

Ranibizumab Tedavisine Dirençli Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı Olgularında İntravitreal Afibercept Uygulamasının Kısa Dönem Sonuçları

Short-Term Outcomes of Afibercept in Eyes with Wet Age-Related Macular Degeneration Resistant to Ranibizumab

Figen BATIOĞLU¹, Sibel DEMİREL², Serdar BİLİCİ³, Emin ÖZMERT¹

ÖZ

Amaç: Ranibizumab tedavisine dirençli yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD) olgularında intravitreal afibercept uygulamasının kısa dönem sonuçlarının incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina Servisi'nde yaş tip YBMD tanısı ile takipli, intravitreal ranibizumab tedavisine rağmen optik koherens tomografide (OKT) intraretinal/ subretinal sıvı ve pigment epitel dekolmanının (PED) varlığı nedeniyle intravitreal afibercept enjeksiyonu uygulanan ve en az bir aylık takibi olan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenerek demografik verileri, afibercept enjeksiyonu öncesi uygulanmış olan tedaviler, afibercept enjeksiyonu öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), OKT ile saptanan santral maküla kalınlığı (SMK), intraretinal/subretinal sıvı ve PED varlığı kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 3'ü kadın 2'si erkek toplam 5 olgunun 7 gözü dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 70.8 (62-77)'di. Afibercept enjeksiyonu öncesi olgulara uygulanmış olan ortalama göz içi enjeksiyon sayısı 12.14 (6-28)'tü. Afibercept enjeksiyonu sonrası ortalama takip süresi 2.2 (1-4) ay olup bu sürede olgulara ortalama 1.85 (1-3) afibercept enjeksiyonu uygulandı. Olguların afibercept enjeksiyonu öncesi ve sonrası EİDGK ortalaması sırasıyla 1.18 ve 1.1 LogMAR olarak bulundu. Olguların afibercept enjeksiyonu öncesi ve sonrası SMK ortalamaları sırasıyla 773.8 (404-1488) ve 225.7 (160-273) mikrondu.

Sonuç: Olguların tümünde afibercept enjeksiyonu sonrası kısa dönemde anatomik başarı sağlanmasına rağmen, görme keskinliği artışı buna eşlik etmemiştir. Bu durumu tedavi öncesinde olgulardaki uzun dönem kronik sıvı varlığı ve skar dokusunun gelişmesi açıklamaktadır. Ranibizumab tedavisine dirençli YBMD olgularında, erken dönemde intravitreal afibercept tedavisine geçilmesi etkili bir alternatif tedavi seçeneği olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Afibercept, ranibizumab, yaşa bağlı maküla dejeneresansı.

ABSTRACT

Purpose: To report short-term results of afibercept treatment in cases with wet age-related macular degeneration (AMD) resistant to ranibizumab.

Materials and Methods: The patients with wet AMD who had the persistent subretinal/intraretinal fluid or pigment epithelial detachment (PED) despite previous ranibizumab treatments were included the study. The medical records of the patients were retrospectively analyzed and the demographical datas, previous treatments, best corrected visual acuities (BCVA), the central macular thickness (CMT) and presence of intraretinal/subretinal fluid and PED based on OCT before and after afibercept injections were recorded.

Results: 7 eyes of 5 patients (3 women, 2 men) with a mean age of 70.8 were included in this study. The mean number of ranibizumab injections before switching afibercept was 12.14 (6-28). The mean follow-up after the afibercept injections was 2.2 (1-4) months and meanwhile the mean number of afibercept injections was 1.85 (1-3). The mean BCVA were 1.18 and 1.1 LogMAR before and after the afibercept injections, respectively. The mean CMT were 773.8 (404-1488) and 225.7 (160-273) microns before and after the afibercept injections, respectively.

Conclusion: Although it was not accompanied by an increase in visual acuity, in all cases after the injection of afibercept, anatomic success was provided in the short term. These results can be explained with the presence of persistent fluid and formation of scar tissue before afibercept treatment. Intravitreal afibercept treatment seems to be an effective treatment of choice for eyes with wet age-related macular degeneration resistant to ranibizumab.

Key Words: Afibercept, age-related macular degeneration, ranibizumab.

- 1- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
BATIOĞLU F., fbatioglu@gmail.com
ÖZMERT E., eozmert56@yahoo.com
- 2- M.D., Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
DEMİREL S., drsibeldemirel@yahoo.com.tr
- 3- M.D. Asistant, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
BİLİCİ S., serdarbilici@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 13.02.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 10.06.2014
Ret-Vit 2014;22:179-183

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Sibel DEMİREL
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 595 62 60
E-mail: drsibeldemirel@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD) tedavisinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörlerinin etkin ve güvenilir olduğu çok merkezli çalışmalarla gösterilmiştir.¹⁻⁸ Ranibizumabın aylık ya da "ihtiyaç duyulduğunda" ("pro re nata") kullanımı ile hastaların %90'ında görme keskinliği korunurken yaklaşık %30' unda görme keskinliğinde artış sağlandığı bildirilmiştir.⁶⁻⁸ Çok merkezli çalışmalarda bildirilen olumlu sonuçlara rağmen, YBMD uzun süreli takip ve tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. ANCHOR, MARINA ve HORIZON çalışmalarına dahil edilmiş ranibizumab tedavisi almakta olan 65 yaş tip YBMD olgusunun 7 yıllık takibini bildiren SEVEN-UP çalışmasına göre 7. yıl sonunda olguların %50'sinde aktif olarak tedaviye ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir.⁹ Bunun nedeni hastalığın doğal seyrine bağlı re-aktivasyonlar olabileceği gibi, uzun süreli intravitreal ilaç kullanımına bağlı taşiflaksi ya da tedaviye tolerans gelişmesi de olabilir.^{10,11} Bu durumda farklı tedavi ajanlarının kullanımı gündeme gelmektedir.

Aflibercept, VEGF reseptör-1'in immünglobulin (Ig) bağlayan ikinci parçası ile, VEGF reseptör-2'nin Ig bağlayan üçüncü parçasının insan IgG-1'in Fc parçasına entegrasyonu ile elde edilen rekombinan çözümlü bir reseptördür. Bu molekül Ranibizumab ve bevacizumabın bağlandığı VEGF-A'ya daha yüksek afinite ile bağlanmakta ve ek olarak VEGF-B ile plasantal büyüme faktörüne de inhibe etmektedir.¹²⁻¹⁶

VIEW 1 ve 2 çalışmalarının sonucunda aflibercept yaş tip YBMD tedavisinde FDA onayı almıştır.¹⁷ Bu çok merkezli, randomize, çift kör çalışmalar ile 3 aylık yükleme dozu sonrası 8 haftada bir uygulanan 2mg aflibercept enjeksiyonları ile elde edilen görsel ve anatomik sonuçların aylık ranibizumab enjeksiyonları ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir.

Takiben ilk tedavi seçeneği olarak ya da ranibizumab enjeksiyonuna dirençli olgularda kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, intravitreal ranibizumaba dirençli yaş tip YBMD olgularında intravitreal aflibercept uygulamasının kısa dönem anatomik ve görsel sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Servisi'nde yaş tip YBMD nedeniyle uzun süreli ranibizumab uygulanan ancak OCT'de intraretinal/subretinal sıvı ve pigment epitel dekolmanının (PED) devam etmesi nedeniyle intravitreal aflibercept enjeksiyonuna geçilen olgular çalışma kapsamına alındı.

En az bir aylık takibi olan bu hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, aflibercept enjeksiyonu öncesi uygulanmış olan tedaviler, aflibercept enjeksiyonu öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ile optik koherens tomografi (OKT) ile saptanan santral maküla kalınlığı (SMK), intraretinal/subretinal sıvı ve PED varlığı kaydedildi (Tablo 1). Ayrıca enjeksiyon sonrası gelişebilecek endoftalmi, medikal tedavi gerektiren göz içi basıncı yükselmesi, retina dekolmanı, üveit ve tromboembolik olay gibi yan etkiler incelendi.

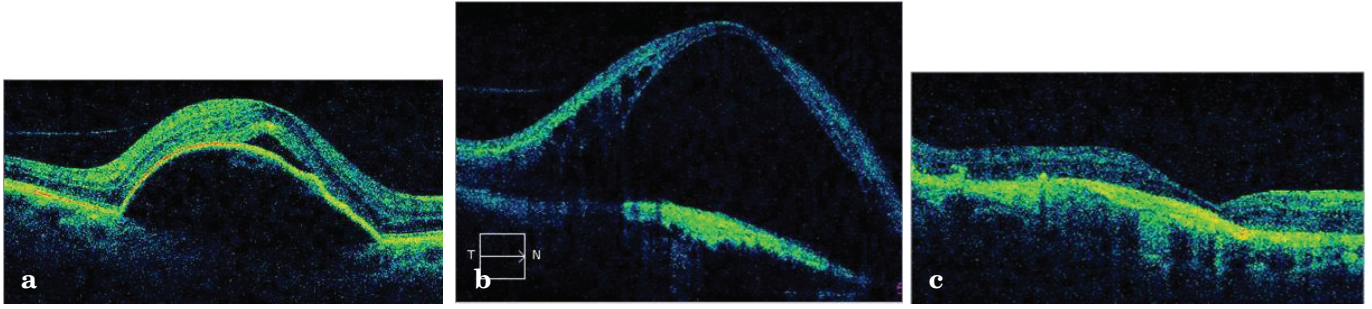
BULGULAR

Intravitreal ranibizumab enjeksiyonlarına dirençli yaş tip YBMD nedeniyle intravitreal 2 mg/0.05 ml aflibercept enjeksiyonu uygulanan 5 olgunun 7 gözü çalışmaya dahil edildi. Olguların 3'ü kadın 2'si erkek olup yaş ortalaması 70.8 (62-77)'di. Aflibercept enjeksiyonu öncesi olgulara uygulanmış olan ortalama göz içi enjeksiyon sayısı 12.14 (3-28)'tü.

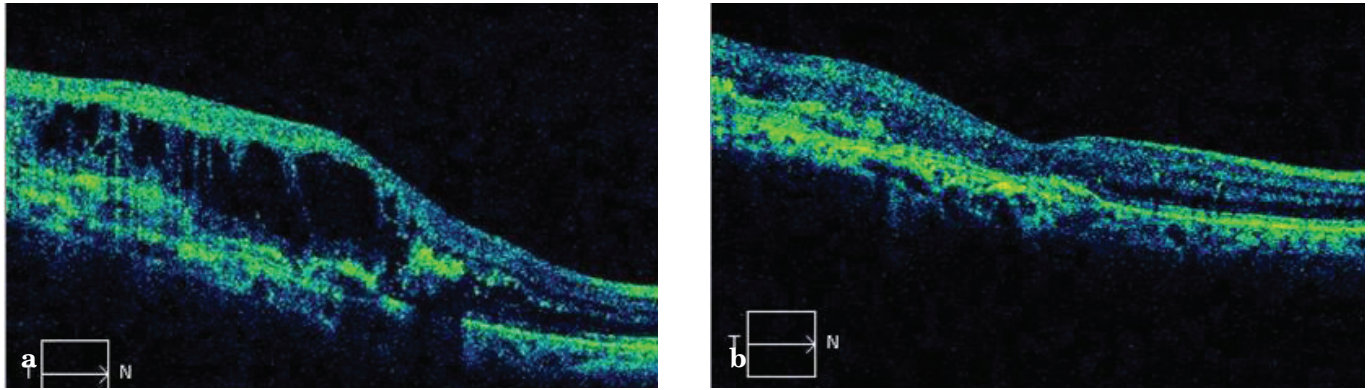
Tablo 1: Olguların demografik verileri, uygulanan tedaviler, görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı değişimi.

Aflibercept (Afl) öncesi tedavi										Görme Keskinliği LogMAR (ETDRS harf)		SMK (mikron)			
Göz	Yaş	Cinsiyet	Taraf	FDT	Ptb	Bzb	Rzb	Toplam Enj.	Afl	Takip	Afl öncesi	Afl sonrası	Afl öncesi	Afl sonrası	
1	72	K	OD	-	-	2	26	28	3	4	2.1 (2)	2.1 (2)	1488	160	
2	72	K	OS	-	-	-	3	3	3	4	0.7 (50)	0.7 (50)	496	268	
3	62	K	OD	-	-	-	11	11	1	1	0.4 (65)	0.5 (58)	491	267	
4	62	K	OS	-	-	-	7	7	1	1	1.8 (6)	2.1 (2)	1177	230	
5	72	K	OD	1	3	-	11	11	2	2	1.8 (9)	0.8 (47)	404	172	
6	71	E	OD	-	-	-	10	10	2	3	0.5 (60)	0.5 (62)	775	273	
7	77	E	OS	-	-	-	15	15	1	1	1 (37)	1 (37)	586	210	
Ort.									12.14	1.85	2.28	1.18 (32.7)	1.1 (36.8)	773.8	225.7

Afl; Aflibercept, SM; Santral Maküla kalınlığı, FDT; Fotodinamik tedavi, Ptb; Pegaptanib, Bzb; Bevacizumab.



Resim 1a, b: (Olgu 1) İntravitreal ranibizumab öncesi RAP lezyonu (GK: 0.16) (a). 24 ranibizumab enjeksiyonuna rağmen OKT'de yoğun subretinal sıvı izlenmektedir (GK:1mps) (b). OKT kesitinde, tek aflibercept enjeksiyonu sonrası subretinal sıvının tümüyle kaybolduğu izlenmektedir (GK:1 mps) (c).



Resim 2a, b: (Olgu 3) 11 ranibizumab enjeksiyonu sonrası OKT'de geniş septalı kistler izlenmektedir (GK: 0.05) (a). Tek aflibercept enjeksiyonu sonrası kistlerin tümüyle kaybolmuştur (GK:0.2). GK; Görme keskinliği, OKT; Optik koherens tomografi (b).

Ranibizumab tedavisinden önce olgulardan birine (Olgu 1) 2 kez intravitreal bevacizumab, diğer bir olguya (Olgu 5) 1 seans fotodinamik tedavi, 3 kez de intravitreal pegaptanib uygulanmıştı. Aflibercept tedavisine geçilen olguların tamamında önceki tedavilere rağmen devam eden intraretinal ve/veya subretinal sıvı ya da PED bulunmaktaydı. Aflibercept enjeksiyonu sonrası ortalama takip süresi 2.2 (1-4) ay olup bu süre zarfında olgulara ortalama 1.85 (1-3) aflibercept enjeksiyonu uygulandı.

Hastaların aflibercept enjeksiyonu öncesi ortalama EİDGK 1.18 LogMAR (32.7 ETDRS harfi) olup aflibercept enjeksiyonu sonrası 1.1 LogMAR (36.8 ETDRS harfi) olarak bulundu. OKT'de, aflibercept enjeksiyonu öncesi ortalama SMK 773.8 (404-1488) mikron olup aflibercept enjeksiyonları sonrası 225.7 (160-273) mikrondur. Aflibercept tedavisine geçmeden önce gözlerin 1'inde subretinal sıvı ve PED, 2'sinde subretinal sıvı, 4'ünde intraretinal sıvı, bulunmaktaydı. Aflibercept enjeksiyonları sonrasında subretinal sıvı ve PED'i bulunan gözde OKT bulgularında kısmi düzelmeye izlenirken diğer olgularda intraretinal/subretinal sıvı tümüyle kayboldu (Resim 1a-c, 2a,b).

Olguların hiçbirinde endoftalmi, medikal tedavi gerektiren göz içi basıncı yükselmesi, retina dekolmanı, üveit ve tromboembolik olay gibi göz içi enjeksiyon sonrası gelişebilecek yan etkiler izlenmedi.

TARTIŞMA

Yaş tip YBMD olgularının çoğunda uzun süre tekrarlayan intravitreal enjeksiyonlar gerekmektedir.⁹ Bu hastalığın devam eden aktivitesine bağlı olabileceği gibi, ilaçlara karşı tolerans ya da taşiflaksi gelişmesine bağlı olabilir. Taşiflaksi, ilaç kısa aralıklarla kullanıldığında akut gelişen cevapsızlıktır ve doz artırıldığında cevap alınmaz. Fakat ilaca kısa bir süre ara verildiğinde ilacın etkisi tekrar sağlanmaktadır. Aksine tolerans, bir ilacın uzun süreli kullanımı sonucunda zamanla etki şiddeti ve süresinin azalmasıdır. İlacın etkinliği, doz artırıldığında ya da daha kısa intervallerle verildiğinde düzelebilir. Fakat tedavinin geçici olarak kesilmesi düzelmeye sağlamaz. Tekrarlayan ranibizumab/bevacizumab enjeksiyonları yapılan bazı hastalarda zaman içerisinde taşiflaksi geliştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{10,11}

İntravitreal enjeksiyon sonrası olgularda sistemik ve lokal düzeyde gelişen immün cevap ile bevacizumab/ranibizumaba karşı ölçülebilir düzeyde nötralize edici antikorlar gelişebilmektedir. Buna ek olarak kronik VEGF blokajına bağlı olarak makrofajlar aracılığıyla VEGF salınımının uyarılabileceği de öne sürülmüştür.^{11,18-20} YBMD tedavisinde kullanılan mevcut ajanlara karşı gelişen bu mekanizmalar nedeniyle alternatif ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Aflibercept alternatif VEGF blokajı sağlayan yeni bir inhibitördür.

Tablo 2: Anti-VEGF tedavisi altındaki farklı gruplarda aflibercept enjeksiyon tedavisinin sonuçları.

Çalışma grubu	Göz Sayısı	Yaş (Ort.)	Afl öncesi enjeksiyon (ort.)	Afl enj sayısı (ort.)	Takip süresi (ort.)	Görme Keskinliği Ort. (LogMAR)		SMK Ort. (mikron)	
						Afl öncesi	Afl sonrası	Afl öncesi	Afl sonrası
Cho ve ark. ¹	28	80.68 (62-95)	20.2±7.6 (7-37)	4.4 (3-6)	171 (134-192) gün	0.52	0.57	295	274
Bakall ve ark. ²	36	79 (60-88)	25.6±(6-74)	5.2 (4-6)	6 ay	0.45	0.50	410 (174-1027)	296 (151-528)
Ho ve ark. ³	96	79 (62-91)	17 (1-60)	2.6 (2-4)	114 (90-133) gün	20/50 (snellen)	0.02 LogMAR artış	276 (130-559)	258 (198-242)
Yonekawa ve ark. ⁴	102	79.6 (57-93)	20.4 (3-65)	3.8 (1-8)	18.4 hft	0.42	0.38	305.07	276.20
Kumar ve ark. ⁵	34	79 (72-84)	28.6 (10-47)	5.3 (5-6)	6.5 (6-6.6) ay	0.57	0.47	416±217	348±171

¹ Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1032-5.

² Bakall B, Folk JC, Boldt HC, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156:15-22.

³ Ho VY, Yeh S, Olsen TW, et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2013;156:23-8.

⁴ Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156:29-35.

⁵ Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2012;33:1605-12.

Tedavi almamış yaş tip YBMD olgularında intravitreal aflibercept tedavisinin etkinliğinin gösterilmesinin ardından, diğer anti-VEGF ajanlara dirençli olgularda da aflibercept uygulanmaya başlanmıştır. Bu konudaki mevcut çalışmalar tablo 2'de özetlenmiştir. Yayımlanan bu çalışmalarda özellikle anatomik düzeyde iyileşme sağlandığı bildirilmiştir.²¹⁻²⁵ Çalışmamızda da bu konuda bildirilen sonuçlarla uyumlu olarak, aflibercept enjeksiyonları sonrasında özellikle anatomik olarak iyileşme izlenmiştir. Fakat görme keskinliklerinde önemli bir değişim olmamıştır. Çalışmaya dahil edilen olgulardan subretinal sıvı ve PED'i bulunan 1 gözde kısmi düzelme izlenirken diğer olgularda intraretinal/subretinal sıvı tümüyle kaybolmuştur. Aflibercept tedavisi öncesi 773.8 mikron olan ortalama SMK, tedavi sonrası 225.7 mikron olarak bulunmuştur.

Literatürde yer alan benzer çalışmaların çoğunda da anatomik iyileşmeye görsel iyileşme eşlik etmemiş,²¹⁻²⁴ sadece Kumar ve ark.,²⁵ çalışmasında anatomik iyileşmeye 6. ayda görsel iyileşmenin eşlik ettiği bildirilmiştir. Tedaviye dirençli YBMD'li 34 gözü inceledikleri bu çalışmada Kumar ve ark.,²⁵ ilk 3 aylık yükleme dozu sonrası idame enjeksiyonlarına devam etmişlerdir. 6 aylık takip süresince ortalama 5.3 aflibercept enjeksiyonu uygulamışlardır. Hastaların aflibercept tedavisine başlanmadan önceki görme keskinliği ortalaması 0.57 logMAR iken 6. ay kontrolünde 0.47 logMAR olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda anatomik düzelmeye görme keskinliğinde artışın eşlik etmemesindeki en önemli faktör tedavi öncesi muhtemel kronik fotoreseptör dejenerasyonunun gelişmiş olmasıdır.

Çalışmaya katılan olgularda aflibercept tedavisine geçilmeden önce ortalama 12.1 (3-28) göz içi ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Bu nedenle, ranibizumab uygulamalarına dirençli olduğu düşünülen olgularda daha erken aflibercept tedavisine geçilerek anatomik iyileşme ile birlikte görsel kazanımın da olması muhtemeldir. Diğer anti-VEGF uygulamalarına dirençli yaş tip YBMD olgularında aflibercept enjeksiyonu ile başarılı anatomik sonuçların elde edilmesinde öncelikli olarak iki farklı mekanizma etkili olmuş olabilir. Bunlardan biri bu molekülün daha güçlü ve geniş etki spektrumuna sahip olmasıdır. Bevacizumab ve ranibizumab insan IgG-1 izotipleriyken, aflibercept VEGF reseptör 1 ve 2 ile IgG-1 kristalize fragmanının birleştirilmesiyle elde edilmiş VEGF-A bağlanma afinitesi 100 kat fazla olan bir monoklonal antikordur. Bu yüksek bağlanma afinitesine ek olarak aflibercept VEGF-B ve plasental büyüme faktörü gibi neovaskülarizasyonda etkili olan diğer faktörleri de inhibe etmektedir.¹²⁻¹⁶ Diğer bir mekanizma ise; tekrarlayan ranibizumab enjeksiyonları nedeniyle gelişmiş olabilecek taşiflaksiye karşılık aflibercept tedavisine geçilmesiyle bu ajana karşı daha az uyarılmış immüntenin bulunmasıdır.

Bu çalışma, ülkemizde bu konuda yapılan ilk çalışma olup ranibizumaba dirençli yaş tip YBMD olgularında aflibercept tedavisinin etkinliği konusunda önemli sonuçlar sunmaktadır. Tedaviye dirençli olgularda intravitreal aflibercept uygulaması güçlü bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuyla ilgili daha net ve uzun dönem sonuçların elde edilebilmesi için daha geniş vaka serilerinin prospektif ve uzun takip süreleriyle incelenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1731-9.
2. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
3. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663-71.
4. Patel RD, Momi RS, Hariprasad SM. Review of ranibizumab trials for neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26:372-9.
5. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:1175-83.
6. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.
7. 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.
8. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
9. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS et al. SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120:2292-9.
10. Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, et al. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2012;96:14-20.
11. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29:723-31.
12. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-8.
13. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92:667-8.
14. Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM, et al. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina* 2012;32:434-57.
15. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15:171-85.
16. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, et al. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol* 2012;154:222-6.
17. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
18. 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.
19. Espinosa-Heidmann DG, Suner IJ, Hernandez P, et al. Macrophage depletion diminishes lesion size and severity in experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3586-92.
20. Sakurai E, Anand A, Ambati BK, et al. Macrophage depletion inhibits experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3578-85.
21. Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1032-5.
22. Bakall B, Folk JC, Boldt HC, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156:15-22.
23. Ho VY, Yeh S, Olsen TW, et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2013;156:23-8.
24. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156:29-35.
25. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2012;33:1605-12.