

Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonu

Intravitreal Ranibizumab Injection in Wet Type Age-Related Macular Degeneration

Hüseyin ASLANKARA¹, F. Hakan ÖNER², Aylin YAMAN³, Mehmet H. ERGİN², A. Osman SAATCİ²

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonlu (YBMD) hastaların tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Yaş tip YBMD tanılı, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen ve en az 6 aylık izlemi olan 73 hastanın 78 gözü retrospektif olarak incelendi. Tüm anjiyografik lezyon tipleri çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi klinik muayene ve demografik özellikleri, ranibizumab enjeksiyon sayısı, takip süresi, tedavi öncesi ve son kontroldeki görme keskinliği (GK) ve santral fovea kalınlığındaki değişim (SFK) değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 30'u (%41.1) kadın, 43'ü (%58.9) erkekti. Ortalama yaş 70.2 ± 8.2 idi. Gözlerin %63'ünde (49/78) gizli tip lezyon, %37'sinde (29/78) klasik bileşeni bulunan (minimal ve baskın klasik) lezyon mevcuttu. Ortalama takip süresi 9.6 ay (6 ay - 21 ay) ve ortalama ranibizumab enjeksiyonu 3.6 (2-12) olarak bulundu. Gözlerden 25'ine (%37.5) ranibizumab tedavisi öncesi diğer tedavi yöntemlerinden en az birisi uygulanmış, 53'üne (%62.5) ise hiçbir tedavi uygulanmamıştı. Hastaların tedavi başlangıcında ortalama görmeleri 0.67 ± 0.43 logMAR ünit iken, son görmeleri 0.56 ± 0.40 logMAR ünit saptandı. SFK ortalama $399 \mu\text{m}$ 'den $335 \mu\text{m}$ 'ye düştü. Tedavi başlangıcı ve takip süresi sonunda istatistiksel olarak GK'de anlamlı iyileşme ve SFK'de anlamlı azalma bulundu ($p < 0.05$). Takip esnasında hiçbir hastamızda endoftalmi, üveit ve glokom gibi ciddi bir lokal veya sistemik komplikasyon gelişmedi.

Sonuç: Çalışmamızda yaş tip YBMD hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu takip süresince hem fovea kalınlığını azaltarak anatomik yarar hem de görsel yarar sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Maküla, ranibizumab, vasküler endotelial büyüme faktörü, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab injection in the treatment of wet type age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: Seventy-eight eyes of 73 patients treated with intravitreal ranibizumab injection for wet-type AMD that were followed up for at least 6 months were evaluated retrospectively. All subtypes of wet type AMD were included. Baseline clinical examination and demographic characteristics, number of ranibizumab injections, follow-up period, change in visual acuity and central foveal thickness were evaluated.

Results: Thirty patients were female (41.1%) and 43 (58.9%) were male. Mean age was 70.2 ± 8.2 years. Sixty-three (49/78)% of the lesions were occult and 37 (29/78)% were classic (minimally and predominantly classic). The mean follow up was 9.6 months (6-21 months). The average number of ranibizumab injections was 3.6 (2-12). Of the 78 eyes, 25 (37.5%) had received any of alternative treatment modalities, and the remaining 53 eyes (62.5%) were naive to any form of treatment. Mean visual acuity was 0.67 ± 0.43 logMAR unit at the initial examination and 0.56 ± 0.40 logMAR unit at the end of the follow up. The mean central foveal thickness decreased from $399 \mu\text{m}$ to $335 \mu\text{m}$. There were statistically significant differences between the pretreatment and posttreatment visual acuities and central foveal thickness ($p < 0.05$). During the follow-up, there were no serious ocular complications such as uveitis, endophthalmitis and glaucoma or systemic complications.

Conclusion: In our study, intravitreal ranibizumab injection caused a decrease in macular thickness and an increase in visual acuity thereby improved both anatomic and functional outcome.

Key Words: Age-related macular degeneration, macula, ranibizumab, vascular endothelial growth factor.

Ref-Vit 2010;18:134-138

Geliş Tarihi : 10/04/2010

Kabul Tarihi : 07/06/2010

Received : April 10, 2010

Accepted : June 07, 2010

- 1- Dinar Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Afyonkarahisar, Uz. Dr.
- 2- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Prof. Dr.
- 3- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Doç. Dr.

- 1- M.D. Assistant, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Izmir/TURKEY
ASLANKARA H., aslankara@yahoo.com
- 2- M.D. Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Izmir/TURKEY
ÖNER H., hakan.oner@deu.edu.tr
ERGİN M.H., mehmet.ergin@deu.edu.tr
SAATCİ A.O., osman.saatci@deu.edu.tr
- 3- M.D. Associate Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Izmir/TURKEY
YAMAN A., aylinyaman@gmail.com

Correspondence: M.D. Professor, Ali Osman SAATCİ
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Izmir/TURKEY

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 60 yaş üstü en önemli körlük nedenidir.¹ Yaş tip YBMD tüm olguların yaklaşık %10'unu oluşturur fakat YBMD'ye bağlı oluşan ciddi görme kayıplarının %90'ından sorumludur.² Yaş tip YBMD koroidal neovaskülarizasyonla (KNV) karakterizedir.³ Patogenezde suçlanan en önemli molekül, vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF vasküler geçirgenlik ve anjiyogenezde önemli bir role sahiptir. VEGF'in, A, B, C, D, E, F olarak adlandırılan bir grup proteinden oluşan alt grupları mevcuttur. Bunların içinde anjiyogenez ve vasküler geçirgenlikten primer sorumlu form VEGF A'dır.

VEGF A'nın aminoasit sayılarına göre 9 izoformu bulunmaktadır.⁴⁻⁵ Ranibizumab (Lucentis®, Novartis) rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen anti VEGF antikorunun antijen bağlayan kısmını içeren moleküldür. VEGF A'nın tüm izoformlarına bağlanarak etkilerini yok eder.⁶⁻⁷ Ranibizumabın neovasküler YBMD'de intravitreal uygulamasını Haziran 2006'da FDA tarafından onaylanmıştır.

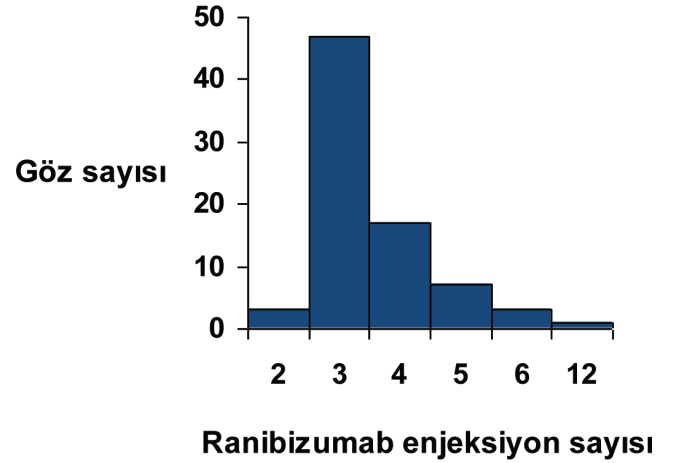
Bu çalışmada ülkemiz koşullarında yaş tip YBMD hastalarının tedavisinde intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2008-Temmuz 2009 tarihleri arasında kliniğimizde yaş tip YBMD tanısıyla intravitreal ranibizumab uygulanan, en az 6 ay izlenen, 50 yaş üstündeki 73 hastanın 78 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Diyabetik retinopati, retinal ven oklüzyonu ve kalıcı görme kaybı yapan diğer göz hastalıklarına sahip hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların tedavi öncesi en iyi

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi görme keskinlikleri ve daha önce aldıkları tedaviler.

| Özellik | n(%) |
|-------------------------------|-----------|
| Cinsiyet | |
| Kadın | 30 (41.1) |
| Erkek | 43 (58.9) |
| Yaş (yıl) | |
| Ortalama | 70.2 |
| Yaş aralığı | 53-89 |
| Yaş Aralığı | |
| 50-64 | 17 (23.3) |
| 65-79 | 41 (56.2) |
| ≥80 | 15 (20.5) |
| Sistemik hastalık | |
| Var | 38 (52.1) |
| Diyabet | 6 (8.2) |
| Hipertansiyon | 25 (34.3) |
| Diyabet+hipertansiyon | 6 (8.2) |
| İskemik kalp hastalığı | 1 (1.4) |
| Yok | 35 (47.9) |
| Önceki tedaviler (göz) | |
| Var | 25 (32.1) |
| Bevacizumab | 6 (7.7) |
| Pegabtanib Na | 4 (5.1) |
| FDT | 3 (3.9) |
| Bevacizumab+FDT | 6 (7.7) |
| Pegabtanib Na+FDT | 4 (5.1) |
| İntravitreal triamsinolon+FDT | 2 (2.6) |
| Yok | 53 (67.9) |



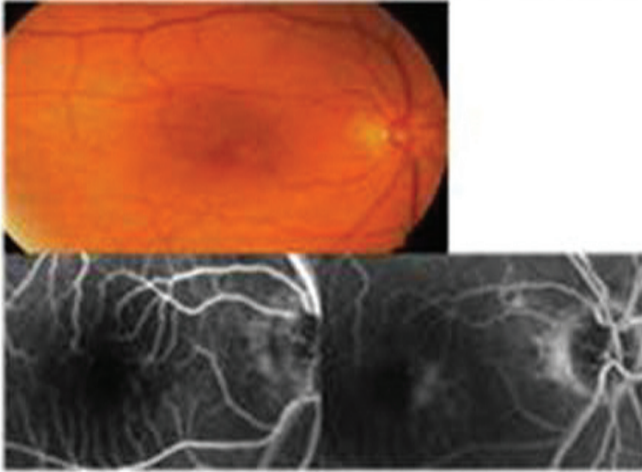
Grafik: Çalışma gözlerinde göz başına düşen Ranibizumab enjeksiyon sayısı.

düzeltilmiş görme keskinlikleri Snellen Eşeli ile ölçüldü. Göz içi basınç (GİB) ölçümü ve dilate fundus muayenesi yapıldı. Fundus floresin anjiyografisi (FFA) ve optik kohrens tomografisi (OKT) HRA2 (Spectralis/HRA Heidelberg Retina Angiograph 2) cihazı ile elde edildi. Enjeksiyon öncesi hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. İntravitreal olarak 0.5 mg ranibizumab ameliyathane koşullarında enjekte edildi. Enjeksiyon öncesi gözlere %5'lik povidon iodyid damlatıldı.

Gözlere steril yapışkan örtü konulduktan sonra blefarosta yardımıyla göz kapakları açıldı. Enjeksiyon pars planadan vitreus boşluğuna alt temporal bölgeden, fakik gözlerde limbustan 4 mm geriden, psödo-fakik gözlerde 3.5 mm geriden yapıldı. Enjeksiyon sonrası 5-7 gün lomefloxacin damla ve fusidik asit pomad reçete edildi. Hastalar ilk enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta ve 1. ayda kontrole çağrıldı. Daha sonra aylık izlemler gerçekleştirildi. Aylık izlemlerde tüm hastalar OKT ve klinik muayene ile takip edildi. Takip esnasında gereken olgularda FFA çekildi.

Hastalara ilk 3 yükleme dozu yapılması planlandı ancak sosyoekonomik nedenlerle ve şehir dışından gelen hastalarda ilk enjeksiyondan sonra OKT yanıtına göre müteakip enjeksiyonlar yapıldı. Sonrasında ise OKT'de sıvının kaybolmaması, yeni retina içi veya altı hemoraji gelişmesi durumunda ya da makula kalınlığının artması durumunda enjeksiyon uygulandı. Tüm hastaların, başvuru sırasındaki cinsiyet, yaş, tedavi öncesi görme keskinliği, lezyon tipi, sistemik hastalık olup olmaması ve daha önce tedavi alıp almaması değerlendirildi. İstatistiksel analiz için Snellen Eşeli ile ölçülen görme keskinliği (GK) logMAR ölçümüne çevrildi. Ranibizumab enjeksiyon sayısı, takip süresi, tedavi öncesi ve son kontrollerdeki GK ve santral fovea kalınlığındaki (SFK) değişim ve lezyon tipinin tedavi başarısı üzerine etkileri araştırıldı.

İstatistiksel analiz SPSS paket programı ile yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrasındaki GK ve SFK'deki değişim ve gizli ve klasik bileşeni olan lezyonların, tedavi öncesi



Resim 1a: 64 yaşındaki erkek hastanın sağ gözü. Tedavi öncesi elde edilen FFA'da gizli tip lezyona işaret eden kaynağı belirsiz giderek artan sızıntı.

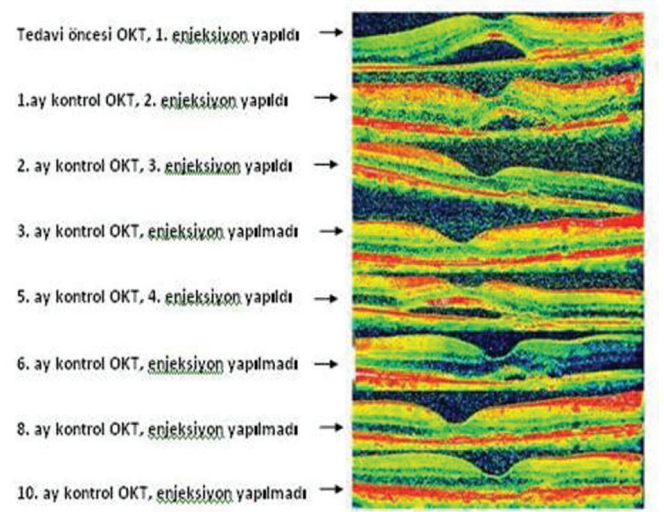
ve sonrasındaki GK'leri istatistiksel olarak t testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Hastaların 43'ü (%58.9) erkek, 30'u (%41.1) kadındı. Ortalama yaş 70.2 ± 8.2 (53-89) olarak bulundu. Gözlerin 49 (%62.9) tanesinde gizli tip, 16'sında (%20.5) baskın klasik tip ve 13'ünde (%16.6) minimal klasik tip lezyon mevcuttu. Minimal klasik ve baskın klasik tip, klasik tip lezyon başlığı altına alındı ve toplamda 29 (%37.1) adet klasik tip lezyon mevcuttu. Gözlerden 25'ine ranibizumab tedavisi öncesi diğer tedavi ajanlarından en az birisi uygulanmışken 53'üne ise hiçbir tedavi uygulanmamıştı. Otuz sekiz hastada sistemik hastalıklardan en az biri mevcutken 35 hastada öyküde bilinen sistemik hastalık yoktu.

Hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi GK'leri ve önceki aldıkları tedaviler tablo-1'de gösterilmektedir. İntravitreal ranibizumab tedavisi 53 göze ilk 3 doz yükleme dozu sonrası gerektiğinde, 25 göze ise ilk tedavi sonrası gerektiği durumlarda enjeksiyon şeklinde uygulandı. Ortalama takip süresi 9.6 ay (6 ay-21 ay) ve ortalama ranibizumab enjeksiyonu sayısı 3.6 (2-12) olarak bulundu. Grafik 1'de gözlere uygulanan ranibizumab enjeksiyon sayısı gösterilmektedir.

Yetmiş sekiz gözün tedavi başlangıcında ortalama görmesi 0.67 ± 0.43 logMAR ünit iken, tedavi sonu görme 0.56 ± 0.40 logMAR ünit olarak saptandı ($p=0.006$). İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi öncesine göre ortalama 0.11 logMAR ünit kazanç sağlandı. Snellen Eşeli'ne göre 13 gözde (%16.7) görme düzeyi ≥ 3 , 22 gözde ise (28.2) ≥ 2 sıra arttı, 39 gözde görme (%50) aynı kaldı veya bir sıra arttı, 15 gözde (%19.2) ≤ 2 sıra ve 2 gözde (%2.6) ≥ 3 sıra azaldı ve 61 gözün (%78.2) gözün görmesi düşmedi.



Resim 1b: Birer ay arayla 3 yükleme dozu yapıldı. Beşinci ay kontrolünde OKT'de tekrar sıvı olması nedeniyle 1 doz enjeksiyon daha yapıldı. On ay takip sonunda dört enjeksiyonla OKT'de sıvı geriledi. GK Snellen Eşeli ile 6/10'dan 9/10'a yükseldi.

Tedavi öncesinde SFK ortalama $399.1 \pm 119.2 \mu m$ iken tedavi sonunda $335.1 \pm 125.7 \mu m$ bulundu ve tedavi öncesine göre $64 \mu m$ azalma saptandı ($p < 0.001$). Resimde sadece ranibizumab tedavisi alan bir olgunun klinik seyri gösterilmiştir.

Gizli ve klasik tip lezyonların tedavi öncesi ve sonrası GK'lerini karşılaştırdığımızda her iki lezyon tipinde GK'de artış görülürken bu iyileşme gizli tipde istatistiksel açıdan anlamlı, klasik tipde ise anlamsız bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Lezyon tipine göre ilk ve son GK.

| Lezyon tipi | İlk görme (logMAR) | Son görme (logMAR) | P değeri |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------|
| Klasik tip (n=29) | 0.790 | 0.710 | 0.118* |
| Gizli tip (n=49) | 0.594 | 0.477 | 0.005** |

* willcoxon, ** t-test

Tablo 3: Önceden tedavi alınıp alınmamasına göre ilk ve son GK.

| Önceki tedavi | İlk görme (logMAR) | Son görme (logMAR) | p değeri |
|---------------|--------------------|--------------------|----------|
| Var (n=25) | 0.740 | 0.648 | 0.194* |
| Yok (n=53) | 0.633 | 0.524 | 0.003** |

* willcoxon, ** t-test

Tablo 4: Sadece ranibizumab tedavisi alan hastalarda lezyon tipine göre ilk ve son GK.

| Lezyon tipi | İlk görme (logMAR) | Son Görme (logMAR) | P değeri |
|------------------|--------------------|--------------------|----------|
| Klasik tip(n=21) | 0.810 | 0.696 | 0.09* |
| Gizli tip(n=32) | 0.517 | 0.411 | 0.02** |

*willcoxon, **t-test

Önceden tedavi alan ve almayan gözleri karşılaştırdığımızda, yine her iki grupta GK'de artış saptandı fakat bu artış tedavi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı, almayan grupta anlamsız bulundu (Tablo 3). Sadece ranibizumab tedavisi alan 53 gözün 21'i klasik, 32'si okült tipti. Bu grupta da hem gizli hem de klasik tipli gözlerin tedavi öncesi ve sonrasında GK'lerinde artış görülürken bu iyileşme istatistiksel olarak gizli tipte anlamlıydı (Tablo 4).

Hiçbir hastamızda endoftalmi, üveit, glokom gibi ciddi bir lokal komplikasyon gelişmedi. Sistemik bir komplikasyona da rastlanmadı.

TARTIŞMA

Ranibizumab tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği üzerine yapılmış belli başlı çalışmalar mevcuttur. MARİNA⁸, ANCHOR⁹ ve PİER¹⁰ çalışmaları çok merkezli prospektif, randomize, sham kontrollü çalışmalardır. MARİNA çalışmasında gizli tip ve minimal klasik tip lezyonlu hastalara, ANCHOR çalışmasında da baskın klasik tip lezyonlu hastalara 24 ay boyunca aylık 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab tedavileri uygulanmıştır. PİER¹⁰ çalışmasında enjeksiyon sıklığını azaltmak için ilk üç enjeksiyon ayda bir, daha sonraki enjeksiyonlar üç ayda bir olarak gerçekleştirilmiştir. PrONTO çalışması¹¹ prospektif tek merkezli nonrandomize bir çalışmadır ve yine enjeksiyon adedini azaltmak için ilk 3 doz ayda bir, daha sonra OKT ve GK bulgularına göre gerektiği zamanlarda tedavi uygulanmıştır.

MARİNA çalışmasında birinci yılda ETDRS eşeli ile 0.3 mg - 0.5 mg ranibizumab gruplarında %94.5-%94.6 ve 2. yılda %92-%90 oranında 15 harften daha az kayıp, GK'de 12. ayda 6.5-7.2 harf artışı olmuş⁸ ve bu oran 24. aya kadar da korunmuştur.¹² ANCHOR çalışmasında 12. ayda %94.3-%96.4 oranında 15'den az harf kaybı olurken 8.5-11.3 harf kazancı olmuş⁹, ikinci yılın sonunda da 8.1-10.7 harf kazancı elde etmişlerdir.¹³ PİER çalışmasında 1. yılda 6 enjeksiyonla 15'den az harf kaybı %83.3-90.2 oranında gerçekleşmiş fakat 1. yılda 1.6-0.2 harf kayıp gerçekleşmiştir.

Bu tedavi rejimi ile hastalara klinik ve istatistiksel olarak fayda sağlansa da bazı hastalara MARİNA ve ANCHOR çalışmasındaki gibi daha sık aralıklarla tedavi uygulanması gereği kanısına varılmıştır.¹⁰ PrONTO çalışmasında 1 yılda ortalama 5.6 enjeksiyonla, GK 9.3 harf artmış, %95 hastada 15'den az harf kaybı olmuştur.

Daha az enjeksiyonla MARİNA ve ANCHOR çalışmasına benzer sonuçlar elde etmişlerdir.¹¹ Biz çalışmamızda yoğun klinik çalışma koşullarımız nedeniyle ETDRS eşeli kullanamadık. GK'yi Snellen Eşeli'ne göre ölçüp istatistiksel analiz açısından logMAR'a çevirdik. Sonuçlarımızı diğer çalışmalarla tam olarak karşılaştıramasak da GK'de ortalama 0.11 logMAR ünit artış elde ettik ve bu artış da istatistiksel açıdan anlamlıydı. Üç Snellen Eşe-

li sırasından daha az GK kaybı %97 gözde gerçekleşti. MARİNA, ANCHOR ve PrONTO çalışmalarında GK kaybı olmayan hastalar %71.3, %77.7, %82.5 oranlarında, bizim çalışmamızda ise %78.2 olarak bulundu. MARİNA, ANCHOR, PrONTO çalışmalarında 0.5 mg ranibizumab alan grupta %33, %40.3, %35 oranında 15'den fazla harf kazancı varken bizim çalışmamızda %16.7 gözde 3 Snellen sırası ve daha fazla, %28.2 gözde 2 Snellen sırası ve daha fazla kazanç bulunmuştur.

GK'si düşmeyen gruplara baktığımızda görme düzeylerimiz diğer çalışmalarla benzer bulunsada hem 3 sıra ve daha fazla hem de 2 sıra ve daha fazla kazanca baktığımızda diğer çalışmalardan biraz daha düşük bir sonuç elde ettik. Ortalama 9.6 ay takipte 3.6 enjeksiyonla görme stabilizasyonu sağladığımız fakat diğer çalışmalardan daha az enjeksiyon uygulamakla görme düzeylerini diğer çalışmalar kadar arttıramadığımız sonucuna varılabilir. Önceden tedavi almamış gözlerde, tedavi alan gözlere göre GK'deki iyileşme daha fazla bulundu ancak her 2 grupta da GK artma göstermekteydi.

ANCHOR çalışmasında baskın klasik tip lezyonlar minimal klasik ve gizli tipe göre daha agresif seyretmesine karşın MARİNA çalışmasından daha fazla harf kazancı elde edilmiştir. Bunu da baskın klasik tip lezyonların daha hızlı görme kaybına yol açtığı ve bu yüzden daha erken tedaviye başlandığı ve erken tedaviyle KNV'nin geriye dönüşümsüz fotoreseptör hasarı olmadan bir miktar geriletebileceği ama gizli tipin yavaş seyirli olması ve geç başvuruya yol açmasından dolayı fotoreseptör hasarının gelişebileceğine bağlamışlar ayrıca baskın klasik tip lezyonların tedavi öncesi GK'si daha düşük olduğu için oransal olarak GK'de daha fazla artma meydana gelebileceğini belirtmişlerdir.¹³

Bizim çalışmamızda her iki grupta da GK'de artış meydana gelmiştir fakat bu iki çalışmadan farklı olarak hem tüm hasta grubunda hem de yalnızca ranibizumab tedavisi almış grupta, gizli tipte GK'deki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken klasik tipte anlamsız bulunmuştur.

Sonuç olarak yaş tip YBMD'de intravitreal ranibizumab tedavisiyle klinik ve istatistiksel olarak görme düzeyi stabilizasyonu sağlanmakta hatta GK bir miktar arttırılabilmektedir. Ülkemiz şartlarında uygulayabildiğimiz tedavi rejimiyle tüm lezyon tiplerinde GK stabilizasyonu sağlanmış olup gizli tip lezyonlarda tedavi klasik tipe göre başarılı bulunmuştur.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al.: Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:257-293.
2. Ferris FL, Fine SL, Hyman L.: Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1640-1642.
3. Tezel TH, Bora NS, Kaplan H.: Pathogenesis of age-related macular degeneration. *Trends Mol Med.* 2004;10:417-420.
4. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al.: Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1538-1544.
5. Otani A, Takagi H, Oh H, et al.: Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc Res.* 2002;64:162-169.
6. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al.: Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:726-733.
7. van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA.: Inhibitors of ocular neovascularization: Promises and potential problems. *JAMA.* 2005;293:1509-1513.
8. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med.* 2006; 355:1419-1431.
9. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1432-1444.
10. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al.: Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:239-248.
11. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al.: An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:566-583.
12. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group: Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007;114:246-252.
13. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology.* 2009;116:57-65.