

## YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERESANSI

# Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Kombine Tedaviler ve Yeni Ajanlar

## *Combination Treatment and New Pharmacologic Agents in Exudative Age Related Macular Degeneration*

*Solmaz AKAR<sup>1</sup>*

1. M.D. Professor, Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY  
AKAR S., akarsolmaz@hotmail.com

**Geliş Tarihi - Received:** 01.12.2014  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 05.12.2014  
**Ret-Vit Özel Sayı** 2015;23:250-254

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:**  
M.D. Professor, Solmaz AKAR  
Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY

**Phone:** +90 212 588 48 00  
**E-Mail:** akarsolmaz@hotmail.com

### ÖZ

Yaşa bağlı maküla dejeneresansına (YBMD) bağlı koroid neovaskülarizasyonu vasküler, enflamatuar ve anjiyogenik komponentleri içeren multifaktöryel bir tablodur. Eksudatif YBMD tedavisinde koroid neovaskülarizasyonunun birçok komponentini hedeflemek benzer ve hatta sinerjik etki göstererek tedavi sıklığını azaltacaktır. Bu makalenin amacı yaşa bağlı maküla dejeneresansı tedavisinde uygulanan kombine tedavileri (ör. verteporfin fotodinamik tedavi ve anti-VEGF ajanlar, radyasyon tedavisi ve anti-VEGF tedavi) tartışmak ve kullanıma girer veya girmek üzere olan yeni ajanlardan bahsetmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Kombine tedaviler, neovasküler yaşa bağlı maküla dejeneresansı, radyasyon tedavisi.

### SUMMARY

Choroidal neovascularization found in exudative age-related macular degeneration (AMD) appears to be a multifactorial process involving vascular, inflammatory, vascular, and angiogenic components. Combining various treatment modalities for exudative AMD targets multiple components of choroidal neovascularization and has the potential for similar and perhaps synergistic effects while reducing treatment frequency. The purpose of this review is to discuss the current combination treatments (e.g., verteporfin photodynamic therapy and anti-VEGF agents, radiation therapy and anti-VEGF agents) for the treatment of neovascular age-related macular degeneration and to give some information about new pharmacologic agents in neovascular age-related macular degeneration.

**Key Words:** Combination treatment, neovaskuler AMD, radiation therapy.

## GİRİŞ

Neovasküler yaşa bağlı maküla dejeneransı vasküler permeabilitede artış ve koroid neovaskülarizasyonu gelişimi ile karakterizedir. Vasküler permeabilitede artış anormal intraretinal ve subretinal sıvı birikimine, foveanın tutulması ise ciddi görme kaybına yol açar. Bugün koroid neovaskülarizasyonunu (KN) ortadan kaldırmaya yönelik birçok yeni tedavi girişimleri geliştirilmiştir. KN gelişim patogenezi tartışmalı olsa da yaşlanma süreci ile gelişen kümülatif oksidatif stres, koryokapillaris enflamasyonu, pro ve antianjiogenik kemokinlerde dengelessizlik, iskemi ve koryokapillaris geçirgenliğinde patolojik artışı içeren birçok sürecin kombinasyonu ile ortaya çıktığını söyleyebiliriz. Bu nedenle tedavide de birçok hedef noktaları olmaktadır. Biz de bu tedavilerde KN un enflamatuvar, vasküler veya anjiogenik komponentlerini hedeflemeliyiz. Monoterapi ile yapılan tedavi etkisi kombinasyon tedavileri ile birçok komponenti etkileyerek daha güçlü hale getirmek de mümkün olabilir. Additif veya sinerjik etki ile daha güçlü bir tedavi mümkün olabilir. Kombinasyon tedavileri ayrıca tekrarlayıcı tedavi olasılığını azaltacaktır.<sup>1-3</sup>

## GÜNÜMÜZDEKİ TEDAVİLER

**Kortikosteroid Tedavisi:** Triamcinolon ve dexametazon KN tedavisinde kullanılan ilk farmakolojik ajandır. Antienflamatuvar etkilerinin yanında anti-fibrotik, anti-permeabilite ve anti-anjiyogenik etkileri mevcuttur. Etkileri kan-retina bariyerinin stabilizasyonu, eksudasyon rezorpsiyonu ve enflamatuvar stimülüsün azalmasıdır. Kortikosteroidler neovaskülarizasyonu direkt ve indirekt anjiostatik etkileri ile inhibe ederken vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) de baskılar. Güvenilirlik nedenleri ve daha etkili tedaviler olduğundan eksudatif SMD tedavisinde monoterapi olarak çok seyrek kullanılır. Ancak biyolojik etkileri nedeni ile diğer tedavi seçenekleri ile kombine edilebilir.<sup>1-3</sup>

**Fotodinamik Tedavi:** Verteporfin (Visudyne-Novartis) fotodinamik (VPDT) tedavisi değişik bir şekilde etki gösterir. İlacın (verteporfin) KN içerisinde birikimini takiben lazer ışığının fotoaktivasyonu prensibine dayanan anjiyooklüzif tedavidir. Verteporfinin fotoaktivasyonu ile oluşan reaktif oksijen endotel hücren hasarı ve üzerindeki retinaya minimal hasar ile vasküler oklüzyon oluşur. Ancak tedavinin sekonder etkileri de vardır.

VPDT pro-enflamatuvar olup, sitokin serbestleşmesini değiştirir ve artmış VEGF, VEGFR-3, PEDF gibi anjiyogenik sinyalleri modifiye ederler. Predominant klasik (her lezyon boyutu) veya okült ve minimal klasik olup 4 disk ve daha küçük lezyonlarda ve yeni gelişmiş lezyonlarda etkileri ispatlanmıştır. Kombinasyon tedavilerinde kullanılır.<sup>4</sup>

**Antianjiogenik Tedavi:** Antianjiogenik monoterapi diğer bir tedavi şekli olup hücre proliferasyonunu inhibe ederek yeni kan damar oluşumu ve gelişimini ve vasküler sızıntıyı azalır. Neovaskülarizasyonun perisit istilası ve matürasyonunun tamamlanmasından önce uygulandığında VEGF blokajı ile yeni oluşmuş damarlar regrese olur. Değişik anti-VEGF ajanlar mevcuttur.

Pegaptanib (Macugen-Eyetech) poli-etilen glikol molekülüne bağlı ribonükleik asit aptameridir. Sadece VEGF 165 izoformuna bağlanır. YBMD'e bağlı KN'e bağlı görme kaybı riskini azalttığı bildirilmiştir. Ranibizumab VEGF'e hedeflenmiş hümanize rekombinan monoklonal antikor Fab fragmanıdır, VEGF'in tüm izoformlarını bağlar. Çalışmalar olguların %90 ından fazlasında görmeyi stabilize ettiği, %30 unda ise belirgin görme artışı olduğu göstermektedir. Bevacizumab hümanize monoklonal antikor olup ranibizumaba benzer şekilde VEGF tüm izoformlarını bağlar. Göz için özel formülü olmasa da birçok seride ranibizumaba benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bevacizumabın öz uygulanımına dair FDA onayı yoktur. Kombinasyon tedavilerinde anti-VEGF çoğunlukla kullanılmaktadır.<sup>5</sup>

**Radyasyon Tedavisi:** KN hızlı proliferasyon gösteren patolojik proliferan hücrelerden ibaret olduğu için radyasyon tedavisi etkisi araştırılmıştır. Tedavi esnası radyosensitif proliferan vasküler endotel hücreler etkilenirken entrensek retinal vasküler yapı zarar görmemelidir. Transport güçlüğü olan yaşlılara diğer yöntemlere göre tekrarlayıcı tedavi sayısı düşük olacağından uygulanabilir. Değişik teknikler denenmiştir:-eksternal ışın radyoterapi-proton ışın radyasyon-plak brakiterapi-epiretinal radyasyon terapisi.

Radyasyon retina, optik sinir, lens ve lakrimal sistemi, retina ve optik sinir sirkülasyonunu etkileyebilir. Eksternal ışın radyoterapi, proton ışın terapisi ve plak brakiterapinin başarıları düşük olmuştur ancak kombine tedaviler ve diğer tedaviler uygulanamıyorsa uygulanabilir.

Epiretinal prob ile çevreye minimal radyasyon etkisi ile maküla da etkili doza ulaşılmış olsa da faz 3 çalışma askıya alınmıştır.

Son senelerde çalışılan yeni bir tedavi radyasyon tedavisi ise stereotaktik radyoterapi olup 3 adet X-ray ışını (5.3 Gy) alt pars planadan saat 5:00, 6:00, 7:00'dan iletilerek maküla üstünde birleştirilir. Makülada 4 mm'de 16 Gy radyasyon oluşur. Bu hedefe yönelik radyasyon uygulaması lens, optik sinir ve beyine yüksek radyasyon gitmesine engel olmaktadır. Uygulama anti-VEGF ile kombinasyon şeklindedir.<sup>6,7</sup>

KN tedavisinde başarıları düşük daha birçok tedaviler de uygulanmıştır; lazer fotokoagülasyon, submakuler cerrahi, maküla translokasyonu, maküla transplantasyonu interferon alfa gibi diğer antianjiyogenik ilaçlar.

### EKSUDATİF YBMD'DE KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Son yıllardaki gelişmelere rağmen YBMD tedavisinde halen istenilen sonuçlar elde edilememiştir. Anti-VEGF uygulanımı etkili tedavi olsa da tüm olgularda görme artmamakta ve tedavi tekrarı gerekmektedir. Her enjeksiyon endoftalmi, üveit, katarakt, retina yırtığı ve dekolmanı, fiziksel, ruhsal ve ekonomik sıkıntıları da birlikte getirmektedir. VEGF gözde önemli bir nöroprotektif moleküldür. Bu nedenle enjeksiyonları azaltmak VEGF'in sağladığı normal normal fizyolojik sürecin bozulma ihtimalinin de azalması demektir. Ayrıca çok sayıda enjeksiyonlarla uzun süredeki sonuçlar bilinmemektedir.

Anti-VEGF ajanların etkisi neovaskülarizasyon matüre oldukça azalır özellikle damarlar perisitler ile sarıldığı durumlarda etkisi sınırlıdır hatta kendisi de anti-VEGF salgılar. Bu nedenle geç dönemde yerleşmiş vasküler yapıya anti-VEGF in etkisi sınırlıdır. Verteporfin vasküler komponenti hedef alarak KN içindeki damarları tıkadığından VPDT'nin anjiyo-oklüzif etkisi anti-VEGF tedavisinin damar gelişimini ve yeni damarlardan gelişen sızıntıyı önleyici tedavisi ile birleştirilebilir. Böylelikle enjeksiyon sayısı da azalmış olur. Ancak bazı çalışmalar KN etrafındaki fizyolojik kapiller yatağın VPDT ile etkilendiğini ve indirekt olarak VEGF'i artırarak tekrar KN gelişimini stimüle ettiğini göstermişlerdir. Anjiyogenik komponenti hedefleyen anti-VEGF'i vasküler komponenti etkileyen VPDT ile kombine edildiğinde ise VPDT'in oluşturacağı VEGF yükselmesi olasılığı da önlenmiş olacaktır ve enjeksiyon sıklığı azalacaktır.

VPDT aynı zamanda tedavi sonrası enflamatuar cevap ile birlikte VPDT ile birlikte triamcinolone veya deksametazon gibi antienflamatuar ajan bu enflamasyonu azaltacaktır. Morfolojik araştırmalar VPDT sonrası maküla ödemindeki artışı göstermiştir. Ayrıca monosit, makrofaj, platelet, mast hücreleri ve lökosit gibi enflamatuar hücreler VPDT ile tedavi edilen bölgede artmaktadır. Bu enflamatuar hücreler VEGF gibi anjiyogenik faktörleri serbestleştirir. Bu nedenle kortikosteroid ile VPDT kombine kullanımı enflamatuar cevabı azaltacaktır.

Önümüzdeki yıllarda stereotaktik radyoterapi ile anti-VEGF kombinasyonu ve anti-VEGF lerin etkileyemediği olgularda anti-PDGF ile anti-VEGF kombinasyonları çalışma sonuçlarına göre uygulanacaktır.<sup>1-3</sup>

### KOMBİNASYON TEDAVİLERİNE AİT KLİNİK DATA

#### Verteporfin PDT ile Triamcinolon Kombinasyon Tedavisi

Birçok çalışma VPDT ve intravitreal triamcinolon kombinasyon etkisini araştırmıştır. En geniş çalışma Kanada Çalışma Grubu'na aittir. İki yıl devam etmiş, çok merkezli, çift kör, sham kontrollü bu çalışmada 100 predominant klasik KN IVTA ve/veya VPDT ile tedavi edilmiştir. Çalışma sonunda kombinasyon tedavisi (IVTA ve VPDT) ile yalnız VPDT tedavisi karşılaştırıldığında 1 sene sonunda final görmeye fark gözlenmemiştir. Kombinasyon tedavi grubunda ortalama 17 harf kaybı mevcut iken VPDT grubunda 20 harf olmuştur. Kombinasyon grubunda çalışma boyunca nüks enjeksiyonlar daha az olmuştur (1.28 e karşılık 1.94).<sup>1,2</sup>

#### Verteporfin PDT ile Anti-VEGF Kombine Tedavi

VPDT ve anti-VEGF kombine tedavisi birçok çalışmada incelenmiştir.

- **VISION:** Predominant klasik KN'de intravitreal pegaptanib, intravitreal pegaptanib+verteporfin PDT ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın Avrupa bölümünde 15 harften az kayıp her iki grup arasında anlamsızken Amerika bölümünde 0.3 mg pegaptanib kullanılanlarda 15 harften az kayıp %73 iken kontrol grubunda (%65 VPDT li) %51 olmuştur.

- **FOCUS:** Predominant klasik KN'de VPDT ile IV Ranibizumab+VPDT ile karşılaştırılmıştır. Kombinasyon grubunda %88 göz 15 harften az harf kaybederken VPDT monoterapi grubunda %75 olmuştur.

- **SUMMIT** çalışması ise 2 bölümlü olup ilki DENALI 12 aylık randomize, çift kör, kontrollü, çok merkezli çalışma olup Kanada (n:255) da yapılmış diğeri ise aynı şekilde Avrupa (n:255) da yapılmıştır. Her iki çalışmada da ranibizumab/verteporfin PDT kombine tedavinin etkinlik ve güvenilirliğini intravitreal ranibizumab monoterapi ile karşılaştırılmıştır. İlk etapta 12 ay sonra kombine tedavide vizüel sonuçların IVR monoterapiden düşük olmadığı gözlenmiştir. 12 ay sonra tedavi başlangıcından iki ay sonra tedavisiz 3 aylık intervaller açısından anlamlı fark tesbit edilmemiştir. Post-hoc analizinde VPDT ile kombine grupta %83, IVR monoterapi grubunda %72 oranında 2 ay sonra 4 aylık tedavisiz interval olabileceği gösterilmiştir. Kombine tedavi grubunda ortalama 4.8 enjeksiyon, monoterapi grubunda 5.1 enjeksiyon gerekmiştir. Güvenilirlik açısından fark tesbit edilmemiştir.<sup>1,2,8,9</sup>

### **Radyasyon ile Anti-VEGF Kombine Tedavi**

Diğer kombine tedavi olasılığı vasküler endotel hücre apoptozuna neden olan ve fibroblast proliferasyonunu inhibe eden iyonizan radyasyonun anjiogenezis ve vasküler permeabilitiyi uyaran VEGF'ı inhibe eden ajanlarla birlikte uygulanmasıdır. Anti-VEGF hızlı şekilde intra ve subretinal sıvıyı azaltmasına rağmen tedavinin ne zaman sonlanacağı bilinmemektedir, kombine uygulanacak neovasküler membran üzerine daha güçlü etki gösterebilmektedir.

CABERNET çalışmasında Sr-90 epimakuler brakiterapi ve intravitreal ranibizumab ile kombine kullanılmış ve 2011'de sonlandırılmış olup MERITAGE I'de anti-VEGF'e cevap vermeyenlere Sr-90 brakiterapi intravitreal lucentis ile kombine edilmiştir. Çalışma sonunda anti-VEGF enjeksiyonunun %50 azaldığı, görmenin ortalama +1.2 ETDR harf arttığı psödo-faklarda ise artışın +3.0 harf olduğu dikkat çekmiştir. %88 görme korunmuş, %63 artmış ve %50 bir veya daha fazla sıra artmıştır. MERITAGE II halen devam etmektedir.

Bugünkü çalışmalar yeni bir uygulama yöntemi olan stereotaktik radyoterapidir. Yöntemde skleradan iletilen 3 adet X-ışını foveada 4 mm çap oluşturarak şekilde birleşmektedir. Bu yöntemde hedeflenmeyen odaklarda minimal doz etkilenmesi olmaktadır. Etkili doz CT scan in 1/10 i gibi olup minimaldir. INTREPID çalışmasında 3 seneden yeni ve 6mmden küçük KN'lerde ranibizumab ile birlikte 16 ve 24 Gy ışın uygulanmış ve ranibizumab kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Radyasyon hızlı proliferas-

yon gösteren dokuları hedef almakta endotel hücreleri üzerine anti-anjiogenik, fibroblastlara anti-fibrotik etkilerinin yanında enflamatuar hücrelere antienflamatuar etki de göstermektedir. 2 sene sonraki sonucuna göre stereotaksik radyasyon enjeksiyonları kontrol grubuna göre enjeksiyonlar %45 azalmış, %51 olguya 2 sene içerisinde 1 enjeksiyon gerekmiş, %23 olguya 2 sene içerisinde enjeksiyon gerekmemiştir. Belirgin sıvı mevcut olduğu durumlarda enjeksiyon %32 azalırken harf artışı 1.60 olmuştur, belirgin sıvı mevcudiyeti ile lezyon çapının 4 mm'de küçük olduğu olgularda, enjeksiyon %45 azalıp harf artışı 4.43 olmuştur. Lezyon 4 mm den küçük ve aktif sızıntı ve minimal fibrozis olduğunda tedavi ile sonuç mükemmel olmaktadır.

Radyasyon tedavisi ispatlanmamış olsa da ümit verici bir tedavi yöntemidir. Özellikle henüz gelişmekte olan hedeflenmiş radyoterapi ile anti-VEGF tedavi altın standart gibi görülen aylık ranibizumab etkisini ve görsel iyiliği daha az enjeksiyonla gösterecek gibi görülmektedir. Radyoterapinin uzun süredeki olası riskleri açısından geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu an devam eden çalışmalar bize geniş bilgiler verecektir.<sup>2,6,7</sup>

### **Eksudatif YBMD'de Triple Tedavi**

YBMD nin multifaktöryel patogenezi nedeni ile birçok araştırmacılar kombine kortikosteroid, VPDT ve anti-VEGF etkisini araştırmışlardır. Bu üçlü tedavinin amacı görmeyi aylık anti-VEGF'lerdeki kadar artırırken tedavi sayısını azaltmaktır.

RADICAL çalışmasında kesin sonuçlar araştırılmıştır. Çalışma faz I, çok merkezli, randomize, tek kör çalışma olup düşük doz VPDT etkisi ranibizumab ile ve dexametazon ilave edilerek veya edilmeden araştırılmıştır. Etkisi ranibizumab monoterapi ile karşılaştırılmıştır. Üçlü tedavi grubunda 1 sene sonraki artış +6.8 olurken ranibizumab monoterapi grubunda +6.5 olmuştur. Üçlü tedavi grubunda ortalama 3 kez yeni tedavi gerekirken ranibizumab monoterapi grubunda 5.4 olmuştur. İki sene sonra kombine grupta enjeksiyon ortalama 4.2 iken ranibizumab monoterapi grubunda 8.9 olmuştur. Görme artışı kombine tedavi grubunda (+17.6 harf) diğer grup ile (+11.1) karşılaştırıldığında daha yüksek olmuştur.<sup>2,10</sup>

Sonuçta; neovasküler YBMD patofizyolojisi komplike olmasına rağmen çoğu olguda anti-VEGF tedavisi başarılıdır. Ancak bazı olgularda etkisiz kalabilmekte bazen de aylık enjeksiyonları uygulamak mümkün olamamaktadır. Kombinasyon tedavileri ile anjiogenezin diğer komponentleri de hedef alınabilmek-

te, anti-VEGF etkisi artarken enjeksiyon sıklığı azalmakta ve görme düzeyi daha fazla artabilmektedir

## YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERESANSINDA YENİ AJANLAR

**EYLEA (AFLİBERCEPT-VEGF Trap):** Yeni bir anti-VEGF ajan olup insan IgGfC ile insan VEGF reseptörleri 1 ve 2'nin anahtar parçalarından oluşan bir füzyon proteindir. Anti-kor benzeri fonksiyon gösteren bu molekül Kasım 2011'de Amerika'da FDA onayı almıştır. Bu molekülün tümü insan aminoasidi içerir ve bu nedenle enflamatuar reaksiyon azalır. VEGF Trap in VEGF molekülüne affinitesi endotel hücre normal VEGF reseptöründen fazladır ve bu nedenle diğer VEGF antikorlarına daha fazla affinite gösterir. VEGF Trap ranibizumab ve bevacizumabda olduğu gibi yalnız VEGF-A'ya bağlanmaz, diğer bütün VEGF izoformlarına (A-D) ve PlGF e de bağlanır. İntravenöz uygulanım hipotoni ve ağır kardiovasküler yan etkiler oluşturduğundan klinik uygulama intravitreal enjeksiyon şeklindedir. Molekül ağırlığı 110 kDa olup retinayı tam olarak geçebilir. VEGF affinitesi yüksek olduğu için düşük dozda uzun yarılanma ömrü ile iyi bir etki gösterir. Intravitreal aflibersept, intravitreal enjeksiyon için özel olarak saflaştırılmış ve izo-ozmotik olarak formüle edilmiştir. Önceki ranibizumab tedavilerine rağmen subfoveal sıvı görülen hastalarda aflibersept tedavisi, görsel ve anatomik sonuçlarda anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir.

Yaş tip maküla dejeneresansında birbirine paralel yürütülen çalışmalarda (VIEW 1 ve VIEW 2) intravitreal aflibercept etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Çalışmaya 2419 subfoveal veya juxtafoveal koroid neovaskülerizasyonu olan hasta alınmış ve 3 aylık yükleme dozunu takiben 2 ayda bir aflibercept uygulama sonrası etki ve güvenilirlik açısından sonuçların ranibizumaba benzer olduğu eşdeğer olduğu gözlenmiştir.

**Fovista-Anti-PDGF Tedavi (Ophthotec):** Yeni çalışılan "anti platelet growth factor"dür. Yaşa bağlı maküla dejeneresansında yeni gelişen damarların matürasyonu ve stabilizasyonu için endotel hücreleri perisitlerle kaplanmakta ve tedaviye direçli bir tablo oluşmaktadır. PDGF inhibitörleri ise bu süreci önlemekte ve oluşan damarların VEGF inhibisyonuna duyarlı olacak hale getirmektedir. Devam eden çok merkezli, randomize, çift kör, kontrollü, faz 2b klinik çalışmada (449

olgu-69 merkez) yeni tanı konmuş yaş tip SMD'de anti-VEGF ile birlikte etkisi araştırılmıştır. Faz 3 çalışma devam etmektedir. Çalışmanın 24. haftasında 10.6 harf artış ile %62 fayda gösterilmiştir. Lucentis, eylea ve avastin ile de kombinasyonu çalışılmaktadır.<sup>2</sup>

Ayrıca siRNA (small interfering RNA), sfingozin 1-fosfat, squalamine laktat, DARP (designed ankyrin protein), tirozin kinaz inhibitor, vatalanib, pazopanib ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.<sup>1,11</sup>

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Barakat M, Steinle N, Kaiser PK. Combination therapies for the treatment of AMD. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, eds. Age-related Macular Degeneration. 2nd ed. Heidelberg: Springer 2013;247-61.
2. Englander M, Kaiser P. Combination therapy of neovascular age related macular degeneration. Current Opinion 2013;24:233-8.
3. Tozer K, Roller AB, Chong LP, et al. Combination therapy for neovascular age-related macular degeneration refractory to anti vascular endothelial growth factor agents. Ophthalmology 2013;120:2029-34.
4. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, et al. Verteporfin plus ranibizumab for chorioidal neovascularization in age related macular degeneration. Ophthalmology 2012;119:1001-10.
5. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age related macular degeneration. Ophthalmology 2012;119:2537-48.
6. INTREPID-IRay Plus Anti-VEGF Treatment For Patients With Wet AMD. Full text view-Clinical Trials gov.
7. Morales-Canton V, Quiroz-Mercado H, Velez-Montoya R, et al. 16 and 24 Gy low-voltage X-ray irradiation with ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12 month outcome. Am J Ophthalmol 2013;155:1000-8.
8. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al. Verteporfin plus ranibizumab for chorioidal neovascularization in age related macular degeneration. Twelve-month Mont Blanc study results. Ophthalmology 2012;119:992-1000.
9. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF et al. Verteporfin plus ranibizumab for chorioidal neovascularization in age related macular degeneration. Twelve-month results of the Denali study. Ophthalmology 2012;119:1001-9.
10. Veritti D, Lanzetta P. Triple therapy for anti-vascular endothelial growth factor nonresponders in neovascular age-related macular degeneration: Impact of different photodynamic therapy parameters. Ophthalmology 2013;230:131-4.
11. Gupta AK, Aggarwal VK, Goel N, eds. Clinical Trials in Ophthalmology Jaypee Brothers Medical Publishers 2014;ch.9.