

Terapia fotodinámica combinada con bevacizumab intravítreo para el tratamiento de la neovascularización coroidea refractaria al tratamiento con monoterapia con bevacizumab. Una serie de casos

Photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization resistant to bevacizumab monotherapy. A case series

Gerardo García-Aguirre^{1,2*}, Juan C. Romo-Aguas¹, Abril Santos-Palacios¹, Andree Henaine-Berra¹, Raúl Vélez-Montoya¹ y Jans Fromow-Guerra¹

¹Departamento de Retina, Asociación para Evitar la Ceguera en México; ²Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey. Ciudad de México, México

Resumen

Propósito: Evaluar la respuesta clínica de la terapia fotodinámica (TFD) combinada con bevacizumab intravítreo (BVZ) en neovascularizaciones coroideas (NVC) resistentes al tratamiento. **Métodos:** Evaluación retrospectiva, no comparativa, de ojos con diagnóstico de NVC secundaria a degeneración macular relacionada con la edad sin respuesta clínica después de al menos 3 inyecciones intravítreas de BVZ, a los que se administró TFD+BVZ combinados y posteriormente BVZ mensual durante un periodo de 6 meses. Las variables principales de desenlace incluyeron agudeza visual corregida (AVC) y grosor macular central (GMC) durante un seguimiento de 6 meses posteriores al tratamiento combinado. **Resultados:** Se incluyeron once pacientes (54.5% femenino, media de edad 62 años). Utilizando angiografía con ICG, las lesiones se clasificaron como vasculopatía coroidea polipoidea (VCP) en 54.4%, NVC arteriolizada en 18.2% (2) y no diferenciable en 27.3% (3). La AVC (logMAR) en la basal fue de 0.63 (20/85), mejorando a 0.32 (20/40) después del tratamiento ($p = 0.04$). La media de GMC antes de la intervención fue de 469 μm , mejorando a 289 μm seis meses después del tratamiento ($p = 0.01$). **Conclusión:** La terapia combinada con TFD+BVZ parece ser efectiva en casos de NVC resistentes a tratamiento, con mejoría de la AVC y el GMC después de un periodo de 6 meses de tratamiento que no se observó con la monoterapia con BVZ. En este grupo se observó una alta incidencia de VCP y NVC arteriolizada o casos de NVC resistentes al tratamiento. La adecuada clasificación del tipo de NVC asociada a una elevada resistencia puede ser útil para el tratamiento.

Palabras Clave: Bevacizumab. Terapia fotodinámica. Neovascularización coroidea.

Abstract

Purpose: To evaluate the clinical response of treatment-resistant choroidal neovascularization (CNV) to photodynamic therapy (PDT) combined with bevacizumab (BVZ) therapy. **Methods:** Retrospective, non-comparative evaluation of eyes diagnosed

Correspondencia:

*Gerardo García-Aguirre

Av. Vicente García Torres, 46

Col. S. Lucas Coyoacán

C.P. 04030, Ciudad de México, México

E-mail: jerry_gar_md@yahoo.com

Fecha de recepción: 13-07-2017

Fecha de aceptación: 24-11-2017

DOI: 10.24875/RMO.M18000034

Disponible en internet: 02-07-2018

Rev Mex Oftalmol. 2018;92(4):180-186

www.rmo.com.mx

0187-4519/© 2017 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

with CNV secondary to age-related macular degeneration that had no response after at least 3 intravitreal BVZ injections, who were treated with combined PDT+BVZ therapy, followed by subsequent monthly BVZ for a 6-month period. Main outcome measures were best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) during a 6 month follow-up period after combined therapy. **Results:** Eleven patients (54.5% female, mean age 62 years) were included. Using ICG angiography, lesions were classified as polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) in 54.5%, arteriolized CNV in 18.2% (2), and non-differentiable in 27.3% (3). BCVA (logMAR) at baseline was 0.63 (20/85), increasing to 0.32 (20/40) 6 months after treatment ($p = 0.04$). Mean CMT before the intervention was 469 μm , decreasing to 289 μm 6 months after treatment ($p = 0.01$). **Conclusion:** Combined PDT+BVZ therapy appears to be effective in treatment-resistant CNV, with an improvement of BCVA and CMT after a 6-month period that was not observed with BVZ monotherapy. A high incidence of PCV and arteriolized CNV or treatment-resistant CNV cases was observed in this group. The correct classification of highly resistant CNV types may be useful for treatment.

Key words: Bevacizumab. Photodynamic therapy. Choroidal neovascularization.

Introducción

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es una de las principales causas de ceguera en adultos mayores de 50 años en los países desarrollados. La DMRE neovascular, que representa solo el 15% de todos los casos de DMRE, es responsable del 80% de la pérdida de la visión relacionada con la DMRE¹.

Los agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) (bevacizumab [BVZ], ranibizumab [RBZ] o aflibercept) son actualmente la primera línea de tratamiento para la neovascularización coroidea (NVC) asociada a la DMRE, mostrando una mejoría significativa de la agudeza visual (AV)². Sin embargo, algunos casos no logran el resultado deseado, a pesar del tratamiento mensual con monoterapia anti-VEGF. No se ha determinado una causa conocida para este fenómeno, pero algunos estudios han descrito una hipótesis que se refiere a que los casos no respondedores se deben a variantes atípicas de NVC, como la vasculopatía coroidea polipoidea (VCP), la proliferación angiomasosa retiniana (PAR) o la NVC con vasos maduros o arteriolizados. Estas variantes de NVC pueden diagnosticarse fácilmente utilizando angiografía con verde de indocianina (ICG-A)^{3,4}.

Según la encuesta de preferencias y tendencias de la American Society of Retina Specialists⁵, la mayoría de los especialistas en retina desean cambiar a otro agente anti-VEGF cuando se enfrentan a una NVC resistente al tratamiento, generalmente después de 3 a 6 inyecciones sin respuesta clínica adecuada. Se ha sugerido anteriormente que la combinación de terapia fotodinámica (TFD) más agentes anti-VEGF podría desempeñar un papel en estos casos que no responden⁶. Otros estudios, sin embargo, no han mostrado una mejoría significativa al utilizar el tratamiento combinado versus el tratamiento anti-VEGF solo^{7,8}.

Estos pacientes sufren una gran carga que afecta varios aspectos de sus vidas porque incluso después de recibir un tratamiento rápido y adecuado no hay una mejoría significativa, lo que genera frustración tanto en el paciente como en el médico.

El propósito de este análisis retrospectivo fue evaluar la respuesta clínica de la NVC resistente al tratamiento a una combinación de terapia fotodinámica (TFD) combinada con terapia mensual con BVZ.

Métodos

Pacientes

Esta serie de casos retrospectiva, intervencionista y no comparativa en población mexicana realizada en la Asociación Para Evitar la Ceguera en México IAP, siguió los principios de la Declaración de Helsinki y obtuvo la aprobación del comité de ética institucional. Se obtuvieron los datos de pacientes con diagnóstico de NVC secundaria a DMRE que no respondieron a la monoterapia con BVZ en el departamento de retina desde enero de 2012 hasta enero de 2015.

Para ser considerados elegibles para el análisis, los pacientes debían tener al menos 3 aplicaciones anti-VEGF mensualmente (con un intervalo entre las inyecciones de no menos de 4 semanas o más de 6 semanas), sin mejoría significativa y al menos 6 visitas de seguimiento después de TFD-BVZ combinados. La mala respuesta se definió como líquido intrarretiniano o subretiniano persistente, con una reducción del grosor macular de menos del 25%, y los que no respondieron se definieron como deterioro progresivo de la AV > 5 letras, ambos después de al menos 3 inyecciones de agentes anti-VEGF, con base en el sistema propuesto por Amoaku, 2015⁹. Se incluyeron todos los subtipos de NVC y se clasificaron según los patrones de angiografía

con fluoresceína (AF) y ICG-A. Los criterios de exclusión fueron las lesiones de NVC secundarias a otras patologías, como la miopía patológica o las estrías angioides; miopía mayor de -6.00 D, trastornos vasculares retinianos concomitantes, cirugía reciente en el ojo del estudio y tratamiento previo con verteporfina.

Tratamiento y seguimiento

En cada visita, los pacientes se sometieron a un examen oftalmológico completo con revisión de fondo de ojo bajo dilatación y examen macular. La AV corregida (AVC) se midió con las cartillas del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía. Diabética (ETDRS). El grosor macular central (GMC) se determinó mediante OCT (Heidelberg Spectralis, Heidelberg, Alemania). Una vez que los pacientes fueron diagnosticados con una NVC resistente al tratamiento y clasificados mediante ICG-A y AF, recibieron una terapia combinada de TFD + BVZ que consistió en una infusión intravenosa de verteporfina (6 mg/m²) durante 10 minutos, y se trataron con el láser de TFD aplicado a la mitad de la fluencia (potencia estándar durante 42 segundos). Una semana después de la TFD, se administró BVZ intravítreo (1.25 mg/0.05 ml) y se repitió mensualmente durante un período de 6 meses.

Se midieron mensualmente la AVC, el GMC y se realizó evaluación fundoscópica completa desde dos meses antes hasta 6 meses después de la intervención. La ICG-A y la AF se realizaron antes y 6 meses después de la terapia combinada.

Las mediciones principales de desenlace incluyeron la AVC y el GMC 6 meses después de la TFD combinada + BVZ y BVZ mensual.

Análisis de datos y métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizó con la prueba de U Mann-Whitney. La significación estadística se definió como $p < 0,05$; para el análisis estadístico, se utilizó el software de paquete estadístico para ciencias sociales versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.).

Resultados

De todos los pacientes con DMRE-n con mala respuesta, 11 ojos de 11 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados para el análisis. Cinco eran hombres, y 6 eran mujeres, con una edad media de 62 años.

Después de la evaluación de las lesiones mediante ICG-A y AF, seis lesiones (54.5%) se clasificaron como VCP, 2 (18.2%) fueron NVC arteriolizadas y 3 (27.3%)

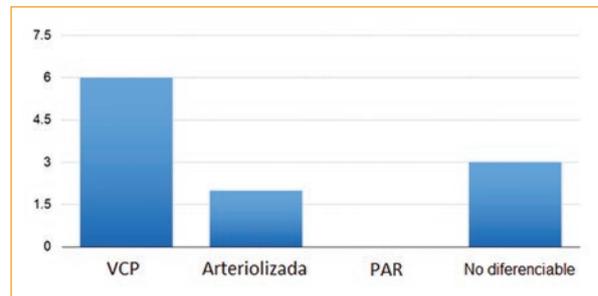


Figura 1. Proporción de patrones reconocidos mediante la angiografía con verde de indocianina. VCP: vasculopatía coroidea polipoidea. PAR: proliferación angiomasosa retiniana.

fueron no diferenciables. No se identificaron lesiones de PAR en esta serie de casos (Fig. 1).

En la basal (definida como el tiempo del tratamiento combinado con TFD-BVZ), la media de $-\log\text{MAR}$ fue de 0.63 (20/85) y después de 6 meses de tratamiento, la visión mejoró a una media de 0.32 (20/41), que fue estadísticamente significativa ($p = 0.04$), como se puede ver en la figura 2. El promedio de GMC a los 2 meses antes de la intervención fue de 479 μm , 1 mes antes de la intervención de 475 μm , en la basal fue de 469 μm , 1 mes después de 443 μm , 3 meses después de 345 μm y 6 meses después de 289 μm (Fig. 3). La mejoría entre la basal y la visita de seguimiento a los 6 meses fue estadísticamente significativa ($p = 0.01$). Uno de nuestros pacientes tuvo un desprendimiento seroso de retina secundario a la TFD 1 mes después de la intervención, que se resolvió después de una inyección periorcular de betametasona (4 mg). Después de la resolución del desprendimiento seroso, la AVC y el GMC continuaron mejorando.

Discusión

Los agentes anti-VEGF son actualmente el estándar de oro para la NVC secundaria a DMRE, lo que resulta en una mejoría significativa de la AVC y el GMC². A pesar de los buenos resultados globales con esta terapia, algunos pacientes no logran una respuesta clínicamente significativa y, por lo tanto, son etiquetados como «no respondedores» o «resistentes al tratamiento». Estos pacientes generalmente terminan con resultados visuales muy pobres a pesar de recibir un tratamiento rápido y adecuado. La incidencia de estos casos resistentes al tratamiento no está clara, pero se ha informado hasta de 45% con BVZ intravítreo¹⁰. Otro tipo de casos,

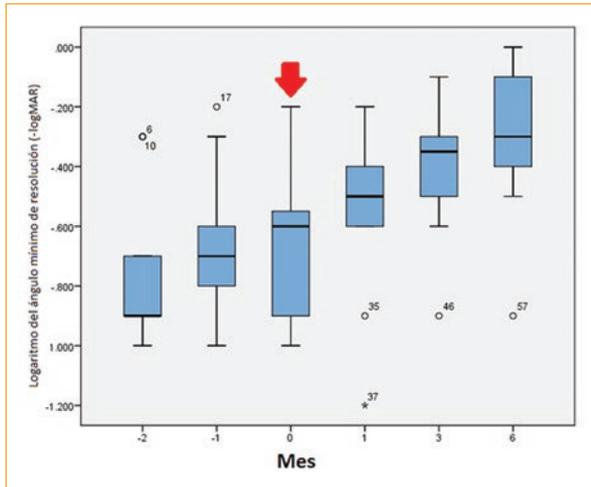


Figura 2. Progresión de la agudeza visual expresada en $-\log\text{MAR}$. La flecha roja indica el momento en que se realizó la terapia fotodinámica.

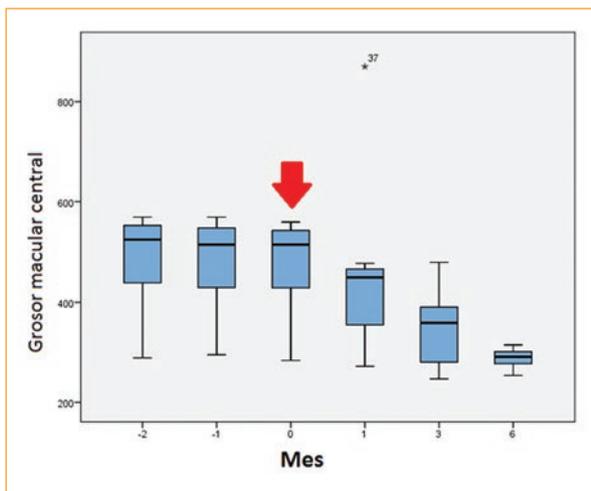


Figura 3. Progresión del grosor macular central. La flecha roja indica el momento en que se realizó la terapia fotodinámica.

llamados «respondedores retardados», pueden mostrar una mejoría incluso después de 12 meses^{11,12}.

Actualmente se desconoce la causa de la resistencia a la terapia anti-VEGF, pero una de las teorías está relacionada con el grado de maduración de los vasos que componen la NVC. Al principio, comienzan como una NVC dominada por capilares, formada por vasos inmaduros que responden muy bien a los agentes anti-VEGF. Sin embargo, cada vez que se reclutan pericitos, los nuevos vasos se convierten en vasos nutricios, formando una NVC «arteriolizada», que es menos sensible al tratamiento anti-VEGF³.

Por otro lado, hay otros tipos de NVC que han demostrado ser resistentes a la terapia anti-VEGF, como VCP o PAR. Estas lesiones (VCP Fig. 4), PAR y NVC arteriolizada [Fig. 5]) raramente son evidentes en la angiografía con fluoresceína u OCT, pero pueden identificarse fácilmente utilizando ICG-A³. En esta serie de casos, se identificó una cantidad significativa (72.6%) de NVC clasificada como resistente al tratamiento como VCP o arteriolizada utilizando ICG-A.

Como estos tipos de lesión no son predominantemente capilares y tienen vasos maduros (PAR y NVC arteriolizada) o son vasos coroideos anormales (VCP), tiene sentido que la respuesta a los agentes anti-VEGF sea subóptima. También tiene sentido intentar un enfoque diferente que aborde los vasos que no son capilares. Tal enfoque se ha intentado con éxito en el pasado con la TFD, que utiliza verteporfina, un derivado de benzoporfirina que, en combinación con un láser de 689 nm, induce un efecto fototóxico.

Se une a los receptores de LDL en las células endoteliales causando la destrucción de las células intraluminales, induciendo así trombosis con posterior regresión de los neovasos¹³.

La terapia fotodinámica con verteporfina solía ser el tratamiento estándar para la DMRE-n, reduciendo un poco la pérdida visual esperada sin tratamiento¹⁴. Sin embargo, la situación cambió cuando el estudio ANCHOR¹⁵ demostró resultados visuales superiores con RBZ intravítreo en comparación con la TFD sola. El estudio FOCUS¹⁶ evaluó la combinación de TFD más RBZ versus TFD sola, demostrando la superioridad del tratamiento combinado. Sin embargo, dado que la mejoría visual con la terapia de combinación en el estudio FOCUS (4.6 letras) no fue superior a la mejoría visual observada solo con RBZ en el estudio ANCHOR (6.6 letras), la TFD cayó rápidamente en desuso (aunque no se realizó comparación directa de RBZ solo versus RBZ más TFD en ese momento).

Aunque la TFD perdió terreno frente al tratamiento intravítreo con anti-VEGF, desde entonces se han realizado varios estudios utilizando TFD en combinación con agentes anti-VEGF, ya sea para reducir el número de inyecciones intravítreas necesarias o para aumentar su eficacia en casos resistentes al tratamiento. Tal es el caso de un estudio publicado por Bashur et al.¹⁷ que incluyó 40 ojos aleatorizados a monoterapia con RBZ o combinado con TFD con fluencia estándar (FS), que muestra que los pacientes que reciben terapia combinada requieren menos inyecciones (3 frente a 6), pero recuperaron significativamente menos AV (+3.2 vs. +12 letras). Krebs et al. observaron hallazgos similares en

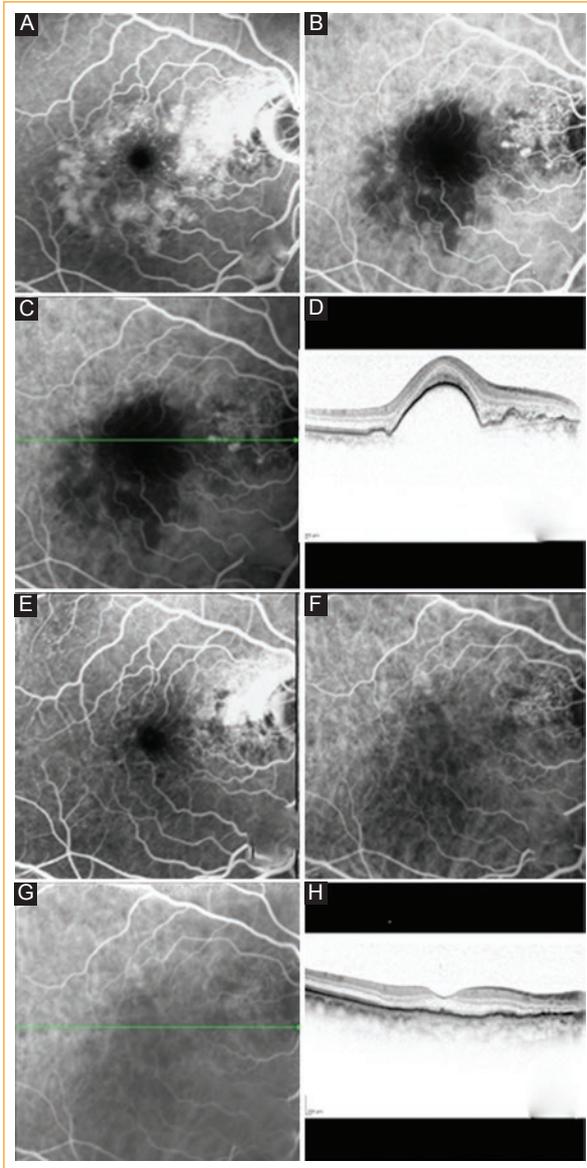


Figura 4. Imágenes del ojo derecho de una mujer de 77 años con vasculopatía coroidea polipoidea. **(A)** Angiografía con fluoresceína que muestra una fuga difusa de origen no determinado. **(B)** Angiografía con verde de indocianina (ICG) que muestra pólipos coroideos yuxtapapilares. **(C)** Angiografía con ICG y **(D)** OCT que muestran varios desprendimientos serosos grandes del epitelio pigmentario. **(E)** Angiografía con fluoresceína que muestra una marcada reducción de la fuga y **(F)** angiografía con ICG que muestra la desaparición de los pólipos después del tratamiento combinado. **(G)** Angiografía con ICG y **(H)** OCT que muestra la recuperación del contorno foveal y la desaparición de los desprendimientos del epitelio pigmentario. La visión mejoró a 20/30.

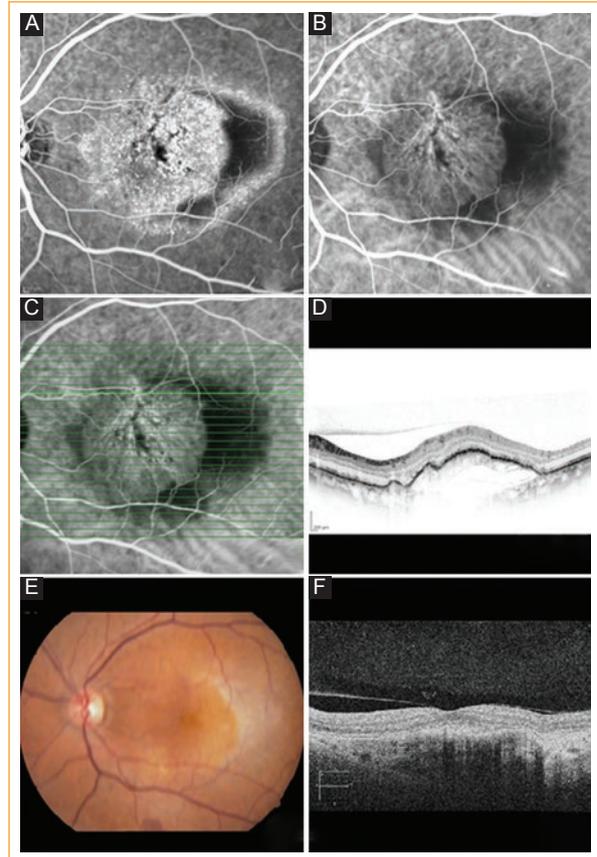


Figura 5. Imágenes del ojo izquierdo de una mujer de 68 años con membrana neovascular coroidea arteriolizada. **(A)** Angiografía con fluoresceína que muestra una fuga difusa de origen no determinado. **(B)** Angiografía con verde de indocianina (ICG) que muestra una gran red neovascular con un vaso grueso en la parte superior. **(C)** Angiografía con ICG y **(D)** OCT que muestran un gran desprendimiento fibrovascular del epitelio pigmentario. **(E)** Imagen de fondo de ojo después del tratamiento combinado que muestra un desgarro del epitelio pigmentario temporal a la fóvea. **(F)** Imagen de OCT que muestra una marcada reducción del desprendimiento del epitelio pigmentario.

(4.7 vs. 6.3) pero con peor resultado visual (-7.1 vs. +5.1 letras)¹⁸. Otros dos estudios (Williams et al.⁸ y Hatz et al.¹⁹) encontraron menor necesidad de inyecciones, pero ninguna diferencia en la AV final. El ensayo MONTBLANC²⁰, con un diseño similar, pero con más pacientes (n = 253), no encontró diferencias significativas entre el número de inyecciones (4.8 frente a 5.1) o la ganancia de AV (+2.5 frente a +4.4 letras) entre los dos grupos. Un estudio paralelo, el ensayo DENALI²¹, comparó la monoterapia con RBZ y combinó TFD con FS o TFD con fluencia reducida (FR), mostrando que los pacientes que recibieron TFD necesitaron menos

44 pacientes, notando también una menor necesidad de inyecciones intravítreas con la terapia combinada

inyecciones (5.1 y 5.7 versus 10.5 en el grupo de monoterapia), pero también recuperaron menos agudeza visual (+5.3 y +4.4 versus +8.1 en el grupo de monoterapia).

Los datos de estos estudios mostraron que la combinación de TFD más terapia anti-VEGF usualmente resultaba en un menor requerimiento de inyecciones intravítreas, pero también daba como resultado una ganancia visual menor en comparación con la monoterapia anti-VEGF. Aunque no hay una explicación clara para este fenómeno, probablemente esté relacionado con el efecto que la TFD tiene sobre los vasos coroideos normales, lo que a su vez puede dañar las células de la retina, perjudicando así la recuperación visual. Sin embargo, estos estudios incluyeron ojos que no habían recibido tratamiento previo y no se realizó ICG-A para identificar con más especificidad el tipo de neovascularización a tratar.

Comparativamente, hay pocos estudios que aborden el uso de terapia combinada de TFD más anti-VEGF en casos resistentes al tratamiento. Una revisión retrospectiva de 31 pacientes tratados con anti-VEGF más TFD con esteroides intravítreos fue publicada por Bakri et al.²² e incluyó 18 pacientes que habían sido tratados previamente con monoterapia anti-VEGF, resultando en una disminución leve de AV y del grosor macular que no fue estadísticamente significativa. Kloos et al.²³ también informaron el efecto de agregar TFD a la monoterapia anti-VEGF en 18 pacientes con DMRE húmeda, lo que resultó en un menor requerimiento de inyecciones y estabilización de la AV. Tozer et al.⁶ publicaron una serie retrospectiva de 26 pacientes resistentes a la monoterapia anti-VEGF que se manejaron con TFD combinada más anti-VEGF cuando era necesario, encontrando que aunque la AV permaneció aproximadamente igual, el grosor macular disminuyó significativamente, y la proporción de los pacientes con máculas libres de líquido aumentó de 0.5% a 41% después del tratamiento combinado. Los autores plantearon la hipótesis de que la falta de mejoría de la AV podría estar relacionada con el tiempo que la enfermedad permaneció activa antes de iniciar la terapia combinada.

En nuestro estudio, observamos que después de la terapia combinada con TFD más BVZ hubo una reducción significativa del grosor macular y también una mejoría significativa de la AV, que rara vez se ha informado. Esta diferencia puede estar relacionada con el hecho de que el tiempo para considerar que un caso era «resistente al tratamiento» fue menor que en otros estudios, y que BVZ intravítreo era obligatorio mensualmente independientemente de la presencia de actividad

de la enfermedad, lo que sugiere la teoría de que tal vez en otros estudios los pacientes recibían un tratamiento insuficiente, y en consecuencia obtenían un resultado visual subóptimo.

Otra fortaleza de nuestro estudio es que se realizó angiografía con verde de indocianina en todos los pacientes, lo que permite la identificación de tipos especiales de NVC que son típicamente resistentes al tratamiento, lo cual no fue realizado en otros estudios. En nuestra serie de casos, la proporción de casos resistentes al tratamiento que finalmente se diagnosticaron como VCP fue alta (54.5%), lo que se ha descrito en otros estudios²⁴. Esto también podría explicar la buena respuesta al tratamiento en nuestra serie, ya que la TFD ha demostrado ser especialmente útil para el tratamiento de la VCP, como lo confirmaron los estudios EVEREST y EVEREST II^{4,25}. Creemos que el valor de la angiografía con verde indocianina está subestimado, y en nuestro algoritmo de manejo actual, realizamos esta prueba si los pacientes han tenido tres inyecciones intravítreas anti-VEGF sin una reducción significativa del grosor macular. Si se observa una VCP o patrón arteriolizado, se agrega TFD a las inyecciones mensuales continuas de anti-VEGF. También consideramos realizar la prueba si la sospecha clínica de VCP es alta, por ejemplo, NVC con abundante exudación o hemorragia o diagnóstico de VCP en el ojo contralateral.

Este estudio está limitado por su diseño; era una serie de casos retrospectiva y teníamos un pequeño número de pacientes. Teniendo esto en cuenta, los resultados y las conclusiones no son aplicables a poblaciones grandes y se deben realizar más estudios para confirmar estos hallazgos.

Conclusión

En esta pequeña serie de casos retrospectiva, la TFD combinada con BVZ es eficaz para el tratamiento de la NVC resistente a la monoterapia con anti-VEGF. Además, la angiografía con verde de indocianina demostró ser una herramienta valiosa para identificar lesiones que se sabe que son resistentes al tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

No se recibió financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Brucker AJ. Age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29:S2-4.
2. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year Results of the pan-American collaborative retina study group. *Retina*. 2016;36:859-67.
3. Date A, Koreen L, Hollar MW, Cousins SW. Where do PCV and RAP fit in the Spectrum of AMD CNV Subtypes? Subtypes: beyond classic and occult. *Retin Phys*. 2010;1-9.
4. 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.
5. Stone TW, editor. ASRS 2016 Preferences and Trends Membership Survey. Chicago, IL. American Society of Retina Specialists; 2016.
6. 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.
7. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:862-74.
8. Williams PD, Callanan D, Solley W, Avery RL, Pieramici DJ, Aaberg T. A prospective pilot study comparing combined intravitreal ranibizumab and half-fluence photodynamic therapy with ranibizumab monotherapy in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1519-25.
9. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye*. 2015;29:721-31.
10. Lux A, Llacer H, Heussen FM, Jousseaume AM. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1318-22.
11. Tan CS, Ngo WK, Chen JP, Tan NW, Lim TH. Everest study report 2: imaging and grading protocol, and baseline characteristics of a randomized controlled trial of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:624-8.
12. Stoller GL, Kokame 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.
13. Schmidt-erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;43:830-41.
14. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:198-207.
15. 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.
16. 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;145:862-74.
17. Bashshur ZF, Schakal AR, El-Mollayess GM, Arafat S, Jaafar D, Salti HI. Ranibizumab monotherapy versus single-session verteporfin photodynamic therapy combined with as-needed ranibizumab treatment for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2011;31:636-44.
18. Krebs I, Marlovits VV, Bodenstorfer J, et al. Comparison of ranibizumab monotherapy versus combination of ranibizumab with photodynamic therapy with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:178-83.
19. Hatz K, Schneider U, Henrich PB, Braun B, Sacu S, Prünke C. Ranibizumab plus verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: 12 months of retreatment and vision outcomes from a randomized study. *Ophthalmologica*. 2015;233:66-73.
20. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology*. 2012;119:992-1000.
21. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology*. 2012;119:1001-10.
22. Bakri SJ, Couch SM, McCannel CA, Edwards AO. Same-day triple therapy with photodynamic therapy, intravitreal dexamethasone, and bevacizumab in wet age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29:573-8.
23. Kloos P, Niederberger H, Valmaggia C. Photodynamic therapy in "secondary sick RPE syndrome" after repeated intravitreal injections of VEGF inhibitors in patients with wet age-related macular degeneration [In German]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2011;228:340-4.
24. Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:70-78.
25. Koh A, Lai TY, Takahashi K, et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a Randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:1206-13.