

Diabetik Maküla Ödeminde ANTI-VEGF'lerin Yeri

Place of ANTI-VEGF in Diabetic Macular Edema

Sema ORUÇ DÜNDAR¹, Harun ÇAKMAK²

ÖZ

Diabetik maküler ödem (DMÖ), diyabetik hastalarda görmeyi etkileyen önemli bir komplikasyondur. DMÖ'de fokal veya grid lazer fotokoagülasyon standart tedavi seçeneğidir. Son yıllarda ise anti-VEGF ajanlar giderek artan sıklıkta diyabetik maküler ödem tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Bu derlemede DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanlarının kullanımı değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati; maküla ödemi; anti VEGF ajanlar.

SUMMARY

Diabetic macular edema (DME) is an important complication that affecting the vision in diabetic patients. Focal or grid laser photocoagulation has been the standart treatment options for DME. Recently, anti VEGF agents have been used in the treatment of DME with increasing frequency. In this review, the use of anti VEGF agents in the treatment of DME was evaluated.

Key Words: Diabetic retinopathy; macular edema; anti VEGF agents.

GİRİŞ

Diyabetik retinopati, diabetik hastalarda en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur ve 40 yaş üzeri yaklaşık %40 hastada diabetik retinopati meydana gelmektedir. DR günümüzde gelişmiş ülkelerde tüm yaş grupları için yaşa bağlı maküla dejeneransından sonra ikinci, üretken çağdaki nüfus için ise birinci körlük nedenidir.¹⁻³ Diyabetik maküler ödem (DMÖ) ise diyabetik retinopati hastalarında görme kaybına yol açan temel problemdir.^{4,5} DMÖ tedavisinde fokal ve grid lazer fotokoagülasyon, oküler steroidler, vitreoretinal cerrahi gibi yöntemler kullanılırken son yıllarda intravitreal anti-vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ajanlar popüler hale gelmiştir.⁶ The Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) göstermiştir ki klinik anlamlı DMÖ olan olgularda lazer fotokoagülasyon uygulanması ılımlı görme kayıplarını %23'ten %12'ye düşürürken, görme rehabilitasyonu yavaş olarak meydana gelmekte ve sadece %3 hastada 15 harf ve üzeri harf kazanımı meydana gelmektedir.⁷ Ayrıca lazer fotokoagülasyona bağlı olarak kalıcı görme azlığına neden olacak foveal hasar ve makülada skar gelişimi gibi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. Bu nedenlerle DMÖ tedavisinde alternatif yöntemler denenmeye başlamıştır.

1. M.D. Professor, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Aydın/TURKEY
ORUC DUNDAR S., orucse@gmail.com
2. M.D. Asistant Professor, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Aydın/TURKEY
ÇAKMAK H., dharuncakmak@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 02.05.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 08.05.2014
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:43-49

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Professor, Sema ORUC DUNDAR
Adnan Menderes University Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology, Aydın/TURKEY

Phone: +90 542 277 14 43
E-Mail: orucse@gmail.com

Hiperglisemi ile birlikte hücrelerarası VEGF salınımını artmaktadır. VEGF salınımı ile birlikte retinal sirkülasyonundaki otoregülasyon bozulmakta, retinal venlerde dilatasyon, kapillerde tıkanıklık ve kan-retina bariyerinde bozulma meydana gelmektedir.⁸ DMÖ ise kan-retina bariyerinin bozulması ve retinal damarlardaki geçirgenliğin artışı nedeniyle meydana gelmektedir.⁹ VEGF normalde retinal endotel hücrelerinde mevcuttur ve hücrelerarası sıkı bağlantıların bozulması neticesinde endotel hücrelerinden dışarı doğru salınımı meydana gelmektedir.¹⁰ Ayrıca VEGF anjiyogenezise neden olmakta, monosit ve makrofajların migrasyonunda rol oynamaktadır. VEGF salınımı ile birlikte iskemi ve enflamasyon ile ilgili mekanizmalar aktive olmaktadır.¹¹ DMÖ'de aköz VEGF düzeylerinin yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve retinal ven oklüzyonlu vakalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.¹² Ayrıca DMÖ şiddeti arttıkça vitreustaki VEGF düzeyleri de artmaktadır.¹³

Günümüzde DMÖ tedavisinde kullanılan başlıca anti-VEGF ajanlar ranibizumab, bevacuzimab ve aflibercepttir.

RANİBİZUMAB

Humanize anti-VEGF antikörlerin antijen bağlayan fragmanlarından meydana gelmektedir. Ranibizumab VEGF-A'nın tüm biyolojik aktif izoformunu ve aktif proteolitik fragmanlarını inhibe etmektedir. Daha önceki yıllarda yaşa bağlı maküla dejenerasyonu için FDA onayı alan bu ilaç 2011 yılında DMÖ için de FDA onayı almıştır ve ülkemizde de maküla ödemi endikasyonu için ruhsat almıştır.

RIDE ve RISE çalışmaları birbirine paralel Faz 3 çalışmalardır. Çok merkezli bu çalışmalarda santral tutulumlu maküla ödemi bulunan hastalar çalışmaya alınmıştır. En iyi görme keskinlikleri (EİGK) 20/40-20/320 arasında ve optik koherens tomografide (OKT) santral maküler kalınlıkları 275 µm üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalara 24 ay boyunca aylık 0.3 mg veya 0.5 mg ranibizumab veya sham enjeksiyonu uygulanmıştır. Üçüncü aydan itibaren ise gerekli görüldüğünde kurtarma lazer tedavisi uygulanmıştır. İntravitreal (İV) ranibizumab enjeksiyonu uygulanan gruplarda sham enjeksiyonu uygulananlara göre 15 veya daha fazla harf kazanımı istatistis-

tiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 24. Aydan sonra sham enjeksiyonu uygulanan gruba 0.5 mg ranibizumab 36. aya kadar uygulanmıştır. Bu gruptaki hastalarda çalışmanın başından beri ranibizumab uygulanan gruplara göre harf kazanımlarının çok daha az olduğu gözlemlenmiştir.^{14,15}

RESTORE çalışmasında santral tutulumlu DMÖ'lü toplam 345 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 1:1:1 oranında randomize olarak üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki hastalara (n=116) 0.5 mg ranibizumab İV uygulanırken, ikinci gruptaki hastalara (n=111) sadece lazer monoterapi uygulanmış, üçüncü gruptaki hastalara (n=118) ise İV ranibizumabla kombine lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştır. İV ranibizumab enjeksiyonu ilk üç ay ayda bir olacak şekilde sonraki aylarda ise gerekli görüldüğü durumlarda uygulanmıştır. Birinci yıl sonunda ortalama harf kazanımı sırasıyla +6.8, +0.9, +6.4 olarak bulunmuştur. 15 veya daha fazla harf kazanımı oranları ise sırasıyla %22.6, %8.2, %22.9 olarak bulunmuştur.¹⁶ RESTORE çalışmasının ikinci yılında ara analiz raporunda toplam 220 hasta 24 ay çalışmasını tamamlayabilmiştir. 12. aydan sonra tüm gruplara gerektiğinde 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Çalışmanın başından beri ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta ikinci yılda da görme stabilitesinin devam ettiği görülmüştür. Sadece lazer tedavisi uygulanan grupta birinci yıl sonunda ranibizumab enjeksiyonuna geçilmesiyle birlikte ikinci yıl sonunda harf kazanımının +5.4'e ulaştığı görülmüştür. Fakat harf kazanımı ilk başta İV ranibizumab enjeksiyonu başlanan gruplara göre daha düşük olarak kalmıştır.¹⁷ Çalışmanın üçüncü yıl raporunda toplam 208 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Üçüncü yılın sonunda sadece İV ranibizumab uygulanan grupta +8 harf kazanımı olurken, İV ranibizumab ve lazer tedavisi uygulanan grupta +6.7 harf kazanımı, başlangıçta sadece lazer uygulanan ve 1. yıldan sonra gerektiğinde İV ranibizumab enjeksiyonu uygulanmaya başlanan grupta +6 harf kazanımı meydana gelmiştir. Tüm üç grupta da son sene de üçten az İV ranibizumab enjeksiyonuna gereksinimi duyulmuştur.¹⁸

DRCR.net çalışmasında DMÖ bulunan 691 hastanın 854 gözü dahil edilmiştir. Hastalar randomize olarak sadece lazer tedavisi uygulanan (n=293), 0.5 mg ranibizumab ve erken lazer tedavisi uygulanan (n=187), 0.5 mg ranibizumab ve geç lazer

tedavisi uygulanan (en erken 24 hafta sonra, n=188) , İV triamsinolon ve erken dönemde lazer tedavisi uygulanan (n=186) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. İV ranibizumab ilk 3 ay ayda bir, sonraki takiplerde ise gerekli görüldüğünde ek İV enjeksiyonlar şeklinde uygulanmıştır. Birinci yılın sonunda erken ve geç lazerle birlikte ranibizumab enjeksiyonu uygulanan her iki grupta da +9 harf kazanımı olurken, İV triamsinolon enjekte edilen grupta +4 harf, sadece lazer uygulanan grupta ise +3 harf kazanımı olmuştur. İV triamsinolon enjeksiyonu uygulanan grupta ilk 6 ay boyunca görmenin giderek arttığı 6. ayın sonunda ise görmenin kademeli şekilde azaldığı ayrıca bu hastalarda katarakt meydana gelme oranında artış olduğu tespit edilmiştir. Sadece psödo fakik hastaları değerlendirdiklerinde İV triamsinolon enjeksiyonu uygulanan grubun birinci yılın sonunda harf kazanımının İV ranibizumab enjekte edilen gruba benzer olduğu tespit edilmiştir.¹⁹ Çalışmanın üçüncü yıl sonuçlarında ranibizumab enjeksiyon sayıları hem erken lazer uygulanan hem de geç lazer uygulanan grupta birinci yıldan üçüncü yıla sabit azalma göstermiştir. Erken lazer uygulanan grupta toplam enjeksiyon sayısı 12 iken, geç lazer uygulanan grupta 15'tir. Erken lazer uygulanan grupta +7 harf kazanımı olurken, geç lazer uygulanan grupta +10 harf kazanımı olmuştur. Tedavi grupları arasında sistemik yan etki insidansı açısından fark bulunmamıştır.²⁰

READ-1 çalışmasında kronik DMÖ'sü olan 10 hasta dahil edilmiştir.²¹ İV ranibizumab başlangıç, 1, 2, 4 ve 6. Aylarda uygulanmış ve 7. ay kontrollerinde ortalama +12.3 harf kazanımı olduğu, foveal kalınlığının 503 µ'den 257 µ'ye düştüğü görülmüştür. READ-2 çalışmasına toplam 126 hasta dahil edilmiştir.²² Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki hastalara başlangıçta ve 1, 3, 5. aylarda 0.5 mg ranibizumab İV enjeksiyon uygulanmıştır. İkinci gruptaki hastalara başlangıçta ve gerekli görüldüğü durumlarda lazer tedavisi uygulanmıştır. Üçüncü gruptaki hastalara ise ranibizumab ve lazer tedavisi kombine olarak uygulanmıştır. Altıncı ayın sonunda birinci grupta harf kazanımı +7.4 iken, ikinci grupta +0.5, üçüncü grupta +3.8'dir. 6. Aydan 24. Aya kadar dönemde hastalara gerekli görüldüğünde ek İV ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır.²³ 24 ay sonunda birinci, ikinci ve üçüncü grupta sırasıyla +7.7, +5.1 ve

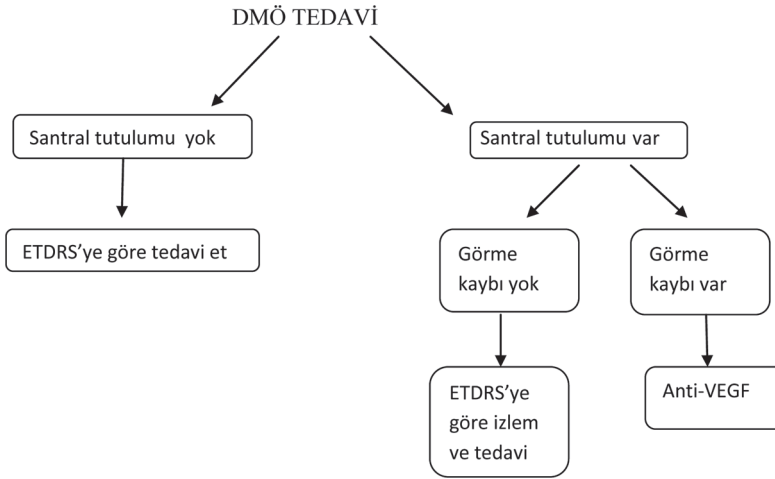
+6.8 harf kazanımı olmuştur. 24. aydan 36. aya kadar hastalar aylık takip edilmiş ve tüm hastalara gerek görüldüğünde İV ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır.²⁴ İkinci yıla göre üçüncü yılın sonunda birinci grupta harf kazanımı +3.1 olmuştur. İkinci grupta -1.6 harf kaybı meydana gelmiş, üçüncü grupta ise +2 harf kazanımı meydana gelmiştir. Üçüncü yılın sonunda İV ranibizumabın yoğun uygulandığı birinci grupta daha fazla harf kazanımı ve foveal kalınlığın daha azaldığı görülmüş, lazer tedavisi uygulanan gruplarda ise ek İV ranibizumab enjeksiyon gerekliliğinin daha azaldığı (sırasıyla 5.4, 2.3 ve 3.3 ek enjeksiyon) görülmüştür.

RESOLVE çalışması randomize, çift kör olarak planlanmış ve santral retinal kalınlığı 300 µm ve üzerinde olan toplam 151 hasta dahil edilmiştir. Hastalar üç gruba ayrılmış ve birinci gruptaki toplam 51 hastaya ranibizumab 0.3 mg, ikinci gruptaki toplam 51 hastaya ranibizumab 0.5 mg ve üçüncü gruptaki toplam 49 hastaya sham İV enjeksiyonu uygulanmıştır. İlk üç ay ayda bir İV enjeksiyon uygulanmıştır. Üç enjeksiyon sonunda maküla ödeminde gerileme yoksa ek lazer tedavisi uygulanmış veya aylık tedavi dozu iki katına çıkarılmıştır. Birinci yıl sonunda İV ranibizumab uygulanan gruplarda 10.3±9.1 harf kazanımı olurken, sham grubunda 1.4±14.2 harf kazanımı olmuştur. 10 sıra ve üzerinde harf kazanımı ranibizumab gruplarında %60.8 iken, sham grubunda %18.4'tür.²⁵

BEVACUZİMAB

Bevacuzimab, rekombinant insan antikorudur ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eder.

BOLT çalışmasında; toplam 80 göz randomize olarak iki gruba ayrılmıştır.²⁶ 42 göze İV 1.25 mg bevacuzimab, 38 göze maküler lazer tedavisi uygulanmıştır. İV bevacuzimab enjeksiyonu 6 haftalık aralıklarla 3 enjeksiyon uygulandıktan sonra gerek duyulduğunda ek enjeksiyon uygulanmıştır. Lazer tedavisi uygulanan gruptaki hastalar 4 aylık aralıklarla kontrol edilmiş ve gerek görüldüğü durumlarda ek lazer tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın birinci yılındaki ilk sonuçlarında bevacuzimab grubunda ortalama 8 harf kazanımı olurken, lazer uygulanan grupta ortalama 0.5 harf kaybı meydana gelmiştir. İkinci yılın



Şekil 1: DMÖ'de tedavi protokolü.

sonunda bevacuzimab grubunda 8.6 harf kazanımı olurken, lazer grubunda 0.5 harf kaybı meydana gelmiştir.²⁷ 15 veya daha fazla harf kazanımı bevacuzimab grubunda %32'sinde olurken, lazer grubunda ise bu oran sadece %4'te kalmıştır.

DMÖ tedavisinde bevacuzimab ve ranibizumabın karşılaştırıldığı Nepomuceno ve ark.,²⁸ yaptığı çalışmada İV enjeksiyonlar başlangıçta ve santral foveal kalınlık 275 µm'den büyük olduğu sürece aylık olacak şekilde uygulanmıştır. Toplam 60 göz 48 hafta süren çalışmayı tamamlamıştır. Çalışmanın sonucunda bevacuzimab grubunda 11 harf kazanımı olurken, ranibizumab grubunda 13 harf kazanımı meydana gelmiştir. Her iki grupta anatomik ve fonksiyonel başarı olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bakbak ve ark.,²⁹ yaptığı çalışmada bilateral DMÖ'sü bulunan hastaların bir gözüne İV bevacuzimab veya ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış ve hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan sonra ikinci ve dördüncü haftalarda OKT bulguları değerlendirilmiştir.²⁹ İV bevacuzimab enjeksiyonu uygulanan grupta enjeksiyon uygulanmayan diğer gözlerindeki maküler kalınlıklarında daha fazla azalma olduğu bulunmuştur.

Faghihi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DMÖ'sü bulunan hastalar 3 gruba ayrılmış ve birinci gruptaki hastalara İV bevacuzimab uygulanırken, ikinci gruptaki hastalara İV bevacuzimabla birlikte triamsinolon uygulanmış, üçüncü gruptaki

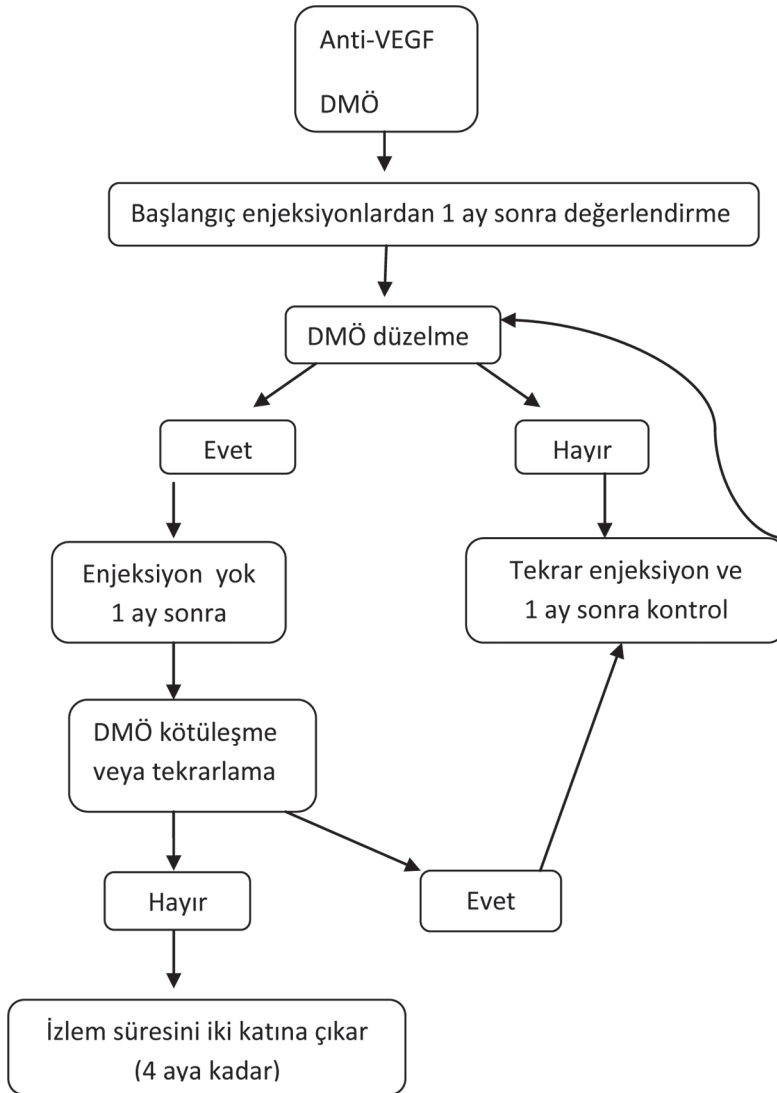
hastalara ise lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır.³⁰ Standart maküler lazer fotokoagülasyona göre tek başına veya triamsinolon ile kombine uygulanan İV bevacuzimab grubunda anlamlı olarak maküla kalınlığında düşüş meydana gelmiştir.

Pan-american Collaborative Retina Study çalışmasında diffüz maküla ödemi olan 120 hastanın 141 gözü çalışmaya dahil edilmiştir.³¹ Birinci gruptaki hastalara İV bevacuzimab uygulanırken, ikinci gruptaki hastaya grid lazer fotokoagülasyon uygulanmış, üçüncü gruptaki hastalara ise İV bevacuzimab ve grid lazer fotokoagülasyon kombine tedavisi uygulanmıştır. Hastalar 24 ay boyunca takip edilmiştir. Grid lazer fotokoagülasyon ile birlikte veya tek başına uygulanan İV bevacuzimabın, tek başına uygulanan grid lazer fotokoagülasyona göre anlamlı derecede anatomik ve fonksiyonel olarak başarı sağladığı gösterilmiştir.

Chen ve ark.,³² yaptığı çalışmada katarakt ile birlikte diabetik maküler ödemi olan toplam 29 göz çalışmaya alınmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmış birinci gruba katarakt ameliyatı ile birlikte İV bevacuzimab enjeksiyonu yapılırken diğer gruba sadece katarakt ameliyatı yapılmıştır. Postoperatif periyod 4, 8, ve 12. haftalarda İV bevacuzimab uygulanan grupta kontrol grubuna göre belirgin derecede maküla ödemin azaldığı ve görme keskinliğinin arttığı görülmüştür.

Shimura ve ark.,³³ diffüz maküla ödemi olan toplam 143 göze İV bevacuzimab uygulamışlardır. Hastalar OKT bulgularına göre, sünger benzeri diffüz retinal kalınlaşması olan, kistoid maküler ödemi olan, seröz retinal dekolmanı olan ve tüm paternleri içeren olmak üzere dörde ayrılmıştır. İV bevacuzimabın sünger benzeri diffüz maküler kalınlaşması olan ve kistoid maküler ödemi olan grupta daha etkili olduğu görülmüştür.

Lim ve ark.,³⁴ yaptığı çalışmada DMÖ'sü olan 105 hastanın 111 gözü çalışmaya dahil edilmiş ve hastalar üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki hastalara 6 haftalık aralarla 1.25 mg İV bevacuzimab enjeksiyonu uygulanmış, ikinci gruptaki hastalara 1.25 mg İV bevacuzimab ile birlikte 2 mg İV triamsinolon enjeksiyonu uygulanmış, üçüncü gruptaki hastalara ise 2 mg İV triamsinolon uygulanmıştır. Takiplerin 3. ve 6. Aylarında İV



Şekil 2: DMÖ'de anti-VEGF ajanların uygulanma protokolü.

triamsinolon tek başına veya İV bevacuzimab ile kombine uygulanan gruplarda daha iyi görme keskinliği ve daha az maküler kalınlık elde edilirken, 12. ay değerlendirmelerinde her üç grup arasında anlamlı fark elde edilememiştir.

AFLİBERCEPT

VEGF-Trap, rekombinant füzyon proteindir. Tüm VEGF-A

izoformlarına, VEGF-B ayrıca plasental büyüme faktörü 1 ve 2 üzerine inhibisyon etkisi vardır. Stewart ve ark.,³⁵ yaptığı çalışmada tek doz İV afliberceptin 10-12 hafta süresince İV-VEGF bağlanma etkinliğinin devam ettiğini göstermişlerdir. Bu süre ranibizumabta ortalama 4 haftadır. Ayrıca Stewart'ın tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada; afliberceptin yarılanma ömrünün 5 gün olduğu gösterilmiştir. İnsandaki yarılanma ömrü tam bilinmemekle birlikte matematiksel modellerle tahminen 7.13 gün olduğu düşünülmektedir.³⁶

İlk olarak Do ve ark.,³⁷ DMÖ'sü olan ve foveal kalınlığı 250 µm'nin üzerinde olan toplam 5 hastaya tek doz İV 4 mg aflibercept enjeksiyonu uygulamışlardır. Hastalar 6 haftalık periyotta takip edilmiş ve sonuçta 4 hastada santral foveal kalınlıkta ortalama %31 azalma meydana gelmiş, görme düzeylerinde de 3 sıra artış meydana gelmiştir. Oküler toksisiteye veya herhangi bir oküler yan etkiye rastlanılmamıştır.

Faz 1 çalışmasındaki olumlu sonuçlar sonrasında Do ve ark.,³⁸ tarafından çok merkezli, randomize, çift kör faz 2 klinik çalışma yapılmış ve verileri bildirilmiştir. DA VINCI adı verilen çalışmaya santral makülayı da içeren maküler ödemi olan toplam 221 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 5 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba 0.5 mg aflibercept 4 haftada bir uygulanmıştır, ikinci gruba 2 mg aflibercept 4 haftada bir uygulanmış, üçüncü gruba 2 mg aflibercept ilk 3 ay ayda bir olacak şekilde, sonra 8 haftada bir uygulanmış, dördüncü gruba 2 mg aflibercept ilk üç ay ayda bir, sonrasında gerekli görüldüğünde uygulanmış ve beşinci gruptaki hastalara ise lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. 24 haftalık takipler sonucunda tüm İV aflibercept uygulanan gruplarda +8.5 ile +11.4 arasında harf kazanımları meydana gelmiştir. Bu oran lazer uygulanan grupta +2.5 harf kazanımı seviyesinde kalmıştır. İV aflibercept uygulanan gruplarda yan etki profillerine bakıldığında diğer anti VEGF ajanlardan farklı olmadığı bildirilmiştir.

Aynı çalışmanın bir yıllık sonuçlarında da İV aflibercept uygulanan gruplarda +9.7 ile +13.1 arasında harf kazanımı olurken, lazer uygulanan grupta -1.3 harf kaybı meydana gelmiştir.³⁹ Santral retina kalınlığında azalma oranında da lazer uygulanan gruba göre en az 3 kat daha fazla azalma meydana gelmiştir. En sık görülen oküler yan etkiler konjonktival

hemoraji, oküler ağrı, hiperemi, göz içi basıncında artış iken sistemik yan etki olarak hipertansiyon, kusma ve kalp rahatsızlıkları bildirilmiştir.

VIVID-Japan adlı çalışma DMÖ'sü bulunan Japon hastalarda tekrarlayan dozlarda İV afliberceptin güvenlik ve tolerabilitesinin değerlendirildiği Faz 3 çalışmadır. Hastalara başlangıçta 4 haftada bir enjeksiyon uygulanmış ve devamında 8 haftada bir enjeksiyon şeklinde devam edilmiştir. Çalışma halen devam etmektedir.

VIVID-DME çalışması da çok merkezli, çift kör, randomize, Faz 3 çalışmasıdır. ETDRS protokolüne göre bir gruba sadece aflibercept uygulanırken diğer gruba lazer tedavisi ile kombine aflibercept uygulanmaktadır. Çalışma halen devam etmektedir.

VISTA-DME çalışması ise randomize, çift kör, Faz 3 çalışması olarak devam etmektedir. Çalışmada 2 yıllık periyotta iki farklı dozdaki aflibercept uygulanan grup, lazer fotokoagülasyon yapılan grupla karşılaştırılmaktadır.

DCRNET PROTOCOL T çalışması da halen devam etmektedir. Çalışmaya toplam 660 hasta dahil edilmiştir. DMÖ'de İV aflibercept (2.0 mg), İV bevacuzimab (1.25 mg), İV ranibizumab (0.3 mg)'ın etkinliği değerlendirilmektedir.

SONUÇ

Yukarıda anlatılmış olan randomize çalışmalarının sonucu olarak; Lazer tedavisi santrali tutmayan DMÖ veya görme keskinliğini azaltmayan erken DMÖ'de standart tedavi olarak uygulanabilir. Santral tutulumlu DMÖ ve görme keskinliği 20/30'dan daha az ise anti-VEGF tedavi uygulanmalıdır. Ranibizumab enjeksiyonları en az 3 ay, ayda bir yapılmalı. Sonrasında görme keskinliği ve OKT stabilitesine göre gerektikçe olmalı.

İzlem 6-12 ay ayda bir olmalı . Görme keskinliği stabilitesi 3 ardışık vizitte sağlandığında izlem aralığı 2-4 aya uzatılabilir. En az 6 ay izlem sonunda tedaviye cevap yoksa lazer fotokoagülasyon, kortikosteroid vb. gibi diğer tedavi seçenekleri düşünülebilir. DMÖ'de tedavi protokolü ve anti-VEGF ajanların kullanımı şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al, Eye Diseases Prevalence Research Group: The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122:552-63.
2. Papavasileiou E, Derekli D, Oikonomidis P, et al. An effective programme to systematic diabetic retinopathy screening in order to reduce diabetic retinopathy blindness. Hell J Nucl Med 2014;17:30-4.
3. Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Epidemiological issues in diabetic retinopathy. Middle East Afr J Ophthalmol 2013;20:293-300.
4. Stur M, Egger S, Haas A, et al. Diagnosis, therapy and follow up of diabetic eye disease. Wien Klin Wochenschr 2012;124:50-7.
5. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Curr Diab Rep 2012;12:346-54.
6. Shamsi HN, Masaud JS, Ghazi NG. Diabetic macular edema: New promising therapies. World J Diabetes 2013;4:324-38.
7. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
8. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. Diabetes Metab Res Rev 2003;19:442-55.
9. Sander B, Larsen M, Moldow B, et al. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:433-8.
10. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. ISRN Ophthalmol 2013;34:35-60.
11. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. Curr Drug Targets 2005;6:511-24.
12. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. Am J Ophthalmol 2002;133:70-7.
13. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology 2003;110:1690-6.
14. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2012;119:789-801.
15. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al; RIDE and RISE Research Group. 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.
16. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118:615-25.
17. Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al; RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. Ophthalmology 2013;120:2004-12.

18. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al; the RESTORE extension study group. Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema: The RESTORE Extension Study. *Ophthalmology* 2014; S0161-6420(13)01167-6.
19. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
20. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-8.
21. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961-9.
22. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al; READ-2 Study Group. *Ophthalmology* 2009;116:2175-81.
23. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117:2146-51.
24. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al; READ-2 Study Group. 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.
25. 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.
26. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data. *Ophthalmology* 2010;117:1078-86.
27. 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;130:972-9.
28. 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.
29. Bakbak B, Ozturk BT, Gonul S, et al. Comparison of the effect of unilateral intravitreal bevacizumab and ranibizumab injection on diabetic macular edema of the fellow eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29:728-32.
30. Faghihi H, Roohipour R, Mohammadi SF, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:941-8.
31. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al; Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-american Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina* 2013;33:403-13.
32. Chen CH, Liu YC, Wu PC. The combination of intravitreal bevacizumab and phacoemulsification surgery in patients with cataract and coexisting diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:83-9.
33. Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, et al. Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2013;33:740-7.
34. Lim JW, Lee HK, Shin MC. Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Ophthalmologica* 2012;227:100-6.
35. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92:667-8.
36. Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF Trap-eye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. *Eye Reports* 2011;1:12-14.
37. 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.
38. 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.
39. 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.