

## Dirençli yaşa bağlı makula dejenerasyonunda kombine intravitreal triamsinolon - bevacizumab ile topikal nepafenak tedavisinin kısa dönem etkisi

Short term effect of combined intravitreal triamcinolone-bevacizumab with topical nepafenac treatment in refractory age related macular degeneration

### Öz

**Amaç:** Anti-Vasküler endotelial growth factor (VEGF) tedaviye dirençli eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD)'nda kombine intravitreal bevacizumab (İVB)-intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu ile topikal nepafenak tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek. **Gereç ve Yöntem:** Dirençli YBMD'li 13 hastanın 13 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalara kombine İVTA (2 mg, 0.05 ml)-İVB (1.25 mg, 0.05 ml) enjeksiyonu yapıldı ve 3 ay süre ile topikal nepafenak 3x1 uygulandı. Hastaların düzeltilmiş görme keskinlikleri (DGK), santral makula kalınlığı (SMK) tedavi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra ölçüldü. **Bulgular:** Hastaların 7 (% 54)'si kadın, 6 (% 46)'sı erkek olup ortalama yaşı 75,23±7,93 yıl (ortalama ± standart sapma) idi. Kombine İV enjeksiyonu öncesi SMK 426.15±74.31 mikron olup kombine enjeksiyondan 1 ay sonraki SMK 363.30±55.86 mikron, 3 ay sonraki SMK ise 310.84±43.69 mikron olarak ölçüldü. Kombine enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyondan 1 ay ve 3 ay sonraki SMK değerlerindeki azalma anlamlıydı (p < 0.05). Kombine İV enjeksiyon öncesi DGK 1.66±0.67 Log Mar olup kombine enjeksiyondan 1 ay sonraki DGK 1.40±0.65 Log Mar, 3 ay sonraki DGK ise 1,24±0,66 Log Mar olarak ölçüldü. Kombine enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyondan 1 ay ve 3 ay sonraki DGK değerlerindeki değişiklik anlamlıydı (p < 0.05). Kombine enjeksiyondan 3 ay sonraki kontrolde 7 (% 63.64) hastaya tekrar İV enjeksiyon gerekti. **Sonuç:** Dirençli eksudatif YBMD'de kombine İVB-İVTA enjeksiyonu ile topikal nepafenak uygulaması etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Bevacizumab, nepafenak, triamsinolon asetonid, yaşa bağlı makula dejenerasyonu.

**Abstract:** Aim: To investigate the efficacy and safety of topical nepafenac treatment with combined intravitreal bevacizumab (IVB)-triamcinolone acetate (IVTA) injection in exudative age-related macular degeneration (AMD) resistant to anti-VEGF therapy. **Material and Methods:** Thirteen eyes of 13 patients with exudative AMD resistant to anti-VEGF therapy were included the study. IVTA (2mg 0.05ml) and IVB (1.25mg 0.05ml) combined injection was performed in patients and 3x1 nepafenac was applied topically for three months. Ocular examination of patients was performed, corrected visual acuity (CVA) and central macular thickness (CMT) measured before the treatment, 1 month and 3 months after combined injection. **Results:** Seven (54 %) patients were women and 6 (46 %) patients were men and their mean age was 75,23±7,93 years. Before treatment CMT was 426.15±74.31 micron and 1 month after combined injection CMT was 363.30±55.86 micron and 3 months after CMT was 310.84±43.69

\* Handan Bardak  
\*\* Murat Günay  
\*\*\* Hatice Daldal  
\* Mustafa Muhterem Ekim  
\* \*\*\* Yavuz Bardak

\* Isparta Özel Kariyer Göz Hastanesi, Isparta  
\*\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Üsküdar, İstanbul.  
\*\*\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta

Yazışma Adresi  
Dr. Handan Bardak  
İstiklal Mah. 1115 sok No:14/2  
Isparta  
e-mail: handanbardak@yahoo.com.tr

micron. There was significant reduction in CMT 1 month and 3 months after injection ( $p<0.05$ ) with respect to CMT before treatment. Before treatment CVA was  $1.66\pm0.67$  Log Mar and 1 month after combined injection CVA was  $1.40\pm0.65$  Log Mar and 3 months after combined injection CVA was  $1.24\pm0.66$  Log Mar. There was significant change in CVA 1 month and 3 months after injection ( $p<0.05$ ) with respect to CVA before treatment. Three months after combined injection 7 (63.64 %) patients needed intravitreal injection. Conclusion: Combined IVTA-IVB injection together with topical nepafenac treatment is safe and effective procedure in exudative AMD refractory to anti-VEGF therapy.

hotmail

**Keywords:** Age-related macular degeneration, bevacizumab, nepafenac, triamcinolone acetamide.

## Giriş

Gelişmiş ülkelerde görme kaybının en sık sebeplerinden biri, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD)'dur. Eksudatif YBMD'de koroidal neovasküler membran (KNVM) oluşumunda 'Vascular endothelial growth factor' (VEGF) önemli bir role sahiptir (1). Günümüzde eksudatif YBMD'nin en yaygın tedavisi, ranibi-zumab, bevacizumab gibi anti-VEGF'lerin intravitreal (İV) enjeksiyonudur (2). Kortikosteroidler ise prostoglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araziidonik asit yolunu inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterirler. Ayrıca VEGF üretimini de azaltırlar (3). Depo kortikosteroid süspansiyonu olan triamsinolon asetonid (TA), İV enjeksiyon ile maksimum biyoyararlanımda etki etmektedir (3). Eksudatif YBMD'nin tedavisinde ilave topikal nonsteroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar tedaviye yardımcı olabilir ve İV enjeksiyon ihtiyacını azaltabilir.2 Kornea ve skleradan çok iyi penetre olabilen % 0.1 nepafenak topikal NSAİ ilaçtır. Çalışmadaki amacımız, anti-VEGF tedaviye dirençli eksudatif YBMD'de kombine intravitreal bevacizumab (IVB)-intravitreal TA (İVTA) enjeksiyonu ile topikal nepafenak tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Bu geriye yönelik çalışmaya Şubat 2009 ile Şubat 2011 yılları arasında kombine İVTA-İVB (Altuzan, Roche, Basel, İsviçre) enjeksiyonu ile 3 ay süre ile topikal nepafenak (Nevanac; Alcon Labs, Fort Worth, TX) 3x1 uygulanan anti-VEGF tedaviye dirençli eksudatif YBMD'li 13 hastanın 13 gözü dahil edildi. Daha önce 1'er ay ara ile 3 veya daha fazla İV anti-VEGF (İV bevacizumab (İVB), İV ranbizumab (İVR)) tedavisi

uygulanmasına rağmen santral makula kalınlığı (SMK) ölçümü, 300 mikron ve üzerinde olan eksudatif YBMD'li hastalar İV anti-VEGF tedaviye dirençli eksudatif YBMD kabul edildi (3-6).

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü psödo-fakik ve en az 3 ay önce komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon-göz içi lens (hidrofilik akrilik) implantasyonu ameliyatı olmuştu. Hastaların hiçbirinde geçirilmiş vitreo-retinal cerrahi, glokom tanısı ve başka bir retinopati bulgusu yoktu.

Tedavi öncesi hastalardan İV enjeksiyonu uygulaması için aydınlatılmış onam formları alındı. Kombine enjeksiyon öncesi hastaların anamnezi alındı. Sistemik hastalıkları, yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Hastaların düzeltilmiş görme keskinliği (DGK) Snellen ile ölçülüp Log Mar'a çevrildi. Göz içi basıncı (GİB) pnömo-tonometre ile ölçüldü (mmHg). Biomikroskopik ve fundus muayeneleri (+90 Dioptri lens) yapıldı. Spektral optik koherens tomografi (SOKT) (RTVue-100, OptovueInc, Fremont, CA, USA) ile santral makula kalınlığı (SMK) (MM6 testi) ölçüldü.

Kombine İVTA-İVB enjeksiyonu öncesi göz çevresi derisi %10 povidon-iodin ile temizlendi. Blefarosta takıldı. Konjonktival kese ve korneaya % 5'lik povidon-iodin damlatıldı, 3 dakika bekledikten sonra konjonktiva ve kornea dengeli tuz solüsyonu ile yıkandı. Önce TA, insülin enjektörüne çekilip enjektör ucu yukarı bakacak şekilde bekletilerek TA kristallerinin enjektörün alt kısmına çökmesi beklendi. Daha sonra enjektör ucu yukarı bakarken enjektör içinde 0.05 ml (2 mg) TA (Kenakort ampul, Deva, İstanbul, Türkiye) kristalleri ve en az miktarda çözücü kalacak şekilde boşaltıldı. Diğer bir insülin enjektörüne 0.05 ml (1.25 mg) bevacizumab (Lucentis, Novartis, Stein, İsviçre), çekildikten sonra ilk enjektördeki TA

ile birleştirilerek 0.1ml'lik TA-bevacizumab karışımı elde edildi. Hastalara topikal anestezi (proparakain) altında üst temporal alanda limbustan 3,5 mm uzaklıktan 26-Gauge insülin enjektörü ile elde edilen TA-bevacizumab karışımı enjekte edildi.

Kombine enjeksiyon sonrası gözler 1 gün kapatıldı, 3 gün moksifloksasin 3x1 topikal damla uygulandı. Hastalara kombine İV enjeksiyondan 1 gün sonra başlamak üzere 3 ay süre ile topikal nepafenak 3x1 uygulandı.

Hastaların oküler muayeneleri tedaviden 1gün, 1 hafta, 1ay ve 3ay sonra tekrarlandı. Kombine enjeksiyon tedavisi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonraki SMK ve DGK değerleri karşılaştırıldı.

### İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra değişkenlerin takipteki ölçümleri için Wilcoxon Testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 7 (% 54)'si kadın, 6 (% 46)'si erkek 13 hastanın yaşı  $75,23 \pm 7,93$  yıl (ortalama  $\pm$  standart sapma) olup yaşları 62 ile 87 yıl arasında değişmekteydi. Hastalara daha önce başka merkezlerdeveyakliniğimizdesonbiryılıçindeortalama  $6.30 \pm 1.43$  (en az-en çok: 4-9) kez İV anti-VEGF (İVB, İVR) enjeksiyonu uygulanmıştı. Hastalarda kombine İVTA-İVB enjeksiyonu uygulaması esnasında daha önce yapılan İV enjeksiyonlardan dolayı dikkat çeken bir bulgu gözlenmedi.

Tablo 1'de kombine İV enjeksiyonu öncesi, enjeksiyondan 1 ay ve 3 ay sonraki SMK ve DGK (median  $\pm$  standart sapma) değerleri toplu olarak sunuldu.

Çalışmamızda kombine İV enjeksiyonu öncesi SMK  $426.15 \pm 74.31$  (321-574) mikron (median  $\pm$  standart sapma) iken tedaviden bir ay sonra  $363.30 \pm 55.86$  (274-446) mikron, üç ay sonra  $310.84 \pm 43.69$  (262-402) mikron olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların kombine İV enjeksiyonu öncesi SMK ölçümüne göre, enjeksiyondan 1 ay ve 3 ay sonraki SMK değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Kombine İVTA-İVB enjeksiyonu tedavisinden sonra 1. ay kontrolünde 3 (%23) hastada, 3. ay kontrolünde 7 (%53.7) hastada SMK  $\leq 300$  mikron olduğu saptandı. Şekil 1.

Tablo 1

Tedavi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra saptanan santral makula kalınlığı (mikron), düzeltilmiş görme keskinliği (Log Mar).

	Santral Makula Kalınlığı Düzeltilmiş Görme Keskinliği	
	mikron	Log Mar
TÖ	$426.15 \pm 74.31$ (321-574)	$1.66 \pm 0.67$ (1.0-2.65)
TS 1.ay	$363.30 \pm 55.86$ (274-446)	$1.40 \pm 0.65$ (0.70-2.50)
TS 3.ay	$310.84 \pm 43.69$ (262-402)	$1.24 \pm 0.66$ (0.70-2.50)
TÖ- TS 1.ay	$p=0,044$	$p=0,264$
TÖ- TS 3.ay	$p=0,001$	$p=0,064$
TS 1.ay – TS. 3 ay	$p=0,019$	$p=0,390$

TÖ: Tedaviden önce TS: Tedaviden sonra [median $\pm$ standart sapma(en az-en çok)] p:Wilcoxon testi

Çalışmamızda kombine İV enjeksiyonu öncesi DGK  $1.66 \pm 0.67$  (1.0-2.65) Log Mar (median  $\pm$  standart sapma) iken tedaviden bir ay sonra  $1.40 \pm 0.65$  (0.70-2.50) Log Mar, üç ay sonra  $1.24 \pm 0.66$  (0.70-2.50) Log Mar olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların kombine İV enjeksiyonu öncesi DGK ölçümüne göre, enjeksiyondan 1 ay ve 3 ay sonraki DGK değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Şekil 2.

Kombine İVTA-İVB enjeksiyonu tedavisinden sonra 1. ay kontrolünde 3 (%23) hastada, 3. ay kontrolünde 7 (%53.7) hastada SMK  $\leq 300$  mikron olduğu saptandı. Kombine İVTA-İVB enjeksiyonu tedavisinden sonra hastaların hiçbirinde göz içi inflamatuvar reaksiyonu veya enfeksiyonu gözlenmezken 4 (%30.7) hastada yüksek GİB saptandı. Hastaların 1 (%7.6)'inde enjeksiyondan 1 ay sonra, 3 (%23)'ünde enjeksiyondan 3 ay sonra tespit edilen yüksek GİB, topikal dorzolamid-timolol maleat kombinasyonu tedavisi ile kontrol altına alındı ( $< 22$  mmHg). Nepafenaka bağlı keratit veya başka bir komplikasyon izlenmedi. Kombine İVB-İVTA enjeksiyonu ile topikal nepafenak uygulamasından 3 ay sonraki kontrolde 7 (% 63.64) hastaya tekrar İV enjeksiyon gerekti.

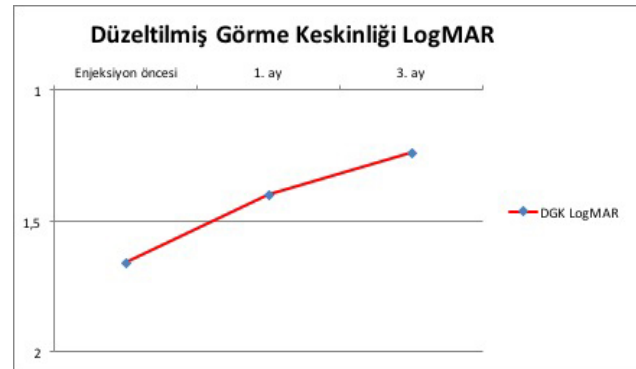
## Tartışma

Anti-VEGF ajanlar, eksudatif YBMD'de etkili olmasına rağmen bu etkinin devam etmesi için İV enjeksiyonların tekrarlanması gerekir (7). Anti-VEGF ajanlar genellikle ilk 3 ay, ayda birer doz daha sonra da ihtiyaca göre ayarlanan şekilde kullanılır (8). Anti-VEGF ajanlara benzer şekilde İVTA ile SMK'da günler içinde hızlı azalma ve DGK'da artış sağlanmasına rağmen bu etki de kalıcı değildir (9). Üstelik kortikosteroidlere bağlı olduğu düşünülen GİB'de yükselme ve katarakt gelişimi, tekrar uygulamaları kısıtlamaktadır (9). Ayrıca nadir de olsa İV enjeksiyona bağlı ağrı, retina yırtığı veya dekolmanı, endoftalmi gibi komplikasyonlar gelişebilir (10). Bu riskler artan enjeksiyon sayısına paralel olarak artmaktadır. Bazı araştırmacılar eksudatif YBMD'nin tedavisinde ilave olarak topikal bromfenak, nepafenak gibi NSAİ ilaçları önermektedir (11). Anti-VEGF ve kortikosteroidlerle sinerjist hareket eden NSAİ ilaçların, İV enjeksiyon ihtiyacını azatırken DGK'yı da artırdığı bildirilmiştir (2). Çalışmamızda da nepafenak'ın bu etkisinden anti-VEGF tedaviye dirençli hastalarda faydalanmayı hedefledik.

Oftalmolojide NSAİ ilaçlar, göz içi ameliyatlarda pupil dilatasyonunu stabilize etmek, ameliyat sonrası ağrı ve inflamasyonu kontrol etmek (özellikle refraktif cerrahide), allerjik konjonktivit ve psödo fakik kistik makula ödemi tedavi etmek için (12),



Şekil 1: Tedavi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra saptanan düzeltilmiş görme keskinliği (Log Mar).



Şekil 2: Tedavi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra saptanan santral makula kalınlığı (mikron).

ayrıca diyabetik retinopati, oküler tümör ve YBMD tedavisinde kullanılabilir (13-16). Kronik psödo-fakik makula ödeminde kombine İVTA-İVB enjeksiyonu ile % 0.1 diklofenak, % 0.4 ketorolak, % 0.1 nepafenak ve % 0.09 bromfenak 'ın değerlendirilmesinde, topikal NSAİ ilaçların kombine İVTA-İVB tedavisine ek katkı sağladığı, nepafenak ve bromfenakın 12-16 haftada SMK'yı azaltırken nepafenakın DGK'yı da artırdığı bildirilmiştir (17). Eksudatif YBMD'de topikal bromfenak ile İV anti-VEGF enjeksiyon sayısında anlamlı azalma ve DGK'da anlamlı artma bildirmiştir (13-16). Zweifel ve ark. (18), eksudatif YBMD'de topikal bromfenak ile objektif veya subjektif bir faydanın olmadığını bildirmiştir. Korneadan penetrasyonu diğer NSAİ ilaçlardan daha iyi olan nepafenak, gözün dokularında, özellikle uvea dokusu ve retinada amfenaka hidrolize olan bir ön ilaçtır (19). Hayvan deneyleri, nepafenakın VEGF ve retinal anjiogenezisini inhibe ederek oküler neovaskülarizasyon inhibisyonunda rol oynayabildiğini göstermiştir (20). Nepafenakın makula ödeminde SMK'yı azalttığını ve DGK'yı artırdığını bildiren çalışmalar da vardır (21). Libondi ve ark. (22), eksudatif YBMD'de topikal nepafenakın intraretinal ve subretinal makula ödemi geriletmediği ve floresein sızıntısını azalttığını bildirmiştir. Chen ve ark. (23)'ünün yaptığı çalışmada ise eksudatif YBMD olan ve İV anti-VEGF tedavisi uygulanan hastalara, günde 3 kez topikal nepafenak verilmiş ve DGK ile SMK ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada, inatçı intraretinal kist, subretinal sıvı ve/veya pigment epitel dekolmanı olan hastalarda aylık İV anti-VEGF enjeksiyonuna topikal nepafenak ilave edildiğinde anatomik ve kalitatif OCT bulgularında düzelme eğilimi olduğu görülmüştür. Çalışmamızda kombine İV enjeksiyonu öncesi SMK  $426.15 \pm 74.31$  (321-574) mikron iken tedaviden bir ay sonra  $363.30 \pm 55.86$  (274-446) mikron, üç ay sonra  $310.84 \pm 43.69$  (262-402) mikron olarak saptandı ( $p < 0.05$ ). Çalışmamızda daha önce ardaşık İVR/İVB enjeksiyonları sonrasında SMK  $> 300$  mikron olan 13 hastadan, kombine İVTA-İVB enjeksiyonu tedavisinden sonra 1. ay kontrolünde 3 (%23) hastada, 3. ay kontrolünde 7 (%53.7) hastada SMK  $\leq 300$  mikron olduğu saptandı. Çalışmamızda kombine İV enjeksiyonu öncesi DGK  $1.66 \pm 0.67$  (1.0-2.65) Log Mar iken tedaviden bir ay sonra  $1.40 \pm 0.65$  (0.70-2.50) Log Mar, üç ay sonra  $1.24 \pm 0.66$  (0.70-

2.50) Log Mar olarak saptandı ( $p < 0.05$ ). Bu sonuçlar uyguladığımız tedavinin etkinliğini göstermektedir. Uzun süre topikal NSAİ ilaç kullanan hastalarda nadir de olsa keratit gibi bazı korneal patolojiler gelişebilir (21). Çalışmamızda nepafenaka bağlı herhangi bir komplikasyon izlenmedi.

## Sonuç

Anti-VEGF tedaviye dirençli eksudatif YBMD'de kombine İVB-İVTA enjeksiyonu ile topikal nepafenak tedavisi etkin ve güvenilirdir.

## Kaynaklar

1. Augustin AJ, Kirchhof J. Inflammation and the pathogenesis of age related macular degeneration. *Expert Opin Ther Targets*. 2009; 13: 641–51.
2. Van Meter ME, Kim ES. Bevacizumab: current updates in treatment. *Curr Opin Oncol*, 2010; 22: 586–91.
3. Kim J H, Kang S W, Ha H S, et al. Vitrectomy combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection and macular laser photocoagulation for nontractional diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27: 186-193.
4. David RG, Preston PR, John CO. Intravitreal aflibercept outcomes in patients with persistent macular exudate previously treated with bevacizumab and/or ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Journal of Ophthalmology*. 2014, 6 pages, Article ID 497178.
5. 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.
6. Batioğlu F, Demirel S, Özmert E, et al. Short-term outcomes of switching anti-VEGF agents in eyes with treatment-resistant wet AMD. *BMC Ophthalmology* (2015) 15: 40 DOI 10.1186/s12886-015-0025-z
7. 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.
8. Biarnes M, Mones J, Villali JR, et al. As-needed treatment with ranibizumab 0.5 mg in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*, 2011; 21: 282–89.

9. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008; 115:144-7.
10. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21: 178–183.
11. Flaxel C, Schain MB, Hamon SC, et al. Prospective randomized controlled trial of combination ranibizumab (Lucentis) and bromfenac (Xibrom) for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Retina*, 2012; 32: 417–23.
12. Flach AJ. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *International Ophthalmology Clinics* 2002; 42: 1–11.
13. Schoenberger SD, Kim SJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for retinal disease. *Int J of Inflammation*, 2013; 8 pages. Article ID 281981.
14. Flaxel C, Schain MB, Hamon SC, et al. Prospective randomized controlled trial of combination ranibizumab (lucentis) and bromfenac (xibrom) for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Retina* 2012; 32: 417–23.
15. Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, et al. Topical bromfenac as an adjunctive treatment with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2012; 32: 1804– 10.
16. Russo A, Costagliola C, Delcassi L, et al. A randomised controlled trial of ranibizumab with and without ketorolac eyedrops for exudative age-related macular degeneration. *Br J of Ophthalmol*, 2013; 97: 1273–6.
17. Warren KA, Bahrani H, Fox JE. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema *Retina* 2010; 30: 260-6.
18. Zweifel SA, Engelbert M, Khan S, et al. Retrospective review of the efficacy of topical bromfenac (0.09%) as an adjunctive therapy for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29: 1527–31.
19. Walters T, Raizman M, Ernest P, et al. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J CatRef Surg.* 2007;33: 1539–45.
20. Yanni SE, Clark ML, Yang R, et al. The effects of nepafenac and amfenac on retinal angiogenesis. *Brain Res Bull.* 2010; 81: 310–9.
21. Callanan D, Williams P. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2008; 2: 689-92.
22. Libondi T, Jonas JB. Topical nepafenac for treatment of exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2010;88: 32–3.
23. Chen E, Benz MS, Fish RH, et al. Major Use of nepafenac (Nevanac®) in combination with intravitreal anti-VEGF agents in the treatment of recalcitrant exudative macular degeneration requiring monthly injections. *Clin Ophthalmol.* 2010; 4: 1249–52.