

# Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisinde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü İnhibitörü Uygulaması: Yanıtsız ve Yetersiz Yanıtlı Hastalar Kimlerdir?

*Application of Vascular  
Endothelial Growth Factor  
Inhibitor in the Treatment of Age  
Related Macular Degeneration:  
who are Nonresponder and Poor  
Responder Patients?*

*Süleyman KAYNAK<sup>1</sup>, Taylan ÖZTÜRK<sup>2</sup>*

1- M.D. Professor, Dokuz Eylül University  
Faculty of Medicine, Department of  
Ophthalmology, İzmir/TURKEY

KAYNAK S.,  
suleyman.kaynak@deu.edu.tr

2- M.D. Asistant Professor,  
Dokuz Eylül University Faculty of  
Medicine, Department of Ophthalmology,  
İzmir/TURKEY  
OZTURK T., ataylan6@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 15.05.2015  
Kabul Tarihi - Accepted: 18.05.2015  
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:64-69

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:  
M.D. Professor, Süleyman KAYNAK  
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine,  
Department of Ophthalmology, İzmir/TURKEY

Phone: +90 232 412 30 51  
E-Mail: suleyman.kaynak@deu.edu.tr

## ÖZ

Özellikle vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) inhibi-törü ajanların yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) te-davisinde kullanıma girmesinin ardından, son dekatta maku-la hastalıklarının tedavisinde intravitreal ilaç enjeksiyonları daha sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada ilaca yanıtsızlık ve yetersiz yanıt durumu, eksüdatif YBMD tedavi-sinde kullanılan VEBF inhibitörü ajanlar ile ilgili çalışmalar penceresinden tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İlaça yanıtsızlık, taşiflaksi, tolerans, VEBF, YBMD.

## ABSTRACT

Especially after the approval of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors in the treatment of age-related macular degen-eration (AMD), intravitreal drug injections have been started to be used more frequently in the treatment of macular diseases in the last decade. In this review, drug nonresponse and poor response were discussed in the perspective of studies about VEGF inhibitors used in exudative AMD treatment.

**Key Words:** AMD, drug nonresponse, tachyphylaxis, toler-ance, VEGF.

## GİRİŞ

Sebepleri her ne olursa olsun, hastalıkların kendi hallerinde iyileşme, kötüleşme ve hatta ölüm doğrutusundaki süreçleri hastalığın doğal seyri olarak adlandırılır.<sup>1</sup> Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) için de değişik zamanlarda yapılmış çok sayıda doğal seyir takip çalışması vardır. Bu konudaki yayınları bir araya toplamış olan Wong ve ark.,<sup>2</sup> çalışması YBMD'nun doğal seyrinin anlaşılmasında önemli referanslardan birisidir. Yazarlar 28 tanesi randomize klinik çalışma olan toplam 53 çalışmayı, metaanaliz ile bir araya getirerek değerlendirmişlerdir. Çalışmaya alınan olguların ortalama başlangıç görme keskinliği 0.65 logMAR (yaklaşık 0.2 Snellen) olarak belirtilirken, takip döneminde ilk üç ayda 1 satır, birinci yıl sonunda 2.7 satır, ikinci yıl sonunda ise 4 satır görme kaybı geliştiği bildirilmiştir.

Ciddi görme kaybı olarak belirlenen 6 satırdan daha fazla görme kaybı ise, altıncı ayda olguların %21.3'ünde, üçüncü yılda ise %41.9'unda görülmüştür. Görme keskinliği 0.1 ve daha az olan hasta sıklığı başlangıçta %19.7 oranında iken, üçüncü takip yılı sonunda % 75.7 oranına ulaştığı belirtilmiştir. Onikinci ay itibarı ile diğer gözde yeni yaş tip YBMD başlayan hasta oranı %12.2 olarak bulunurken, bu oranın dördüncü yılda %26.8'e ulaştığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın en çarpıcı tarafı, takip edilen hastaların yaklaşık %62'lik bir kısmında üçüncü yıl sonunda 15 harften daha fazla kayıp meydana geldiğinin saptanmasıydı. Geri kalan olgularda da yine görme kaybı olmaktadır ancak bu miktar 15 harften daha az düzeyde kalmıştı.<sup>2</sup> Bu çalışmadan hareketle, YBMD doğal seyrinde, örneğin üç yıllık bir dönemde, her üç hastadan iki tanesinin görmesinde en az 15 harf eksilme ortaya çıkabileceği ve dördüncü yılda da her dört hastadan bir tanesinin ikinci gözünde de yaş tip YBMD gelişimi olabileceği öngörülebilmektedir. Bu nedenle tüm hastalıklarda olduğu gibi, YBMD tedavisinde de elde edilen sonuçların bu doğal seyir ölçütleri üzerinden karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi önemlidir.

Burada tedaviye cevap konusunda tam bir tanımlama yapmak için, aslında her tedavi kendi içinde anlamlandırılmaktadır. Bir tedavi modalitesinin etkinliğinin araştırılması için çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların güvenilirliğini artırmak için ise hem çift kör bir düzenleme yapmak hem de kontrol grubu bulundurmak gerekmektedir. İlaç çalışmaları için kontrol grubu genellikle mevcut hastalığın doğal seyrine uyan bir hasta grubu olmalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan gerekli onam alındıktan sonra, randomize olarak seçilen bir kontrol grubu aslında tedavisiz bırakılmaktadır. Toplam hasta grubu içinde, gerek çalışmayı yapanların bir kısmı gerekse de hastalar, randomize olarak kontrol grubuna yani sham grubuna kimlerin kalıp kalmadığını bilmemektedirler. Burada sadece, çalışmada enjeksiyon yapanlar bunu bilmektedir. Dolayısı ile bu çalışmalarda enjeksiyon yapılanlar ile yapılmayanlar, çalışma başında ayrıma uğramamaktadır. Çünkü hastalar başlangıçta aynı onamı vermekte, daha sonra randomize olarak sham grubu ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup> Ancak tedavide kullanılan ilacın çalışılan hastalık üzerine gerçekten olumlu bir etkisi olduğu ciddi çalışmalarla gösterildikten sonra, sham gruplu

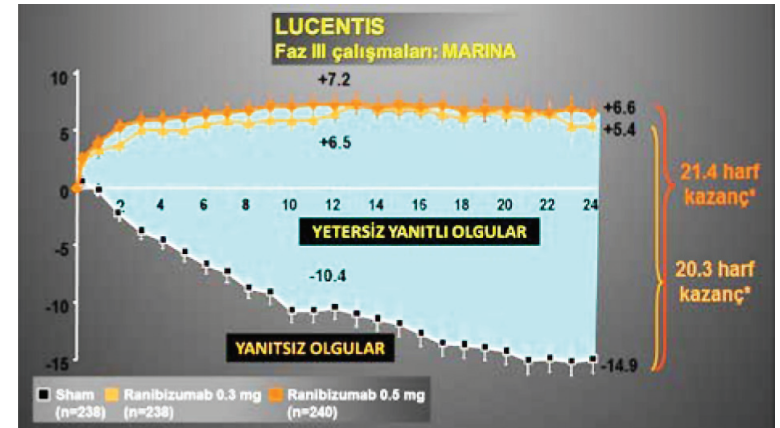
çalışmalara etik komiteler izin vermemektedirler. Bu yüzden, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) inhibitörü ajanların YBMD'nda intravitreal kullanımı ile ilgili olarak ilk yapılan MARINA<sup>4</sup>, ANCHOR<sup>5</sup> ve PIER<sup>6</sup> gibi çalışmalar geniş sham grupları olması nedeni ile çok önemlidir.

Tedavi denildiğinde, hastalığın doğal seyrinin değiştirilmesi ve sürecin daha iyi denebilecek kriterlere doğru değişime uğratılması anlaşılabilir. Burada da kriter olarak, eğer ilaç olarak ranibizumab ve hastalık olarak da YBMD düşünülürken ise MARINA<sup>4</sup> ANCHOR<sup>5</sup> ve PIER<sup>6</sup> gibi aslında geniş sham grupları bulunan çalışmaların, sham grupları üzerinden tanımlama yapmak gerekecektir. Bu çalışmalar dışında hastalığın doğal seyir takiplerini esas alan daha önceki çalışmalar üzerinden de tanımlama yapılabilir. Eğer daha önceki doğal seyir çalışmalarından hareketle bir tanımlama yapılacak ise Wong ve ark.'nın metaanalitik çalışmasına bakılabilir ve orada, üç yıllık takip sonunda, YBMD hastalarının ancak %38.5'lik bir kısmının sınır olarak belirlenen 15 harften daha az görme kaybına uğradıkları görülebilir.<sup>2</sup> Konu ile ilgili kapsamlı yayınlar olan ve YBMD hastalarında yapılan MARINA ve PIER çalışmalarının sham gruplarına bakılacak olursa, ortalama yıllık görme keskinliği azalması median olarak 12.6 harf olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>4,6</sup> Bu rakamın 5 harf ile 20 harf arasında seyrettiğini düşünürsek, bunun aslında Wong ve ark.'nın metaanalitik sonuçlarına göre daha kötü olduğunu söyleyebiliriz. Zira bu çalışmalardaki takip verileri, üç sene değil iki senelik sonuçlara bakılarak verilmiştir. Bununla birlikte, her iki çalışmanın ve diğer bazı bu yöndeki doğal seyir çalışmalarının verdiği rakamlar birbirine benzemektedir.<sup>4,6,7</sup> Sonuç olarak bir YBMD hastasının doğal seyrinden bahsederken, iki yıllık dönemde ortalama 12.6 harf, üç yıllık dönemde de yaklaşık 15 harften daha fazla bir kayba uğrayacağından söz etmek yerindedir. Bu durum hastalığın doğal seyri olarak tanımlanan süreçtir. O halde burada, hastalığın tedavisi için yapılan ranibizumab uygulaması sonrasında elde edilen değişiklikleri, Wong ve ark.<sup>2</sup> koyduğu sınır üzerinden değerlendirecek olursak, 15 harflik değişimin (görme açısının bir kat değişimi) bir kriter olması uygun olacaktır. Nitekim diğer pek çok çalışmada olduğu gibi MARINA ve PIER çalışmalarında da 15 harf hedefi kullanılmış olup, bunun bir tedavi hedefi olarak saptanması bir çok mukayeseyi kolaylaştırmış ve anlamlı hale getirmiştir.<sup>4,6</sup>

Örneğin, MARINA çalışmasında sham grubu birinci yılda ortalama görme keskinliği azalması olarak 10.4 harf kaybetmiştir ve bu ikinci yılın sonunda ortalama 14.9 harf kaybına ulaşmıştır.<sup>4</sup>

MARINA çalışmasındaki aylık tedavi uygulanan olguların ortalamalarına bakılacak olursa, ikinci yılın sonunda +6.6 ve +5.4'lük harf artışları elde edilmiştir.<sup>4</sup> Ama asıl olarak 15 harften daha az kayıp oranları, Wong ve ark.,<sup>2</sup> tarafından verilen %38.5 ile karşılaştırıldığında, birinci yılın sonunda 0.3 mg ranibizumab uygulananlarda %94.5 ve 0.5 mg ranibizumab uygulananlarda ise %94.6'ya çıkmış görünmektedir.<sup>4</sup> Wong ve ark.,<sup>2</sup> çalışmasına göre üç yıllık takip dönemi sonunda 15 harften az kayba uğrayan hasta oranı olarak bulunan ortalama %38.5'lik değer ile kıyaslandığında, 0.5 mg ranibizumab tedavisi uygulanan hasta grubu için bu oran ikinci yıl sonunda %90'a çıkmıştır. Aradaki fark olan %51.5'lik bir hasta kesimi tedavi ile aslında 15 harften fazla kayıp grubundan 15 harften az kayıp grubuna çekilmiş olmaktadır. MARINA çalışmasında, sham grubunun 24 ay sonunda 15 harften daha az kayıp oranının %52.9 olduğu görülmüştür. Burada tedavi edilen ve edilmeyen hasta oranlarının farkı ise %37.1 olarak bulunmuş olup, bu hasta grubu aslında 15 harften fazla görme kaybına uğrayacakken, tedavi sonucunda 15 harften az kayıp grubuna çekilmiştir.<sup>4</sup> Çalışmanın 24 aylık sonuçlarına bakıldığında, 0.5 mg ranibizumab ile tedavi edilen hastalardaki ortalama harf kazanımı +6.6 iken, sham grubunda bu -14.9 harf kayıp şeklinde bildirilmiştir. Bu veriler aslında her iki grubun ortalamaları olup, tedavi alan ama bu ortalamaların altında kalan yani sham grubundan daha iyi ama ortalamaların altında görme kazancı elde edilmiş olan bir hasta grubu bulunmaktadır. Bahsi geçen hastalar aslında belki ortalamayı bir miktar aşağıya çekmekle birlikte, sham grubundan yani hastalığın doğal seyirinden daha iyi sonuçlar veren bir hasta grubunu oluştururlar. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, bu hastaların gerek görme derecelendirilmesi gerekse lezyon büyüklüğü ve inaktivasyona dönüş gibi bazı özellikleri açısından ortalama hedefin altında kaldığını, ama sham grubundan daha kazançlı bir noktada olduklarını görmekteyiz. Bu hastalar, beklentilerimizin altında yani ortalamaların altında bir sonuç vermesi nedeni ile yetersiz yanıt veren hastalardır.

Tedavi yapılmasına rağmen sham grubuna yakın ortalama sonuçlar vermekte olan ve bu gruptaki hastaların ortalamasına göre daha olumsuz şekilde seyreden hasta grubu ise tedaviye yanıt vermeyen hastalardır. Elbette burada ortalamalardan söz edildiği için, hastaların eldeki çalışma rakamları ile kıyaslanarak tedavilerine devam konusunda yukarıdaki ölçütlere dayalı olarak tedavi planları yapılmaktadır. Örnek vermek gerekirse, MARINA çalışmasında başlangıça göre 30 harf kayba uğrayan hasta oranları, 0.3 mg ile 0.5 mg ranibizumab alanlarda ve sham grubunda sırası ile 12. ayda %0.8, %1.2 ve %14.3 iken, 24. ayda yine sırası ile %3.4, %2.5 ve %22.7 olarak saptanmıştır.<sup>4</sup> Bu çalışma değerlendirilecek olursa, gerçekten de tedavi görmüş olmasına rağmen çok sınırlı sayıda bir grup hastanın da sham grubuna benzer ve paralel özellikte seyir verdikleri görülmektedir. Bunlar tedaviye rağmen doğal seyirlerindeymiş gibi sonuç veren, tedavi ile seyri değiştirilememiş olan yanıtız hastalardır. MARINA çalışmasına göre yanıtız ve yetersiz yanıt olguları şekil'de şematize edilmiştir.



**Şekil:** MARINA çalışması verileri ele alındığında, tedavi gruplarının ortalama sonuç kazanımları ile sham grubu ortalamaları arasında kalan taralı alan tedavi almasına rağmen yetersiz yanıt veren olguları; tedavi almasına rağmen sham grubu verilerine benzer ya da paralel sonuç alınan olgular ise yanıtız olguları göstermektedir.

Yanıtız ya da yetersiz yanıt veren hasta grubunda tanının tekrar gözden geçirilmesi önem taşımaktadır. Özellikle YBMD tanısı ile intravitreal VEBF inhibitörü uygulanan olgularda, bazı yazarlarca YBMD'nun alt grubu olarak sınıflandırılacak

kadar klinik benzerlikleri bulunması açısından polipoidal korooidal vaskülopati (PKV) ve retinal anjiomatöz proliferans (RAP) tanıları dikkatle irdelenmelidir. Yine bu grup hastada seröz retina dekolmanı varlığında ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer patoloji de santral seröz retinopatidir. Tedavide yanıt alamadığımız ya da yetersiz yanıt aldığımız olgularda, geriye dönerek tanı konusunda bir yetersizlik olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir. Zira bu hastaların bir bölümünde PKV olma olasılığı vardır.<sup>8,9</sup> İndosiyanın yeşili anjiografisi (İSYA) bulguları bu olguların tanınmasında önemlidir.<sup>10-13</sup> Genel sıklık olarak YBMD kanaati ile bakılan olguların %10-15 lik kısmını oluşturduğu düşünülen, retina yüzeyindeki damarlardan başlayan küçük anjiomatöz ve telenjektatik vaskülogenezis süreci olarak değerlendirilen RAP da ayırt edilmesi önemli bir diğer patolojidir.<sup>14-16</sup> Bu grup dirençli hastaların önemli bir kısmının intravitreal VEBF inhibitörü enjeksiyonuna yanıt verdikleri görülmekle birlikte, sık nüks olması enjeksiyon sayısını artırabilir. Bu nedenle tedavileri intravitreal steroid enjeksiyonu, fotodinamik tedavi ve seçilmiş olgularda termal laser uygulamaları ile kombine edilebilmektedir.<sup>17-20</sup>

Yanıtsız hastalarda bir diğer düşünülmesi gereken sorun da organizmanın kullanılan ilaca karşı gösterdiği bir tepki olarak tanımlanabilecek taşıflaksidir. Kısa süre içinde tekrarlayan dozlarda kullanılan ilaçlara karşı ortaya çıkan ani cevapsızlık hali olarak da tanımlanabilen bu durumda doz yükseltilmesinin yararı görülmemekte ve ara verildikten sonra ilaca tekrar başlanması durumunda bazı olgularda tekrar cevap alınmaya başlanabildiği bildirilmektedir.<sup>21</sup> Taşıflaksi, tıbbın değişik alanlarında tanımlanmıştır. Göz ile ilgili olarak en sık söz konusu edilen şekli  $\alpha$ -2 reseptör agonisti olan brimonidin, bazal norepinefrin azalması yüzünden, açıkta kalan  $\alpha$ -2 reseptörlerinin daha fazla olmasına bağlı (upregulation) yetersizlik halidir.<sup>22</sup> Tekrarlayan ilaç uygulamalarında daha yavaş gelişen ve giderek cevabın sönükleştiği bir süreç olarak tanımlanabilen tolerans durumunda ise, ilacın dozu yükselterek tekrar cevap alınabilir veya uygulama periyotları kısaltılarak önceki cevap düzeylerine ulaşılabilir. Bu nedenle, ilaca karşı gelişen tolerans bir bakıma yavaş gelişen duyarsızlaşma diye de tanımlanabilir. Burada ilaca ara vermek gerekmez; tam tersine doz yükseltilmesi ve sıklaştırılması daha uygundur.<sup>21</sup>

Özellikle YBMD tedavisinde kullanılmakta olan VEBF inhibitörü ajanlara karşı gelişmekte olan cevapsızlıkta etkili olabilecek faktörler üç ana başlıkta incelenebilir;

### 1. Zamana Bağlı Organik Değişimler (Tolerans nedeni olabilir):

- Dokularda fibrozis gelişmesi, fonksiyonel değişikliklere yol açarak sıvı emilimini zorlaştırabilir.
- Vasküler yapılar zaman içinde değişim göstererek, neovasküler doku hassasiyetini kaybedecek değişikliklere uğrayabilir.
- Reseptörler ve retina pigment epitel dokularında değişimler ortaya çıkıp zaman içinde gelişecek dejeneratif değişikliklerle ilaca cevabı olumsuz etkileyebilir.

### 2. Farmakodinamik Tolerans (Taşıflaksi nedeni olabilir):

- Koroideal neovasküler dokuda makrofaj artışı ve buna bağlı olarak VEBF üretiminde hızlı yükselmeler görülebilir.<sup>23,24</sup>
- Dokudaki VEBF reseptörlerinde artış meydana gelebilir.
- Koroid neovaskülarizasyonunu teşvik eden VEBF dışındaki diğer uyaranlarda artış olabilir.<sup>25,26</sup>

### 3. Farmakokinetik Tolerans:

- Kendisi bir protein zinciri tabiatında olan VEBF inhibitörü ajanlara karşı zaman içinde gelişen immün cevaptır. Bu durum sistemik olarak gelişmekte olup, ANCHOR çalışmasında ikinci yıl sonunda 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab alanlarda, serum antikor düzeyinin anlamlı olduğu hasta sıklığı %4.4 ve %6.3 iken, kontrol grubunda bu sıklığın %1.1 olduğu belirtilmiştir. Bu süreç ender olarak kısa zamanda da gelişebilir.<sup>27,28</sup>

Burada elbette taşıflaksi ile toleransı kesin çizgilerle ayırmakta zorluklar olabilir. Dozun yükseltilmesi ve uygulama sıklığının artırılması ile aşılabilen, dokusal değişimlere bağlı yetersiz tedavi cevapları ve yavaş gelişen immün cevaba bağlı yetersiz yanıt durumları toleransı akla getirirken; ani olarak gelişebilen yoğun immün cevap ya da reseptör duyarsızlığı, reseptör artışı veya VEBF dışındaki faktörlerin ve mediatörlerin daha yoğun olarak devreye girmesi gibi farmakodinamik

gerekçelere bağlı olaylarda da esas olarak taşiflaksi düşünülebilir. Zira burada doz yükseltilmesi veya sıklaştırılması etkili olamamaktadır. Burada kombinasyon ya da ilaç değişimleri tercih edilmelidir. Bazen de, dokuların olağan kimyasal mekanizmalarına dönmeleri için uyaransız yani tedavisiz bir dönem bırakılması uygun olabilir.<sup>29-31</sup>

Bunun yanısıra, uygun olmayan hasta seçimleri (örneğin geniş skar yerleşmiş ya da subretinal kanama vb. ağır erken ya da geç lezyonlar), uygun olmayan tedavi protokollerinin uygulanması (tedavinin erken kesilmesi, kısa takipler yapılması, uygun olmayan aralıklarla tedavi yapılması veya yüklenme dozunun ihmal edilmesi vb.) gibi faktörlerin yanında tedavi süreci içinde yeniden kanama, retina pigment epiteli rüptürü, fotoreseptör iç-dış segment (ISOS) bütünlüğü kaybı, aşırı fibrozis gelişimi gibi “lezyon değişimleri” de istediğimiz cevabı alamamamıza yol açan dinamik süreçlerdir. Tüm bunların ötesinde YBMD’nda tüm tedavi ilkelerine uyulmasına rağmen istenilen cevapların alınamamasında genetik faktörlerin de rol oynadığına ilişkin görüşler ve çalışmalar da bulunmaktadır. Bu olgularda istenilen cevapların alınamamasında, gerek lezyon özellikleri gerekse takip ve tedavi kriterlerine tam olarak uyulmamasının rolü de olmaktadır. Dolayısı ile buradaki yanıtızlık veya yetersiz yanıt durumunda, hastanın tüm takip ve tedavi süreci baştan sona ele alınarak yeniden değerlendirilmek sureti ile irdelenmeli, böylece tedavi stratejisi ve planı gerekirse yeniden yapılmalıdır.

Sonuç olarak, hastaya uygulanan düzenli takip ve tedavilere rağmen sham grubu sonuçlarına benzer süreçler ile karşı karşıya kalındığında tedaviye yanıtızlıktan bahsedilebilir. Bu durumda geriye dönük olarak PKV ve RAP başta olmak üzere tanı yanılmalılarının varlığı açısından hastanın tekrar değerlendirilmesi, gereği halinde İSYA gibi ilave incelemeler ile kesin tanıya gidilmesi önemlidir. Ayrıca ilaca karşı tolerans ve taşiflaksi gelişimi de ayırt edilmeli; bu durumlarda doz arttırımı, dozlamamanın sıklaştırılması, ilaç değişimi ya da kombinasyon rejimlerine geçiş seçeneklerinden birisi planlanmalıdır. Bunun dışında, lezyona ya da tedavi kurallarının yetersiz veya eksik uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yetersiz cevap veya cevapsızlık durumunda, tüm tedavi süreci yeniden değerlendirilerek yeni bir tedavi stratejisi ve planı yapılabilir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bhopal RS. Concepts of Epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 2002.
2. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008;115:116-26.
3. Sham Injection. The injection of a placebo or agent that simulates a drug being administered in a clinical trial Segen’s Medical Dictionary. © 2012 Farlex, Inc. All rights reserved.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
5. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
6. 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.
7. Holz FG, Korobelnik JF, Lanzetta P. The effects of a flexible visual acuity-driven ranibizumab treatment regimen in age-related macular degeneration: outcomes of a drug and disease model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:405-12.
8. Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2009;148:70-8.
9. Stangos AN, Gandhi JS, Nair-Sahni J, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2010;150:666-73.
10. Lim TH, Laude A, Tan CS. Polypoidal choroidal vasculopathy: an angiographic discussion. *Eye (Lond)* 2010;24:483-90.
11. Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4729-37.
12. Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, et al. Indocyanine green angiography: guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;144:7-14.
13. Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32:1453-64.
14. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1173-6.
15. George S, Cooke C, Chakravarthy U. Exudative AMD subtypes and eligibility for treatment with ranibizumab. *Eye (Lond)* 2010;24:1247-51.
16. Hayashi H, Yamashiro K, Gotoh N, et al. CFH and ARMS2 Variations in Age-related Macular Degeneration, Polypoidal Choroidal Vasculopathy, and Retinal Angiomatous Proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5914-9.

17. Bearely S, Espinosa-Heidmann DG, Cousins SW. The role of dynamic indocyanine green angiography in the diagnosis and treatment of retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol* 2008;92:191-6.
18. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29:1424-31.
19. Hemeida TS, Keane PA, Dustin L, et al. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol* 2010;94:701-5.
20. Saito M, Shiragami C, Shiraga F, et al. Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2010;149:472-81.e1.
21. Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol* 2012;96:1-2.
22. Brown SM, Khahani AM, McCarty DL. The effect of daily use of brimonidine tartrate on the dark adapted pupil diameter. *Am J Ophthalmol* 2004;138:149.
23. Grossniklaus HE, Ling JX, Wallace TM, et al. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis* 2002;8:119-26.
24. Tartar O, Yoeruek E, Szurman P, et al; Tübingen Bevacizumab Study Group, Adam A, Shinoda K, Eckerdt C, Boeyden V, et al. Effect of bevacizumab on inflammation and proliferation in human choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2008;126:782-90.
25. D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3974-9.
26. Spilisbury K, Garrett KL, Shen WY, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularisation. *Am J Pathol* 2000;157:135-44.
27. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:885-9.
28. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Two year results of the Anchor Study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.e5.
29. Brown DM, Chen E, Mariani A, et al; SAVE Study Group. Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point. *Ophthalmology* 2013;120:349-54.
30. Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, et al. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2011;96:14-20.
31. Cho H, Shah CP, Weber M, et al. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1032-5.