

Miyopik Koroidal Neovaskularizasyonda Anti-VEGF Tedavi

Anti-VEGF Therapy in Myopic Choroidal Neovascularization

Hürkan KERİMOĞLU¹, Günhal ŞATIRTAV²

- 1- M.D. Associate Professor, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY
KERİMOĞLU H., hurkanka@yahoo.com
- 2- M.D. Asistant Professor, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY
SATIRTAV G., gunhal@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 30.03.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 04.04.2015
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:9-13

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Associate Professor, Hürkan KERİMOĞLU
Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY

Phone: +90 532 527 47 87
E-Mail: hurkanka@yahoo.com

ÖZ

Koroid neovaskularizasyonu (KNV) patolojik miyopinin sıkça görülen ve görme keskinliğini tehdit eden bir komplikasyonudur. Fotodinamik tedavi yıllardır subfoveal miyopik KNV tedavisinde kabul gören bir tedavi seçeneği olsa da bu tedavi görme keskinliği kazanımı sağlamamakta ve uzun dönemde korioretinal atrofi ile ilişkilendirilmektedir. Yakın dönemde anti VEGF'lerin miyopik KNV'deki etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran çalışmalar fotodinamik tedaviye göre ciddi görme keskinliği kazanımları ve yaşam kalitesinde artış bildirmişlerdir. Bu yüz güldürücü gelişmeler miyopik KNV tedavisinde güncellemelere yol açmıştır. Bu derleme klinik deneyimler ışığında miyopik KNV tedavisinde anti VEGF'lerin kullanımına dair güncel literatür bilgisini özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroid neovaskularizasyonu, anti VEGF tedavi.

ABSTRACT

Choroidal neovascularization (CNV) is a common vision threatening complication of pathological myopia. Photodynamic therapy has been an established treatment for subfoveal myopic CNV for many years, but this treatment does not restore visual acuity and is associated with long-term chorioretinal atrophy. More recently, clinical trials investigating the efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (anti VEGF) agents in patients with myopic CNV have demonstrated substantial visual acuity gains and quality of life increases compared with photodynamic therapy. These enhanced outcomes provide updated evidence-based clinical management guidelines of myopic CNV. This review summarises the latest myopic CNV literature with anti VEGF agents in the context of clinical experience.

Key Words: Choroidal neovascularization, anti VEGF therapy.

GİRİŞ

Doğal seyrine bakıldığında miyopik koroidal neovaskülarizasyon uzun süreli takipte ciddi görme kaybı ile sonuçlanmaktadır. Yoshida ve ark.,¹ 10 yıllık takipte gözlerin %96.3'ünde görme keskinliğinin 20/200'ün altına indiğini göstermişlerdir.¹ Bu nedenle miyopik KNV'de tedavi şarttır.

Geçmişten günümüze kadar olan tedavi seçeneklerine bakıldığında lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi, cerrahi tedavi ve anti-VEGF tedavilerin değişen başarı oranları ile bu grup hastada kullanıldığı görülmektedir. Kullanıldığı dönemde tek tedavi seçeneği olan lazer fotokoagülasyon bazı handikapları olan bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavi subfoveal yerleşimli KNV'ye uygulanamamaktadır. Ekstrafoveal lezyonlara uygulandığında ise skara sebep olmakta ve skarın genişlemesine, dolayısı ile oluşan RPE atrofisinin foveaya ilerlemesine bağlı olarak görme keskinliğinde azalmalara sebep olabilmektedir. Diğer önemli bir handikapı ise yüksek nüks oranıdır ki çoğu ilk bir yılda görülen nükslerin oranı %48 ile 72 arasında değişim göstermektedir.²⁻⁴

İkibinli yılların başında klinik uygulamaya giren fotodinamik tedavi lazer fotokoagülasyonun pek çok handikapından arınmıştı. Öncelikle absolu skotoma neden olmuyor ve skar bırakmıyordu. Dolayısı ile skarda genişleme gibi bir riski bünyesinde barındırmıyordu. Subfoveal miyopik membranlarda fotodinamik tedavinin etkinliğini araştıran VIP çalışmasının 12 aylık sonuçlarına bakıldığında 8 harften az kayıp tedavi grubunda %72 oranında izlenirken kontrol grubunda %44 oranında izlenmekteydi. 15 harf üzeri kayıp ise tedavi grubunda %14 izlenirken tedavi grubunda %33 oranında izlenmekteydi.⁵ Bu bulgular 12 aylık takip sonuçlarına göre fotodinamik tedavinin miyopik KNV'li olgularda görme kaybını azaltıcı yönde etkisi olduğunu göstermekteydi ve bu sonuçlarla miyopik KNV tedavisinde endikasyon kazandı. Ancak olgular 24 ay süreyle takip edildiğinde tedavi alan grup ile kontrol grubu arasındaki görmenin korunması anlamındaki farkın kaybolduğu izlendi.⁶

Fotodinamik tedavinin miyopik KNV'lerdeki etkinliğini değerlendiren diğer çalışmalara bakıldığında Parodi ve arkadaşları fotodinamik tedavinin uzun vadede kororetinal atrofi üzerine negatif yönde etki edebileceğini belirtmişlerdir.⁶ Başka yayınlara göre fotodinamik tedavi nadiren ana koroidal damarlarda tıkanıklık yapabilmekte veya subretinal fibrozise neden olabilmektedir.^{7,8}

2006 yılında miyopik KNV'li olgularda intravitreal anti VEGF uygulamasına dair ilk yayınlar literatüre girdi.^{9,10} Anti VEGF tedavinin gündeme gelmesi ile tedavi hedefi görme kaybının önlenmesinden görme artışına taşınmış oldu. Bu hastalarda görme artışının yanısıra anti VEGF enjeksiyonu sonrası KNV'de küçülmeye bağlı olarak santral duyarlılıkta artış, skotom alanında küçülme ve fiksasyon stabilitesinde artış tesbit edildi.¹¹ Önceden fotodinamik tedavi almış tedaviye dirençli olgularda uygulandığında anti VEGF tedavi neovasküler komplekste gerilemeye ve görme keskinliğinde artışa sebep olabilmekteydi.¹² Ancak görme keskinliğindeki artışın önceden fotodinamik tedavi uygulanmamış olgularda daha fazla olduğu dikkat çekmekteydi.¹³

2009 yılına gelindiğinde pek çok farklı grup gerek ranibizumab gerekse de bevacizumab ile tedavi ettikleri hastaların 12 aylık sonuçlarını bildirmişlerdir.¹⁴⁻²⁰ Çalışmaların vaka sayıları ve tedavi grubundaki gözlerin klinik özellikleri farklı (önceden tedavi almış-almamış hastalar) olsa da bir yıl içerisinde yapılan enjeksiyon sayısının YBMD olgularına göre çok daha düşük olduğu (1.5-4 enjeksiyon) dikkat çekmekteydi. Görme keskinliğindeki artış açısından bakıldığında 15 harflik artış oranı %34.7 ile %70 arasında değişmekteydi.¹⁴⁻²⁰

2013 yılında yayınlanan FazII, prospektif, çok merkezli REPAIR çalışması başlangıçta tek doz uygulama ve sonrasında gerektiğinde tedavi (PRN) protokolü ile izlenen 65 subfoveal ve jukstafoveal miyopik KNV'li gözde ranibizumab tedavisinin 12 aylık takipte fonksiyonel ve anatomik değişiklikler üzerine etkisini detaylı olarak değerlendirdi.²¹ 12 ay sonunda ortalama 3.6 enjeksiyon ile 13.8 harflik görme artışı elde edilirken merkezi maküler kalınlıkta ve retina içi /altı sıvıda bariz azalma elde edildi. Olguların %86'sında görme artışı elde edilirken en fazla görme artışı ilk enjeksiyonu takiben 8.7 harf olarak gerçekleşti. Görme artışı harf sayısına göre kategorize edildiğinde gözlerin %36.9'unda 15 harf ve üzeri artış elde edilirken, %50.8'inde 10 harf ve üzeri artış izlenmekteydi.²¹

Anatomik değişikliklere bakıldığında santral maküler kalınlıkta 135 µm azalmaya floresein anjiyografik lezyon çapında ortalama 0,37mm² küçülme eşlik etmekteydi. Subretinal sıvıda %67.7'den %7.7'ye, retinal ödemde ise %87.7'den %7.7'ye gerileme izlenmekteydi.²¹

Ranibizumab ile fotodinamik tedavinin karşılaştırıldığı RADIANCE çalışması ise 12 aylık, çok merkezli, FazIII, randomize klinik çalışma özelliğinde olup kişiselleştirilmiş ranibizumab tedavisinin etkinliğini değerlendirmekteydi.²² Olgular iki farklı kişiselleştirilmiş ranibizumab tedavi koluna ve bir fotodinamik tedavi koluna randomize edildi. Kişiselleştirilmiş tedavi kolları başlangıçta tek ranibizumab enjeksiyonunu takiben görme keskinliğine göre PRN tedavi (Grup 1) veya başlangıçta tek ranibizumab enjeksiyonunu takiben hastalık aktivitesine göre PRN tedavi (Grup 2) olmak üzere ikiye ayrılmıştı. Primer sonlanım noktası olan 3 aydan sonra fotodinamik tedavi kolundaki gözlere araştırmacı tercihine göre ranibizumab enjeksiyonu serbest bırakılmıştı. 3. aydaki ortalama harf kazanımlarına bakıldığında kişiselleştirilmiş tedavi gruplarında 10.5 ve 10.6 harflik artışlar görülürken fotodinamik tedavi kolunda görme artışı sadece 2.2 harf olarak tesbit edilmişti. Kişiselleştirilmiş ranibizumab tedavi gruplarında 6. ayda görme artışı 11.7 ve 11.9 harf olarak saptanırken, 12. ayda 13.8 ve 14.4 harf olarak belirlenmiştir. 3. aydan itibaren ranibizumab kullanımı serbest bırakılan olgularda 12. ayda 9.3 harf görme artışı elde edilirken bu artış başlangıçtan itibaren ranibizumab tedavisi alan gruplara göre geride kalmıştır.²²

Floresein anjiyografik olarak ranibizumab uygulanan olguların %63.8 ile %65.7'sinde 12 aylık takipte KNV sızıntısında rezolüsyon izlenmiştir. 12 aylık takipte gözlerin yarısında sadece bir veya 2 enjeksiyon yeterli olurken, gözlerin %60'ında 6. aydan itibaren ilave enjeksiyon gerekmemiştir. Anatomik olarak bakıldığında 3. ay ve 12. ayda ranibizumab tedavisi alanlarda merkezi maküla kalınlığında fotodinamik tedavi grubuna göre bariz incelleme izlenirken 12. ay sonunda anjiyografik lezyon büyüklükleri değerlendirildiğinde fotodinamik tedavi grubunda 0.28 mm² büyümeye karşın ranibizumab gruplarında 0.31 mm² ve 0.57 mm² küçülme izlendi. Birinci yılın sonunda iki kişiselleştirilmiş ranibizumab tedavi kolları arasında enjeksiyon sayısı açısından ortalama 1.1 enjeksiyonluk bir fark dikkat çekmekteydi. Görme keskinliği stabilizasyonuna göre gerektiğinde tedavi grubunda bir yılda ortalama 4.6 enjeksiyon uygulanırken hastalık stabilizasyonuna göre tedavi grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 3.5 olarak saptandı.²²

Gözler görme artışı miktarı açısından harf sayısına göre kategorize edildiğinde ranibizumab gruplarında gözlerin yaklaşık %70'inin 10 harf ve üzerinde bir artışa ulaştığı, yaklaşık

yarısının 15 harf ve üzeri görme artışına ulaştığı izlenmekteydi. Sonuçları itibarı ile RADIANCE çalışması değerlendirildiğinde ranibizumab 1. ve 3. ay sonuçları itibarıyla ortalama EDGK değişikliği açısından fotodinamik tedaviden üstün etkinlik göstermiştir. Hastalık aktivitesi ile yönlendirilen ranibizumab tedavisi, görme stabilizasyonuna göre yönlendirilen tedavi grubuna göre daha düşük ortalama enjeksiyon sayısı ile başlangıca göre ortalama EDGK değişikliği açısından eşdeğer bulunmuştur. Önceden tedavi almamış gözlerde ranibizumab tedavisi 12. ayda Grup 1 ve Grup 2'de 13.8 ve 14.4 harflik bir kazanım sağlarken önceden fotodinamik tedavi uygulanmış gözlerde de artış olmakla beraber bu artış sınırlı kalmaktadır. RADIANCE çalışmasının bir diğer sonucu ise yükleme yapılmaksızın başlangıçta tek doz uygulamayı takiben hastalık aktivitesine göre gerektiğinde tedavi protokolünün miyopik KNV tedavisinde etkin bir uygulama protokolü olduğu şeklindedir.

Miyopik KNV'li gözler tedaviye yanıt açısından heterojen özellikler sergilemektedirler. Tedaviye yanıtı etkileyen prognostik faktörleri değerlendirecek olursak pek çok çalışmada düşük yaş ve iyi başlangıç görme keskinliğinin iyi prognoz ile ilişkilendirildiğini görebiliriz. Ayrıca farklı çalışmalarda subfoveal yerleşimli KNV'nin, daha büyük çaplı KNV'nin ve foveaya uzanan laker kırığı ve peripapiller atrofi varlığının ise kötü prognostik faktörler olarak göze çarptığı izlenmektedir.²³⁻²⁶

Miyopik KNV tedavisini izleyen takip sürecinde >5 harflik görme keskinliği kaybı, FA'de aktif sızıntı, OCT'de intraretinal veya subretinal sıvı varlığı gibi yeniden tedavi kriterleri YBMD ile benzerlik göstermektedir. Ancak Pronto çalışması sonuçlarına göre YBMD'de yeniden tedavi kriteri olarak yorumlanan OCT'de >100 µm kalınlaşma miyopik KNV'de sızıntının daha az olması nedeniyle >50 µm olarak değerlendirilmektedir.²¹⁻²⁴

Literatürde miyopik KNV tedavisinde anti VEGF'leri inceleyen diğer çalışmalara da bakıldığında Parravano ve arkadaşlarının fotodinamik tedavi ile anti VEGF tedaviyi karşılaştırdıkları 24 aylık takip süreli çalışmada görme kazanımı ve retinal incelleme açısından anti VEGF'ler üstün bulunurken, geç dönem görme kaybının önemli bir nedeni olan koryoretinal atrofi anti VEGF tedavi alanlarda fotodinamik tedavi alanlara göre daha düşük bulunmuştur.²⁷

Kombinasyon tedavisi ile monoterapiyi karşılaştıran yayınlara bakıldığında görme keskinliği anti VEGF monoterapi uygulananlarda anti VEGF+fotodinamik tedavi kombinasyon tedavisi uygulananlara göre daha üstün veya uzun dönemde aynı bulunurken kombinasyonun enjeksiyon sayısını azaltabileceği savunulmuştur.^{28,29}

Ardışık üç yükleme dozu ve sonrasında PRN tedavi uygulaması ile başlangıçta tek doz anti VEGF ve sonrasında PRN tedavi etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda yükleme dozu uygulananlarda erken dönemde daha fazla bir görme artışı yaşandığı ancak 12 aylık takip sonunda görme kazanımları açısından fark olmadığı belirtilmektedir. Ancak yükleme dozu uygulanan hastalarda bir yıllık takip sonunda aynı görme kazancına ortalama 1.37 enjeksiyon fazla uygulanarak ulaşıldığı belirtilmiştir.^{30,31}

Bevacizumab ile ranibizumabın miyopik KNV'li gözlerde etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda görme kazanımı ve retinal kalınlıktaki azalmada fark izlenmezken Iocano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama enjeksiyon sayısının bevacizumabda daha fazla (4.7 enjeksiyona karşılık 2.6 enjeksiyon) olduğu vurgulanmıştır.³²

Klinik pratiğimize yakın zamanda katılmış diğer bir anti VEGF olan afliberceptin miyopik KNV'de etkinliğini değerlendiren MYRROR çalışması henüz yayınlanmıştır.³³ Çok merkezli, FazIII, şem kontrollü randomize özellikteki bu klinik çalışmada başlangıçta tek doz 2 mg aflibercept uygulamasını takiben gerektiğinde tedavi rejimi uygulanmış ve olgular 44 hafta süreyle aylık olarak takip edilerek sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası olan 24. haftada kontrol grubu hastalar tek doz zorunlu aflibercept enjeksiyonunu takiben yine aflibercept veya şem enjeksiyonla takip edilmişlerdir. Görsel sonuçlara bakıldığında 24. haftada intravitreal aflibercept uygulanan grup ortalama 12.1 harflik görme kazancı sağlarken şem tedavi grubu 2 harf görme kaybına uğramıştır. Aflibercept tedavi grubunda 15 harf ve üzeri artış %38.9 oranında gözlenirken kontrol grubunda bu oran %9.7 olarak izlenmektedir. 48 haftalık sonuçlar değerlendirildiğinde intravitreal aflibercept uygulanan gruptaki 13.5 harflik görme kazancına karşın şem tedavi grubunda görme artışı 3.9 harf ile sınırlı kalmıştır. Aflibercept tedavi grubunda %50 oranında 15 harf ve üzeri artış gözlenirken kontrol grubunda bu oran %29 olarak izlenmektedir.

Anatomik sonuçlara bakıldığında merkezi retinal kalınlığın görme keskinliği kazanımı ile paralel olarak iyileştiği görülmektedir. 24. haftada intravitreal aflibercept uygulanan gruptaki 80.7 µm azalmaya karşın şem tedavi grubunda merkezi retinal kalınlıktaki azalma 13.9 µm ile sınırlı kalmıştır. Ortalama KNV çapına bakıldığında 24. haftada intravitreal aflibercept uygulanan gruptaki 0,24 disk alanı küçülmeye karşın şem tedavi grubunda 0.31 disk alanlık bir büyüme izlenmiştir. Floresein anjiyografideki sızıntı alanı değerlendirildiğinde yine 24. haftada intravitreal aflibercept uygulanan gruptaki 0,48 disk alanı azalmaya karşın şem tedavi grubunda 0.19 disk alanlık bir artış izlenmiştir. 48 haftalık sonuçlara bakıldığında 24.haftadan itibaren intravitreal aflibercept uygulamasının serbest bırakılmasıyla şem tedavi grubunda da bariz anatomik iyileşmeler izlenmiştir. Bu çalışma ile intravitreal afliberceptin miyopik KNV tedavisinde etkin bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir.³³

Miyopik KNV'de anti VEGF tedavinin uzun dönem sonuçlarını değerlendiren çalışmalara bakacak olursak Freitas-da-Costa ve arkadaşlarının başlangıçta tek doz anti VEGF ve sonrasında gerektiğinde tedavi ile 5 yıl takip ettiği gözlerde 2. yılın sonunda ulaşılan 8.6 harflik görme kazanımının yıllık 2 enjeksiyonun altında bir ortalama enjeksiyon sayısı ile 5 yıla kadar stabil seyrettiği belirtilmiştir. Traversi ve arkadaşları ise 42 ay takip ettikleri hasta grubunda yıllık ortalama 2.4 enjeksiyon sayısı ile ortalama 1.8 sıralık stabil bir görme kazanımı yakalayabilmişlerdir.^{23,26}

Sonuç olarak artık anti VEGF tedavi miyopik KNV tedavisinde kendisini kanıtlamış etkin bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Anti VEGF'lerle monoterapi görsel sonuçları açısından diğer yöntemlerden üstün görünmektedir. Başlangıçta tek doz uygulamayı takiben gerektiğinde tedavi uygulaması ardışık üç doz yüklemeyi takibeden gerektiğinde tedavi rejimine göre daha az enjeksiyon sayısı ile eşit görme kazanımı sağlamaktadır. Yıllık enjeksiyon sayısı YBMD'na göre daha azdır. Regrese KNV etrafında uzun vadede gelişen korioretinal atrofi anti VEGF tedavide fotodinamik tedaviye göre daha az olsa da halen görme keskinliğini uzun vadede tehdit eder durumdadır. Koryoretinal atrofünün ilerlemesini önlenmesine yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology* 2003;110:1297-305.
2. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1109-14.
3. Oshima Y, Harino S, Tano Y. Scanning laser ophthalmoscope microperimetric assessment in patients with successful laser treatment for juxtafoveal choroidal neovascularization. *Retina.* 1998;18:109-17.
4. Pece A, Brancato R, Avanza P, Camesasca F, Galli L. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in pathologic myopia: long-term results. *Int Ophthalmol.* 1994-1995;18:339-44.
5. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 1. *Ophthalmology.* 2001;108:841-52.
6. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 3. *Ophthalmology.* 2003;110:667-73.
7. Parodi MB, Da Pozzo S, Ravalico G. Angiographic features after photodynamic therapy for choroidal neovascularisation in age related macular degeneration and pathologic myopia. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:177-83.
8. Ohno-Matsui K, Moriyama M, Hayashi K, et al. Choroidal vein and artery occlusion following photodynamic therapy in eyes with pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:1363-6.
9. Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Subretinal fibrosis after photodynamic therapy in subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic eyes. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:856-9.
10. Laud K, Spaide RF, Freund KB, et al. Treatment of choroidal neovascularization in pathologic myopia with intravitreal bevacizumab. *Retina.* 2006;26:960-3.
11. Tewari A, Dhalla MS, Apte RS. Intravitreal bevacizumab for treatment of choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina.* 2006;26:1093-4.
12. Scupola A, Tiberti AC, Sasso P, et al. Macular functional changes evaluated with MP-1 microperimetry after intravitreal bevacizumab for subfoveal myopic choroidal neovascularization: one-year results. *Retina.* 2010;30:739-47.
13. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. Intravitreal bevacizumab on myopic choroidal neovascularization that was refractory to or had recurred after photodynamic therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:609-18.
14. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Gomez-Ulla F. Photodynamic therapy may worsen the prognosis of highly myopic choroidal neovascularisation treated by intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:1693-4.
15. Chan WM, Lai TY, Liu DT, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularisation: 1-year results of a prospective pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:150-4.
16. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Gomez-Ulla F, et al. Intravitreal bevacizumab to treat subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic eyes: 1-year outcome. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:448-51.
17. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:94-100.
18. Gharbiya M, Allievi F, Mazzeo L, et al. Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:84-93.
19. Monés JM, Amselem L, Serrano A, et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: 12-month results. *Eye.* 2009;23:1275-80.
20. Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al. Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Retina.* 2009;29:750-6.
21. Tufail A, Narendran N, Patel PJ, et al. Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: the 12-month results from the REPAIR study. *Ophthalmology.* 2013;120:1944-5.
22. Wolf S, Balcuniene VJ, Laganovska G, et al; RADIANCE Study Group. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology.* 2014;121:682-92.
23. Traversi C, Nuti E, Marigliani D, et al. Forty-two-month outcome of intravitreal bevacizumab in myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253:511-7.
24. Nakanishi H, Tsujikawa A, Yodoi Y, et al. Prognostic factors for visual outcomes 2-years after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Eye.* 2011;25:375-81.
25. Yoon JU, Kim YM, Lee SJ, et al. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal anti-VEGF injection for naive myopic choroidal neovascularization. *Retina.* 2012;32:949-55.
26. Freitas-da-Costa P, Pinheiro-Costa J, Carvalho B, et al. Anti-VEGF therapy in myopic choroidal neovascularization: long-term results. *Ophthalmologica.* 2014;232:57-63.
27. Parravano M, Ricci F, Oddone F, et al. Long-term functional and morphologic retinal changes after ranibizumab and photodynamic therapy in myopic choroidal neovascularization. *Retina.* 2014;34:2053-62.
28. Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2010;30:418-24.
29. Chen L, Miller JW, Vavvas D, et al. Anti-vascular endothelial growth factor monotherapy versus combination treatment with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to causes other than age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:2078-83.
30. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Arias L, et al. Three versus one intravitreal bevacizumab injections as initial protocol to treat myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:e82-3.
31. Kung YH, Wu TT, Huang YH. One-year outcome of two different initial dosing regimens of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:615-20.
32. Iacono P, Parodi MB, Papayannis A, et al. Intravitreal ranibizumab versus bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2012;32:1539-46.
33. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, et al. MYRROR Investigators. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology.* 2015 Mar 4. pii: S0161-6420(15)00098-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.025.