

Klinik Araştırma**Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Sonucu Oluşan Koroidal Neovasküler Membranda Fotodinamik Tedavi ile Kombine Edilmiş Ranibizumab Tedavisinin Tek Başına Ranibizumab Tedavisi ile Karşılaştırılması****Combined Photodynamic Therapy-Intravitreal Ranibizumab Versus Only Intravitreal Ranibizumab in Treatment of Choroidal Neovascular Membrane Associated with Age-related Macular Degeneration****Gökçen Baş Eratlı¹, Yelda Özkurt¹, Tomris Şengör², Suat Alçı³, Tayfun Şahin²**

1. Özel Ethica İncirli Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği
 2. Kadıköy Florance Nightingale, Göz Hastalıkları Kliniği
 3. Sultanbeyli Ersoy Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) sonucu oluşan koroidal neovasküler membranda (KNVM), kombine fotodinamik tedavi (FDT) ve intravitreal ranibizumab (İVR) tedavisinin tek başına İVR tedavisi ile karşılaştırılması.

Yöntem: Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Mayıs 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında yaş tip YBMD tanısı alan, 40 hastanın 40 gözü çalışmaya alındı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Grup 1'e (13 kadın, 7 erkek) sadece İVR enjeksiyonu yapıldı. Grup 2'ye (10 kadın, 10 erkek) ise kombine İVR enjeksiyonu ve FDT uygulandı. Yaş ortalaması grup 1'de 73,10 yıl; grup 2'de 75,85 yıldı. Tüm hastaların tedavi öncesinde ve sonrası takiplerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (DEİGK), göz içi basınçları (GİB), biyomikroskopik ve fundus muayeneleri yapıldı. Tüm olguların tedavi öncesinde, 3. ve 6. aylarda fundus florescein anjiyografi (FFA) incelemesi; ayrıca tedavi öncesi, 1., 2., 3., ve 6. aylarda optik koherens tomografi (OKT) ile santral foveal kalınlık ölçümü yapıldı. Tüm hastalara İVR enjeksiyonu ilk tanıdan 1, 2 ve 3 ay sonra uygulandı. Grup 2'deki tüm hastalara ilk İVR enjeksiyonundan 7-10 gün sonra bir kez FDT uygulandı.

Bulgular: Tedavi öncesi, 1., 2., 3. ve 6. aydaki DEİGK LogMAR eşeline göre sırasıyla grup 1'de 1,00, 0,84, 0,85, 0,77, 0,78; grup 2'de 0,68, 0,69, 0,57, 0,72, 0,67'ydı. Tedavi öncesi, 1., 2., 3. ve 6. aydaki OKT makula kalınlıkları sırayla grup 1'de 259,17µm, 247,07µm, 246,76µm, 253,86µm, 255,02µm; grup 2'de 281,51µm, 272,71µm, 260,47µm, 251,52µm, 262,38µm idi. DEİGK 6. ay sonunda grup 1'de 16 (%94), grup 2'deyse 13 (%76) hastada stabil kaldı yada arttı, grup 1'de 1 (%5,8), grup 2'de ise 4 (%23) hastada azaldı.

İletişim Bilgileri**Sorumlu Yazar:** Gökçen Baş Eratlı**Yazışma Adresi:** Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Arş. Hastanesi, Bostancı - İstanbul**Tel:** 0 505 853 24 21**E-posta:** gokcenbas@gmail.com**Makale Gönderi:** 25.03.2014 / **Kabul:** 12.05.2014

Altıncı ay sonunda FFA'da KNVM'den sızıntı grup 1'de 11 (%65), grup 2'deyse 14 (%82) hastada stabil kaldı veya azaldı. Altıncı ayda tedavi öncesine göre OKT'de santral makula kalınlığı grup 1'de 4µm, grup 2'de ise 19µm azaldı.

Sonuç: Kombine FDT ve İVR tedavisinin, İVR monoterapisine göre görme kazanımı ve anatomik iyileşme açısından anlamlı bir üstünlüğü bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Fotodinamik tedavi, intravitreal ranibizumab, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, koroidal neovasküler membran.

SUMMARY

Aim: Comparing combination of photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab (IVR) therapy with IVR monotherapy on the choroidal neovascular membranes (CNVM) secondary to age-related macular degeneration.

Methods: 40 eyes of 40 patients which had exudative YBMD were evaluated at Fatih Sultan Mehmet Training and Researching Hospital between 2009 May and 2010 November. Patients were divided into two groups randomly. Only IVR injection was applied to group 1 (7 male, 13 female) and combination of IVR injection and PDT was applied to group 2 (10 male, 10 female). The average age was 73.10 years for group 1 and 75.85 years for group 2.

Best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), biomicroscopic and fundus examinations of the patients were performed before and after the treatment. For all patients; fundus fluorescein angiography examinations were performed on 3. and 6. months; also central foveal thickness measurements were done with optical coherence tomography (OCT) before treatment and 1., 2., 3. and 6. month during the treatment. IVR injections for all patients were done after 1, 2 and 3 months after diagnosis. PDT was performed to the second group seven – ten days after the first IVR injection.

Results: For the periods; before treatment, 1., 2., 3. and 6. month, BCVA values according to LogMAR were 1,00, 0,84, 0,85, 0,77, 0,78 for group 1 and 0,68, 0,69, 0,57, 0,72, 0,67 for group 2 respectively. For the periods; before treatment, 1., 2., 3. and 6. month, OCT macula thickness were 259,17 μ m, 247,07 μ m, 246,76 μ m, 253,86 μ m, 255,02 μ m for group 1 and 281,51 μ m, 272,71 μ m, 260,47 μ m, 251,52 μ m, 262,38 μ m for group 2 respectively. After six months, BCVA was increased or remained the same at 16 (94%) patients of group 1 and 13 (76%) patients of group 2, decreased at 1 (5,8%) patients of group 1 and 4 (23%) patients of group 2. At the end of sixth month, leakage at the FFA coming from CNVM was decreased or remained the same at 11 (65%) patients of group 1 and 14 (82%) patients of group 2. Central macula thickness was decreased 4 μ m for group 1 and 19 μ m for group 2 at the end of six months when compared to the values before treatment.

Conclusion: Combined PDT and IVR treatment do not have a significant benefit on monotherapy of IVR in means of better visual acuity and anatomic healing.

Key words: photodynamic therapy, intravitreal ranibizumab, age-related macular degeneration, choroidal neovascular membrane.

GİRİŞ

Koroidal neovasküler membran (KNVM), koriokapillaris tabakasından köken alan çeşitli sebeplerle Bruch membranındaki kırıklardan geçerek retina pigment epitel (RPE) altına ya da retina altındaki boşluklara uzanan fibrovasküler dokudur. KNVM, retina içi ve retina altında sıvı birikimi, kanama, lipid eksudasyonu ile birlikte seyretmekte ve fibrozisle sonuçlanarak geri dönüşümsüz görme kaybı oluşturabilmektedir. KNVM'nin en yaygın nedenlerinden biri yaşa bağlı makula dejenerasyonudur (YBMD) (1). YBMD, gelişmiş ülkelerde geri dönüşsüz görme kaybının en yaygın nedenlerinden biridir (2). YBMD, neovaskülarizasyon ile giden yaş tip ve atrofi ile giden kuru tip olmak üzere ikiye ayrılır. YBMD'lerin %80'i yaş tip, %20'si ise kuru tip şeklinde görülür. YBMD'ye bağlı gelişen körlüklerin %85'i yaş tipten kaynaklanmaktadır (1). Bu nedenle günümüzde özellikle yaş tip YBMD tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Son yıllarda tedavide ön plana çıkmış olan anti-VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) ilaçlar, bu konudaki en önemli adımlardan biri olmuştur (2). Ancak bu ilaçların yüksek maliyeti ve sıkça tekrar uygulanma gereksinimleri en önemli dezavantajlarıdır. Günümüzde bu tedavinin ne zaman durdurulması, ne zamana kadar devam

edilmesi gerektiği konusunda ciddi belirsizlikler mevcuttur. İntravitreal anti-VEGF uygulamasının FDT ile kombine edilmesi intravitreal enjeksiyon sayısını, maliyetini ve enjeksiyondan kaynaklanabilecek komplikasyonları azaltmayı hedeflemektedir.

1. GEREÇ VE YÖNTEM

Daha önce tedavi almamış YBMD'li 40 hastanın 40 gözü çalışmaya alındı. Hastalar yaş, cinsiyet, sistemik hastalıkları ve lezyon tipleri göz önünde bulundurularak 2 gruba ayrıldı. Grup 1'de 20 hastaya sadece İVR tedavisi uygulanırken, grup 2'de bulunan 20 hastaya İVR ile FDT kombinasyonu uygulandı. Hastaların sistemik ve oküler anamnezleri, sigara kullanımını öyküleri, tedavi öncesi klinik bulguları, snellen eşeli ile DEİGK ve LogMAR değerleri kayıt edildi, FFA, OKT özellikleri değerlendirildi. YBMD'e bağlı subfoveal yerleşimli KNVM'si bulunan hastalar çalışmaya alındı. FFA bulgularına göre lezyonlar baskın klasik, gizli ve minimal klasik tiplerden oluşmaktaydı. YBMD dışındaki subfoveal KNVM'ler çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya en geniş lezyon çapı (EGLÇ) 4 DA'dan küçük KNVM'ler dahil edildi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve lezyon tip dağılımına dikkat edildi.

Hastaların ilk İVR enjeksiyonları yapıldıktan sonra 1 ay aralıklarla 2. ve 3. enjeksiyonları uygulandı. Enjeksiyonda en az 3 saat öncesi antibiyotikli göz damlası 5 kez damlatıldı. Ameliyathane ortamında göz kapakları, kirpikler ve konjonktiva povidon iyodür ile yıkandı. Kapak spekulumu ile göz kapakları açıldıktan sonra topikal anestezi altında 0,5 mg ranibizumab (Lucentis, Novartis, Genentech, San Francisco, CA) alt temporal kadrana limbustan 3,5-4 mm mesafeye intravitreal olarak enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası antibiyotikli damla damlatılarak göz kapatıldı ve hastaların 15 gün antibiyotikli göz damlası kullanılması sağlandı. Her enjeksiyon öncesi (1. ay, 2. ay, 3. ay) oküler muayeneleri yapıp, OKT'leri değerlendirildi. Üçüncü ay kontrollerinde hastaların kontrol FFA'ları değerlendirildi, OKT sonuçları ve DEİGK'lerine bakıldı ve hastalar yönlendirildi. Hasta gruplarından grup 2'e ilk intravitreal enjeksiyonu takiben 7-10 gün sonra FDT tedavisi uygulandı. Verteporfin flakonu içine 7 ml distile su eklendi (verteporfin dozu 2 mg/ml) ve verteporfin tozu çözülene kadar yavaşça çalkalandı. FDT uygulaması için, hastaların boyuna ve ağırlığına göre hazırlanmış vücut yüzey alanı kartları ile hasta için gerekli

ilaç dozu hesaplanarak (6 mg/m^2) bu miktarda verteporfin içeren çözelti toplam 30 cc olacak şekilde %5'lik dekstroz içine katıldı. İlaç infüzyon hızı dakikada 3 ml olacak şekilde toplam 10 dakikada intravenöz olarak verildi. Lazer uygulanma aşamasında uygulanacak lazerin hedef büyüklüğünün lezyonun en büyük lineer boyutunun kenarlarından 500'er μm kalacak şekilde toplam 1000 μm daha büyük olması sağlandı. Hedef ışının sınırlarının, optik diskin temporal sınırından 200 μm uzakta sonlanmasına özen gösterildi. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diot lazer ışını, 600 mW/cm^2 enerji ve 50 J/cm^2 27 doz ile 83 saniye süresince uygulandı. Hastalara 48 saat doğrudan güneş ışığına ya da parlak oda ışığına maruz kalmamaları ve koruyucu gözlüklerini kullanmaları önerildi. İstatistiksel analizler için ki-kare test, Mann-Whitney U; grup içi ortalamaların karşılaştırılmasında ise Friedman test ve Wilcoxon rank testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

2. BULGULAR

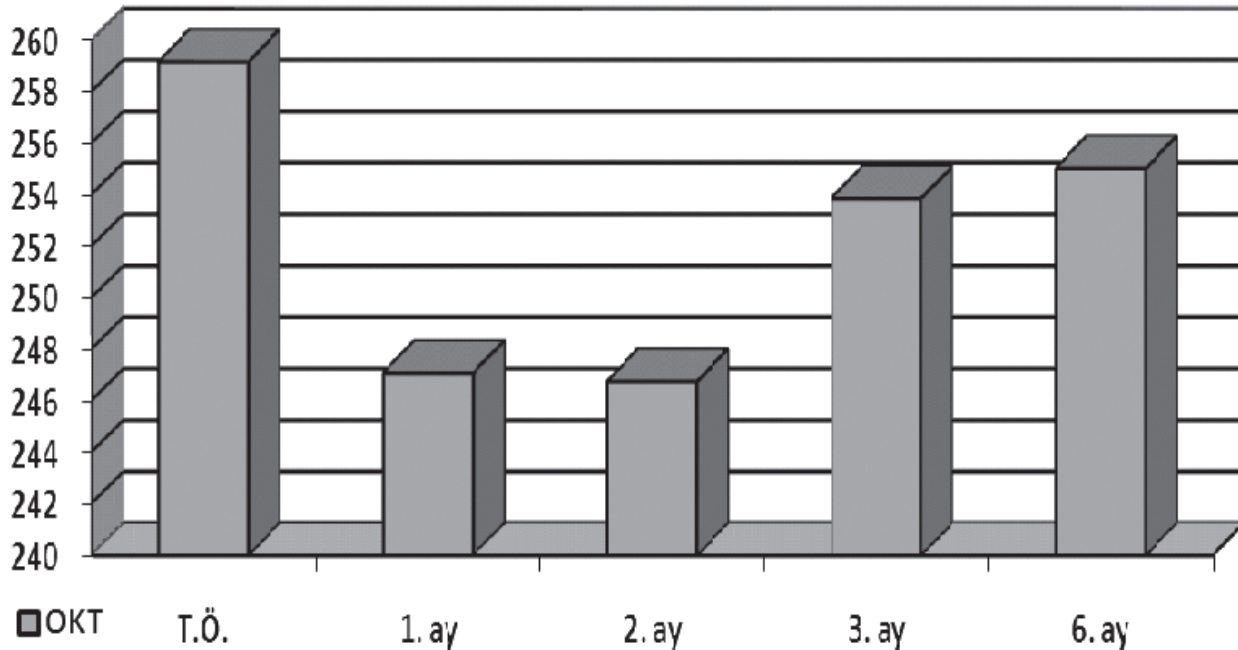
Her iki grup ele alındığında yaşları 51 ile 89 arasında değişen (ortalama: $74,48 \pm 9,51$ yaş) 17'si (%42,5) erkek, 23'ü (%57,5) kadın olmak üzere toplam 40 hasta çalışmaya alındı. KNVM olguların hepsinde subfoveal yerleşimli idi. Hastalar İVR ile tedavi edilen (grup 1) ve İVR + FDT ile tedavi edilen (grup 2) hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her 2 grupta başlangıçta

20 hasta varken, 6. ayda gruptaki hasta sayısı 17'e düştü. Tüm grupta KNVM'ler 22'si (%55) baskın klasik tip, 5'i (%12,5) minimal klasik tip, 13'ü (%32,5) gizli tipten oluşmaktaydı. Başlangıç OKT değerleri her iki grupta ($259,1 \pm 43,9 \mu\text{m}$ ve $281,5 \pm 28,3 \mu\text{m}$) benzerdi ($p > 0,05$). Grup 1'de 6. ay sonunda OKT'de 4.1 μm incelmeye olurken; diğer grupta da ise 19.2 μm incelmeye görüldü. Her iki değer de istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p = 0,04$, $p = 0,0001$). Başlangıç logMAR değerleri her iki grupta ($1,01 \pm 0,69$ ve $0,69 \pm 0,40$) benzerdi ($p = 0,12$). 1. grupta 6. ay sonunda görme keskinliğinde anlamlı artış görüldü ($0,21$, $p = 0,006$); diğer grupta ise anlamlı bir farklılık saptanmadı ($0,02$, $p = 0,42$). Tedavi öncesi DEİGK snellen değerlerine bakıldığında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($0,19 \pm 0,19$, $0,3 \pm 0,24$, $p > 0,05$). Grup 1'de 6. ay sonunda anlamlı bir artış saptandı ($0,29$, $p = 0,003$); diğer grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($0,34$, $p = 0,42$).

3. TARTIŞMA

YBMD, gelişmiş ülkelerde kalıcı santral görme kaybının en önemli nedenlerindedir. Genellikle 55 yaşından sonra başlayıp prevalansı, insidansı ve progresyonu yaşla artmaktadır. Okuma, yazma ve günlük aktiviteleri zorlaştırması, bireyleri başkalarına bağımlı hale getirmekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Tedavide çeşitli yöntemler denenmiştir. Son yıllarda en çok üstünde durulan tedavi yöntemleri; FDT, anti-VEGF te-

OKT: Optik Koherens Tomografi, TÖ: Tedavi Öncesi



Şekil 11: Grup 1 OKT (μm) Değerleri

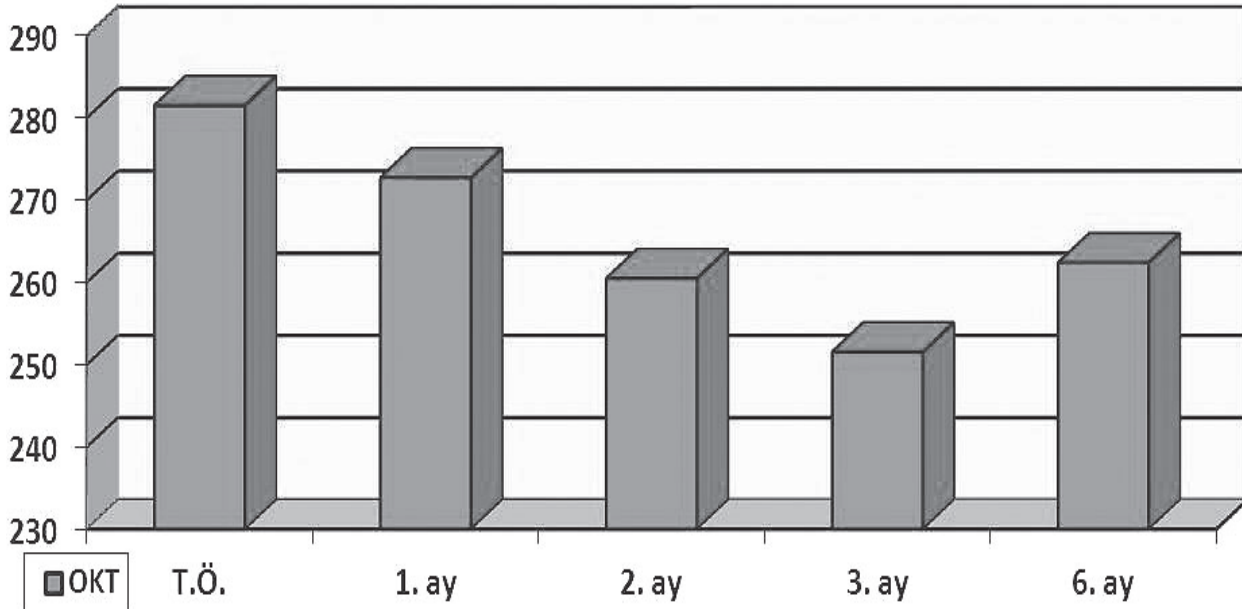
daviler ve kombine tedavilerdir. YBMD'ye bağlı KNVM'de verteporfin kullanarak FDT uygulaması Nisan 2000 tarihinde FDA onayı alarak uygulamaya girmiştir. TAP (Treatment Of Age Related Maculer Degeneration With Photodynamic Therapy) çalışmasında FDT yapılan hastaların %59'unda 3 sıradan az görme kaybı olurken kontrol grubunda ise sadece %39 hastada 3 sıradan az görme kaybı olmuştur, diğerlerinde görmeler progresif olarak azalmıştır (3). VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy) çalışmasında EGLÇ < 5400 µm olan ve görmesi 20/100 den fazla olan gizli KNVM'li hastalar alınmıştır. Tedavi ve takip protokolu TAP çalışması ile aynı olan çalışmanın sonucunda gizli KNVM'de %51 oranında görme keskinliğinde stabiliteye ulaşılmıştır. FDT ile yapılan monoterapi çalışmalarında hastalarda görme kaybı devam ederken görme kazancının çok az olduğu gösterilmiştir (3, 4). Bu durum FDT'nin tek başına istenilen sonucu veremediğini ortaya koymuş ve kombine veya alternatif tedavi yöntemleri oluşturmayı ihtiyaç haline getirmiştir. KNVM'si olan gözlerde yapılan histopatolojik incelemelerde inflamatuvar hücreler ve neovaskularizasyon tespit edilmiştir.

Cerrahi olarak çıkartılan subfoveal membran kesitlerinde inflamatuvar hücre sayısı ile orantılı miktarda anjiogenezin ana mediatörü olan VEGF bulunmaktadır (5). Anti-VEGF grubundaki VEGF-A'nın tüm izoformlarını bloke eden ilaç insanlaştırılmış monoklonal antikör olan ranibizumab'tır. Haziran 2006'da FDA tarafından intravitreal kullanım için onay almıştır. MARINA çalışması, YBMD'ye

bağlı minimal klasik veya gizli KNVM'lerde İVR tedavisinin iki farklı dozunun ve sham tedavinin 24 ay boyunca 4 haftada bir uygulanarak yapıldığı bir çalışmadır. Oniki ayın sonunda İVR tedavisi alan grubun %95'inde görme kazancı veya stabilizasyonu olurken, sham grubunda bu oran %62 idi. İVR tedavisi alan grubun %40'ında 15 haftadan fazla kazanç vardı (6). Ayrıca aynı çalışmada aylık ranibizumab enjeksiyonunun diğer gözde KNV riskini azaltacağı yönündeki hipotezin doğru olmadığını göstermiştir (7).

Ranibizumab'ın YBMD'ye bağlı KNV'si bulunan hastalardaki etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı PIER çalışmasında ise 3 ay süre ile ayda 1 kez, sonra 3 ayda 1 kez 2 yıl uygulanan 0,3 ve 0,5 mg ranibizumab görme artışı bakımından plaseboya üstün bulunurken MARINA çalışmasındaki sonuçlara kıyasla daha düşük bulunmuş (8,9). İkinci yıl sonuçlarında aylık 0,5 mg intravitreal enjeksiyonun üç aylık enjeksiyonlardan daha etkin olduğu gösterilmiştir (10). Anti-VEGF'lerin kısa yarı ömürleri ve tedavide sık tekrar gerektirmesi; hem ekonomik açıdan hem de intravitreal enjeksiyonların komplikasyonları açısından dezavantaj oluşturmaktadır. Bu nedenle aylık anti-VEGF sayısını azaltmak için anti-VEGF'in antianjiogenezik ve antipermeabilite özellikleri FDT ile kombine edilerek kullanılmaya başlanmıştır. FDT ile kombine anti-VEGF aptamer tedavi uygulanmış bir çalışmada 3 ayda gözlerin %60'ında 3 sıra artış olduğu bildirilmiş (11). Yapılan bir diğer çalışmada ise FDT ile kombine edilen İVR tedavisinin gizli ve klasik KNVM'lerdeki etki-

OKT: Optik Koherens Tomografi, **TÖ:** Tedavi Öncesi



Şekil 13: Grup 2 OKT (µm) Değerleri

sine bakılmış. Hastalara FDT'yi takiben 12-24 saat içinde İVR uygulanmış. İkinci ve 3. doz enjeksiyonlar ilk dozu takiben 1'er ay aralıklarla yapılmış. Üçüncü ve 6. aylarda hastaların DEİGK, OKT ve FFA'larına bakılmış. Her iki tip lezyonda da 3. ve 6. ay sonunda ortalama görmede artış OKT kalınlıklarında azalma ve FFA da KNVM'den sızıntıda gerileme görülmüş.

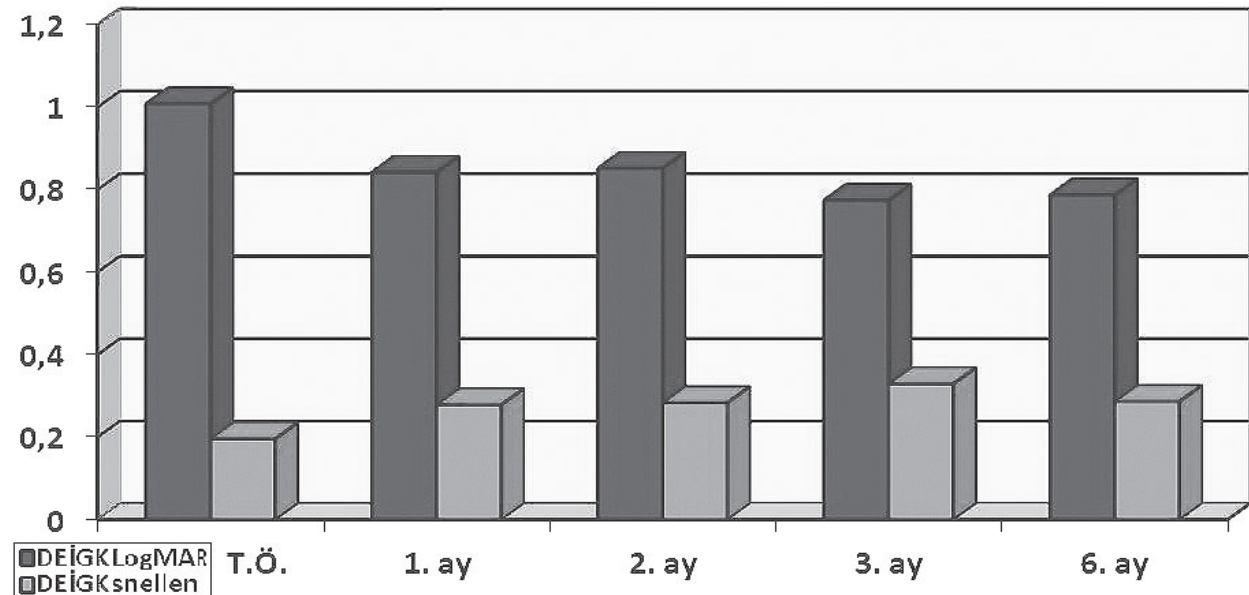
Altıncı ay sonunda %96 gözde görmede stabilizasyon saptanmış. Sonuç olarak klasik ve gizli KNVM'lerde kısa dönem FDT ile kombine İVR tedavisi güvenilir ve etkin bir yöntem olarak bulunmuş (12). Bizim çalışmamızda aynı tedavi grup 2'deki hastalara uygulandı. Tek fark FDT'nin ilk İVR enjeksiyondan 7-10 gün sonra yapılmasıydı. Altıncı ayın sonunda %76 hastada DEİGK stabil kaldı, herhangi bir komplikasyon yaşanmadı. Diğer bir çalışma olan ANCHOR çalışması YBMD'e sekonder gelişen baskın klasik KNVM'de İVR enjeksiyonu+sham FDT ile sham enjeksiyon+FDT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Oniki ayın sonunda görmede 15 harften az kayıp İVR enjeksiyonu yapılan grupta %95 iken FDT grubunda %64 idi. 24. ayın sonunda 15 harften az kayıp İVR enjeksiyonu yapılan grupta %90 iken, FDT grubunda %65,7 idi.

Yine 24 ay sonunda İVR enjeksiyonu yapılan grupta %41 hastada 3 sıra ve üzerinde görmede artış vardı. MARINA ve ANCHOR çalışmaları aylık ranibizumab tedavi sonuçlarını değerlendirdi ve bu çalışmalar ranibizumab'ın tüm lezyon tip ve büyüklüklerinde faydalı olduğunu gösterdi (6,13,14).

FOCUS çalışması FDT+ranibizumab kombinasyonunun baskın klasik KNVM'lerde uygulandığı bir çalışmadır. Hastalar FDT sonrası İVR enjeksiyonu ve FDT sonrası sham enjeksiyon şeklinde gruplandırılmıştır. Onikinci ayın sonunda 3 sıradan az görme kaybı yaşayanların oranı kombinasyon tedavisi alan grupta %90, FDT grubunda %68 olarak tespit edilmiştir. Kombinasyon tedavisi alan gruptaki hastalar tekrarlayan FDT'lere daha az ihtiyaç göstermiştir. Bu çalışmada kombinasyon tedavisinin enjeksiyon sayısını azaltıp azaltmadığı bakılmamıştır (15).

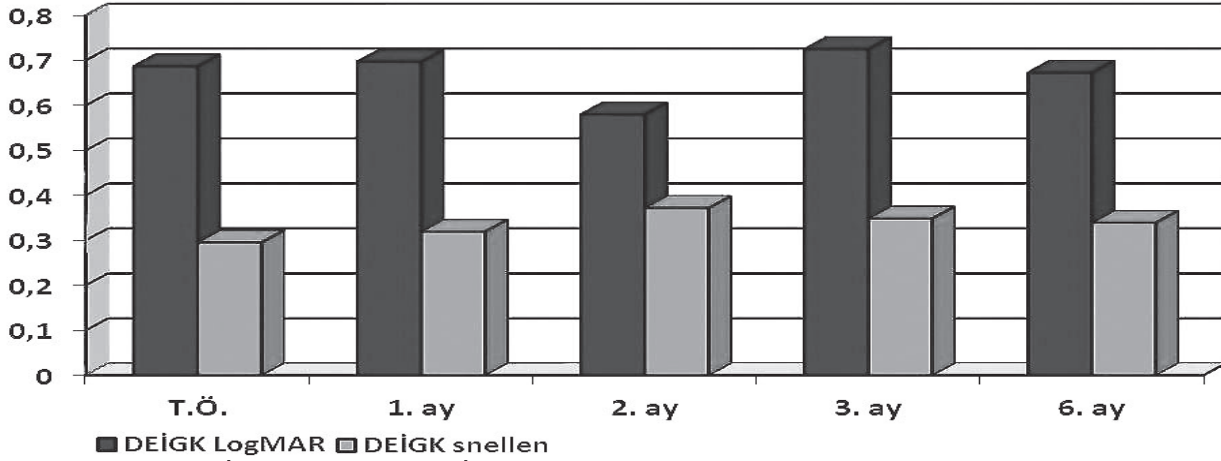
Bizim çalışmamızda ekonomik nedenlerden dolayı tedavi süreleri sınırlı kaldı, 3. ayda FFA'da %50 den fazla KNVM'den sızıntısı olan hastalar tedaviye devam edemediğinden maliyeti daha düşük tedavilere yönlendirildi. Çalışmamızda; DEİGK 6. ay sonunda grup 1'de 16 (%94), grup 2'de ise 13 (%76) hastada stabil kaldı ya da arttı, grup 1'de 1 (%5,8), grup 2'de ise 4 (%23) hastada azaldı. Altıncı ay sonunda FFA'da KNVM'den sızıntı grup 1'de 11 (%65), grup 2'de ise 14 (%82) hastada stabil kaldı veya azaldı. Altıncı ayda tedavi öncesine göre OKT'de santral makula kalınlığı grup 1'de 4 µm, grup 2'de ise 19 µm azaldı. Sonuç olarak bu çalışmamızda yaş tip YBMD'li hastalarda İVR enjeksiyonunun ve İVR+ FDT'nin DEİGK ve santral makula kalınlığı üzerine stabilizasyon açısından etkili olduğu, ancak birbirlerine üstünlüğünün olmadığını tespit ettik. Yine de kesin sonuç alabilmek için daha fazla hasta grupları içeren ve hastaların daha uzun süreli takip edildiği kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, **TÖ:** Tedavi öncesi



Şekil 12: Grup 1 DEİGK LogMAR ve DEİGK snellen Değerleri

DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği. **TÖ:** Tedavi öncesi



Şekil 14: Grup 2 DEİGK LogMAR ve DEİGK snellen Değerleri

KAYNAKLAR

1. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Neovascular (exudative) age-related macular degeneration. In *Retina, Vol 3 Medical Retina*. Ryan SJ.Eds. Philadelphia. Mosby comp. 2006;1075-1089
2. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A ve ark. European Society for Retina Specialists' Guidelines Committee (EURETINA). Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:486-494
3. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y ve ark.; Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):407-18.
4. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY ve ark.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14): 1432-44.
5. Kvant A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Aug;37(9): 1929-34.
6. Heier JS, Shapiro H, Singh AA Sr; MARINA Study Group. Randomized, controlled phase III study of ranibizumab for minimally classic or occult neovascular age-related macular degeneration: two-year efficacy results of the MARINA study. Program and abstract of the Association for Research in Vision and Ophthalmology; April 30- May 4, 2006; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 2959
7. Barbazetto IA, Saroj N, Shapiro H ve ark. Incidence of new choroidal neovascularization in fellow eyes of patients treated in the MARINA and ANCHOR trials. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jun; 149(6): 939-946
8. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1 *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2): 239-248.
9. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL ve ark. A variable-dosing regimen with IVR for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):43-58. e1. Epub 2009 Apr 18.
10. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, Double-Masked, Sham- Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jul 1.
11. Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology*. 2003 May;110(5):979-86.
12. Maier MM, Feucht N, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Kook P, Fegert C, Lohmann C. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of ranibizumab for occult and classic CNV in AMD. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009 Jun;226(6): 496-502. Epub 2009 Jun 8
13. Miller J, Chung CY, Kim RY, MARINA Study group. Randomized, controlled phase III study of ranibizumab for minimally classic or occult neovascular age-related macular degeneration. Program and abstract of the American Society of Retina specialists 23rd Annual Meeting; July 16-20, 2005 Montreal, Canada
14. Keiser P. Anchor data. Program of Makula 2006; January 13-14,2006; New York, NY
15. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A; FOCUS Study Group Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol*. 2008 May;145(5):862-74. Epub 2008 Mar 5.