

# Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Ranibizumab Tedavisinin Uzun Dönem Sonuçları

## The Long Term Results of Ranibizumab Therapy Results in Age-Related Macular Degeneration

Güner ÖZKAN ÜNEY<sup>1</sup>, Nurten ÜNLÜ<sup>2</sup>, Mehmet Akif ACAR<sup>2</sup>, Dicle HAZIROLAN<sup>1</sup>,  
Züleyha YALNIZ AKKAYA<sup>1</sup>, Firdevs ÖRNEK<sup>1</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresansında (YBMD) intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan olgularda 2 yıllık görsel ve anatomik sonuçların incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı nedeni ile intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Olguların takiplerindeki görme keskinliği (GK), biyomikroskopik ön segment muayenesi, dilate fundus muayenesi ve optik koherens tomografi (OKT) bulguları değerlendirildi. Olgularda aylık uygulanan 3 yükleme dozunun ardından GK, fundus muayenesi ve OKT bulgularına göre ranibizumab enjeksiyonu tekrarlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 30 olgunun 31 gözüne ortalama 5.8 enjeksiyon uygulandı. Yükleme dozundan sonra GK'da 12 harflik kazanç oldu. On iki ayın sonunda başlangıç değere göre ortalama 5.3 harf artış saptandı. İkinci yılın sonunda ise görme başlangıca göre aynı seviyeye idi. Santral fovea kalınlığındaki başlangıç değere göre azalma 3, 12 ve 24'üncü aylarda sırası ile 84, 81 ve 52.1 µm idi.

**Sonuç:** Intravitreal ranibizumab tedavisi, YBMD tedavisinde etkili bir yöntemdir. Gereklikçe uygulanan enjeksiyonlar, görme keskinliğini korumada etkilidir. Tedaviyle anatomik olarak etkili sonuçlar alınmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşa bağlı maküla dejeneresansı, ranibizumab.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the 2 year visual and anatomical outcome of cases that received intravitreal ranibizumab therapy for wet age-related macular degeneration (AMD).

**Materials and Methods:** The medical records of patients who received intravitreal ranibizumab therapy for wet AMD was examined retrospectively. The visual acuity (VA), biomicroscopic anterior chamber examination, dilated fundus examination and optical coherens tomography (OCT) findings were evaluated. After the 3 loading dose ranibizumab injections were repeated according to the VA, fundoscopic examination and OCT findings.

**Results:** A mean of 5.8 injections were performed to 31 eyes of 30 patients included to the study. After the loading doses there was a gain of 12 letters in VA. At the end of 12 month, an increase of 5.3 letters compared to the baseline was determined. At the end of the 2<sup>nd</sup> year the visual acuity was at the same level compared to the baseline. The decrease in central foveal thickness compared to the baseline at 3<sup>rd</sup>, 12<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> months was 84, 81 and 52.1 µm respectively.

**Conclusion:** Intravitreal anti-VEGF therapy is an effective method for AMD treatment. Injections performed in case when needed are effective in protecting visual acuity. With treatment anatomically effective results can be obtained.

**Key Words:** Age-related macular degeneration, ranibizumab.

- 1- M.D., Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/  
TURKEY  
ÖZKAN ÜNEY G., guner\_ozkan@yahoo.com  
HAZIROLAN D., dicleoncel@hotmail.com  
YALNIZ AKKAYA Z., zyalniz@yahoo.com  
ÖRNEK F., firdevsornek@gmail.com
2. M.D. Associate Professor, Ankara Training and Research Hospital,  
Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
ÜNLÜ N., nurtenunlu@gmail.com  
ACAR M.A., macar06@gmail.com

**Geliş Tarihi - Received:** 16.12.2012  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 22.03.2013  
*Ret-Vit 2013;21:178-182*

**Yazışma Adresi / Correspondence Adress:** M.D., Guner ÖZKAN ÜNEY  
Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Cebeci-Ankara/  
TURKEY

**Phone:** +90 312 595 34 82  
**E-Mail:** guner\_ozkan@yahoo.com

## GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD), gelişmiş ülkelerde en sık görme kaybı nedenidir.<sup>1,2</sup> Vasküler endotel büyüme faktörü (VEBF) oküler anjiogeneziste ve damar geçirgenliğinde anahtar düzenleyicidir ve YBMD'ye bağlı koroid neovaskularizasyon (KNV) patogenezinde etkilidir.<sup>3</sup> Tedavide VEBF inhibitörlerinin kullanılmaya başlanmasıyla yaş tip YBMD'de prognozda önemli gelişmeler kaydedilmiştir.<sup>4,5</sup> Faz 3 randomize klinik çalışmalarda aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonlarının yaş tip YBMD'de görme keskinliğini korumakla kalmadığı, arttırdığı da gösterilmiştir.<sup>6,7</sup> Takip eden çeşitli araştırmalarda aylık tedaviden daha seyrek yapılan enjeksiyonlarla benzer etkinin elde edilebilmesi için değişik tedavi rejimleri araştırılmıştır.<sup>8-10</sup>

Bu çalışmada amaç, gereklikçe uygulanan (pro re nata, PRN) tedavi rejimi ile intravitreal ranibizumab yapılan hastalarda uzun dönem anatomik ve görsel sonuçların incelenmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimiz retina bölümünde KNV nedeniyle takip edilen olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Yaşa bağlı maküla dejeneresansı nedeniyle KNV gelişen ve daha önce tedavi uygulanmamış olan olgular çalışma kapsamına alındı. Yaşı 50'nin altında olan olgular, diyabetik retinopati, vasküler tıkanıklık, inflamatuvar hastalığı bulunan, katarakt cerrahisi hariç göz içi cerrahi geçirmiş olan, görsel aksı kapatan patolojileri bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca yüksek miyopi, koroid rüptürü, anjioid streak gibi KNV'ye sebep olabilecek patolojileri olan gözler çalışmadan çıkartıldı. Olguların görme keskinlikleri (GK) ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) skoruna göre değerlendirildi. Tüm hastalara Goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi, dilate fundus muayenesi yapıldı.

Hastalar fundus floresein anjiografi (Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin CA, USA) ile değerlendirildi. Optik koherens tomografi (OKT) (Stratus 3, Carl Zeiss Mediatech Inc, Dublin, CA) ile santral fovea kalınlığı (SFK) ölçüldü.

Olgulara ranibizumab (0.5 mg/0.05 ml; Lucentis, Genentech Inc.) intravitreal olarak uygulandı.

Bir ay ara ile uygulanan 3 yükleme dozunun ardından PRN doz şemasına göre tedaviye devam edildi. Görme keskinliğinde 5 harften fazla azalma olan, OKT'de intraretinal veya subretinal sıvısı sebat eden, maküla kalınlığında 100 µm ve daha fazla artış olan, hemoraji gelişen olgulara ranibizumab enjeksiyonu tekrarlandı.

İki yıl takibi bulunan ve PRN doz şemasına uyan hastalar çalışma kapsamına alındı. Başlangıç, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 ve 24. aylardaki GK, SFK, uygulanan toplam enjeksiyon sayısı değerlendirildi.

## İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS 16 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak, kategorik değişkenler olgu sayısı ve % biçiminde gösterildi. Başlangıç ve takiplerdeki görme keskinliği ve OKT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Wilcoxon testi ile araştırıldı. P<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Ocak 2007-Kasım 2012 tarihleri arasında yaş tip YBMD nedeniyle 157 olgunun 167 gözüne ranibizumab tedavisi uygulandı. 2 yıllık düzenli takibini tamamlayan 30 olgunun 31 gözü incelendi. Otuz hastanın 15 (%50)'i erkek, 15 (%50)'i kadındı. Yaş ortalaması 69.5±9.2 yaştı. Olguların özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Yükleme dozundan sonra GK'da 12 harflik kazanç oldu. Birinci yılda ortalama GK'da başlangıca göre 5.3 harf artış oldu. İkinci yılda ise ortalama GK, başlangıca göre aynı seviyedeydi. Tablo 2'de olguların takiplerindeki ortalama GK'lar gösterilmiştir. On iki ve 24. aylardaki GK, başlangıç GK ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p=0.1, p=0.8).

Olgularda başlangıca göre GK'daki değişimler grafik 1'de gösterilmiştir. On ikinci ayda olguların 7 (%22.6)'sinde 15 harf ve üzerinde kazanç, 1 (%3.2)'inde ise 15 harf ve üzerinde kayıp oldu. 21 (%67.7) olguda hiç harf kaybı olmadığı görüldü. İki yılın sonunda ise toplam 7 (%22.6) olguda GK'da 15 ve daha fazla harf kazancı, 5 (%16.1) olguda ise 15 harf ve üzerinde kayıp saptandı. Olguların 16 (%51.6)'sında hiç harf kaybı olmadı.

**Tablo 1:** Yaş tip YBMD nedeni ile intravitreal ranibizumab uygulanan olguların özellikleri.

Yaş (yıl), (ortalama±SS)	69.5±9.2
Kadın/Erkek (n)	15/15
Enjeksiyon sayısı (n), (ortalama±SS)	5.8±2.5
Membran tipi	Gizli (n), (%) 24 (%77.4)
	Klasik (n), (%) 7 (%22.6)
Membran lokalizasyonu	Subfoveal (n), (%) 16 (%51.6)
	Jukstafoveal (n), (%) 15 (%48.4)

SS;Standart sapma.

**Tablo 2:** Olguların takiplerindeki GK ve SFK değerleri.

	GK± SD (harf)	SFK±SD (µm)
Başlangıç	55.3±16.3	281.7±134.1
3. ay	67.3±15.3	197.7±91.2
6. ay	64.4±14.8	208.2±71.8
9. ay	57.7±17.8	214.7±63
12. ay	60.6±15.5	200.7±58.8
15. ay	56±20.5	236±97.1
18. ay	56.7±19.5	230.6±92
21. ay	56.1±20.4	236.6±96.4
24. ay	55.3±17.6	229.6±102.7

GK;Görme Keskinliği, SFK;Santral Fovea Kalınlığı.

On ikinci ayda başlangıca göre ortalama 81.1±124.9 µm düşme saptanırken 24. ayda bu değer 52.1±161 µm idi. Tablo 2'de olguların takiplerindeki SFK değerleri gösterilmiştir.

On iki ve 24. aylardaki SFK değerleri başlangıç SFK ile karşılaştırıldığında 12. aydaki SFK'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. (p=0.0001, p=0.07). Optik koherens tomografi ile ölçülen değerlere göre başlangıç SFK ile değişimler grafik 2'de gösterilmiştir.

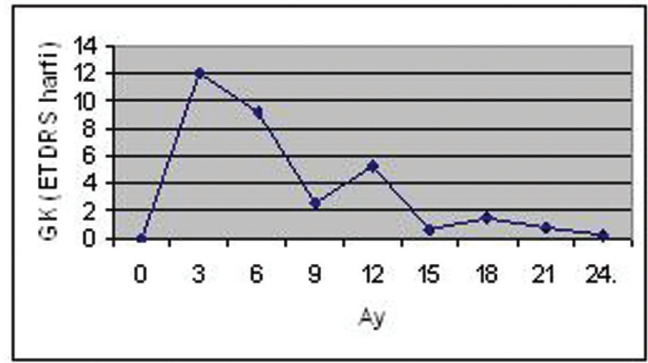
Hastalara birinci yılda ortalama 4±0.3, iki yılda toplam 5.8±2.5 enjeksiyon uygulandı.

Olgularda meydana gelen komplikasyonlar incelendiğinde 1 hastada retinada yırtık geliştiği, argon lazer fotokoagülasyon uygulamasının ardından hastada ek komplikasyon olmadığı görülmüştür.

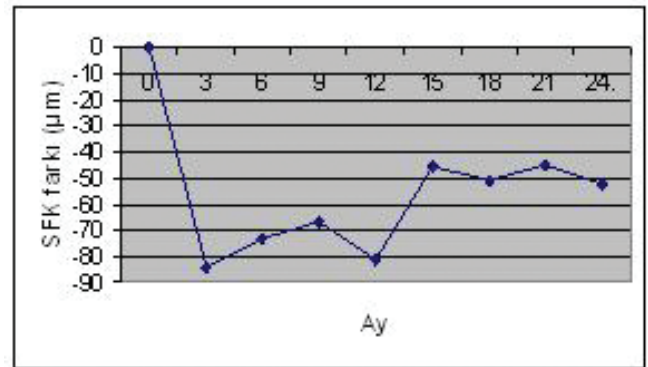
## TARTIŞMA

Yaşa bağlı maküla dejeneresansının doğal seyrinde GK'da 1-2 yılda ortalama 15-20 harf kayıp olmaktadır.<sup>6,11,12</sup> Faz 3 randomize klinik çalışmalarda aylık uygulanan ranibizumab tedavisinin görme kaybını önlemekle kalmadığı, GK'yı da arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan sonra anti-VEBF ajanlar, hastalığın tedavisinde temel oluşturmuştur.<sup>6,7</sup> Yapılan yeni çalışmalarla tedavi sıklığını azaltarak benzer etkinliğin sağlanabilmesi için çeşitli doz rejimleri araştırılmıştır.<sup>8,12-14</sup>

PRN doz rejimi kullanılarak yapılan PrONTO çalışmasının sonuçları, aylık uygulanan enjeksiyon dozu ile karşılaştırılabilir düzeyde çıkmıştır. İki yılda başlangıca göre ortalama 11.1 harf görme kazancı sağlanmıştır.<sup>14</sup> MARINA çalışmasında<sup>6</sup> görme kazancı 7.2 harf, ANCHOR'da<sup>7</sup> ise 11.3 harf olarak bulunmuştur.

**Grafik 1:** Olguların başlangıç değerine göre GK'daki değişim grafiği.

GK;Görme Keskinliği, ETDRS;Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

**Grafik 2:** Olguların başlangıç değerine göre SFK fark grafiği.

SFK;Santral Fovea Kalınlığı.

PrONTO'da 2 yılda ortalama 9.9 enjeksiyona karşılık MARINA ve ANCHOR'da 24 enjeksiyon uygulanmıştır. SUSTAIN çalışmasında ise 1 yılda ortalama 5.6 enjeksiyon ile 3.6 harf kazancı gözlenmiştir.<sup>8</sup> Bununla birlikte PRN çalışmalarında, aylık enjeksiyon uygulaması ile karşılaştırıldığında GK'da yüklem dozunda elde edilen kazanç, 12 ay sonunda korunmamıştır.<sup>8,10,15</sup>

Bizim çalışmamızda yüklem dozunun ardından GK'da 12 harflik kazancın ardından 6.7 harf kaybı meydana geldi ve 12 ayın sonunda GK'nın başlangıç düzeyine göre karşılaştırıldığında 5.3 harf daha fazla olduğu saptandı. İkinci yılın sonunda ise görme başlangıç değerle eşit seviyede idi. İki yılın sonunda olguların başlangıca göre görme seviyelerinin korunduğu görülmüştür.

Olgularımızın 16 (%51.6)'sında GK'da kayıp yoktu ve 7 (%22.6)'sinde GK'da 15 harf ve fazla kazanç gerçekleşti. PrONTO'da<sup>14</sup>, %78 hastada harf kaybı olmadığı ve %43 hastada GK'da 15 harften fazla artış olduğu bildirilmiştir. PrONTO'da<sup>14</sup> %97.5 hastada 15 harften fazla göme kaybı engellenirken bizim serimizde ise %83.9 olguda bu kayıp engellenebildi.

Hastalara birinci yılda ortalama 4±1.1, iki yılda toplam 5.8±2.5 enjeksiyon uygulandı.

Ülkemizden yapılan ve 8 ay ile 16 ay arasında takip bildirilen çeşitli çalışmalarda, ortalama 3.6 ile 5.4 enjeksiyon arasında değişen uygulamalar olduğu ve görsel olarak başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.<sup>16-20</sup> Aslankara ve ark.,<sup>18</sup> yaptıkları çalışmada ortalama 9.6 ay takipli hastalara 3.6 enjeksiyon uygulanmıştır ve GK tedavi başlangıcında 0.67 logMAR ünitenin son GK 0.56 logMAR ölçülmüştür.

Karaca ve ark.,<sup>16</sup> çalışmasında ise 14.2 ay takip süresi bulunan 43 olguya ortalama 3.7 enjeksiyon uygulanmıştır ve GK'da 8.7 harf kazancı elde edilmiştir. Ünlü ve ark.,<sup>20</sup> yaptıkları çalışmada ortalama 16.2 ay takip edilen 72 göze yapılan 5,4 enjeksiyon sonrasında GK'da 2.2 harf kazanç elde edilmiştir. Çalışmamızda, 2 yıllık takibi bulunan olguların sonuçlarının bu çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Olgularda tedavi sonrasında anatomik olarak yanıt alınmasına rağmen 2 yılın sonunda görme keskinliği başlangıç ile eşit seviyededir. Anti-VEGF tedavisi, subretinal ve retinal sıvı miktarını azaltmasına rağmen altta yatan KNV zaman içerisinde retinaya ve fotoreseptörlere zarar vererek fonksiyonel bozukluğa yol açmış olabilir.<sup>21</sup>

Yapılan çalışmalarda dış limitan membran ya da iç segment-dış segment birleşiminin yapısı bozulmuş olan olgularda, görsel prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir.<sup>22,23</sup> Olgularımızda uzun dönemde görsel prognoz, prospektif çalışmalara göre düşük olması, fotoreseptör seviyesinde ortaya çıkan bozukluklara bağlı olabilir. Yapılacak çalışmalarda daha ayrıntılı sonuçlar elde edilebilir.

PRONTO'da OKT'de saptanan sıvının GK'daki değişiklikten daha önce uyarıcı nitelikte olduğu belirtilmiştir.<sup>14</sup> Değişik çalışmalarda santral OKT'de 30-50 µm artıştan sonra GK'da kayıp bildirilmiştir.<sup>8,12,15,24</sup> Bu sebepten enjeksiyon sayısı kadar enjeksiyon zamanlaması da önemlidir.

Daha düşük miktarda maküla kalınlığında artış sınırını koymak, tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilir. Pratikte time domain OKT ile bu sınırı değerlendirmek zor olmaktadır.<sup>25</sup> OKT kalitesi manuel düzeltme ve ölçüm yapılarak artırılabilir.<sup>26</sup> Spektral domain OKT ile yapılacak ölçümlerde daha hassas sonuçlar alınabilir.

Çok merkezli faz 3 çalışmalarda 3 yükleme dozunun ardından yapılan aylık enjeksiyonların en iyi görsel sonuçları sağladığı gösterilmiştir.<sup>6-8,13,14</sup> Fakat aylık tedavi, maliyeti arttırması ve komplikasyon riski nedeni ile birçok hasta için uygun bir tedavi şeması olmayabilir. SUSTAIN çalışmasında 1 yılda GK aylık enjeksiyona göre biraz daha düşük olmasına rağmen enjeksiyon sayısının %70 azaltılarak %80 aylık tedavi başarısı sağlanabildiği bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Bu sebepten birçok etken göz önünde bulundurularak her hasta için uygun olan tedavi şemasının belirlenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak anti-VEGF tedavisi hastalığın prognozunu değiştirmektedir. Gerektiğinde uygulanan tedavi ile aylık tedaviler kadar olmasa da olumlu görsel ve anatomik sonuçlar alınmaktadır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900-1.
2. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-51.
3. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:1-29.
4. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859-70.
5. Ferrara N, Mass RD, Campa C, et al. Targeting VEGF-A to treat cancer and age-related macular degeneration. *Annu Rev Med* 2007;58:491-504.
6. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
7. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
8. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN Study. *Ophthalmol* 2011;118:663-71.
9. Massin P, Girach A, Erginay A, et al. Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:466-74.
10. 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;143:566-83.
11. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008;115:116-26.
12. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. PIER Study Group. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-48.
13. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: The EXCITE Study. *Ophthalmology* 2011;118:831-9.
14. 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.

15. Kang S, Roh YJ. One-year results of intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration and clinical responses of various subgroups. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:389-95.
16. Karaca U, Durukan AH, Erdurman FC, ve ark. Yaş tip yaş a bağ lı makü la dejenereasyon olgularımızda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarımız. *Turk J Ophthalmol* 2012;42:25-9.
17. Ş engü l A, Artunay Ö , Yüzbaşı ođ lu E, ve ark. Yaş a bağ lı makü la dejenereasyonuna ikincil geliş en koroid neovaskü larizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Ret-Vit.* 2010;18:143-8.
18. Aslankara H, Ö ner FH, Yaman A, ve ark. Yaş tip yaş a bağ lı makü la dejenereasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. *Ret-Vit.* 2010;18:134-8.
19. Ü nlü N, Hazırolan D, Acar MA, ve ark. Yaş a bağ lı makü la dejenereasyonunda intravitreal ranibizumab uygulamalarında son fonksiyonel ve anatomik başarıya etkili faktörler. *Ret-Vit* 2011;19:103-7.
20. Ü nlü N, Acar MA, Ü ney GÖ , ve ark. Yaş a bağ lı makü la dejeneresansında anti-VEGF tedavisinde rekürens zamanı. *Ret-Vit* 2012;20:22-6.
21. Shao H, Shi H, Kaplan HJ, et al. Chronic recurrent autoimmune uveitis with progressive photoreceptor damage induced in rats by transfer of IRBP-specific T cells. *J Neuroimmunol* 2005;163:102-9.
22. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between foveal microstructure and visual outcome in age-related macular degeneration. *Retina* 2011; 31:1627-36.
23. Kim YM, Kim JH, Koh HJ. Improvement of photoreceptor integrity and associated visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012; 154:164-73.
24. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1731-9.
25. Krebs J, Hagen S, Brannath W, et al. Repeatability and reproducibility of retinal thickness measurements by optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010;117:1577-84.
26. Taban M, Williams D, Smith SD, et al. Assessing the reliability of automated OCT retinal measurements in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41:166-74.