

Patolojik Miyopiye Sekonder Koroidal Neovaskülarizasyonda İntravitreal Ranibizumab Tedavisi

Long-term Results of Ranibizumab Treatment of Choroidal Neovascular Membrane Secondary to Pathologic Myopia

Ökkeş BAZ¹, İhsan ÇAKIR², İhsan YILMAZ¹, Ali DEMİRCAN¹, Zeynep ALKIN³, İrfan PERENTE³, Muhittin TAŞKAPILI⁴

ÖZ

Amaç: Miyopik koroidal neovasküler membranlarda (KNVM) intravitreal ranibizumab (IVR) tedavisinin uzun dönem sonuçlarını sunmak.

Materyal ve Metod: Retrospektif olarak planlanan çalışmaya patolojik miyopiye bağlı KNVM si olan 33 hastanın 33 gözü alındı. Tüm hastalara başlangıçta steril şartlarda IVR (0,5 mg/0,05 ml) enjeksiyonu uygulandı. Başlangıçta tüm hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, yarıklı-lamba biyomikroskopisi ile ön ve arka segment muayenesi, renkli fundus fotosu, fundus flurosein anjiyografi (FFA) ve spectral-optik kohorens tomografi (S-OKT) (Spectralis HRA; Heidelberg Engineering; Heidelberg, Germany) tetkikleri yapıldı. S-OKT’de intraretinal/subretinal sıvı varlığında, FFA’da sızıntı görülen ve görme azalması olan hastalara yeniden enjeksiyon kararı verildi.

Bulgular: Hastaların yaşlarının ortalaması 53,8±15 (25-88) idi. Ortalama takip süresi 24 ay idi. Enjeksiyon öncesi EİDGK 1,1±0,31 logMAR idi. 12.ayda görme kazanımı 0,14±0,3 (p:0,04) logMAR iken, 24.ayda 0,10±0,4 (p:0,17) logMAR idi. Merkezi maküla kalınlığı (MMK) tedavi öncesi 479±104 µm iken, 3.ayda 361±85 µm (p<0,001), 12.ayda 411±95, 24.ayda 371±76 µm idi. İlk yıl ortalama 2,5 enjeksiyon uygulanırken, 2.yıl ortalama 0,5 enjeksiyon uygulandı. Hastaların %61’i (19 göz) 2.yıl hiç enjeksiyona gerek duymadı. Tedaviye bağlı herhangi bir yan etki ile karşılaşmadı.

Sonuç: Patolojik miyopiye bağlı KNVM tedavisinde İVR uygulaması etkili ve güvenli gözükmetedir. İkinci yılda enjeksiyon sayıları oldukça azalmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Patolojik miyopi, koroidal neovasküler membran, ranibizumab.

ABSTRACT

Purpose: To present long-term results of intravitreal ranibizumab (IVR) treatment of myopic choroidal neovascular membrane (CNVM).

Material and Method: Thirty-three eyes of 33 patients with CNVM secondary to pathologic myopia were included in this retrospective study. All the cases had IVR (0.5 mg/0.05 ml) injection under sterile condition. Best-corrected visual acuity (BCVA), anterior-posterior segment exam with slit-lamp biomicroscopy, color fundus photo, fundus fluorescein angiography (FFA), and spectral optical coherence tomography (SOCT) were performed at baseline. IVR injection was repeated when there was intraretinal/subretinal fluid existence in SOCT scans and (or) leakage on FFA scans and (or) visual acuity was decreased.

Results: The mean age was 53.8±15 years (range: 25-88 years). The mean follow-up time was 24 months. The mean BCVA was 1.1±0.31 logMAR before the injection. The mean increase in BCVA at month 12 was 0.14±0.3 (p=0.04) logMAR, and at month 24 it was 0.10±0.4 (p=0.17) logMAR. The mean central macular thickness (CMT) was 479±104 µm at baseline and change to 361±85 µm (p<0.001) at month 3, 411±95 at month 12, and 371±76 µm at month 24. The mean injection count was 2.5 at first year and 0.5 at second year of follow-up. In the %61 (19 eyes) of the cases, there was no need for injection at all in the second year. There was no complication related the treatment.

Conclusion: IVR treatment seems safe and effective to treatment of CNVM secondary to pathologic myopia. Injection counts decreases at the second year.

Key Words: Pathologic myopia, choroidal neovascular membrane, ranibizumab.

1- Dr. Öğr. Üyesi, İstinye Üniversitesi Gaziosmanpaşa Medicalpark Hastanesi, İstanbul, Türkiye

2- Asist. Dr., Prof. Dr. Reşat N. Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

3- Doç. Dr., Prof. Dr. Reşat N. Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

4- Prof. Dr., Prof. Dr. Reşat N. Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 09.05.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 15.09.2017

Ret-Vit 2018;27: 126-130

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ökkeş BAZ

İstinye Üniversitesi Gaziosmanpaşa Medicalpark Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 538 814 7776

E-mail: dr.bazokkes@hotmail.com

GİRİŞ

Patolojik miyopi (PM) gelişmiş ülkelerde özellikle genç popülasyonda yasal körlüğün en sık sebeplerinden biridir.¹ Koroidal neovaskülarizasyon (KNV) PM 'li hastalarda görme kaybının en önemli nedenidir. Prevelansı %5-10 arasındadır.² Özellikle genç hastalarda KNV'nin en sık sebebi PM'dir.³ 2000'li yıllardan beri PM 'ye bağlı KNV tedavisinde fotodinamik tedavi (FDT) yaygın olarak kullanılmaktaydı. Ancak ilk yıl sonuçları başarılı gibi görülmekle beraber, ikinci yıl sonuçları plasebo grubuna göre daha başarılı değildi.⁴

2006'lı yıllardan itibaren intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) PM'ye bağlı KNV tedavisinde hızla FDT'nin yerini almaya başladı. 2009'lu yıllardan sonra KNV tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır.^{5,6} Yakın zamanda yapılan iki büyük faz-2 ve faz-3 çalışması (sırasıyla REPAIR ve RADIANCE çalışmaları) intravitreal ranibizumab (İVR) ile tedavi edilen hastalarda 12. ayın sonunda çok başarılı sonuçlar alındığını doğrulamıştır.^{7,8}

Bu çalışmanın amacı PM'ye bağlı KNV tedavisinde İVR uygulamasının etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

Katılımcı

Bu çalışma geriye dönük olarak planlandı. Hastanemizin retina bölümünde 2013-2015 yılları arasında PM'ye bağlı KNV nedeniyle tedavi edilen hastaların dosyaları taranarak hastalar tespit edildi. Bütün hastalardan tedavi öncesi aydınlatılmış onam formu alındı ve Helsinki bildirgesinin etik ilkelerine bağlı kalındı.

Çalışmaya alma kriterleri; minimum sferik ekivalan (SE) -6.0D olan, aksiyel uzunluğu (AL) 26 mm'den büyük, fundus muayenesinde PM'si olan, en az iki yıl takip edilen, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 0.05 ve daha iyi olan, fundus floresein anjiyografide (FFA) aktif KNV sızıntısı bulunan ve/veya optik kohorens tomografide (OKT) intraretinal/subretinal sıvı tesbit edilen hastalar çalışmaya alındı. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi başka etyolojiye bağlı KNV'ler, KNV dışında başka oküler rahatsızlığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Oftalmolojik Muayene

Hastaların yaşı, cinsiyeti, etkilenen gözü, SE değerleri ve daha önce tedavi alıp almadıkları kaydedildi. Başlangıçta tüm hastalara; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile EİDGK ölçümü, yarıklı-lamba biyomikroskopisi ile ön ve arka segment muayenesi yapıldı. OKT (Spectralis HRA; Heidelberg Engineering; Heidelberg, Germany) ile merkezi maküla kalınlığı (MMK), renkli fundus

foto ve FFA tetkikleri yapıldı. MMK ölçülürken fovea merkezinde retina yüzeyi ile retina pigment epiteli arka sınırı arasındaki mesafe ölçüldü. Herhangi bir oküler veya sistemik yan etki kaydedildi.

Tedavi rejimi olarak ilk uygulamadan sonra hastalar pro re nata (PRN) rejimi referans alınarak takip edildi. FFA'da KNV'ye bağlı bir sızıntı varlığında ve/veya OKT'de intraretinal/subretinal sıvı varlığında yeniden tedavi kararı verildi.

Cerrahi prosedür

Tüm enjeksiyonlar, kliniğimizin ayaktan cerrahi odasında steril koşullar altında uygulandı. Enjeksiyon öncesi topikal anestezi sonrası kapaklar %10 povidon iyodin (Betadine; Purdue Pharma, Stamford, CT, USA) ile silindi ve konjonktival keseye %5' lik povidon iyodin damlatıldı. Göz steril örtü ile örtüldükten sonra, intravitreal ilaç (0,5 mg/0,05 ml ranibizumab) limbusun 3 veya 3,5 milimetre gerisinden 30-gauge iğne kullanılarak enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası 7 gün boyunca topikal antibiyotik (moksifloksasin) tedavisi verildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde tedavi öncesi ve sonrası takiplerde SE, EİDGK ve OKT'de santral foveal kalınlık ölçümü, OKT'de sıvı varlığı, FFA'da sızıntı varlığı değerlendirildi. EİDGK'liği minimum angle of resolution (log-MAR)'a çevrilerek istatistiksel analiz yapıldı. EİDGK, MMK değişimleri Wilcoxon signed-rank test and two-tailed t-test ile değerlendirildi. $p \leq 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 programı (IBM, Chicago, IL, USA) kullanıldı.

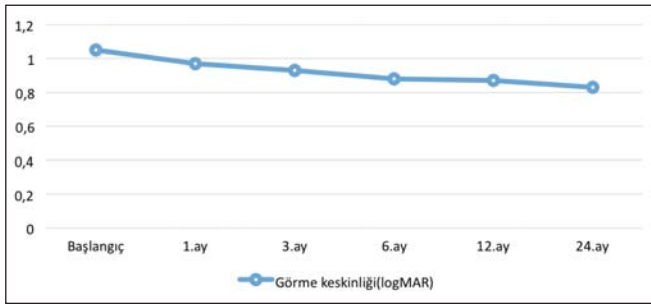
SONUÇLAR

Çalışmaya 33 hastanın 33 gözü alındı. Hastaların yaş ortalaması 53.8 ± 15 (25-88) yıldır. Yirmi iki hasta (%66.7) kadın, 11 hasta (%33.3) erkekti. AL ortalama 26.3 ± 12 idi. Ortalama SE -9.0 ± 4.3 D ($-6 / -22$ D) idi. KNV'nin tamamı klasik tipteydi. Yirmi hastada (%60.6) sağ göz tutulumu, 13 hastada (%39.4) sol göz tutulumu mevcuttu. Yirmi göz (%60.6) fakik, 13 göz (%39.4) ise psödo fakikti. Başvuru anında 12 gözde (%36.4) intraretinal kanama mevcuttu. Ortalama takip süresi 24 ay idi (Tablo 1).

Tedavi öncesi ortalama EİDGK $1,1 \pm 0,31$ LogMAR idi. Tedavi sonrası 1. ay ($p = 0.02$), 3. ay ($p = 0.037$), 6. ay ($p = 0.007$), 12. ay ($p = 0.009$) ve 24. ay ($p = 0,05$) kontroldeki ortalama EİDGK değişiklikleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlıydı (Grafik 1). 24. ay kontrolde EİDGK'de 6 hastada (%18.1) 2 sıra ve üzeri artış, 9 hastada (%27.1) 1 sıra ve üzeri artış gözlemlendi. 20 hastada (%60) EİDGK değışiklik gözlenmedi.

Ortalama MMK tedavi öncesi 479 ± 104 μ m iken, tedavi son-

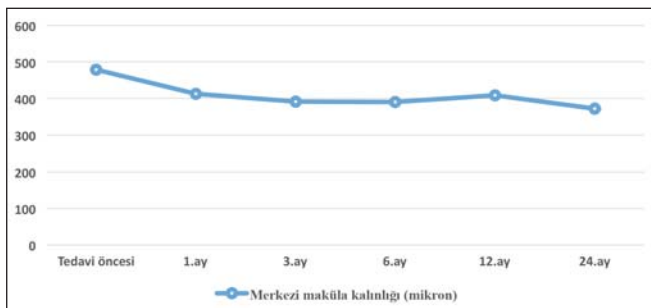
Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi karakteristikleri	
	Ranibizumab (n:30)
Yaş (yıl)	53,8 ± 15
Cinsiyet (K/E)	22/11
Göz (R/L)	20/13
SE (D)	-9,0 ± 4,3 (-6/-20)
Fakik/ psödo fakik	20/13
İntraretinal kanama	12 (%36,4)
EİDGK başlangıç (logMAR)	1,0 ± 0,42
EİDGK final (logMAR)	0,8 ± 0,4
Toplam enjeksiyon	3,1 ± 1,8
EİDGK, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği; D, diyoptri; K, kadın; E, erkek; R, sağ göz ; L, sol göz; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution	



Grafik 1. Aylara göre EİDGK'deki değişimler (log-MAR). Tüm kontrollerde EİDGK tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$).

rası tüm vizitlerde (1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay) istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma görüldü ($p < 0,001$). MMK kalınlığında 24.ayda ortalama 107 μm azalma tespit edildi (Grafik 2).

İlk yıl ortalama 2.5±1.3 enjeksiyon uygulanırken, ikinci yıl ortalama 0.5±1.0 enjeksiyon uygulandı. Toplam enjeksiyon



Grafik 2. Aylara göre merkezi maküla kalınlığındaki değişimler (μm).

sayısı ortalama 3.1±1.8 (1-9) idi. Hastaların %66.7'si (22 göz) 2.yıl hiç enjeksiyona gereksinim duymadı. Altı hastada (%18.2) tek enjeksiyon, 18 hastada (%54.6) 2-3 enjeksiyon, sekiz hastada (%24.3) 5-6 enjeksiyon ve bir hastada (%3) 9 enjeksiyon gereksinimi oldu.

Fakik-psödo fakik hastalar arasında görme kazanımı açısından anlamlı fark bulunamadı. Yaş ($r: -0.225$; $p: 0.23$), SE ($r: 0.046$; $p: 0.83$) ve AL ($r: 0.123$; $p: 0.37$) ile final EİDGK arasında anlamlı korelasyon yoktu. Başlangıç EİDGK ile final EİDGK arasında anlamlı korelasyon vardı ($r: 0.805$; $p < 0,001$). Takip süresi boyunca ilaç kullanımına bağlı oküler veya sistemik herhangi bir yan etki ile karşılaşılmadı.

Takip süresi boyunca endoftalmi, retina dekolmanı, oküler hipertansiyon, intraokuler inflamasyon ve tromboembolik olay gibi sistemik ya da oküler yan etki ile karşılaşılmadı.

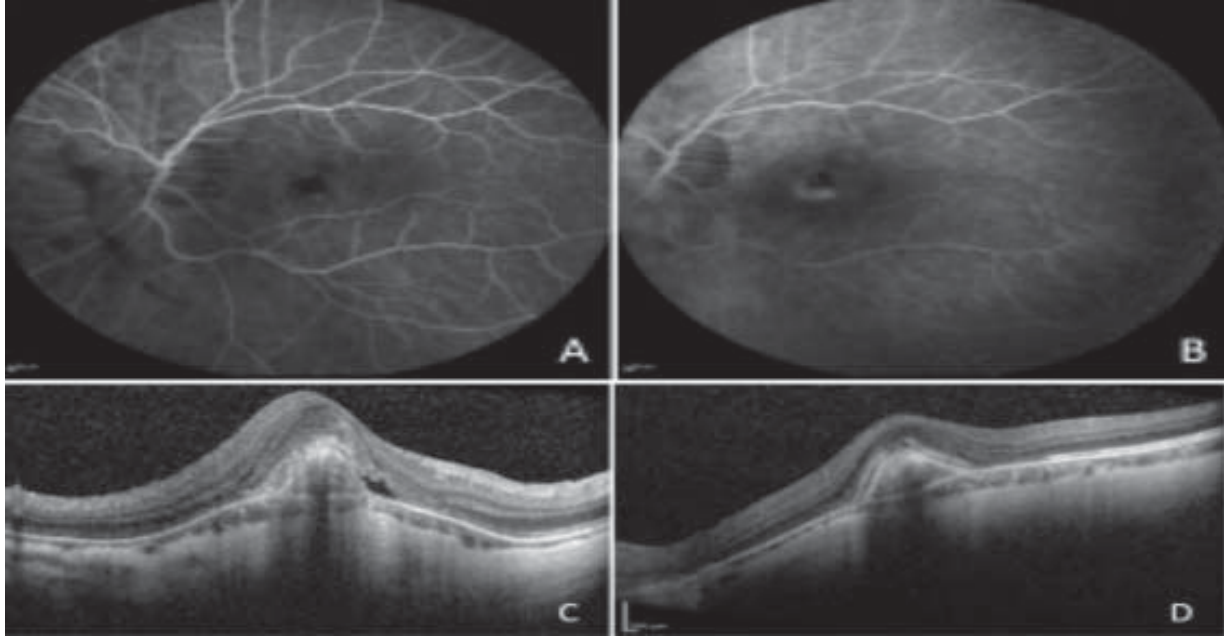
TARTIŞMA

Miyopik KNV'ler YBMD'den farklı olarak her zaman klasik membranlardır. KNV laker çatlağından sızan koroidal vaskülarizasyonun çatlak kenarına sıkışması ile oluşur. YBMD'den farklı olarak çatlak dışında sağlıklı bir bruch membran ve RPE vardır. Bu membranların diğer bir özelliği çok fazla sıvı sızıntısına neden olmazlar. Bu nedenle YBMD'ye göre daha az enjeksiyona gereksinim olur. Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı KNV'de anti-VEGF tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.⁹

Miyopik KNV patofizyolojisi yaşa bağlı makula dejenerasyonuna (YBMD) bağlı KNV'den farklı olmasına rağmen miyopik KNV'de oldukça yüksek VEGF seviyeleri görülmektedir.¹⁰ Bu nedenle miyopik KNV'de de intravitreal anti-VEGF tedavisi ile YBMD'ye benzer yanıtlar alınmaktadır. Çeşitli çalışmalarda PM'ye bağlı KNV'de intravitreal anti-VEGF tedavisinin kısa ve uzun dönemde etkinliği gösterilmiştir.^{7,8}

PM'ye bağlı KNV tedavisinde bevacizumab off-label olarak kullanılmaktadır. Birçok kısa ve uzun dönem çalışmada bevacizumab etkinliği gösterilmiştir. Chan ve ark.¹⁴ PM'ye bağlı 22 göz üzerinde yaptıkları çalışmada anatomik düzelme ile beraber görme keskinliğinde 2.6 sıra artış tespit etmişler. Benzer bir çalışmada Hernandez-Rojas ve ark.¹⁵ PM'li 14 göze intravitreal bevacizumab uygulamıştır, üçüncü ayda EİDGK artışla beraber santral foveal kalınlık 385.43±125.83 μm dan, 194.54±54.35 μm 'a gerilemiştir.

Ranibizumab intraokuler kullanım için üretilmiş spesifik bir moleküldür. Bevacizumaba göre birçok avantajı vardır. Ranibizumabın retina tabakalarına ve koroide daha iyi penetre olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Ranibizumab, bevacizumaba göre daha düşük sistemik yan etki profiline sahiptir.¹⁷ Ranibizumabın bütün bu avantajları düşünüldüğünde PM'ye bağlı KNV tedavisinde daha uygun bir seçenek olabilir. Ancak yakın zamanda bir çalışmada Cha ve ark.¹⁸ ranibizumab ve



Resim 1. (A, B) FFA'nın erken fazında minimal hiperfloresans, geç fazda belirgin hiperfloresans görülmektedir. (C) OKT'de fovea altında KNVM ve subretinal sıvı görülmekte, (D) ilk İVR enjeksiyonu sonrası subretinal sıvının gerilediği görülmektedir.

bevacizumabın uzun dönem etkinliğini karşılaştırmışlardır. Miyopik KNV'li 22 hastaya ranbizumab, 42 hastaya bevacizumab uygulamıştır. 12 ay takip süresi sonunda görme keskinliğinde artış ve santral foveal kalınlıkta azalma iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer bir çalışmada Jose M.Ruiz ve ark.¹⁹ altı yıl takip süresi sonunda bevacizumab ve ranbizumabın PM'ye bağlı KNV'de etkinliğinin benzer olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda daha önce yapılan birçok çalışmaya benzer şekilde İVR tedavisi PM'ye bağlı KNV'de iki yıllık takiplerde oldukça etkili görülmektedir. Silva ve ark.¹¹ yaptığı çalışmada 12 aylık takip süresi sonunda ortalama 3.6 enjeksiyon sayısı ile EİDGK'de 8 harf kazanım olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Mones ve ark.¹² PM'li 23 hastada uyguladıkları İVR tedavisi sonrası 12.ayda hastaların %27'sinde 15 harf ve üzeri kazanım elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 24 ayın sonunda ortalama 3.1±1.8 enjeksiyon sayısı ile hastaların %35.2'de 1 sıra ve üzeri görme artışı elde ettik. Miyopik KNV düşük aktiviteli olduğu için YBMD gibi üç ardışık yükleme dozu uygulaması tartışmalıdır. Birçok çalışmada tek doz uygulama ile üç ardışık doz uygulaması arasında görme kazanımı açısından fark bulunmamıştır.^{11,13} Bizim serimizde tedavi başlangıcında tek enjeksiyon sonrası hastaları PRN olarak takip ettik.

Bu çalışmanın kısıtlı yanları retrospektif olması ve kontrol grubunun olmamasıydı. Ancak miyopik KNVM'nin çok sık görülmediği düşünüldüğünde oldukça iyi bir hasta sayısı ve gerçek yaşam verisi olması çalışmanın güçlü yanı olarak görülmektedir.

Sonuç olarak PM'ye bağlı KNV tedavisinde tek doz sonrası PRN rejim İVR uygulaması ile oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır. Böylece hastada daha az enjeksiyon sayısı ile görme uzun süre korunmaktadır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Soubrane G: Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 121-138.
2. Grossniklaus HE, Green WR: Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina* 1992; 12: 127-133.
3. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ: Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996; 103: 1241-1244.
4. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donato G, Lewis H, Lim JI, Menchini U, Miller JW, Mones JM, Potter MJ, Pournaras C, Reaves A, Rosenfeld P, Schachat AP, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Singerman LJ, Slakter JS, Strong HA, Virgili G, Williams GA. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 3. *Ophthalmology* 2003; 110: 667-673
5. Cohen SY, Salomon Y. Anti-VEGF drugs as the first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2009; 29: 1062-1066
6. Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2010; 30: 418-424
7. Tufail A, Patel PJ, Sivaprasad S, Amoaku W, Browning AC, Cole M, Gale R, George S, Lotery AJ, Majid M, McKibbin M, Menon G, Yang Y, Andrews C, Brittain C, Osborne A. Ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: interim analysis of the REPAIR study. *Eye (Lond)* 2013; 27: 709-715

8. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, Wong TY, Silva R, Pilz S, Gekkieva M, RADIANCE Study Group: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology* 2014; 121: 682–692
9. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388–98.
10. Tong JP, Chan WM, Liu DT, Lai TY, Choy KW, Pang CP, Lam DS. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 456–462.
11. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Rosa P, Carneiro A, Nascimento J, Rito LF, Cachulo ML, Carvalheira F, Murta JN. Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: 12-month results. *Retina* 2010;30:407–12.
12. Monés JM, Amselem L, Serrano A, Garcia M, Hijano M. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: 12-month results. *Eye* 2009; 23: 1275–1280.
13. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA: Ranibizumab: phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am* 2006; 19: 361–372.
14. Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularization: six-month results of a prospective pilot study. *Ophthalmology* 2007; 114 (12):2190–2196.
15. Hernandez-Rojas ML, Quiroz-Mercado H, Dalma-Weiszhausz J, Fromow-Guerra J, Amaya-Espinosa A, Solís-Vivanco A, Reyna-Castelán E, Abraham-Marín M, Martínez-Castellanos MA, Aiello LP. Short-term effects of intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2007; 27:707–712
16. Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, Ryan A, Rangell L, Shiu V, Damico LA. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina* 2007; 27:1260–1266
17. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006 26:859–870.
18. Cha DM, Kim TW, Heo JW, Woo SJ, Park KH, Yu HG, Chung H. Comparison of 1-year therapeutic effect of ranibizumab and bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: a retrospective, multicenter, comparative study. *BMC Ophthalmol* 2014;14:69.
19. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Araiz J, Arias L, García-Layana A, Carneiro A, Figueroa MS, Silva R. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy For Choroidal Neovascularization Secondary To Pathologic Myopia *Retina* 2015; 35:2450–2456