

Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Tedavileri

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Central Retinal Vein Occlusion

Ferit Hakan ÖNER¹, Mahmut KAYA²

- 1- M.D. Professor, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY
ÖNER F. H., oner126@gmail.com
- 2- M.D., Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY
KAYA M., mahmutkaya78@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 12.06.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 17.06.2015
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:100-106

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Professor, Ferit Hakan ÖNER
Dokuz Eylul University Faculty of Medicine
Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY

Phone: +90 232 412 30 61
E-Mail: oner126@gmail.com

ÖZ

İntravitreal anti-VEGF ajanlar santral retinal ven tıkanıklığına (SRVT) bağlı maküla ödemi tedavisinde kısa vadede güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. SRVT'nin seyrinde erken dönemde anti-VEGF tedavi ile görme prognozu olumlu yönde etkilenmektedir. SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde anti-VEGF tedavinin varlığı, görmeyi tehdit eden bu hastalık için klinik tedavi yönetimindeki en önemli ilerlemeyi göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF, maküla ödemi, santral retinal ven tıkanıklığı.

ABSTRACT

Intravitreal anti-VEGF therapy is a safe and effective treatment for macular edema associated with Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) in the short term. Anti-VEGF therapy delivered earlier in the course of CRVO favorably affects visual prognosis. The availability of anti-VEGF treatment for CRVO macular edema represents an important advance in the clinical management options for this sight-threatening disease.

Key Words: Anti-VEGF, macular edema, central retinal vein occlusion.

GİRİŞ

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), diyabetik retinopati ve retinal ven dal tıkanıklığından sonra retinanın üçüncü en sık vasküler hastalığıdır.¹ SRVT'ye ikincil maküla ödeminin gelişmesi ile görme keskinliğinde azalma meydana gelmektedir.^{2,3} Günümüzde anti-VEGF ajanlar, maküla ödemi ile ilişkili retinanın birçok vasküler hastalığında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.⁴ Bu makalede anti-VEGF ajanların SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde kullanımı anlatılmıştır.

SRVT'NİN DOĞAL SEYRİ

İskemik SRVT'ye karşın non-iskemik SRVT'de gelişen maküla ödeminin prevalansını ve insidansını gösteren toplum bazlı çalışmalar halen yetersizdir. İskeminin varlığı hastalığın doğal seyri açısından önemlidir.² İskemik tip SRVT, akut gelişen SRVT'lerin yaklaşık %20'sini oluşturur ve iskemik varlığı sıklıkla kötü görsel prognozla ilişkilidir.^{2,3} Hayreh ve ark.,² 697 SRVT'li gözde yaptıkları toplum bazlı çalışmada, non-iskemik tip SRVT'li hastaların %78'inde ve iskemik SRVT'lilerin ise sadece %1'de başlangıç görme keskinliğini 6/30 (20/100) ya da daha iyi olarak saptamışlardır. Maküla ödemi çözüldükten sonra, non-iskemik tip SRVT'li hastaların %83'ünde ve iskemik tip hastaların %12'sinde final görme keskinliği 6/30 (20/100) ya da daha iyi olarak bulunmuştur. Non-iskemik tip SRVT'de, foveada IS-OS bandında bozulma, epiretinal membran oluşumu ya da her iki durumun olması kötü final görmeyen ana nedeni olarak tanımlanmıştır.

Çok merkezli Santral Retinal Ven Tıkanıklığı Çalışma Grubu (Central Vein Occlusion Study Group),³ 1997 yılında, SRVT'li 714 gözün uzun dönem takiplerinde görme keskinliğinin doğal seyri sonuçlarını bildirmiştir. Bu çalışmada non-iskemik ve iskemik hastalar aynı grupta değerlendirilmiş olup, hastalar başlangıç görme keskinliklerine göre sınıflandırılmıştır. Görme keskinliği 20/40 ya da daha iyi olan gözler %29 (Grup 1), 20/50 ve 20/200 arasında olanlar %43 (Grup 2) ve 20/200'den kötü olan gözler ise %28 (Grup 3) olarak saptanmıştır. Uzun dönem takipte final görme keskinliği, Grup 1 gözlerde %65'inde stabilizasyon, %35'inde bozulma ve %10'unda 20/200'den daha kötüleşme olduğu izlenmiştir. Grup 2 gözlerin %19'unda 20/40'dan daha iyi, %44'ünde aynı ve %37'sinde 20/200'den daha kötü olarak saptanmıştır. Grup 3 gözlerde ise %79'unda 20/200'dan daha kötü, %19'unda 20/50 ile 20/200 arasında ve %1'inde 20/40 olarak tespit edilmiştir. SRVT olan olgularda 3 sıra ve üzerinde görme keskinliği artışı, sham grubu olan SCORE çalışmasında,⁵ %7, CRUISE çalışmasında,^{6,7} %16.9 ve GENEVA çalışmasında,⁸ ise %12 olarak bulunmuştur.

SRVT'li hastaların büyük çoğunluğunda başlangıçta maküla ödemi bulunmaktadır. İskemik tip SRVT'li hastalarda maküla ödeminin kendiliğinden gerilemesi %12 düzeyinde iken, non-iskemik tip SRVT'li hastalarda bu oran %20 olarak tespit edilmiştir.^{9,10}

SRVT'li hastaların doğal seyri ile ilgili yapılan çalışmaların ortak noktası, kendiliğinden görme keskinliği artışının nadir olduğu ve tedavisz bırakılan gözlerde görme kaybının ilerleyici ve ağır seyretiğinin bilinmesidir.^{11,12} SRVT'nin doğal seyri ile ilgili yapılan çalışmalar ışığında hastaların görme prognozunun iyi olmadığı ve çoğunda tedavi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.¹²⁻¹⁵

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), SRVT'yi takiben maküla ödeminin patogeneğinde önemli bir rol oynar.^{12,15} VEGF endotel hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanmak suretiyle vasküler kaçağı teşvik eden hipoksik cevapta hücreler tarafından üretilen bir sitokindir. İnsan ve hayvan çalışmalarında, SRVT gibi iskemik retina ortaya çıkaran durumlarda VEGF mRNA salınımının önemli derecede arttığı gösterilmiştir.¹⁶⁻¹⁸

Maküla ödemi saptanan SRVT'li hastalarda görsel prognoz, özellikle iskemik tip, hastaların büyük bir çoğunluğunda kötüdür.^{14,19,20} Yakın zamana kadar hastalığın tedavisi için kanıtlanmış herhangi bir tedavi bulunmamaktaydı. Günümüzde, anti-VEGF ajanlar SRVT olgularında çoğu kez tedavide ilk basamak olarak kullanılmaktadır. SRVT'li hastalarda maküla ödemi tedavisinde ranibizumab, aflibercept, pegaptanip ve bevacizumab gibi birçok anti-VEGF ajan kullanılmakta iken bunlardan sadece ranibizumab ve aflibercept SRVT'li hastalarda maküla ödemi tedavisinde onaylanmış ve randomize klinik çalışmalar yapılmış olan ajanlardır. Bu makalede SRVT'de klinikte onaylanmış olan bu iki ajan ile ilgili çalışmalara yer verilecektir.

ANTI-VEGF TEDAVİLER

Ranibizumab (Lucentis®): SRVT'ye bağlı gelişen maküla ödemi tedavisinde ranibizumabın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği ROCC çalışmasında,²² 6 aylık sonuçlar verilmiştir. Hastalar 0.5 mg ranibizumab grubu (n=15) ve sham grubu (n=14) olarak sınıflandırılmıştır. Ranibizumab grubunda hastalara 3 ay süre ile aylık enjeksiyonlar uygulanmış ve ödemi devam eden hastalarda 3 yükleme dozundan sonra aylık enjeksiyonlara devam edilmiştir. Çalışmada 3 yükleme dozundan sonra, 0.5 mg ranibizumab grubunda ETDRS eşeline göre 16 harf kazanç ve sham grubunda 5 harf kayıp olduğu gözlenmiştir. Ortalama SMK'daki inceleme 0.5 mg ranibizumab grubunda -411 µm iken, sham grubunda -86 µm olarak saptanmıştır.

Altıncı ayda yapılan değerlendirmede, ETDRS eşelinde 0.5 mgranibizumab grubunda ortalama 12 harf kazanç elde edilmişken, sham grubunda ortalama 1 harf kayıp gözlenmiştir. Altıncı ayda SMK'daki incelmeye, ranibizumab grubunda -304 µm ve sham grubunda -151 µm olarak tespit edilmiştir. Ranibizumab grubu hastalarının %80'inde 3 yükleme doz sonrası aylık enjeksiyonlar gerektirmiştir. CRUISE⁶ çalışmasında hastalar 0.3 mg, 0.5 mg ranibizumab ve sham enjeksiyon grubu olarak sınıflandırılmış ve toplam 392 hasta alınmıştır. Çalışmada 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab grubu hastalarına 6 ay süre ile aylık enjeksiyon uygulanmıştır. Çalışmaya son 12 ay içinde tanı alan, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 20/40-20/320 arasında olan ve ortalama santral maküla kalınlığı (SMK) ≥ 250 µm (Stratus OCT-Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) olan SRVT hastaları alınmıştır. Aylık 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab alan hastalarda, 6.ayın sonunda, ETDRS eşeline göre sırasıyla 12.7 harf ve 14.9 harf kazanç sağlanmıştır. Sham (kontrol) hasta grubunda ise 0.8 harf artışı gözlenmiştir. Başlangıç görme keskinliğine göre 6.ayda ≥ 15 harf kazancı, 0.3 mg ranibizumab grubunda %46, 0.5 mg ranibizumab grubunda %48 ve sham grubunda ise %17 olarak saptanmıştır. Ranibizumab tedavi öncesi ortalama SMK 0.3 mg ranibizumab grubunda 680 µm, 0.5 mg ranibizumab grubunda 689 µm ve sham grubunda 687 µm olarak ölçülmüştür. Altıncı ayda SMK'da incelmeye 0.3 mg ranibizumab grubunda -434 µm, 0.5 mg ranibizumab grubunda -452 µm ve sham grubunda -168 µm ölçülmüştür. CRUISE⁷ çalışmasına 6.aydan sonra EİDGK $\leq 20/40$ ve SMK ≥ 250 µm olan tüm hastalarda PRN enjeksiyonlara devam edilirken, sham grubu hastalarına da 6.aydan itibaren aylık 0.5 mg ranibizumab PRN enjeksiyonu uygulanmıştır. 12.ayda yapılan değerlendirmede, ETDRS eşeline göre 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab grubunda 13.9 harf ve sham/0.5 mg ranibizumab grubunda 7.3 harf kazancı elde edilmiştir. Çalışma kapsamındaki 392 hastada ≥ 15 harf kazancı 0.3 mg ranibizumab grubunda %47, 0.5 mg ranibizumab grubunda %51 ve sham/0.5 mg ranibizumab grubunda %33 sağlanabilmiştir. 12 aylık dönemde ≥ 15 harf kazanmış hastaların kümülatif oranı %66.4 olmuştur. 12.ayda ortalama SMK'daki incelmeye 0.3 mg ranibizumab grubunda -453 µm, 0.5 mg ranibizumab grubunda -462 µm ve sham/0.5 mg ranibizumab grubunda -427 µm olarak ölçülmüştür. CRUISE çalışmasında, ranibizumab tedavisi ile SRVT hastalarında hızlı ve

anlamli görme keskinliği kazanımları elde edilmiştir. Ranibizumab tedavisine 3 aydan önce başlanan ve <65 yaş hastalarda daha iyi yanıt alınmıştır. Ayrıca ranibizumab tedavisine 6. aydan sonra başlanan sham grubunda da anlamli görme artışları bildirilmiştir. 6. ayda kazanılan görme keskinliği artışı 12. ayda da PRN tedavisi ile korunmaktadır. Ayrıca CRUISE çalışmasının yapılan bir post-hoc analizinde ranibizumab tedavisinin 3. ayındaki OKT'nin önemli bir gösterge olduğu bildirilmiş olup, 3. ayda halen sıvısı olan olguların yüksek oranda geç ya da suboptimal yanıt veren olguları oluşturduğu bildirilmiştir. SRVT hastalarında ranibizumab'ın 24 aylık sonuçlarını değerlendiren HORIZON çalışmasında,²³ CRUISE çalışmasına katılan hastaların %87'si 12.aydan sonra 24.aya kadar 3 ay aralar ile (gerektiğinde daha sık aralarla) takip edilerek ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. HORIZON çalışmasının 12.ayında ETDRS eşeline göre, 0.3/0.5 mg ranibizumab grubunda 8.2 harf, 0.5/0.5 mg ranibizumab grubunda 12 harf ve sham/0.5 mg ranibizumab grubunda 7.6 harf kazanımı sağlanmıştır. HORIZON çalışmasının ilk 12 aylık döneminde ortalama görme kaybı, 0.3/0.5 mg ranibizumab grubunda 5.2 harf, 0.5/0.5 mg ranibizumab grubunda 4.1 harf ve sham/0.5 mg ranibizumab grubunda 4.2 harf olarak saptanmıştır. HORIZON çalışmasının 12.ayında ortalama SMK incelmeye, 0.3/0.5 ranibizumab grubunda -371 µm, 0.5/0.5 mg ranibizumab grubunda -412 µm ve sham/0.5 mg ranibizumab grubunda -418 µm elde edilmiştir. HORIZON çalışmasının 12.ayında, CRUISE çalışmasının sonlanım noktası olan 12.aya kıyasla SMK'da 0.3/0.5 ranibizumab grubunda 88 µm, 0.5/0.5 mg ranibizumab grubunda 68 µm ve sham/0.5 mg ranibizumab grubunda 80 µm artış gözlenmiştir. HORIZON çalışmasının ilk 12 ayında, 0.3/0.5 mg ranibizumab grubunda ortalama 3.8 enjeksiyon, 0.5/0.5 mg ranibizumab grubunda 3.5 enjeksiyon ve sham/0.5 mg ranibizumab grubunda 2.9 ranibizumab enjeksiyonu gerekmiştir. CRUISE çalışmasındaki 12 aylık agresif ranibizumab tedavi sonrası 2.yıl içinde enjeksiyon sayısı azaltılıp, izlem aralığı da 3 aya çıkarıldığında, SRVT hastalarında kısmi bozulma olmakla birlikte, CRUISE çalışmasının başlangıcına göre +12.0 harflik genel bir iyileşme halen devam etmektedir. Oküler ve sistemik yan etki oranları önceki ranibizumab çalışmaları ile benzer olup, yeni güvenlilik olayları belirlenmemiştir.

Hastaların çoğuna ≤ 4 enjeksiyon yapılmış olup, %28'ine hiçbir enjeksiyon yapılmamıştır. HORIZON çalışmasının sonunda hastaların klinik gidişatı ve tedavi gerekliliği ile ilgili durum netlik kazanmamıştır. Özellikle bu olgularda ödemin varlığının progresif görme kaybı açısından önemi, ödemi geçen ve tedavi gerekmeyen hastaların oranı, uzun süre ödemi olan olgularda grid/PRP laserin yeri gibi sorulara cevap bulmak açısından bu hastaların uzun dönem sonuçlarını değerlendiren RETAIN çalışmasında,²⁴ HORIZON çalışmasının devamı olan 32 SRVT hastası ilk yıl aylık, 2. yıl 3 aylık aralıklarla ortalama 51.4 ay takip edilmiş ve her vizitte sıvı varlığında enjeksiyon uygulanmış olup, hastaların %44'ünde maküla ödemi tamamen çözülmüş, görme keskinliğinde iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca 2 ardışık vizitte enjeksiyon yapıldı ve görme keskinliği $<20/30$ ise periferik ve non-perfüzyon alanlara PRP yapılmış ve 6 ay aralarla ultra-geniş açılı fundus floresein anjiyografi ile değerlendirme yapılmıştır. Ancak, son 1 yılda ortalama 6 enjeksiyon uygulanmasına rağmen hastaların %56'sında maküla ödeminin halen devam ettiği ve ranibizumab enjeksiyon gerekliliği bildirilmiştir. Bu hastaların çok uzun dönem görsel prognozu hakkında net bilgi verilememektedir. RETAIN çalışmasında son muayenede, %53 hastada ≥ 15 harf kazancı ve %44 hastada EİDGK $\geq 20/40$ elde edilmiştir. RETAIN çalışmasında, periferik retinada iskemi gelişen hastalara VEGF yükünün azaltılması hedeflenmiş olup, iskemik alanlara ilave lazer tedavisi yapılmıştır. İskemik alanlara laser yapılan 9 olgudan sadece 1'inde ödem rezolüsyonu sağlanmıştır. Periferik iskemik alanların daha iyi izlenmesi için, anti-VEGF etkisi geçtikten sonra özellikle ultra-geniş açılı fundus floresein anjiyografiler periyodik olarak önerilmektedir. Ancak, tüm bu tedavilere rağmen yaklaşık %50 olguda 4. yılda da ödem nedeni (özellikle daha yaşlı ve kontrolsüz hipertansiyonu bulunan hastalar) ile anti-VEGF enjeksiyonu gerekmekte ve progresif görme kaybı devam etmektedir. Sonuç olarak, CRUISE çalışmasında 7.9 enjeksiyon, HORIZON çalışmasında 4.7 enjeksiyon, RETAIN çalışmasının 1. yılında 4.1 enjeksiyon ve 2. yılında 2.5 enjeksiyon ile 54 ayda ortalama 19.2 enjeksiyon yapılmıştır.

SHORE çalışmasında,²⁵ SRVT'de aylık en az 7 doz ranibizumab enjeksiyonu almış ve görme keskinliği/OKT bulguları açısından stabil kabul edilen olgularda, 7. ve 14. aylar arasında aylık/PRN 0.5 mg ranibizumabın etkinlik ve güvenilirliğinin saptanması ile stabilite kriterlerini karşılamayan olgular ise (non-randomize) aylık enjeksiyon almışlardır. Onbeşinci EİDGK $\geq 20/40$ olan hastaların oranı PRN grubunda %76.8, aylık grupta %71.3 ve non-randomize grupta %46.2 olarak saptanmıştır. PRN ve aylık enjeksiyon grubu hastaları arasında 15. ayda EİDGK ve SMK'daki azalma açısından anlamlı fark saptanmamıştır. 7. ve 15. aylar arasındaki alternatif doz uygulamasında aylık enjeksiyon grubunda ortalama 7.6 doz ve PRN grubunda ortalama 3.7 doz enjeksiyon uygulanmıştır. CRYSTAL çalışmasında,²⁶ başlangıçta iskemisi olan, geç tedavi edilen ve uzun süreli hastalığı olan hastalar 24 ay süre ile çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada, birinci tedavi döneminde (0-12 ay) aylık 3 enjeksiyon ve daha sonra aylık takiple birlikte PRN doz uygulaması rejimi, ikinci tedavi döneminde (13-24 ay) ise daha seyrek takip seçeneği ile birlikte PRN doz uygulaması rejimi uygulanmıştır. Ranibizumab 12 aylık dönemde görme keskinliğini tüm hastalarda anlamlı oranda artırmıştır. Buna ek olarak, daha uzun hastalık süresi (≥ 9 ay) ortalama EİDGK kazanımlarında azalmaya neden olsa bile bu hastalarda da kazanım >10 harftir. COMRADE-C çalışmasında,²⁷ ise ranibizumab 0.5 mg (PRN) ile deksametazon implantın bire bir karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. 6 aylık bu çalışmada farmakolojik etkinlik ve güvenliliğin karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmanın 6. ayında ranibizumab PRN uygulanan hasta grubunda, deksametazon implant grubuna göre EİDGK kazancı daha yüksek ve SMK'daki azalma da daha belirgin olarak saptanmıştır.

Tüm bu çalışmalarda ranibizumabın SRVT tedavisinde güvenlik profili yaşa bağlı maküla dejenerasyonundakine benzer olarak saptanmıştır.

Aflibercept (Eylea®): SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde afliberceptin etkinlik ve güvenilirliğini gösteren prospektif, randomize, kontrolü çalışma verileri literatürde mevcuttur.

COPERNICUS çalışması,²⁸⁻³⁰ SRVT'ye bağlı maküla ödemi 189 gözün alındığı 2 yıllık, faz III, çift kör, çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada hastalar 2 mg aflibercept (n=115) ve sham (n=74) grubu (3:2 oranında randomize) olarak sınıflandırılmış ve 2 mg aflibercept grubunda hastalara ilk 6 ayda aylık enjeksiyon uygulaması, 24-52. haftalar arası iki gruba da aylık takiple PRN tedavi uygulanmıştır. Birinci yıldan sonra tüm hastalara (2 mg aflibercept ve sham grubu) PRN tedavi 3 aylık aralar ile 100. haftaya dek devam edilmiştir. COPERNICUS çalışmasının 24 haftalık sonuçlarında,²⁸ ≥ 15 harf kazancı 2 mg aflibercept grubunda %56 ve sham grubunda %12 oranında elde edilmiştir. Ortalama SMK'da incelleme tedavisi grubunda -457 μm iken, sham grubunda -145 μm olarak saptanmıştır. Brown ve ark.,²⁹ COPERNICUS çalışmasının 52 haftalık sonuçlarında, 24-52 hafta arasında sham grubunda ortalama 3.9 PRN ve 2 mg aflibercept grubunda ortalama 2.7 PRN enjeksiyon uygulanmış ve ETDRS eşeline göre 2 mg aflibercept/PRN grubunda ortalama 16.2 harf kazancı elde edilmiş, sham/PRN grubunda ise 3.8 harf kazancı sağlanabilmiştir. Ortalama ≥ 15 harf kazancı aflibercept/PRN grubunda %55 ve sham/PRN grubunda ise %30 olarak gözlenmiştir. 52. haftanın sonunda SMK'daki incelleme aflibercept/PRN grubunda -413 μm ve sham/PRN grubunda -382 μm olarak ölçülmüştür. COPERNICUS çalışmasının,³⁰ 2 yıllık (100 haftalık) sonuçlarına baktığımızda, 2 mg aflibercept/PRN grubunda ortalama 13 harf kazancı ve sham/PRN grubunda ortalama 1.5 harf kazancı sağlanmıştır. Görme keskinliğinde ≥ 15 harf kazancı aflibercept/PRN grubunda %49 ve sham/PRN grubunda ise %23 olarak izlenmiştir. 100. haftanın sonunda SMK incelleme aflibercept/PRN grubunda -390 μm iken, sham/PRN grubunda -343 μm olarak ölçülmüştür. 52.-100. haftalar arasında 2 mg aflibercept grubunda ortalama 3.3 PRN ve sham grubunda ortalama 2.9 PRN enjeksiyon uygulanmıştır. COPERNICUS çalışmasının 2. yılındaki bulgular, takip sıklığının azaltıldığı 52.-100. haftalar arasında görme keskinliği ve anatomik kazanımında azalma olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta sham alan grubun kazanımları, baştan beri aylık aflibercept alan grup kadar olmamıştır. Bu da tedaviye erken başlamanın önemini göstermektedir. 100. haftada tedavi grubunda da oküler neovaskülarizasyon olması hastalığın halen kontrol altına alınmadığını göstermektedir.

Avrupa'da 63 merkezde, randomize, çift kör yürütülmüş GALILEO çalışmasında,^{31,32} da SRVT'ye bağlı maküla ödeminde aflibercept etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. GALILEO çalışmasının,³¹ ilk 6 aylık dizaynı COPERNICUS çalışması ile benzerdir ve çalışmanın fonksiyonel ve anatomik sonuçları da paralel sonuçlanmıştır. GALILEO çalışmasında 24. haftaya kadar 2 mg aflibercept grubunda aylık enjeksiyon uygulanmıştır, 24.-52. haftalar arası aylık takip ile tedavi grubunda PRN uygulamaya geçilirken sham grubunda tedavi uygulanmamıştır. 52.-76. haftalar arası 2 aylık takip ile her iki gruba da PRN tedavi uygulanmış olup, toplam 177 SRVT hastası (2 mg aflibercept=106, sham=71) alınmıştır. ETDRS eşeline göre ortalama harf kazancı 24., 52. ve 76. haftada sırasıyla 2 mg aflibercept grubunda 18 harf, 16.9 harf ve 13.7 harf iken, sham grubunda 3.3 harf, 3.8 harf ve 6.2 harf elde edilmiştir. Çalışmanın 18 aylık sonuçlarında,³² ≥ 15 harf kazancı 2 mg aflibercept grubunda %57 iken, sham grubunda %29 olarak saptanmıştır. GALILEO çalışmasında ortalama SMK incelleme 24., 52. ve 76. haftalarda 2 mg aflibercept grubunda sırasıyla -449 μm , -424 μm , -389 μm ve sham grubu hastalarında -169 μm , -219 μm , -306 μm olarak ölçülmüştür. GALILEO çalışmasında, aylık izlemler ile görme keskinliği 52. haftada da korunmuştur, ancak 52.-76. haftalarda izlem aralığının 2 aya çıkarılması ile görme keskinliği ve anatomik kazanımlarda gerileme olduğu gözlenmiştir.

SRVT'li olgularda anti-VEGF'lerin kullanıldığı gerçek yaşam verilerine bakıldığında klinik uygulama sayıları ve sonuçlar çok merkezli klinik çalışmalardan farklı görünmektedir. Amerika'da IMS Integrated Data Warehouse'un verileri kullanılarak anti-VEGF ajanların gerçek yaşam verileri değerlendirilmiştir.³³ Bu çalışmada, tedavi yönünden naif SRVT'li olgularda ranibizumab (n=206) ve aflibercept (n=79) uygulanan ve en az 12 ay takip edilen olgularda ortalama enjeksiyon sayısı, tedavisiz ortalama ziyaret sayıları ve toplam ziyaret sayıları birbirleri ile kıyaslanmıştır. Tedavinin ilk 12 ayında, ranibizumab grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 4.4 (± 2.8) ve aflibercept grubunda ise 4.7 (± 2.9) olarak bulunmuştur. Enjeksiyonsuz ziyaret sayısı sırasıyla ranibizumab grubunda 2.8 (± 2.6) ve aflibercept grubunda 2.2 (± 2.1) olarak gözlenmiştir.

12 aylık sürede toplam vizit sayısına bakıldığında ranibizumab grubu için 7.3 (± 3.7) ve aflibercept grubu için 7.0 (± 2.9) olarak saptanmıştır. Enjeksiyonlar arası süre ranibizumab alan grupta ortalama 55.1 gün iken, aflibercept uygulanan grupta ortalama 54.2 gün olarak tespit edilmiştir. Uygulanan enjeksiyon dağılımında, ≥ 4 doz uygulama ranibizumab grubunda %55 ve aflibercept grubunda %61 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, SRVT'li olgularda anti-VEGF uygulamalarının gerçek yaşam verilerine bakıldığında çalışma protokolleri ile uyumlu çıkmamaktadır. Özellikle ilk 6 aydaki aylık fiks dozlama uygulanma oranı çok düşük saptanmıştır. İlk yılda sadece olguların %55-60'ında 4 doz ya da fazlasını almaktadır. Klinik pratikte ranibizumab ve aflibercept'in kullanım sıklığı benzer görülmektedir.

Günümüz pratiğinde anti-VEGF uygulama rejimi, tedavinin aylık olarak başlanması ve görme keskinliği 3 ardışık vizite stabil olana kadar enjeksiyona devam edilmelidir. Maküla ödemi nüksünde, görme keskinliği aynı şekilde 3 ardışık vizite stabil olana kadar enjeksiyon uygulamasına devam edilmelidir. Eğer ilk 3 dozda görme keskinliği artışı olmuyorsa devam tedavisi önerilmemekte olup başka ajana geçilmesi tavsiye edilmektedir.

Çalışmalarda erken tedavi ile uzun dönemde daha iyi görsel ve anatomik sonuçların elde edilebileceği vurgulanmaktadır. Maküler iskemide anti-VEGF tedavi önerilmese de maküla ödeminin eşlik ettiği maküla iskemilerinde kullanılması önerilmektedir. Anti-VEGF uygulamalarında görme keskinliği aynı kalsa bile, OKT bozuluyor ise tedavi kararı verilebilmektedir. Rubeozisin önlenmesinde ise anti-VEGF'lerin rolü net değildir.

Sonuç olarak, birçok klinik çalışmada (CRUISE, HORIZON, RETAIN, SHORE CRYSTAL, COPERNICUS, GALILEO) anti-VEGF ajanların kısa dönemde SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde etkin ve güvenilir oldukları gösterilmiştir. Maküla ödeminde tedavi başarısı, sıklıkla anti-VEGF ajanlardan bağımsız olarak hastalığın gidişinin iyi izlenmesi ve izlenen protokollere bağlı kalma ile ilgilidir. Aynı zamanda, SRVT'li gözlerde progresif iskemiyeye ikincil artan VEGF salınımı nedeni ile maküla ödeminin kontrol altına alabilmek için uzun süreli anti-VEGF tedavileri gerekecek gibi görülmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Topbaş S. Santral retinal ven tıkanıklığı güncel tedavisi. Ret-Vit 2004;12:239-43.
2. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. Ophthalmology 2011;11:119-33.
3. Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1997;115:486-91.
4. Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley K, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database Syst Rev 2014;5:1-67.
5. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety 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.
6. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary endpoint results of a phase III study. Ophthalmology 2010;117:1124-33.
7. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011;118:2041-9.
8. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al (OZURDEX GENEVA Study Group). Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010;117:1134-46.
9. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. Ophthalmology 2011;11:119-33.
10. Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1997;115:486-91.
11. Decroos FC ve Fecrat S. The natural history of retinal vein occlusion: what do we really know? Am J Ophthalmol 2011;151:739-41.
12. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of CRVO: an evidence-based systematic review. Ophthalmology 2010;117:1113-23.
13. Takahashi K, Muraoka K, Kishi S, et al. Formation of retinochoroidal collaterals in central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 1998;126:91-9.
14. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. Prog Retin Eye Res 2005;24:493-519.
15. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology 2010;117:313-9.

16. Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood retinal and blood-aqueous barrier break down. *Experimental Eye Research* 2005;80:249-58.
17. Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998;105:412-6.
18. Vinores SA, Derevjanić NL, Ozaki H, et al. Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Documenta Ophthalmologica* 1999;97:217-28.
19. CVOS group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995;102:1434-44.
20. Hayreh S. Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2003;217:167-88.
21. Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Adamis AP, et al. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2009;127:374-80.
22. Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. *Am J Ophthalmol* 2010;150:310-4.
23. 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.
24. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al; RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014;121:209-19.
25. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology* 2014;121:2432-42.
26. Mones J. Evaluation of ranibizumab for macular ischemia in retinal vein occlusion: evidence from the BRIGHTER and CRYSTAL studies. ARVO 2015. Abstract (Program Number: 5803).
27. Hoerauf H, Feltgen N, Eter N, et al. Efficacy and Safety of 0.5 mg Ranibizumab Compared with Intravitreal Implant Containing 0.7 mg Dexamethasone in Patients with Central Retinal Vein Occlusion Over 6 Months: The COMRADE-C Study. *Ophthalmologica*. 2014;232 Suppl 2:1-98.
28. 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.
29. Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol* 2013;155:429-37.
30. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2014;12:1414-20.
31. 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.
32. Ogura Y, Roeder J, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1032-8.
33. Lotery AJ, Regnier S. Patterns of ranibizumab and aflibercept treatment of central retinal vein occlusion in routine clinical practice in the USA. *Eye (Lond)* 2015;29:380-7.