

Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Son Çalışmalar

Recent Reports in Age Related Macular Degeneration

Nurten ÜNLÜ¹

1- SBU Ankara EAH, Göz,
Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 12.01.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 15.01.2017

Ret-Vit Özel Sayı 2017;25: 69-74

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

E-mail: nurtenunlu@gmail.com

Phone: 0532 514 0279

ÖZ

Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunun tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu derlemede günümüzde kullanılmakta olan anti VEGF ajanlar ile ilgili klinik araştırmalar, gerçek yaşam çalışmaları ve tedavi değişikliğinin değerlendirildiği araştırmalar özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: yaşa bağlı makula dejeneresansı, anti- vasküler endotelial büyüme faktörü, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept

ABSTRACT

There are many reports on the treatment patterns for neovascular age related macular degeneration. In this review clinical research for the anti-VEGF agents used in routine clinical practice, data from real life utilization and data from switching therapies are summarized.

Key words: Age related macular degeneration, anti – vascular endothelial growth factor, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept

GİRİŞ

Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaşın üzerindeki insanlarda kalıcı görme kaybının en önemli sebebidir. Günümüzde YBMD tedavisinde anti-vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. YBMD tedavisi ile ilgili son çalışmaları üç ana başlıkta inceleyebiliriz.

- 1- YBMD'de yeni moleküller ile yapılan çalışmalar
- 2- Günümüzde yaş tip YBMD'de kullanılan bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept ile ilgili klinik araştırmalar ve bu moleküller ile ilgili gerçek yaşam çalışmaları
- 3- Farklı anti-VEGF tedavilerin kullanıma girmesiyle tedavi değişikliğinin değerlendirildiği çalışmalar

Bu derlemede günümüzde kullanılan anti-VEGF moleküller

ile ilgili son klinik araştırmalar, gerçek yaşam verileri ve tedavi değişiklikleri ile ilgili yayınlar gözden geçirilecektir.

Yaşa bağlı makula dejeneresansında bevacizumab ve ranibizumab tedavisinin karşılaştırıldığı CATT çalışmasının beşinci yılında hastalar tekrar kontrole çağrılmış 914 olgudan 647'si (%71) tekrar muayene edilmiştir. Tedavi protokolü tamamlandıktan sonra ortalama vizit sayısı 25.3, ortalama tedavi sayısı ise 15.4 olarak bulunmuştur. 5. yıl vizitinde görme keskinliği çalışma başlangıç görmesine göre -3 harf, çalışmanın 2. yıl görme keskinliğine göre -11 harf azalmıştır. Flöresein anjiyografi yapılan 467 gözde ortalama lezyon alanı 12.9 mm² iken lezyonda ikinci yıl sonuna göre 4.8 mm² büyüme görülmüştür. 515 gözden 213'ünde (%41) geografik atrofi saptanmış ve 85 gözde (%17) subfoveal yerleşimli bulunmuştur. Aylık tedavi grubunda PRN grubuna göre daha fazla geografik atrofi izlenmiştir. 555 gözün SD optik koherens tomografi (OKT) incelemesinde %83 retinal sıvı (%61 intraretinal, %38 subretinal ve %36 retina pigment epitel altında) saptanmıştır. Ortalama santral makula kalınlığı 278µm iken başlangıca göre 182µm, ikinci yıl sonuna göre ise 20µm bir azalma bulunmuştur. %36 gözde santral makuler kalınlık 120µm ve altındadır. 2-5 yıl arasında çalışmanın ilk iki yılında ranibizumab tedavisi gören gözlerde daha fazla görme kaybı izlenmiştir. (-4 harf) Bunun dışında gerek uygulanan ilaç gerekse uygulama biçimi açısından anatomik ve fonksiyonel sonuçlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Görme azalması nedenleri; neovasküler membranda büyüme, skarlaşma, geografik atrofi ve OKT'de sıvıdır. Tüm bunlara rağmen %50 gözde görme 20/40 ve üzerinde iken, %20 gözde 20/200 ve altında bulunmuştur.¹

Polipoid koroid vaskülopatilerde (PKV) sabit doz afliberceptin etkisi araştıran Faz 4, prospektif, tek kollu bir çalışmada daha önce tedavi görmemiş 40 göz incelenmiştir. 2.0 mg intravitreal aflibercept üç ay ardışık yükleme dozu sonrasında iki ayda bir uygulama yapılmıştır. Çalışmanın birincil sonlamam noktası olan 12. ayda 35 gözde (%87.5) görme korunmuştur. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği başlangıçta 20/80 (55.1 harf) iken çalışma sonunda 20/53 (64.2 harf) olmuş +9 harflik bir görme artışı sağlanmıştır. (p<.001) Ortalama santral ma-

kula kalınlığında 12. ayda (253.6 µm) başlangıç değerlerine göre (365.2 µm) anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. (p<.001). Makula 3. ayda 32 (%76.2) gözde kuru iken, 6. ayda 27 (%64.3) gözde, 12. ayda ise 24 gözde (%60) kuru olarak bulunmuştur. 14 gözde (%33.3) 6. ayda OKT'de sıvı rekürrensi ya da artışı tespit edilmiş, bu olguların 12.ayda görme artışı diğer olgulara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<.005) 26 gözde (%66.7) poliplerde tam regresyon bulunmuştur.²

Semptomatik makuler koroidal vaskülopatili hastalarda ver-toporfin fotodinamik tedavi (vFDT) ile kombinasyon halinde ranibizumaba karşı ranibizumab monoterapisinin etkinlik ve güvenliliğinin karşılaştırıldığı 24 aylık, faz IV, randomize, çift-kör, çok merkezli EVEREST II çalışmasında 322 hasta incelenmiştir. Ranibizumab + vFDT'nin başlangıçtan 12. aya kadar meydana gelen EDGK değişimi bakımından ranibizumab monoterapisinden üstün olduğu görülmüştür³

TEDAVİ PROTOKOLÜ

Aylık ranibizumab tedavisi ile tedavi et uzat protokolünün karşılaştırıldığı TREX –AMD çalışmasında 60 hasta incelenmiştir. Faz III, çok merkezli randomize prospektif bu çalışmada 20 hasta aylık tedavi, 40 hasta tedavi et uzat protokolü olarak değerlendirilmiştir. 24 ay sonunda görme artışı tedavi et uzat grubunda +8.7 harf, aylık tedavi grubunda +10.5 harf (p=0.64), >15 harf görme kazanımı sırasıyla %28 ve %35 (p=90), santral makuler kalınlıkta azalma sırasıyla -170µm ve -200µm (p=0.99) olarak bulunmuştur. Enjeksiyon sayısı tedavi et uzat grubunda 18.6, aylık tedavi grubunda ise 25.5'tir. (P<0.0001). Tedavi et uzat grubunda ortalama tedavi aralığı 9 hafta iken, %47 olguda tedavi aralığı 6 hafta olarak bulunmuştur.⁴

Aflibercept ile tedavi et uzat protokolünün incelendiği bir çalışmada 110 hastanın 116 gözü incelenmiştir. 12 ay sonunda görmede +9.5 harflik artma gözlenmiştir, bu artışın önemli bir kısmı ilk 6 ay içerisinde gerçekleşmiştir. Ortalama vizit sayısı 7.8, ortalama enjeksiyon sayısı 7.3 iken %97 hastada görmede 15 harf ve altında görme kaybı izlenmiştir. Tedavi aralığı %71 hastada 8 hafta, %35 hastada 12 haftaya kadar uzatılmıştır.⁵

MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

VIEW çalışmasının post hoc analizinde ranibizumab 0.5 mg 4 haftada bir, aflibercept 2 mg 4 haftada bir (Q4hafta) ve aflibercept 2 mg 8 haftada bir (Q8hafta) uygulaması ile morfolojik değişiklikler ile görme keskinliği arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Morfolojik özellik olarak intraretinal kistoid sıvı (IRK), subretinal sıvı (SRS) ve pigment epitel dekolmanı (PED) incelenmiştir. Başlangıç özellikleri her üç tedavi kolunda da benzerdir. Tedavinin 12. haftasında her iki ilaç ile %50 gözde IRK de gerileme izlenmiştir. Aflibercept ile tedavi edilen gözlerin %70'inde, ranibizumab ile tedavi edilen gözlerin ise %59'unda subretinal sıvı kaybolmuştur. PED yatışması aflibercept grubunda %29, ranibizumab grubunda ise %24 olarak bulunmuştur. 52. haftada ise Intraretinal Kistoid Sıvı (IRK) sıvıda gerileme aflibercept Q4hafta grubunda %57 ve aflibercept Q8hafta grubunda %50 ve ranibizumab grubunda %52 oranındadır. Subretinal sıvının çekilmesi her iki aflibercept grubunda %75, ranibizumab grubunda %66'dır. PED yatışması ise aflibercept Q4hafta grubunda %40, aflibercept Q8hafta grubunda %34 ve ranibizumab grubunda ise %28 olarak bulunmuştur. Aflibercept Q8hafta uygulanan hastalarda 8 haftalık tedavi döneminde OKT'de sıvıda dalgalanma izlenmiştir. Tedavinin PRN uygulandığı 52-96 haftalarda tüm gruplarda çoğu hastada OKT'de sıvı görülmüştür. OKT'de bu sıvı dalgalanmalarına rağmen sonuç görme keskinliği tedavi grupları arasında benzer bulunmuştur. Tedaviye başlamadan intraretinal kistoid sıvısı olan gözlerin görme düzeyi başlangıçta da düşük olup, bu gözlerde sonuç görme kazanımı da daha az bulunmuştur.⁶

Sarraf ve ark. YBMD'li olgularda pigment epitel dekolmanının (PED) tedavi sonuçlarına etkisini HARBOR çalışmasının post hoc analizinde incelenmiştir. HARBOR çalışmasında yer alan 1097 hastanın 598'inde (%54.5) tedavi başlangıcında PED tespit edilmiştir. PED olan olgularda PED tipi ve yüksekliğinden bağımsız olarak aylık ya da PRN 0.5 mg ranibizumab tedavisi ile görme artışı sağlandığı görülmüştür. 2 mg ranibizumab uygulamasının görme artışı üzerine ilave bir avantajı bulunmamıştır. 24. ayda; 0.5 mg aylık ranibizumab tedavi uygulanan grupta %53.2, 0.5 mg PRN grubunda

%44.5, 2 mg aylık tedavi grubunda %70.4 ve 2 mg PRN grubunda ise % 57.3 PED tam yatışma sağlanmıştır.⁷

GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

AURA sekiz ülkeden (Fransa, Almanya, Kanada, Birleşik Krallık, İrlanda, İtalya, Hollanda, Venezuela) yaş tip YBMD nedeniyle intravitreal ranibizumab tedavisi olan 2227 olgunun gerçek yaşam verilerini analiz etmiştir. Tüm olgular dikkate alındığında birinci yıl sonunda görmede +2.4 harflik bir artış izlenirken, ikinci yılın sonunda +0.6 harfe inmiştir. İlk yıl ortalama enjeksiyon sayısı 5 iken, ikinci yılda 2.2 olarak bulunmuştur.⁸ Çalışmaya Birleşik Krallıktan katılan 410 hastanın incelemesinde ise birinci yıl sonunda +6.0 harf, ikinci yıl sonunda ise +4.1 harflik görme kazanımı elde edildiği görülmektedir. %86.6 olguda 3 doz yükleme tedavisinin tamamlandığı ve yükleme tedavisi yapılan olgularda görme sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmektedir. İki yıl sonunda ortalama 18.4 ± 5 vizit ve ortalama 9 ± 4.7 enjeksiyon ile HARBOR çalışmasına benzer (0.5 mg PRN ranibizumab enjeksiyonu ile ikinci yıl +7.9 harf görme kazanımı) elde edilmiştir. Gerçek yaşamda iyi bir takip ve yeterli sayıda enjeksiyon yapıldığında klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlara erişmenin mümkün olduğu gösterilmiştir.⁹

2007-2015 yılları arasında 42 ülkeden 26360 yaş tip YBMD hastasına ait gözlemsel verilerin incelendiği bir meta analiz çalışmasında tedavi et uzat rejimi ile ortalama görme keskinliğinde 1. yılda +8.8 harf, 2. Yılda +6.7 harf ve 3.yılda +5.4 harflik bir kazanç elde edilmiştir. PRN uygulamada ise bu artışlar 1.yılda +3.5 harf, 2.yılda +1.3 harf ve 3.yılda -1.9 harf olarak gözlenmiştir. Tedavi et uzat uygulamasında birinci yılda ortalama enjeksiyon sayısı 6.9 iken PRN uygulamasında 3.7'dir. Ancak vizit sayısı tedavi et uzat grubunda 7.6, PRN grubunda ise 9.2'dir. 66176 enjeksiyon uygulamasında endoftalmi görülme oranı ise %0.026 olarak bildirilmektedir.¹⁰

İntravitreal ranibizumab ve aflibercept tedavisinin gerçek yaşam verilerini karşılaştıran gözlemsel bir çalışmada ise ortalama enjeksiyon sayıları her iki ilaç için benzerdir. (ranibizumab 4.9 ± 3, aflibercept 5.2 ± 2.9) Ranibizumab uygulanan hastalarda enjeksiyonlar arasındaki ortalama süre 51 ± 41.8

gün iken aflibercept de bu süre 54.1 ± 36.0 gün olarak bulunmuştur.¹¹

Gillies ve ark. yaptığı gözlemsel bir çalışmada ranibizumab ve aflibercept uygulamasının görme sonuçlarına etkisi incelendiğinde ranibizumab uygulaması ile (n=197) bir yılda ortalama 9.6 ziyaret, ortalama 8.1 enjeksiyon ile +3.7 harflık bir görme artışı bildirilirken aflibercept ile tedavi edilen gözlerde (n=197) ortalama 9.5 ziyaret, ortalama 8 enjeksiyon ile +4.26 harflık bir görme artışı bulunmuştur.¹²

43 ülkeden 17656 hastanın incelendiği gözlemsel bir çalışma olan LUMINOUS çalışmasında 4497 hasta tedavi naive idi. Bu hastalarda tedavi başlangıcında görme keskinliği 49.9 harf iken, santral makuler kalınlık $360.6 \mu\text{m}$ olup bir yılda 7.3 ziyaret 4.3 enjeksiyon ile 3.6 harflık bir görme artışı elde edilmiştir. Enjeksiyon sayısı <3 olan grupta 2.4 harf, enjeksiyon sayısı 3-6 olan grupta 4.3 harf ve >6 enjeksiyon olan grupta ise 4.5 harf görme kazanımı sağlanmıştır.¹³

TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ

HARBOR çalışmasının alt grup analizinde 0.5 mg ranibizumab PRN uygulanan hastalardan 3. ayda +10 harf ve üzeri görme artışı %48, + 15 harf ve üzeri görme artışı ise %25 hastada görülürken bu oranlar birinci yıl sonunda sırasıyla %57 ve %37 olarak bulunmuştur. Bu gecikmiş cevap genellikle başlangıç görmesi iyi olan hastalarda görülür.¹⁴ YBMD hastalarının bir kısmında da böyle gecikmiş bir cevap olduğu göz önüne alınırsa anti-VEGF tedavisinde tedavinin ne zaman cevapsız kabul edileceği tartışmalıdır.

Kronik aktif YBMD hastalarında epimakuler brakiterapi ile kombine ranibizumab uygulamasının ranibizumab monoterapi ile karşılaştırılması prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada incelenmiştir. Kombine tedavi gerek enjeksiyon sayısı (kombine tedavi 4.8, ranibizumab monoterapi 4.1) gerekse görme değişimi (kombine tedavi -4.8, ranibizumab tedavisi -0.9) açısından ranibizumab mono tedavisine ilave bir üstünlük sağlamamıştır. Ayrıca radyasyon tedavisinin ileri dönemlerde radyasyon retinopati gibi yan etkilerinin çıkabileceği de unutulmamalıdır.¹⁵

Günümüzde bir anti-VEGF tedavisinden diğerine geçiş sırasında göz önüne alınması gereken kesin kılavuzlar yoktur.

Ranibizumab ya da bevacizumab tedavisi kullanırken aflibercept tedavisine geçişi inceleyen ve en az bir yıllık takip verisinin olduğu çeşitli çalışmalarda tedavi değişikliği ile anatomik düzelme olmasına rağmen görme keskinliği kazanımı sağlamadığını gösterilmiştir.¹⁶⁻²⁰

Mantel ve ark. 115 hastayı içeren 2 yıllık prospektif Gözle ve Planla çalışmasını tamamlayan 104 hastadan OKT kriterlerine dayalı olarak halen aylık olarak yeniden tedaviye gereksinim duyan hastaların uzatma çalışmasını planlamıştır. Aflibercepte geçiş ile ranibizumab tedavisinin devam ettirilmesinin karşılaştırılması için 21 olgu iki gruba ayrılarak bir gruba ranibizumab tedavisi devam edilirken, diğer grupta ise aflibercept tedavisi uygulanmıştır. 12. ayda iki tedavi grubu arasında GK sonuçları ve enjeksiyon **sıklığı açısından istatistiksel** anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Ortalama enjeksiyon sayısı aflibercept grubunda 10.7 ± 1.2 , ranibizumab grubunda 10.7 ± 1.7 iken görme değişimi aflibercept grubunda -2 harf, ranibizumab grubunda ise +0.5 harf olarak gözlenmiştir.²¹

Despreaux ve ark. 45 olguluk geriye dönük bir olgu serisinde yaş tip YBMD olan hastalarda afliberceptten ranibizumaba geri dönüşün etkinliğini değerlendirmiştir. Başlangıçta ranibizumab ile tedavi, aflibercepte geçişten sonra ve ranibizumaba geri dönüşten sonraki durumlar arasında EDGK'deki ortalama değişimin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ranibizumab tedavisi sırasında 67.4 harf olan EDGK, aflibercepte geçişte 66.7 harf, tekrar ranibizumab tedavisine geçişte ise 68.2 harf olarak bulunmuştur. ($p=0.023$). Anatomik sonuçlara bakıldığında da santral foveal kalınlıkta ranibizumaba geri dönüşte anlamlı bir azalma izlenmiştir.²²

Slean ve ark. 21 olguluk geriye dönük bir çalışmasında 21 gözde başlangıçta ortalama 20.7 bevacizumab ya da ranibizumab tedavisi sonrası aflibercepte geçilmiştir. Ortalama 7.2 aflibercept uygulamasında ortalama santral foveal kalınlıkta başlangıçta anlamlı olarak düzelme görülse de aflibercept tedavisi sırasında tekrar kötüleşme görülmüş, kullanılan anti-VEGF tekrar değiştirilip ranibizumab ya da bevacizu-

mab tedavisine geri dönüldüğünde anatomik düzelme devam etmiştir. Tekrarlayan koroid neovasküler membranlarda anti-VEGF değişiminin azalmış cevap ya da taşifilaksiyi önleyerek etkili olabileceği vurgulanmıştır.²³

Sonuç olarak yaş tip YBMD tedavisinde yeterli sayıda enjeksiyon ve sıkı takip ile anti-VEGF tedavi ile görme artışı ve stabilizasyonu korunabilmektedir. Tedaviye yetersiz yanıt alınan olgularda anti-VEGF tedavinin değiştirilmesi ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte tedavi değişimi sonrası anatomik düzelme sağlansa da sonuç görmeye anlamlı değişiklik olmamaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Maguire MG, Martin DF, Ying G, et al Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials, *Ophthalmology* 2016; 123: 1751-61
- Lee JE, Shin JP, Kim HW, et al. Efficacy of fixed-dosing aflibercept for treating polypoidal choroidal vasculopathy: 1-year results of the VAULT study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016 Sep 14. [Epub ahead of print]
- Visual Outcome in Patients with Symptomatic Macular PCV Treated With Either Ranibizumab as Monotherapy or Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy. (EVEREST II) (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01846273) AAO 2016
- Wykoff CC, Brown DM, Ou W, Payne JF, Clark LC. TREX: Monthly vs Treat and Extend for Neovascular AMD AAO 2016 Subspecialty Day Section IX: Late breaking Development Part I P. 71-2.
- Barthelmes D, Nguyen V, Arnold J, et al. Twelve-Month Outcomes of "Treat and Extend" aflibercept Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration ARVO 2016; Poster Board Number: A0158
- Waldstein SM, Simader C, Staurenghi G, et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age related macular degeneration in the VIEW trials. *Ophthalmology* 2016; 123: 1521-9.
- Sarraf D, London NJ, Khurana RN, et al. Ranibizumab treatment for pigment epithelial detachment secondary to neovascular age-related macular detachment Post Hoc analysis of the HARBOR Study *Ophthalmology*. 2016; 123:2213-24
- Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Determinants of visual acuity outcomes in eyes with neovascular AMD treated with anti-VEGF agents: an instrumental variable analysis of the AURA study. *Eye* 2016; 30: 1063-71
- Hykin P, Chakravarthy U, Lotery A, et al. A retrospective study of the real life utilization and effectiveness of ranibizumab therapy for neovascular age related macular degeneration in the UK *Clin. Ophthalmol* 2016; 10: 87-96.
- Kim LN, Menta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. Meta-analysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2016; 36: 1418-31.
- Ferreira A, Sagkriotis A, Olson M, Lu J, Makin C, Milnes F. Treatment Frequency and Dosing Interval of Ranibizumab and Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in the USA. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0133968.
- Gillies MC, Nguyen V, Daien V, Arnold JJ, Morlet N, Barthelmes D. Twelve-Month Outcomes of Ranibizumab vs. Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology* 2016; 123; 2545-53.
- Christopher Brand, Sue Lacey. One-year outcomes with ranibizumab in treatment naïve patients with neovascular age-related macular degeneration: an interim analysis from the LUMINOUS™ study. ARVO 2016 Annual Meeting abstracts Poster No A0152
- Stroller GL, Kokarne GT, Dreyer RF, Shapiro H, Tuomi LL. Patterns of early and delayed visual response to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 545-53.
- Jackson TL, Desai R, Simpson A, et al. Epimacular Brachytherapy for Previously Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MERLOT): A Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123:1287-96.
- Arcinue CA, Ma F, Barteselli G, et al. One-year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:426-36.
- Barthelmes D, Campaign A, Nguyen P, et al. Effects of switching from ranibizumab to aflibercept in eyes with exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 1640-5.

18. Messenger WB, Campbell JP, Faridi A, et.al. Injection frequency and anatomic outcomes 1 year following conversion to aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:1205-7.
19. Pinheiro-Costa J, Costa JM, Beato JN, et.al. Switch to Aflibercept in the Treatment of Neovascular AMD: One-Year Results in Clinical Practice. *Ophthalmologica.* 2015;233(3-4):155-61.
20. Major JC Jr, Wykoff CC, Croft DE, et.al. Aflibercept for pigment epithelial detachment for previously treated neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2015;50:373-7
21. Mantel I, Gianniou C, Dirani A. Conversion to aflibercept therapy versus continuing with ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration dependent on monthly ranibizumab treatment. *Retina* 2016,361: 53-8
22. Despreaux R, Cohen SY, Semoun O, et al. Short term results of switchback from aflibercept to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration in clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254: 639-44
23. Slean GR, Hemarat K, Khurana RN, Stewart JM. Conversion back to bevacizumab or ranibizumab for recurrent neovascular activity with aflibercept in age-related macular degeneration: a case series *Int J Retin Vitre* 2016 2:2