 3-6 ayda bir gerçekleştirilmiş, ancak hekim gerekli gördüğünde 30 gün ara ile ranibizumab uygulayabilmiştir. Daha önce 20/10 olup aylık tedavi ile çalışma başında ortalama 20/50 ölçülen GK ortalama 4.4 enjeksiyon ile 20/80'e düşmüştür. Bu çalışma seyrek vizit ve seyrek tedavinin aylık tedavi ile kazanılmış görmenin kaybına neden olabileceğini göstermiştir.²³ HORIZON olgularının 7 yıl izleme ulaşan olgularının değerlendirildiği SEVEN-UP çalışmasında ise ortalama 7.3 yıl izlemde GK %43 stabil (≥ 0 harf), %34 ≥ 15 harf azalma göstermiş olup ortalama GK değişimi 8.6 harf kayıp yönündedir. HORIZONDAN sonraki ortalama 3.4 yılda ortalama enjeksiyon sayısı 6.8 olup, 10dan fazla enjeksiyon yapılan olgularda GK 3.9 harf artmıştır. Çalışma sonunda %68 olguda intraretinal/subretinal sıvı, %33 santral fibrotik skar, %98 olguda ise fundus otofloresans görüntüleme makuler atrofi saptanmıştır.²⁴ **Bevacizumab:** Olgu sunumları, olgu serileri ve kontrolsüz çalışmalar, bevacizumabın intravitreal uygulanmasının yaş tip YBMD'de etkin olduğunu düşündürmektedir.²⁵⁻²⁷

Bevacizumabın ranibizumaba göre etkinliğinin ve emniyetinin değerlendirildiği YBMD Tedavileri Karşılaştırılması (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trial-CATT) adlı kafa-kafaya, prospektif, randomize, maskelenmiş çalışmada ilaçların hem aylık hem de gerektiğinde kullanımları karşılaştırılmıştır.²⁸ PRN kullanım OKT'de sıvı saptanmasını esas almıştır.

Ortalama GK 52. haftada aylık ranibizumab grubunda 8.5, aylık bevacizumab grubunda 8, gerektiğinde ranibizumab grubunda 6.8, ve gerektiğinde bevacizumab grubunda 5.9 harf artmıştır. Bir non-inferiorite çalışması olan bu çalışmada aylık ranibizumab-aylık bevacizumab, aylık ranibizumab-PRN ranibizumab, PRN ranibizumab-PRN bevacizumab ya da PRN ranibizumab-aylık bevacizumab kolları arasında 5 harf marjı ile belirgin fark bulunmamıştır ancak aylık ranibizumab-PRN bevacizumab ve aylık bevacizumab-PRN bevacizumab karşılaştırmaları noninferiorite kriterlerini karşılamamıştır.

Her iki ajan da OKT'de intraretinal ve subretinal sıvıyı azaltmış ve bu konuda en başarılı uygulamanın aylık ranibizumab ile olduğu saptanmıştır.

PRN dozlama ile ortalama enjeksiyon sayısı ranibizumab grubunda 6.9, bevacizumab grubunda 7.7 olmuştur. CATT çalışmasının 2. yılında aylık uygulama kolları tekrar aylık ve gerektiğinde tedavi kollarına randomize edilmişlerdir.

Gene en yüksek GK artışı aylık ranibizumab grubunda elde edilmiş (8.8 harf), aylık bevacizumab ile 7.8, PRN ranibizumab ile 6.7, ve PRN bevacizumab ile 5 harf görme artışı sağlanmıştır. OKT ve FFA bulguları açısından da aylık uygulama PRN'e göre ve ranibizumab bevacizumaba göre daha başarılı bulunmuştur.²⁹ İkinci yılda dikkati çeken bir nokta aylık uygulamada daha sık ortaya çıkan coğrafik atrofi olmuştur.³⁰

Benzer bir çalışma İngiltere'de yapılan IVAN (Inhibit VEGF in Age-related Choroidal Neovascularization) çalışmasıdır. Bu çalışmaya CATT çalışmasının yarısı kadar hasta alınmış ve tüm olgulara 0.1 ve 2. aylarda enjeksiyon uygulanmıştır. Sürekli olmayan enjeksiyon gruplarında aktivasyon saptandığında ardışık 3 kez tedavi uygulanmıştır. Birinci Yılda ranibizumab-bevacizumab gruplarında GK açısından belirgin bir karara varılamamış, sürekli ve sürekli olmayan gruplarda GK'nin eşit olduğu bildirilmiştir.³¹

Fransa'dan GEFAL (Groupe d'Etude Français Avastin versus Lucentis dans la DMLA néovasculaire) ve Avusturya'dan MANTA çalışmaları da bevacizumab ile ranibizumabı karşılaştıran diğer çok merkezli çalışmalardır.

VEGF Trap Eye (Aflibercept): VIEW (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) 1 ve 2 çalışmaları VEGF-Trap Eye molekülünün 3 farklı dozlama rejiminin (4 haftada bir 2 mg, 4 haftada bir 0.5 mg ve 4 haftada bir 3 kezden sonra 8 haftada bir 2 mg) 0.5 mg aylık ranibizumab ile karşılaştırıldığı non-inferiorite çalışmalarıdır.³²

52. haftada <15 harf kayıp oranı açısından ranibizumaba (%94) göre fark saptanmamış, ranibizumab ile 8.7 harf olan ortalama GK artışı VEGF-Trap Eye molekülünün 3 farklı dozlama rejimi ile yukarıdaki sıraya göre 9.3, 8.3 ve 8.4 harf olmuştur. Enjeksiyon sayısı aylık gruplarda 12.1-12.5 iken, 2 ayda bir uygulama grubunda 7.5 saptanmıştır. Yani bu molekül ile yükleme dozunu takiben 2 ayda bir uygulama ile aylık uygulamaya benzer sonuçlar elde edilebilmiştir. Çalışmaların 2. yılında ise dozlama değişmemiş, tüm gruplarda gerektiğinde tedaviye geçilmiştir. Aktivite yoksa bile 3 ayda bir enjeksiyon uygulanmıştır. Ortalama enjeksiyon sayısı 4.2-4.7 arasında değişmiştir. Aylık uygulamadan daha seyrek uygulamaya geçildiğinde 2. yılda GK'de az miktarda azalma olmuştur.³³

Miyopik KNV

Miyopik KNV'de doğal seyrin kötü olduğu bilinmektedir. Olguların hemen hepsinde GK 10 yıl sonunda 20/200'ün altına düşmektedir.³⁴ Ekstrafoveal lezyonlarda uygulanan lazer fotokoagülasyon skarlarının zaman içinde foveaya uzanması ya da subfoveal lezyonlarda uygulanan FDT'nin atrofiye yol açarak görme kaybı ile sonuçlanması bu konuda da anti-VEGF tedavileri gündeme getirmiştir. Bevacizumab ile olgu serilerinde 1-2 yıllık çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak uygun doz ve uygulama sıklığı belirli değildir, uzun dönemde atrofi bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Çok merkezli randomize klinik çalışmalar ranibizumab ile RADIANCE ve REPAIR, aflibercept ile MYRROR çalışmalarıdır. Faz III RADIANCE çalışmasında 12 ayda, GK stabilizasyona göre 4 enjeksiyon ile 13.8 harf artış, hastalık aktivitesine göre 2 enjeksiyon ile 14.4 harf artış, önce FDT, 3. aydan sonra ranibizumab ile 9.3 harf artış sağlanmıştır.³⁵

Diğer KNV

İnflamasyon, anjioid stria, SSKR ve bunların dışındaki nedenlere bağlı KNV olgularında da antiVEGF tedavi ile başarılı olgu sunumları ya da olgu serileri literatürde yerini almıştır. Olgu sayısının az olduğu bu durumlardaki ranibizumab uygulanmasını değerlendirecek çok merkezli randomize bir klinik çalışma ülkemizden merkezlerin de katılımı ile sürmektedir.

Proliferatif Retinal Hastalıklar

Proliferatif retinal hastalıkların temel bulgusu neovaskülarizasyon olup kapiller nonperfüzyona ikincil ortaya çıkan iç retinal katların iskemisi sonucu gelişmektedir. Proliferatif diabetik retinopati (PDR), radyasyon retinopatisi, prematürite retinopatisi (ROP) ve orak hücre hastalığı bu grupta yer almaktadır. PDR'de artmış ICAM 1 ve CD18 lökostat, endotel hücre hasarı ve kan retina bariyeri (KRB) yıkımına yol açmaktadır. Histopatolojik olarak kapiller bazal membranda kalınlaşma, perisit ve vasküler düz kas hücrelerinde kayıp, mikroanevrizmalar ve kapiller oklüzyonlar görülmektedir. Radyasyon retinada endotel hasarına yol açmakta, ROP'ta görece hipoksi, orak hücre kansızlığında ise rijid ve malforme eritrosit kümeleri kapiller tıkanıklığa yol açarak neovaskülarizasyona neden olabilmektedirler. Göz içi vasküler proliferasyondan asıl sorumlu ajan VEGF'tir. Retinal iskemiye proliferatif yanıt VEGF bağımlıdır. Neovaskülarizasyon görülen retinal dokularda VEGF RNA ve proteini izole edilmiş, PDR, ROP, RVO ve neovasküler glokom olgularında göz içi VEGF düzeylerinde artış saptanmıştır.⁴ Bütün bu bilgiler ışığında proliferatif hastalıkların tedavisinde antiVEGF ilaçların yeri araştırılmaktadır ancak bu alanda kullanım için henüz hiçbir ajan ruhsat almamıştır.

PDR'de standart tedavi lazer fotokoagülasyon olup, lazer tedavisine ek olarak, açılmayan vitreus hemorajilerinde ve traksiyonel retina dekolmanı için yapılacak pars plana vitrektomi öncesinde anti-VEGF tedavilerin yeri araştırılmaktadır. ROP olgularında ise gene standart tedavi diod lazer ile forokoagülasyon olup, Zon I hastalık ya da agresif posterior (AP)-ROP olgularında anti-VEGF'lerin kurtarma tedavisi, kombine tedavi ya da monoterapi olarak kullanımları araştırılmaktadır. BEAT-ROP çalışmasında zon I ya da zon II arka evre 3 ROP olgularında bevacizumab ile konvansiyonel lazer

tedavisi karşılaştırılmış, zon I hastalıkta bevacizumab ile anlamlı etki görülmüş, zon II hastalıkta görülmemiştir.³⁶ Bevacizumab uygulanan gözlerde nükslerin haftalar sonra ortaya çıkabileceği, periferik retinanın 80 haftaya kadar 1-2 hafta aralıklarla izleminin gerektiği ve ilacın sistemik dolaşımında 8 haftaya kadar kalabilmesi nedeniyle bebeklerde diğer organların gelişimini engelleme riski akıldta tutulmalıdır.^{37,38}

Geçirgenlik Artışı olan Retinal Hastalıklar

Bu hastalıklarda vasküler sızıntı artışı transmural hidrostatik basınç ve/veya vasküler hasara bağlı olup hücre dışı sıvı artışı kendini ödem olarak belli etmektedir. Retinal kan akımının artması ve iç ve dış KRB yıkımı (VEGF mediye) başlıca mekanizmalar olup bu tip ödem diabet, RVT ve üveitte görülmektedir.

Diabetik Maküla Ödemi (DMÖ)

Hipoksi ve hiperglisemik durumlarda artan VEGF, DMÖ patogenezinde önemli bir faktördür. Göz içi sıvıdaki VEGF düzeylerinde artışın vasküler geçirgenlik ve DMÖ ciddiyetiyle korele olduğu gösterilmiştir. AntiVEGF tedavi ile DMÖ'de düzelleme ve görmede artış çeşitli faz II ve III randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiş, ve ranibizumab bu uygulama için ruhsat almıştır. DMÖ tedavisinde literatürde 4 ajanla da ilgili çalışmalar yer almaktadır.

Pegaptanib: Santrali tutan DMÖ olgularında 0.3 mg pegaptanib ile taklit enjeksiyonun karşılaştırıldığı 2 yıllık çalışmada ilk yıl 6 haftada bir, daha sonra gerektiğinde yapılan uygulama ile görmede en az 10 harf artış pegaptanib grubunda ilk yılda %36.8, ikinci yılda %38.3; kontrol grubunda ise ilk yılda %19, ikinci yılda ise %30 oranında saptanmıştır.³⁹ İkinci yıl sonunda GK pegaptanib grubunda ortalama 6.1 harf, kontrol grubunda ise 1.3 harf artmıştır (p<0.01). 18 haftadan sonra izin verilen lazer tedavisi pegaptanib grubunda anlamlı olarak daha az hastada gerekmiştir.

Ranibizumab: DMÖ tedavisinde ilk anti-VEGF çalışmalarından biri READ-1 çalışmasında kronik DMÖ olan 10 olguya başlangıç, 1., 2., 4. ve 6. aylarda 0.5 mg ranibizumab uygulanmıştır.^{40,41} Yedinci ayda fovea kalınlığında başlangıca göre %85 azalma izlenmiş, GK'nde ortalama 12.3 harf artış olmuştur. Her vizitte fovea kalınlığındaki azalma, görme artışı ile korelasyon göstermiştir.

Enjeksiyonlar iyi tolere edilmiş, oküler veya sistemik herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Ranibizumabın etkinliğini gösterebilmek için daha sonra faz II ve faz III, çok merkezli, randomize çalışmalar yapılmıştır. RESOLVE çalışması, klinik olarak anlamlı DMÖ'de iki farklı konsantrasyonda ranibizumab'ın maküla ödemi azaltma ve GKni arttırmadaki etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.⁴² 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab, 1 yıl süreyle 2 ayrı gruba aylık 3 enjeksiyonu takiben GK, SMK ve güvenlik kriterlerine göre gerektiğinde uygulanmıştır. 12 ay sonunda ranibizumabın her iki doz ile GK ve SMK'da anlamlı ve devamlı düzelme sağladığı saptanmıştır. 10 ve 15 harf ve üzeri kazanım ranibizumab gruplarında taklit enjeksiyon grubuna göre 3 kat daha fazla olmuştur. DMÖ için ranibizumabın monoterapi olarak etkinliği RISE ve RIDE adlı Faz III çalışmalarda da ortaya konmuştur.^{43,44}

Bu çalışmalarda da hastalar 0.3 mg ranibizumab, 0.5 mg ranibizumab ve taklit enjeksiyon gruplarına ayrılmış, tedavi gruplarına 2 yıl süreyle her ay enjeksiyon yapılmıştır. İkinci yıldan sonra taklit grubuna da 0.5 mg ranibizumab uygulanmıştır. Kurtarma tedavisi olarak 3. aydan itibaren lazer uygulanmasına izin verilmiştir. Ranibizumabın etkisi 7. günden itibaren ortaya çıkmaya başlamış ve uzun süre kalıcı olmuştur. İkinci yıl sonunda ranibizumab gruplarında ortalama 8.5-9.9 harf görme artışı saptanmış, lazer tedavisi az sayıda gerekmiştir. Görsel sonuçlar 3. yılda da korunmuştur.

READ-2, RESTORE ve DRRCR-net çalışmalarında ranibizumab monoterapi tek başına lazer veya lazerle kombine uygulamalar ile karşılaştırılmıştır. READ-2 çalışması, 126 DMÖ olgusunda ranibizumab ile fokal/grid lazerin tek başına ve kombine olarak karşılaştırıldığı randomize, çok merkezli bir faz II çalışmadır.⁴⁵ Ranibizumab başlangıçta, 1., 3., ve 5. ayda, lazer ise başlangıçta ve 3. ayda uygulanmıştır. 6. ayda GK'deki artış ranibizumab grubunda ortalama 7.24, kombine grupta ise 3.8 harf olmuş, lazer grubunda ise 0.24 harf azalma görülmüştür. SMK'da azalma ranibizumab grubunda lazer grubuna göre daha fazladır. Fokal/grid lazer ile de DMÖ'de bir miktar azalma olmakta ancak bu azalma görme artışı ile korelasyon göstermemektedir. 6 ay bitiminde tedaviye tüm gruplarda PRN ranibizumab ile devam edilmiş, 2 yıl sonunda ortalama GK ranibizumab grubunda 7.7, kombine grupta 6.8, ilk 6 ay yalnız lazer uygulanan grupta 5.8 harf artmıştır.⁴⁶

Çalışmanın 3. yılı sonunda ise ranibizumab grubunda daha çok enjeksiyon ile 3.1 harf daha artış sağlanmıştır.⁴⁷ Lazer uygulanan gruplarda görme aynı oranda artmasa da ödem rezolüsyonu daha fazla saptanmış ve enjeksiyon gereksinimi daha az olmuştur. Bu çalışma DMÖ'de aylık ranibizumab tedavisi ile başlayıp daha sonra gerektiğinde uygulamaya geçilebileceğini, fokal/grid lazer ile kombinasyonun enjeksiyon sayısını azaltabileceğini ortaya koymuştur.

RESTORE çalışması, 345 DMÖ olgusunda ranibizumab monoterapi, ranibizumabla kombine lazer ve lazer monoterapinin etkinliğinin araştırıldığı bir faz III çalışmadır.⁴⁸ Ranibizumab tedavisi zorunlu 3 enjeksiyondan sonra bireyselleştirilmiş gerektiğinde tedavi rejimiyle, aylık vizitler ve hastalık stabilitesine göre tekrar tedavi kriterleriyle uygulanmıştır. Lazer tedavisi ETDRS kriterlerine göre yapılmıştır. 12 ay sonunda en fazla harf kazancı ranibizumab monoterapi grubunda elde edilmiştir (6.1 harf, kombine grupta 5.9 harf, lazer grubunda 0.8 harf). Ranibizumab, hem fokal hem de diffüz ödem olan olgularda görme artışı sağlamıştır. Lazer kombinasyonu ranibizumab monoterapiye göre GK artışı yönünden üstün bulunmamıştır.

Tek başına lazer uygulaması, hem GK artışı hem de SMK azalması yönünden ranibizumab gruplarına göre anlamlı derecede yetersiz kalmıştır. 10 ya da 15 harf kazancı ranibizumab gruplarında lazere göre 2-3 kat yüksek oranda gerçekleşmiştir. 0.5 mg ranibizumabın tek başına lazer grubunda da gerektiğinde uygulandığı 2 yıllık açık uzatma fazında enjeksiyon sayısı uzatmanın ilk yılında ortalama 6'ya, 2. yılda ise 3'e düşmüştür. Gerektiğinde tedavi ile GKnde ranibizumab gruplarında 1. yıldaki artış korunmuş, lazer grubunda da görme artışı sağlanmıştır.^{49,50}

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRRCR-net) kortikosteroid, ranibizumab ve beraberinde lazerin etkisini araştırmak üzere randomize, çok merkezli bir faz III çalışma gerçekleştirmiştir.^{51,52} Santral tutulumlu DMÖ olan toplam 854 göz ranibizumab+erken lazer, ranibizumab+geç lazer, tek başına lazer ve 4 mg triamsinolon+erken lazer kollarına randomize edilmiştir. Çalışmanın 1 yıllık sonuçlarına göre erken veya geç (≥ 24 hafta) fokal/grid lazer ile intravitreal ranibizumab tek başına fokal/grid lazer tedavisine kıyasla daha üstün görme ve OKT sonuçlarına sahiptir.

Ranibizumab+erken lazer grubu ortalama 2 kez lazer tedavisi almış, ranibizumab+geç lazer grubunun %72'sine lazer gerekmemiştir. 2 yıllık sonuçlarda ranibizumab gruplarında görme artışı korunmuş, erken lazer grubuna ortalama 2, geç lazer grubuna ortalama 3 kez enjeksiyon gerekmiştir.

Yine 2. yılda lazer grubunda SMK azalması devam ettiği halde görmeye ilk yılda izlenen ilerleyici artış durmuş ve 2. yıl sonundaki görme 1. yıl sonundaki görmeden çok farklılık göstermemiştir. Çalışmanın 3. yılında ise ranibizumab+erken lazer ve ranibizumab+geç lazer kolları arasında GK artışı açısından geç lazer lehine anlamlı fark ortaya çıkmıştır.⁵³

Bütün bu çalışmalar sonucunda ranibizumab DMÖ tedavisinde onaylanmıştır. Kısa ürün bilgisine göre tedavinin aylık olarak verilmesi ve maksimum GK'ne erişilene kadar ya da 3 ardışık vizitte görme stabil oluncaya kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Bevacizumab: Bevacizumab ya da lazer tedavisi (BOLT) çalışması tek merkezli, DMÖ tedavisinde 6 haftada bir 1.25 mg bevacizumab ile 4 ayda bir yapılan lazer uygulamasının karşılaştırıldığı 80 olgunun alındığı bir faz II çalışmadır. Tekrar tedavi, SMK'na göre belirlenmiştir. 2 yıl sonunda enjeksiyon grubunda ortalama 8.6 harf görme artışı, lazer grubunda ise 0.5 harf azalma saptanmıştır.⁵⁴

Faz III, randomize kontrollü bir başka çalışmada ise bevacizumab monoterapisi lazer fotokoagülasyon ve bevacizumab+triamsinolon asetonid uygulaması ile karşılaştırılmış, 6. aydaki bevacizumab üstünlüğü çalışma sonunda kaybolmuştur.⁵⁵

Aflibercept: DMÖ tedavisinde VEGF Trap-Eye etkinliği ilk kez 5 olguluk bir pilot çalışmada ortaya konmuştur.⁵⁶ Molekülün farklı doz ve rejimlerinin lazer fotokoagülasyon ile karşılaştırıldığı çok merkezli faz II çalışma (DA VINCI) sonucunda 1 yıllık tedavi ile GKnde aflibercept gruplarında 9.7-12 harf artış elde edilmiş, lazer grubunda ise 1.3 harf azalma saptanmıştır.^{57,58} Dört haftada bir 2 mg aflibercept, aylık 5 enjeksiyondan sonra 8 haftada bir 2 mg aflibercept ve lazer kollarından oluşan çok merkezli faz III çalışmalar VIVID ve VISTA da aflibercept tedavisi ile 52 haftada lazere göre belirgin anlamlı görme artışı elde edilebileceğini ve 5 aydan sonra 2 ayda bir tedavinin de aylık tedavi kadar etkin olduğunu ortaya koymuştur.⁵⁹

Uzman Paneli Önerileri

Avrupa ve Avustralya'dan 10 retina uzmanı ranibizumabla ilgili 1 ve 2 yıllık çalışma sonuçlarını göz önüne alarak DMÖ tedavisinde mevcut olan seçenekleri değerlendirmiş ve bir tedavi rehberi hazırlamışlardır.⁶⁰ Merkezi tutmayan MÖ'de ETDRS önerileri geçerlidir. Merkezi tutan MÖ'de ise epiretinal membran, vitreomakuler traksiyon, iskemi gibi görmeyi sınırlandıran sebepler ekarte edilip DMÖ'ye bağlı görme kaybı varlığında ranibizumab monoterapisi önermişlerdir. Santral tutulumu olup görmesi azalmayan olgular için ise izlem ya da ETDRS kılavuzluğunda tedavi önermişlerdir.

Hangi Anti-VEGF?

Literatürde DMÖ tedavisinde ranibizumab ile bevacizumabı karşılaştıran 60 gözlük randomize kontrollü seride 48 hafta sonunda 7.67 kez ranibizumab enjeksiyonu ile ortalama 13 harf, 9.84 bevacizumab enjeksiyonu ile 11 harf görme artışı bildirilmiştir. 10 ve 15 harf kazananların oranları da benzer bulunmuştur.⁶¹ DMÖ tedavisinde aflibercept, bevacizumab ve ranibizumabı kafa kafaya karşılaştıran bir çalışma DRCR-net tarafından başlatılmıştır (Protokol T).

Retinal Ven Tıkanıklığı

RVT'nın tedavisi GK'ni etkileyecek komplikasyonlara, yani MÖ ve neovaskülarizasyona yöneliktir. Son birkaç yıla kadar RVT'na ikincil MÖ tedavisi 1984 ve 1995 yıllarında yayınlanan Ven Dal Tıkanıklığı Çalışması (Branch Vein Occlusion Study) ve Ven Kök Tıkanıklığı Çalışması (Central Vein Occlusion Study) sonuçlarını temel almaktaydı.^{62,63} Ven Kök Tıkanıklığı Çalışması ile de RVKT'na bağlı MÖ olgularında izlem, Ven Dal Tıkanıklığı Çalışması ile makülada iskemisi olmayan GK 0.5 ve altında olan RVDT'na ikincil MÖ olgularında grid lazer fotokoagülasyon standart yaklaşım olmuştur.⁶⁴ Ancak grid lazer tedavisi için maküladaki hemorajilerin çekilmesini beklemek gereklidir. Bu dönemde MÖ artabilir ve kalıcı görme kaybına yol açabilir. RVT olgularının vitreusunda belirgin derecede yükselmiş VEGF saptanması VEGF'in RVT patogeneğinde önemli yeri olduğunu düşündürmüş, patofizyolojiye yönelik olarak RVT'na ikincil MÖ tedavisinde anti-VEGF ajanlar gündeme gelmiş, son yıllardaki çok merkezli, faz III, randomize, kontrollü çalışmaların sonuçları RVT'na bağlı MÖ'de tedavi yaklaşımımızı değiştirmiştir.⁶⁵⁻⁶⁸

Bevacizumab: RVT'na ikincil MÖ tedavisinde ilk kullanılan ajan halen endikasyon dışı olan bevacizumab olup, olgu sayıları ve vaka serilerinde OKT'de MÖ'de azalma ve GK'nde artış bildirilmiştir. Ancak etkisinin kısa süreli olduğu ve nüks oranının yüksekliği vurgulanmıştır. Kullanılan doz 1-2.5 mg arasında değişmiş fakat sonuçlarda doza bağlı farklılık saptanmamıştır.⁶⁹⁻⁷² RVDT olgularında MÖ için bevacizumab sonuçlarının değerlendirildiği Pan-Amerikan Kollaboratif Retina Grubu (PACORES) çalışmasında GK'nde en az 15 harf iyileşme 1.25 mg ile %68 (ortalama 3.6 enjeksiyon), 2.5 mg ile %72 (ort. 4.3 enjeksiyon) oranında bulunmuştur.⁷² Daien ve ark.,⁷³ ise 12 aylık çalışmalarında RVKT olgularında iskemi ve kötü başlangıç görmenin tedaviye yanıtızlıkla ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Pegaptanib: Pegaptanibin RVDT'na ikincil MÖ tedavisindeki yeri prospektif, randomize, sham kontrollü 98 olguluk bir çalışmada değerlendirilmiş, 30 hafta sonunda pegaptanib ile GK'de en az 3 sıra artış numerik olarak daha iyi olmasına rağmen oransal açıdan kontrol grubuyla anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. Ortalama GK artışı 0.3 mg pegaptanib ile +7.1 harf, 1 mg pegaptanib ile +9.9 harf, sham grubunda ise -3.2 olmuştur.⁷⁴

Ranibizumab: RVKT'na ikincil MÖ'de Pieramici ve ark.,⁷⁵ ilk 3 ayda aylık dozları takiben 6. ve 9. aylarda MÖ devam ediyorsa tedavi uygulamışlar, ranibizumab ile GK'nin artabileceğini saptamışlar ancak 3 ayın ziyaret aralığı için fazla uzun olduğuna karar vermişlerdir. RVT'na bağlı MÖ'de ranibizumabın yerini belirleyen asıl çalışmalar BRAVO ve CRUISE (RVKT'nda) çalışmalarıdır.^{76,77}

BRAVO çalışmasında son 12 ayda RVDT nedeniyle MÖ gelişen, GK 0.05 ile 0.5 arasında ve SMK en az 250 µ olan 397 göz sham, aylık 0.3 mg ranibizumab ve aylık 0.5 mg ranibizumab gruplarına randomize edilmişlerdir.⁷⁶ Tüm gruplarda 3 ay sonra kanamalar yeterince açıldıysa grid lazer fotokoagülasyona izin verilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan altıncı ayda GK'nde başlangıca göre sham grubunda 7.3, 0.3 mg ranibizumab grubunda 16.6, 0.5 mg ranibizumab grubunda 18.3 harf artış saptanmıştır (p<0.0001). GK'nde 15 harf ve üzeri artış ise aynı sırayla %28.8, %55.2 ve %61.1 oranlarında saptanmış, sham grubunda %54.4 oranında lazer tedavisi gerekmiştir.

CRUISE çalışmasında son 12 ayda RVKT nedeniyle MÖ gelişen, GK 0.0625 ile 0.5 arasında ve SMK en az 250 µ olan 392 göz sham, aylık 0.3 mg ranibizumab ve aylık 0.5 mg ranibizumab gruplarına randomize edilmişlerdir.⁷⁷ Altıncı ayda GK'nde başlangıca göre sham grubunda 0.8, 0.3 mg ranibizumab grubunda 12.7, 0.5 mg ranibizumab grubunda 14.9 harf artış saptanmıştır (p<0.0001). GK'nde 15 harf ve üzeri artış ise aynı sırayla %16.9, %46.2 ve %47.7 oranlarında saptanmış, ranibizumab gruplarında SMK daha belirgin azalmıştır. Hastalar altıncı aydan sonra aylık izlenmişler, GK≤0.5 ya da SMK≥250 µ ise ranibizumab olgularına önceki dozda, sham grubundakilere de 0.5 mg ranibizumab uygulanmıştır. İkinci altı aylık dönemde RVKT olgularında gereken ortalama enjeksiyon sayısı 0.3 mg grubunda 3.9, 0.5 mg grubunda 3.6, sham/0.5 mg grubunda 4.2 olmuştur. Ranibizumab gruplarında son GK başlangıca göre 13.9 harf, sham/0.5 mg grubunda 7.3 harf artmıştır.⁷⁸ İkinci altı aylık dönemde RVDT olgularında gereken ortalama enjeksiyon sayısı 0.3 mg grubunda 2.9, 0.5 mg grubunda 2.8, sham/0.5 mg grubunda 3.8 olmuştur. Ortalama GK artışı 12 ay sonunda 0.3 mg grubunda 16.4, 0.5 mg grubunda 18.3 ve sham/0.5 mg grubunda 12.1 harf olmuştur.⁷⁹ İkinci dönemde enjeksiyon yapılmaya başlanınca sham grubunda RVDT olgularında %43.9, RVKT olgularında %33.1 oranında 15 harf ve üzerinde artış saptanmıştır.^{78,79} Bu da tedaviye geç başlansa bile cevap alınabileceğini ancak erken tedavi kadar başarı sağlanamayacağını göstermektedir. İkinci yılın değerlendirildiği HORIZON çalışmasında, BRAVO ve CRUISE çalışmalarındaki hastalar 3 ayda bir görülerek SMK≥250 µ ise 0.5 mg ranibizumab uygulanmıştır.⁸⁰ RVDT olgularında MÖ nedeniyle GK≤0.5 olduğunda grid lazer fotokoagülasyon kurtarma tedavisi yapılmıştır. Çalışma sonunda RVDT grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 0.3/0.5 mg grubunda 2.4, 0.5/0.5 mg grubunda 2.1, sham/0.5 mg grubunda 2.0 olmuştur. BRAVO çalışmasının sonundan itibaren GK değişimi ise 0.3/0.5 mg grubunda -2.3, 0.5/0.5 mg grubunda -0.7, sham/0.5 mg grubunda ise 0.9 harf olmuştur. RVKT grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 0.3/0.5 mg grubunda 3.8, 0.5/0.5 mg grubunda 3.5, sham/0.5 mg grubunda 2.9 olmuştur. CRUISE çalışmasının sonundan itibaren GK değişimi ise 0.3/0.5 mg grubunda -5.2, 0.5/0.5 mg grubunda -4.1, sham/0.5 mg grubunda ise -4.2 harf olmuştur.

İkinci yılda her iki grupta gereken enjeksiyon sayısı azalmış, ancak RVKT grubunda bir sıraya yakın görme azalması olmuştur, bu da RVKT hastalarının 3 aydan daha sık aralıklarla izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. BRAVO ve CRUISE çalışmalarının detaylı analizleri daha genç, makülası daha kalın ve görmesi daha az hastaların tedaviden daha fazla yarar gördüğünü ortaya koymaktadır.⁸¹

Afiberecept: RVKT'deki yeri GALILEO ve COPERNICUS adlı iki Faz III çalışma ile araştırılmıştır. COPERNICUS çalışmasında aylık 2mg afiberecept, sham ile karşılaştırılmış, 6 ay sonunda tedavi gören grupta %56.1, sham grubunda %12.3 oranında 15 harf ve üzeri GK artışı saptanmıştır. Tedavi edilen gözler ortalama 17.3 harf kazanmış, sham grubundakiler 4 harf kaybetmiştir.⁸² GALILEO çalışmasında ise 177 hastada aylık 2mg afiberecept, sham ile karşılaştırılmış, 6 ay sonunda tedavi grubunda %60.2, sham grubunda %22.1 oranında 15 harf ve üzeri GK artışı saptanmıştır. Tedavi edilen gözler ortalama 18, sham grubundakiler ise 3.3 harf kazanmıştır.⁸³

RVT'na bağlı MÖ'de bütün bu çalışmalara rağmen günlük pratiğimizde tedaviye ne zaman başlanılacağı, hangi ajanın kullanılacağı, tedavinin ne sıklıkta ve ne süreyle uygulanacağı konuları kesinlik kazanmamıştır. Tedaviye karar verebilmek için hastalığın doğal seyrini bilmek gerekir.

Bu konuda RVKT ve RVDT farklılık göstermektedirler. Yakın zamanlarda yapılmış bir meta analize göre RVDT'na ikincil MÖ'nün %18-41'i herhangi bir tedavi uygulanmaksızın düzelmekte ancak görme artışı 1-2 sıra civarında olmaktadır.⁸⁴ BRAVO ve SCORE-BRVO çalışmalarında kontrol grubuna da lazer fotokoagülasyon uygulanabildiği için tedavisiz izlem sonuçları mevcut değildir.^{76,85} Bu çalışmaların sonuçlarına göre tedavi ile 3 sıra civarında görme artışı sağlanabildiği için 0.5 ve daha az gören MÖ+RVDT olgularında intravitreal ranibizumab tedavisi, GK'de izleme göre daha fazla artış şansı sunmaktadır. Başlangıç GK 0.5'ten iyi olan olgular ile ilgili literatürde veri yoktur. Çok merkezli klinik çalışmalarda bu olgular hariç tutulmuşlardır. Bu olgular semptomatik değilse OKT'yi de içeren aylık kontrollerle izlenebilirler ve GK ya da MÖ kötüleşirse tedavi başlanabilir. Çok merkezli çalışmalarda en fazla 3 ay içinde tedavi edilen olgularda daha iyi sonuçlar alındığı gösterildiği için tedaviye 3 ay içinde başlanması önerilmektedir.^{76,86}

RVKT olgularında doğal seyir kötü olduğu için tedavi kararı daha kolaydır. CVOS çalışmasında başlangıç GK 0.5 ve üzerinde olan olguların %65'i üç yılda bu görmelerini korumuşlar ancak başlangıç GK kötü olgularda görme pek düzelmemiştir.⁸⁷ Geçtiğimiz senelerde yayınlanan bir meta analizde tedavi görmemiş olgularda görmenin belirgin azaldığı ve çok az olguda 0.5in üzerinde olduğu vurgulanmıştır.⁸⁸ SCORE-CRVO çalışmasında iki yıl sonunda GK izlem grubunun %7'sinde 3 sıra ve üstünde artarken, %48'inde 3 sıradan fazla kayıp olmuştur.⁸⁹ Bu çalışmaların ışığı altında MÖ nedeniyle görmesi 0.5 ve daha az noniskemik RVKT olgularına intravitreal tedavi, daha iyi gören noniskemik gözlere ise yakın izlem önerilmektedir.⁸⁶ Makülada belirgin iskemisi olan olgularda OKT'de ödem kaybolursa bile GK'nin sınırlı kalacağı öngörülmelidir.

Tedaviye karar verdikten sonra ilaç seçilmelidir. Çok merkezli klinik çalışmalar ranibizumab, afiberecept ve deksametazon implantın RVT'na bağlı MÖ'nde etkin ve güvenli olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmaya alınma kriterleri, hastaların başlangıç değerleri ve farklı tedavi ve tekrar tedavi kriterleri, farklı izlem aralıkları ve primer sonlanım noktaları nedeniyle bu çalışmaların sonuçlarını birbirleri ile doğrudan karşılaştırmak doğru bir yaklaşım olmaz. Bressler ve Schachat farklı çalışmaları tedavi grupları ve kontrol gruplarında 3 sıra ve üstü GK artış oranı gibi parametrelere bakarak karşılaştırmışlar ve bir hastada başarılı sonuca ulaşabilmek için kaç hastanın tedavi edilmesi gerektiğini hesaplayarak, RVKT hastaları için bu sayının ranibizumab ile en küçük olduğunu saptamışlardır.⁹⁰

Tedaviye anti-VEGF ajanlar ile başlama kararı verildikten sonra bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab ve afiberecept arasında seçim yapmak gerekmektedir. Ülkemizde afiberecept henüz satışa sunulmamıştır. Pegaptanib RVDT için ruhsat almamıştır. Bevacizumab ise intraoküler kullanım için ruhsatlı değildir, ancak fiyat uygunluğu nedeniyle endikasyon dışı olarak yaygın kullanımdadır. RVT'na bağlı MÖ endikasyonunda ülkemizde tek ruhsatlı anti-VEGF ranibizumab'tır.

Tedaviye ve ilaca karar verdikten sonra tedavinin ne süreyle ve kaç kez uygulanacağı konusu gündeme gelmektedir. BRAVO, CRUISE, COPERNICUS ve GALILEO çalışmalarında ilk 6 ay enjeksiyonlar ayda bir uygulanmıştır.

BRAVO ve CRUISE çalışmalarında ikinci 6 ayda aylık izlem, gerektiğinde uygulama; ikinci yılda ise 3 ayda bir izlem ve gerektiğinde uygulama protokolü izlenmiş, ancak özellikle RVKT olgularında 3 ay aranın görsel sonuçları olumsuz etkilediği vurgulanmıştır.⁷⁸ Şu an günlük pratikte aylık uygulama, 3 kez yükleme dozu, sonra gerektiğinde ya da ilk uygulamadan sonra aylık izlem ile gerektiğinde uygulama yöntemleri izlenmektedir. Optimum uygulama ve izlem aralıkları için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. MÖ tedavi edilirken hastalar iskemi ve anti-VEGF ajanlar kullanıldığında sıklığı azalsa da neovaskularizasyon açısından da izlenmelidir.

Anti-VEGF Tedavilerin Yan Etkileri

Lokal uygulama ile endoftalmi, retina dekolmanı, katarakt ve üveit gibi lokal yan etkiler görülebilmektedir. Endoftalmi ve dekolman insidansı diğer intravitreal uygulamalar ile aynı düzeydedir. Aseptik teknik, kirpikli kenarın ve oküler yüzeyin temizliği, kapak spekulumu ve steril örtü kullanılması endoftalminin önlenmesi için gereklidir. VISION çalışmasında pegaptanib ile orta derecede inflamasyon %1 oranında görülmüş, ilacın kesilmesi gerekmemiştir.¹⁰⁻¹² Sistemik açıdan VISION çalışmasında pegaptanib ile hipertansiyon, tromboembolik olaylar, ve ölüm oranları açısından kontrol grubuna göre fark saptanmamıştır.¹² ANCHOR ve MARINA çalışmalarının ilk yılında ise 0.5 mg ranibizumab ile miyokard enfarktüsü ve inme oranları kontrol grubuna göre biraz daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, anti-VEGF tedavi ile pek çok retinal hastalığın tedavisinde yeni bir çağ başlamıştır. Daha önce GKdeki azalmayı azaltmak amaçlanırken artık GK'ni aynı şekilde korumak ve hatta arttırmak mümkün hale gelmiştir. Yeni ilaçlar geliştirilmekte, mevcutların uygulama şekli ve aralığının optimizasyonu için çalışmalar sürmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kim LA and D'Amore PA. Brief History of Anti-VEGF for the Treatment of Ocular Angiogenesis. *Am J Pathol* 2012;181:376-9.
2. Kaiser PK. Anti vascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-8.
3. Kinnunen K, Yla-Herttuala S. Vascular endothelial growth factors in retinal and choroidal neovascular diseases. *Ann Med* 2012;44:1-17.
4. Miller JW, Le Couter J, Strauss AC, et al. Vascular endothelial growth factor A in intraocular vascular disease. *Ophthalmology* 2013;120:106-14.
5. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66-71.
6. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age related macular degeneration: twelve week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
7. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-5.
8. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and age related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nat Med.* 2010;16:1107-11.
9. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
10. Gonzales CR. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Trial Group. Enhanced efficacy with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005;25:815-27.
11. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Trial Group. Year 2 efficacy results of two randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1508-21.
12. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration Two year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113:992-1001.
13. Chakravarthy U, Staurenghi G, Kwok K, et al. Treating early choroidal neovascularisation with pegaptanib sodium in patients with neovascular age-related macular degeneration: Findings of the PERSPECTIVES study *Br J Ophthalmol* 2012;96:1351-4.
14. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
15. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
16. Boyer DS, Antazsyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.
17. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-48.
18. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al, An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
19. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.
20. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663-71.

21. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118:831-9.
22. Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, et al. The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:130-9.
23. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:1175-83.
24. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120:2292-9.
25. Spaide RF, Loud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
26. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
27. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:439-44.
28. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
29. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
30. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:150-61.
31. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119:1399-411.
32. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
33. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121:193-201.
34. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, et al. Myopic choroidal neovascularization: A 10 year follow up. *Ophthalmology* 2003;110:1297-305.
35. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology* 2014;121:682-92.
36. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
37. Avery RL. Bevacizumab (avastin) for retinopathy of prematurity: Wrong dose, wrong drug, or both? *JAAPOS* 2012;16:2-4.
38. Mireskandari K, Adams GG, Tehrani NN. Recurrence of retinopathy of prematurity following bevacizumab monotherapy: is it only the tip of the iceberg? *JAMA Ophthalmol* 2013;131:544-5.
39. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, et al. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1107-18.
40. Nguyen QD, Tathpinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961-9.
41. Shah SM, Nguyen QD, Tathpinar S, et al. One-year results of the READ study: ranibizumab for edema of the macula in diabetes. *Retina Soc Ann Meet, Cape Town* 2006.
42. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-405.
43. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema. Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
44. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
45. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology* 2009;116:2175-81.
46. 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;117:2146-51.
47. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study. 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:139-45.
48. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
49. Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2013;120:2004-12.
50. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014;121:1045-53.
51. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
52. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology* 2011;118:609-14.
53. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-8.
54. 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-months data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130:972-9.
55. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, et al. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina* 2012;32:314-21.

56. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, 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 oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93:144-9.
57. 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;118:1819-26.
58. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. DA VINCI Study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:1658-65.
59. Schmidt-Erfurth U. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in DME: results of two phase III studies (VIVID DME and VISTA-DME). Paper presented at the 13th Euretina Congress; September 27 2013; Hamburg, Germany.
60. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)* 2012;26:485-93.
61. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013;156:502-10.
62. Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
63. The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion: The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
64. Scott IU. Management of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1314-6.
65. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
66. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol* 2005;140:256-61.
67. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008;33:111-31.
68. Funk M, Kriechbaum K, Prager F, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalm Vis Sci* 2009;50:1025-32.
69. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26:279-84.
70. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemi-central retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina* 2007;27:141-9.
71. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results of the pan American collaborative retina study group at 24 months. *Retina* 2010;30:1002-11.
72. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results of the pan American collaborative retina study group at 24 months. *Retina* 2009;29:1396-403.
73. Daien V, Navarre S, Fesler P, et al. Visual acuity outcome and predictive factors after bevacizumab for central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:1013-8.
74. Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149:147-54.
75. Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, et al. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central vein occlusion. *Ophthalmology* 2008;115:47-54.
76. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion- six month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-12.
77. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion- six month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-33.
78. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:2041-9.
79. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:1594-602.
80. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119:802-9.
81. Shahsuvaryan M. Therapeutic potential of intravitreal pharmacotherapy in retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2012;5:759-70.
82. Boyer D, Heier J, Brown DM, et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012;119:1024-32.
83. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol* 2013;97:278-84.
84. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1094-101.
85. Scott IU, Ip MS, Van Veldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the safety and efficacy of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
86. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of retinal vein occlusion--consensus document. *Ophthalmologica* 2011;226:4-28.
87. Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
88. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1113-23.
89. Ip MS, Scott IU, Van Veldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the safety and efficacy of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-14.
90. Bressler NM, Schachat AP. Management of macular edema from retinal vein occlusions: you can never have too many choices. *Ophthalmology* 2010;117:1061-3.