



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft  
  
Gesellschaft  
für Augenheilkunde

**Stellungnahme  
der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft ,  
der Retinologischen Gesellschaft und  
des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands**

**Zur Strahlentherapie bei neovaskulärer altersabhängiger  
Makuladegeneration**

**Stand Juni 2015**

In der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) ist heute die intravitreale medikamentöse Therapie mit VEGF-Inhibitoren die Therapie der ersten Wahl [6]. Die entscheidende Verbesserung der Prognose der AMD wird allerdings durch viele intraokulare Injektionen und Untersuchungstermine und erhebliche Therapiekosten erkauft, so dass ein unvermindertes Interesse für alternative oder adjuvante Therapieformen in der Behandlung der AMD besteht. Die Strahlentherapie der neovaskulären AMD könnte dabei eine Option sein. Die potentiellen Bestrahlungstechniken und die aktuellen Ergebnisse sollen in dieser Stellungnahme dargestellt werden.

## **Grundlagen**

Die theoretische Grundlage für eine mögliche Wirksamkeit der Strahlentherapie bei der neovaskulären AMD besteht in der Proliferationshemmung schnell wachsender Zellen durch die Strahlenwirkung, die zu einer selektiven Schädigung dieser Zellen bei noch erhaltenen Reparaturmechanismen langsam wachsender Zellen führt. Für die Endothelzellen proliferierender Gefäße wurde eine solche selektive Wachstumshemmung experimentell nachgewiesen (Übersicht s. [3]). Zusätzliche potentielle Effekte könnten auf der Hemmung angiogener, Zytokin---produzierender Zellen und von Zellen, die an der Narbenbildung beteiligt sind wie Zytokin---produzierende retinale Pigmentepithelzellen (Übersicht bei [38]), beruhen. Darüber hinaus ist die Wirkung der perkutanen Strahlentherapie in der Behandlung intraokularer vaskulärer Tumoren wie z.B. kavernöser Hämangiome der Aderhaut gesichert [33, 34]. Für einen möglichen synergistischen Effekt von intravitreal applizierten VEGF-

--Inhibitoren und Strahlentherapie sprechen experimentelle tumorbiologische Ergebnisse, die eine deutliche verringerte Zellproliferation nach Kombination beider Methoden im Vergleich zur alleinigen VEGF--Inhibition bzw. Strahlentherapie zeigen konnten [35, 37].

## **Bestrahlungstechniken**

Für die Strahlentherapie der AMD stehen Teletherapie--- und Brachytherapie---Techniken zur Verfügung. Zur Teletherapie (perkutane Strahlentherapie) wurden anfangs konventionelle Linearbeschleuniger benutzt. Spätere Studien haben stereotaktische Bestrahlungstechniken und Protonen und zuletzt mikrokollimierte 100 kV---Quellen verwendet (Übersicht bei [8]). Zur Brachytherapie wurden entweder episklerale [3, 18, 19] oder epimakuläre Strahlenträger über einen Pars plana Zugang [16] benutzt. Die unterschiedlichen Techniken sollen im Folgenden nach primärer und adjuvanter Therapie getrennt dargestellt werden.

## **Primäre Strahlentherapie**

### **Teletherapie**

Die erste Studie zur Wirksamkeit der primären perkutanen Strahlentherapie mit Photonen bei der neovaskulären AMD wurde 1993 von Chakravarthy und Koautoren publiziert [5], die 16 Patienten perkutan mit Photonen und einer Zielvolumendosis von 10---15 Gray bestrahlten. Nach der initialen Publikation von Chakravarthy et al. [5] sind eine Vielzahl von Studien zur perkutanen Strahlentherapie der AMD erschienen, die allerdings keinen positiven Effekt der Strahlentherapie nachweisen konnten, dazu gehören randomisierte klinische Studien wie die RAD---Studie [17, 36] und die SFRADS---Studie [14]. Die Protonenstrahlentherapie hat den Vorteil, dass ein

sehr viel kleineres Zielvolumen als bei der perkutanen Strahlentherapie mit Photonen definiert werden kann. Experimentelle Untersuchungen lassen zudem vermuten, dass Endothelzellen proliferierender chorioidaler Gefäße viel strahlensensibler sind als neuronale Zellen der Retina [2]. Erste klinische Studien hatten gezeigt, dass Zielvolumendosen von 16 GyE und 24 GyE gleichermaßen wirksam waren [38].

Die Resultate aller publizierten Studien zur perkutanen Strahlentherapie der AMD wurden 2010 in einem COCHRANE-Report zusammengefasst [8]; dabei ergab sich allerdings kein Anhalt für einen positiven Effekt der primären perkutanen Strahlentherapie bei der neovaskulären AMD.

### **Episklerale Brachytherapie**

Studien zur primären episkleralen Brachytherapie bei AMD sind mit Strontium-Applikatoren ( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ) [18, 19] und Palladium-Applikatoren ( $^{103}\text{Pd}$ ) [9, 10] durchgeführt worden;  $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ -Applikatoren sind vereinzelt eingesetzt worden, ohne dass daraus eindeutige Daten abzuleiten wären [32].

$^{90}\text{Sr}$  ist ein niederenergetischer Betastrahler, der mit einer Zerfallsenergie von 0,55 MeV und einer Halbwertszeit von 28,78 Jahren zu  $^{90}\text{Y}$  mit einer Zerfallsenergie von 2,27 MeV zerfällt. Die Gewebseindringtiefe ist aufgrund des steilen Dosisabfalls limitiert, so dass eine lokale Strahlentherapie auf sehr kleinem Raum möglich ist. Die 50% Isodose von Strontium-Applikatoren in

Wasser liegt bei etwa 1,5 mm [24] bzw. bei 1 mm in Gewebe [15]. Epibulbäre Strontium-Applikatoren werden schon lange für die Behandlung von Tumoren und Pterygien der Bindehaut benutzt (Übersicht [24]). Jaakkola et al. entwickelten einen episkleralen Strontium-Applikator mit einem

Durchmesser von 8 mm, der über einen Handgriff am hinteren Augenpol platziert werden kann und so die gezielte Bestrahlung makulärer Strukturen ermöglicht [19]. Im Langzeitverlauf ergaben sich allerdings keine Vorteile für Patienten nach episkleraler Brachytherapie verglichen mit dem Spontanverlauf [18].

<sup>103</sup>Pa ist ein Gammastrahler mit einer etwas geringeren Photonenenergie als <sup>125</sup>I, der überwiegend in der Brachytherapie intraokularer Tumoren verwandt wird. <sup>103</sup>Pa hat eine Photonenenergie von 21 kV verglichen mit 28 kV bei <sup>125</sup>I; die Gewebseindringtiefe ist damit deutlich geringer als bei <sup>125</sup>I. Die von Finger al. publizierten Langzeitergebnisse nach Brachytherapie mit einem <sup>103</sup>Pa Applikator (10--122 mm breit; mittlere Dosis im Zielvolumen 17,62 Gray) konnten zeigen, dass es nach Brachytherapie zu einer deutlichen Rückbildung exsudativer Veränderungen kommt; ein Vorteil in Bezug auf eine bessere Funktion konnte allerdings nicht nachgewiesen werden [10].

## **Adjuvante Strahlentherapie**

### **Protonenstrahltherapie**

Park et al. haben 2012 eine Studie an 6 Augen veröffentlicht, bei denen eine Protonenstrahltherapie mit 24 GyE mit 4 monatlichen Ranibizumab--Injektionen kombiniert wurden [29]. Nach 3 Jahren waren keine radiogenen Komplikationen feststellbar; inwieweit die Kombination von Protonenstrahltherapie und intravitrealer anti--VEGF Therapie wirksamer ist als die medikamentöse Therapie allein kann an Hand der Studiendaten nicht bewiesen werden.

## **Epiretinale Brachytherapie**

Bei dem VIDION-System zur epiretinalen (intraokularen) Brachytherapie der neovaskulären AMD erfolgte die Strahlentherapie mit einem auf Strontium ( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ) beruhenden Afterloading-System, bei dem über einen 3-Port Pars plana Zugang im Rahmen einer Vitrektomie ein Strontium-Draht mit Hilfe eines handgehaltenen Applikators in die Nähe der Makula gebracht wurde [16].

Im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie (CABERNET-Studie) wurden mehr als 450 Patienten im Rahmen einer zweiarmigen Studie untersucht. Patienten mit intravitrealen Injektionen von Ranibizumab nach einem modifizierten PIER-Schema wurden mit Patienten verglichen, bei denen eine epiretinale Brachytherapie mit dem VIDION-System zusammen mit zwei Ranibizumab-Injektionen im monatlichen Abstand und nachfolgenden intravitreale Ranibizumab-Injektionen nach einem PRN Schema behandelt wurden. Eingestrahlt wurde eine Zielvolumendosis von 24 Gray, die in einem Zeitraum von 4 Minuten appliziert wurde, wobei unter Berücksichtigung des steilen Dosisabfalls eine präzise, auf den Bruchteil eines Millimeters genaue Positionierung der Quelle durch den Chirurgen notwendig war. Entsprechend der physikalischen Eigenschaften der Quelle wurde die größte Dosis im Bereich der Netzhaut eingestrahlt mit einem Dosisabfall zum eigentlichen Zielorgan, der Aderhaut unterhalb der Fovea. Ein methodisches Problem der CABERNET Studie lag darin, dass im Bestrahlungsarm erst die Brachytherapie und dann die intravitreale Therapie durchgeführt wurde, so dass ein möglicher Effekt auf die Verkürzung einer begonnenen intravitrealen Therapie in der Studie nicht untersucht werden konnte.

Die 24-Monats-Ergebnisse der CABERNET Studie wurden 2013 veröffentlicht [7]. Die Ergebnisse im Brachytherapie-Arm waren deutlich schlechter als im Kontrollarm. Im Bestrahlungsarm hatten 77% der Patienten einen Visusverlust von weniger als 15 ETDRS Buchstaben während dies für 90% der Patienten im Kontrollarm zutrifft. Mindestens ein „serious adverse effect“ (überwiegend Katarakte) ereignete sich in 54% der Patienten im Brachytherapie-Arm. Fluoreszenzangiographische Untersuchungen und OCT-Befunde der CABERNET-Studie konnten zudem zeigen, dass die strukturellen Resultate in Form von Läsionsgröße und Netzhautdicke im Brachytherapie-Arm deutlich ungünstiger waren [22]. Die epiretinale Brachytherapie kann damit nicht als Therapieoption in der Behandlung der exsudativen AMD empfohlen werden.

### **Mikrokollimierte 100 kV Strahlentherapie (IRay-System)**

Die mikrokollimierte Megavolttherapie stellt eine Neuentwicklung dar, die eine nichtinvasive Bestrahlung des hinteren Augenpols mit einer optimierten Dosisverteilung ermöglicht. Das von Oraya Therapeutics (USA) entwickelte System benutzt drei mikrokollimierte 100 kV Strahlenbündel, die über die Pars plana in das Auge geführt werden und im Bereich der Makula überlappen. Die Fixation des Auges wird über eine Saug-Kontaktlinse sichergestellt, so dass mit Hilfe eines „eye trackers“ die Justierung der drei über die untere Pars plana geführten Strahlen zur optischen Achse erreicht werden kann. Mit dieser stereotaktischen Strahlführung wird eine weitgehende Schonung von Hornhaut und Linse erreicht und eine auf die Makula optimierte Dosisverteilung erzielt [12]. Der Durchmesser des an der Makula nutzbaren Feldes liegt bei ca. 5 mm, die Dosis am Sehnerven bei 0,2-0,24 Gray [28]. Mittlerweile liegen die Ergebnisse einer

randomisierten, doppel-blind-maskierten kontrollierten Studie vor (INTREPID -  
-Studie), bei der 230 Patienten mit einer neovaskulären AMD untersucht  
wurden, die einen Krankheitsverlauf von bis zu 3 Jahren mit 3 oder mehr  
intravitrealen Injektionen (Ranibizumab oder Bevacizumab) hatten und bei  
denen die Indikation zu einer weiteren Behandlungsserie gestellt wurde [20].  
Die Patienten wurden randomisiert für Strahlentherapie mit 16 Gray und  
intravitrealem Ranibizumab (PRN), Strahlentherapie mit 24 Gray und  
intravitrealem Ranibizumab (PRN) und jeweiligen Armen mit „sham“-  
-Bestrahlung und intravitrealem Ranibizumab (PRN). Bei den  
Wiederbehandlungskriterien wurde entgegen der aktuellen Empfehlungen  
[6] Restflüssigkeit in und unter der Netzhaut toleriert, sofern der Visus  
innerhalb von 5 Buchstaben (EDTRS) stabil war oder die zentrale  
Netzhautdicke um weniger als 100µm vom kleinsten gemessenen Wert  
abwich. Ziel der Studie war es, den Effekt der Bestrahlung im Hinblick auf  
eine möglicher Reduktion der Injektionsfrequenz zu untersuchen. Primärer  
Endpunkt der Studie war die Zahl der intravitrealen Injektionen nach 52  
Wochen. Die Studie konnte zeigen, dass nach 52 Wochen in den beiden  
Bestrahlungsarmen signifikant weniger Injektionen (2,64 bzw. 2,43 gegen  
3,74 Injektionen) notwendig waren als im Sham-Arm; die Visusergebnisse  
waren vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich. Die 2-Jahres -  
-Ergebnisse der INTREPID -Studie haben die 1-Jahres -Ergebnisse  
bestätigt, wobei im 16 Gray Studienarm 4,5 Injektionen im Vergleich zu 6,6  
Injektionen im „sham“- Arm ( $p=0,008$ ) innerhalb der 24 Monate  
notwendig waren. Vergleichbare Resultate ergaben sich für die Reduktion  
der zentralen Netzhautdicke [21]. Mikrovaskuläre Anomalien, die  
möglicherweise radiogen waren, wurden in 1% der Fälle angegeben und  
waren im Beobachtungszeitraum nicht visusrelevant. Eine post-hoc



durchgeführte Subgruppenanalyse konnte darüber hinaus zeigen, dass Läsionen unter 4 mm Querschnitt und mit einem Volumen über 7,4 mm<sup>3</sup> deutlich besser auf die adjuvante stereotaktische Therapie ansprachen als die gesamte Kohorte [23].

## **Strahlenretinopathie**

Radiogene Spätschäden wie radiogene Optikusneuropathie und Strahlenretinopathie sind visusbedrohende Komplikationen bei jeder Form von Strahlentherapie im Bereich des Auges und der Orbita, die mit sehr langen Latenzzeiten bis zu mehreren Jahren auftreten können [1]. Wesentliche Risikofaktoren für das Entstehen einer Strahlenretinopathie sind neben der eingestrahlten Dosis die gewählte Fraktionierung [30], die Dosisrate [13] und der Gefäßstatus des betroffenen Patienten (z.B. klinisch manifester Diabetes) [25, 27]. Hohe Einzelfraktionen und eine hohe Dosisleistung der Strahlenquelle führen zu einer höheren Inzidenz unerwünschter radiogener Komplikationen aufgrund der höheren sog. relativen biologischen Effektivität (RBE) [30]. Die Schwellenwerte für eine Strahlenretinopathie sind schwierig zu bestimmen und liegen bei etwa 45--55 Gray [30]. Wie schon bei dem VIDION ---System wird auch bei der Verwendung des IRay---Systems die gewünschte Zielvolumendosis innerhalb weniger Minuten in einer einzelnen Fraktion eingestrahlt, so dass der Effekt der RBE berücksichtigt werden muss. Bei beiden Systemen liegt die im Bereich des N. opticus eingestrahlte Dosis auch unter Berücksichtigung der RBE deutlich unter der Schwellendosis für eine radiogene Optikusneuropathie, so dass das Risiko eine Strahlenretinopathie im Vordergrund steht. In der Intrepid-Studie wurden bei einem Teil der

Patienten radiogene retinale Strahlenschäden - v.a. kapilläre retinale Ischämien - beobachtet. [21].

## **Diskussion und Therapieempfehlung**

Die initialen Arbeiten von Chakravarthy et al. [4] hatten große Hoffnungen erweckt, dass die einmalige Strahlentherapie der chronischen neovaskulären AMD therapeutisch wirksam sein könnte. Für die primäre Strahlentherapie kann mittlerweile als gesichert gelten, dass dies nicht der Fall ist [8].

Jüngst wurde der Ansatz einer adjuvanten Strahlentherapie zusätzlich zur intravitrealen anti-VEGF Therapie vorgeschlagen. Innerhalb der CABERNET-Studie hatte allerdings die epimakuläre Brachytherapie in der gewählten Kombination mit der intravitrealen anti-VEGF Therapie sogar signifikant schlechtere funktionelle Ergebnisse als die intravitreale anti-VEGF Therapie allein. Zudem hatte das VIDION-System als invasives Verfahren eine hohe Rate spezifischer Komplikationen, so dass die Anwendung nicht empfohlen werden kann. Das System ist zwischenzeitlich nicht mehr kommerziell verfügbar.

Mit dem IRay-System (Oraya Therapeutics) erfolgt die Strahlentherapie ohne Bulbuseröffnung mit dem Ziel einer Reduktion der Injektionszahl im Rahmen eines PRN-Regimes bzw. einer Verbesserung der Wirksamkeit im Vergleich mit einer intravitrealen anti-VEGF-Monotherapie. In der INTREPID-Studie wurden nach einmaliger Strahlenbehandlung vergleichbare Visusergebnisse nach 2 Jahren mit im Durchschnitt weniger intravitrealen Injektionen gezeigt. Dieser Effekt war unabhängig von der Strahlendosis (16 Gray oder 24 Gray). Basierend auf „Post hoc“-Analysen der Studie wurde die Hypothese formuliert, dass besonders bei Patienten mit Läsionen unter 4 mm

Durchmesser und einer deutlichen exsudativen Aktivität (Makulavolumen über 7,4 mm<sup>3</sup>) ein Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie erwartet werden könnte. Methodisch bestehen bei der INTREPID-Studie Einschränkungen bezüglich der nicht adäquaten Wiederbehandlungskriterien (siehe oben) für die intravitreale Injektion sowie in der „Post hoc“-Analyse der oben beschriebenen Subgruppe. Insofern sind auch Rückschlüsse auf geringere Injektionsfrequenzen in den Armen mit adjuvanter Strahlentherapie nur mit Einschränkungen möglich, so dass die signifikante Halbierung der Injektionszahl in dieser Subgruppe überprüft werden muss. Auf den Nachweis besserer Visusergebnisse war die INTREPID-Studie nicht angelegt. Bei einem Teil der Patienten wurden radiogene Strahlenschäden beobachtet. Ferner traten in allen Behandlungsarmen während der Studie im Mittel signifikante Visusminderungen auf, auch da offensichtlich inadäquate Wiederbehandlungskriterien für die anti-VEGF-Therapie zugrunde gelegt wurden.

Um zu ermitteln, ob die Therapie erfolgversprechend ist, müssten die Untersuchungsbefunde möglichst aller Patienten zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung in einem zentralen Register erfasst werden. Daher sollten alle Patienten, darüber informiert und aufgeklärt werden, dass ihre Untersuchungsbefunde für einen Zeitraum der Nachbeobachtung von drei Jahren zentral in einem Register erfasst werden können, falls sie dem zustimmen. Diese Stellungnahme wäre dann nach diesem Zeitraum von drei Jahren auf der Basis der vorliegenden Registerdaten zu überarbeiten und dabei neu zu bewerten, ob der kombinierte Therapieansatz erfolgversprechend ist.

Unter Berücksichtigung der bisher publizierten Studiendaten kann eine stereotaktische adjuvante Strahlentherapie der neovaskulären AMD im individuellen Fall dann erwogen werden,

- wenn eine CNV Aktivitätszeichen wie intraretinale Flüssigkeit oder Blutungen zeigt, was einer Empfehlung von VEGF-Inhibitoren gemäß den Stellungnahmen der Fachgesellschaften entspricht,
- wenn die laufende anti-VEGF Therapie über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften (vierwöchentliche Kontrollen, strenge Wiederbehandlung nach morphologischen Kriterien) erfolgt und damit eine Unterbehandlung ausgeschlossen ist,
- wenn trotz intensiver Injektionstherapie keine Änderung des Aktivitätszustands der CNV erreicht wird und ein Rückgang einer notwendigen, hohen Wiederbehandlungsfrequenz für die Zukunft nachvollziehbar nicht erwartet werden darf,
- wenn der Durchmesser der CNV maximal 4 mm (Zentrum maximal 3 mm von der Fovea entfernt) beträgt und

Bis zum Vorliegen eines höheren Evidenzgrades wird empfohlen, dass jeder Patient die Kenntnis der hier genannten Eingangsbedingungen und Limitationen schriftlich vor einer Behandlung bestätigt.

## Literatur

1. Archer DB, Gardiner TA (1994) Ionizing radiation and the retina. *Curr Opin Ophthalmol* 5:59--- 65
2. Balaiya S, Malyapa R, Hsi W et al. (2012) Evaluation of proton beam radiation sensitivity of proliferating choroidal endothelial and retinal ganglion cells with clonogenic assay. *Cutan Ocul Toxicol* 31:14---19
3. Berson AM, Finger PT, Chakravarthy U (1999) Radiation therapy for age---related macular degeneration. *Semin Radiat Oncol* 9:155---162
4. Chakravarthy U (2000) Radiotherapy for choroidal neovascularisation of age---related macular degeneration: a fresh perspective. *Eye (Lond)* 14 ( Pt 2):151---154
5. Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB (1993) Treatment of age---related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 77:265---273
6. Deutsche Ophthalmologische G (2015) Die Anti---VEGF ---Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration --- therapeutische Strategien : Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands --- November 2014. *Ophthalmologie* 112:237---245
7. Dugel PU, Bebbchuk JD, Nau J et al. (2013) Epimacular brachytherapy for neovascular age---related macular degeneration: a randomized, controlled trial (CABERNET). *Ophthalmology* 120:317---327
8. Evans JR, Sivagnanavel V, Chong V (2010) Radiotherapy for neovascular age---related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD004004
9. Finger PT, Berson A, Ng T et al. (1999) Ophthalmic plaque radiotherapy for age---related macular degeneration associated with subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 127:170---177
10. Finger PT, Gelman YP, Berson AM et al. (2003) Palladium---103 plaque radiation therapy for macular degeneration: results of a 7 year study. *Br J Ophthalmol* 87:1497---1503
11. Foxton RH, Finkelstein A, Vijay S et al. (2013) VEGF---A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *The American journal of pathology* 182:1379---1390
12. Gertner M, Chell E, Pan KH et al. (2010) Stereotactic targeting and dose verification for age---related macular degeneration. *Med Phys* 37:600---606
13. Gunduz K, Shields CL, Shields JA et al. (1999) Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 117:609---614
14. Hart PM, Chakravarthy U, Mackenzie G et al. (2002) Visual outcomes in the subfoveal radiotherapy study: a randomized controlled trial of teletherapy for age---related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 120:1029---1038

15. Hokkanen J, Heikkonen J, Holmberg P (1997) Theoretical calculations of dose distributions for beta--ray eye applicators. *Med Phys* 24:211 ---213
16. Holmes SM, Micka JA, Dewerd LA (2009) Investigation of a  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  source for intra---ocular treatment of wet age---related macular degeneration. *Med Phys* 36:4370---4378
17. Holz FG, Engenhardt R, Bellmann C et al. (1997) Stereotactic radiation therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age---related macular degeneration. *Front Radiat Ther Oncol* 30:238 - --246
18. Jaakkola A, Heikkonen J, Tommila P et al. (2005) Strontium plaque brachytherapy for exudative age--related macular degeneration: three---year results of a randomized study. *Ophthalmology* 112:567 - --573
19. Jaakkola A, Heikkonen J, Tommila P et al. (1998) Strontium plaque irradiation of subfoveal neovascular membranes in age---related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 36:24---30
20. Jackson TL, Chakravarthy U, Kaiser PK et al. (2013) Stereotactic radiotherapy for neovascular age--related macular degeneration: 52 ---week safety and efficacy results of the INTREPID study. *Ophthalmology* 120:1893---1900
21. Jackson TL, Chakravarthy U, Slakter JS et al. (2015) Stereotactic radiotherapy for neovascular age--related macular degeneration: year 2 results of the INTREPID study. *Ophthalmology* 122:138---145
22. Jackson TL, Dugel PU, Bebbchuk JD et al. (2013) Epimacular brachytherapy for neovascular age--related macular degeneration (CABERNET): fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Ophthalmology* 120:1597---1603
23. Jackson TL, Shusterman EM, Arnoldussen M et al. (2015) Stereotactic radiotherapy for wet age--related macular degeneration (INTREPID): influence of baseline characteristics on clinical response. *Retina* 35:194---204
24. Kirwan JF, Constable PH, Murdoch IE et al. (2003) Beta irradiation: new uses for an old treatment: a review. *Eye (Lond)* 17:207---21525. Kumar B, Palimar P (2000) Accelerated radiation retinopathy in diabetes and pregnancy. *Eye(Lond)* 14 ( Pt 1):107---108
26. Kurihara T, Westenskow PD, Bravo S et al. (2012) Targeted deletion of Vegfa in adult mice induces vision loss. *The Journal of clinical investigation* 122:4213---4217
27. Mauget---Faysse M, Coquard R, Francais ---Maury C et al. (2000) Radiothérapie dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge: facteurs de risque de survenue des complications, prévention et traitement des effets secondaires. *J Fr Ophtalmol* 23:127---136
28. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Gertner M (2011) Stereotactic low---voltage x ---ray irradiation for age--related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 95:185 ---188

29. Park SS, Daftari I, Phillips T et al. (2012) Three-year follow-up of a pilot study of ranibizumab combined with proton beam irradiation as treatment for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 32:956--966
30. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR et al. (1994) Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:765--773
31. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E et al. (2009) An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:18751--18756
32. Saric B, Sikic J, Katusic D et al. (2001) Brachytherapy--optional treatment for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Coll Antropol* 25 Suppl:89--96
33. Schilling H, Sauerwein W, Friedrichs W et al. (1996) Langzeitresultate der Strahlentherapie von Aderhauthämangiomen. *Ophthalmologie* 93:154--157
34. Scott TA, Augsburger JJ, Brady LW et al. (1991) Low dose ocular irradiation for diffuse choroidal hemangiomas associated with bullous nonrhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 11:389--393
35. Senan S, Smit EF (2007) Design of clinical trials of radiation combined with antiangiogenic therapy. *Oncologist* 12:465--477
36. The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration (Rad) Study Group (1999) A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). *Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration*. *Ophthalmology* 106:2239--2247
37. Timke C, Zieher H, Roth A et al. (2008) Combination of vascular endothelial growth factor receptor/platelet-derived growth factor receptor inhibition markedly improves radiation tumor therapy. *Clin Cancer Res* 14:2210--2219
38. Zambarakji HJ, Lane AM, Ezra E et al. (2006) Proton beam irradiation for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113:2012--2019