

İlk Üç Doz Sonrası Stabilizasyon Oranları Açısından Ranibizumab ve Pegaptanib Sodyum Monoterapilerinin Karşılaştırılması

Comparison of Ranibizumab and Pegaptanib Sodium Monotherapies in Terms of Rates of Stabilization After the First Three Doses

Nilüfer Koçak, Hüseyin Aslankara, Durgül Türüthan, Süleyman Kaynak

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) olan hastaların tedavisinde intravitreal pegaptanib Na ve intravitreal ranibizumab tedavilerinin kısa dönem etkinliklerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Yaş tip YBMD nedeniyle aylık intravitreal ranibizumab injeksiyonu ile 3 ay boyunca tedavi edilen 30 hastanın 30 gözü ve 6 hafta arayla intravitreal pegaptanib Na ile 18 hafta boyunca tedavi edilen 30 hastanın 30 gözünün kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların tedavi öncesi klinik muayene ve demografik özellikleri, tedavi öncesi ve son kontroldeki görme keskinliği (GK) ve santral maküla kalınlığındaki değişim (SMK) ve tedavi sonrasında GK stabilizasyon oranları değerlendirildi.

Sonuçlar: Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve tedavi öncesinde anjiyografik lezyon tipleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ranibizumab tedavisi sonrası GK logMAR ile $0,83 \pm 0,60$ 'dan $0,58 \pm 0,48$ 'e değişti. Hastaların %96,7'sinde GK stabilizasyon sağlandı (15 harften az kayıp). Ortalama SMK $487,23 \pm 72,03$ μm 'dan $338,70 \pm 91,56$ μm 'a geriledi. Ranibizumab tedavisiyle GK ve SMK'de istatistiksel anlamlı değişiklik görüldü ($p < 0,001$). Pegaptanib Na grubunda tedavi başlangıcında ortalama GK $0,78 \pm 0,39$ logMAR iken, son muayenede $0,83 \pm 0,47$ logMAR'dı. Hastaların %83,3'ünde görmede stabilizasyon sağlandı. SMK ortalama $483,0 \pm 104,48$ μm 'dan $454,03 \pm 80,47$ μm 'a geriledi. Pegaptanib Na tedavisi sonrası görme keskinliği ($p = 0,39$) ve SMK'de ($p = 0,87$) istatistiksel anlamlı değişiklik görülmedi. Takip sonunda hiçbir hastamızda endoftalmi, üveit ve glokom gibi komplikasyonlar gelişmedi.

Tartışma: Ranibizumab tedavisi ortalama GK ve SMK'de anlamlı düzelmeye sağladı. Pegaptanib Na tedavisi ile kısa dönemde GK stabilize sağlandı fakat iyileşme görülmedi. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 211-15*)

Anahtar Kelimeler: Pegaptanib Na, ranibizumab, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

Summary

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

Material and Method: We retrospectively reviewed the records of 30 patients (30 eyes) who were treated with monthly injections of intravitreal ranibizumab for three months and 30 patients (30 eyes) who were treated with intravitreal pegaptanib Na at 6-week intervals for a period of 18 weeks for wet-type AMD. Baseline clinical findings and demographic data, visual acuity (VA) and central macular thickness (CMT) before and after treatment, and stabilization of VA rate after treatment were evaluated.

Results: There were no statistically significant differences in age, sex and in terms of baseline types of angiographic lesions between the groups. Following ranibizumab treatment, VA with logMAR changed from 0.83 ± 0.60 to 0.58 ± 0.48 . Stabilization of VA was achieved in 96.7% of patients (fewer than 15 letters lost). Mean CMT decreased from 487.23 ± 72.03 μm to 338.70 ± 91.56 μm . There were statistically significant changes in VA and CMT after ranibizumab treatment ($p < 0.001$). Mean VA was 0.78 ± 0.39 logMAR at initial examination and 0.83 ± 0.47 logMAR at the last examination in pegaptanib Na group. Stabilization of VA was achieved in 83.3% of patients. The mean CMT decreased from 483.20 ± 104.48 μm to 454.03 ± 80.47 μm . There were no statistically significant changes in VA ($p = 0.39$) and CMT ($p = 0.87$) after pegaptanib Na treatment. At the end of follow-up, there were no ocular complications such as uveitis, endophthalmitis and glaucoma.

Discussion: Ranibizumab therapy led to significant improvements in both mean VA and CMT. Patients who received pegaptanib Na treatment had stability of VA, but no improvement in short-term period. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 211-15*)

Key Words: Age-related macular degeneration, pegaptanib Na, ranibizumab

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilüfer Koçak, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 412 30 62-3051 Gsm: +90 505 525 21 43 E-posta: nkocak@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 15.05.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.12.2011

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) santral görmede bozulmaya yol açan kronik ilerleyici bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde 55 yaş üstünde geriye dönüşsüz ciddi görme kaybına yol açan hastalıkların başında gelmektedir.^{1,2} Yaş tip YBMD, Bruch membranını geçerek subretinal alana yayılan ve genellikle hemoraji ve eksudasyona yol açan koroidal neovaskülarizasyonla (KNV) karakterizedir. Tedavisiz bırakıldığında fotoreseptör hasarı ve sonuçta fibrovasküler skara yol açarak santral görme kaybına neden olur.^{3,4} KNV ile ilgili anjiyogenezde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) uyarıcı rol oynamaktadır; 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.^{5,6} Yaş tip YBMD tedavisinde kullanımı onaylanan ilk molekül Pegaptanib Na'dur (Macugen, Eyetech/Pfizer). Pegaptanib Na, KNV oluşumunda başlıca sorumlu molekül olan VEGF 165 izoformunu spesifik olarak bloke eden oligonükleotid aptomeridir.⁷ Ranibizumab (Lucentis®, Novartis) ise rekombinant teknolojisiyle üretilen anti VEGF antikorunun antijen bağlayan kısmını içeren moleküldür. VEGF A'nın tüm izoformlarına bağlanarak etkilerini yok eder.^{8,9}

Bu çalışmada yaş tip YBMD hastalarında uyguladığımız intravitreal pegaptanib Na ve intravitreal ranibizumab tedavilerinde yükleme dozları tamamlandıktan sonraki kısa dönem etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2008-Mayıs 2010 tarihleri arasında kliniğimizin retina biriminde yaş tip YBMD tanısıyla daha önce herhangi bir tedavi almayan 55 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 6 hafta arayla sadece pegaptanib Na tedavisi, 2. gruba 4 hafta arayla ranibizumab tedavisi uygulandı. Olgulara arka arkaya 3 doz tedavi uygulandı. Tüm anjiyografik lezyon tipleri çalışmaya alındı. Hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinlikleri (GK), biyomikroskopi ile ön segment bakıları, fundus bakısı, floresein anjiyografileri (FA) ve optik kohorens tomografileri (OKT) çekildi. Pegaptanib Na 30 hastanın 30 gözüne 0,3 mg enjeksiyon edildi, diğer 30 hastanın 30 gözüne de 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. Enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullar altında yapıldı. Enjeksiyon öncesi gözlere en az 3 dakikalık %5' lik povidon iodin teması sağlanarak, enfeksiyon önlemi alındı. 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. Hastalara enjeksiyon sonrası yedi gün lomefloxacin damla ve fusidik asit pomad reçete edildi. Hastalar 1. gün ve 7. gün ön segment bakısı ve göz içi basınç ölçümü için kontrole çağrıldı. Takiben ranibizumab grubu 4, pegaptanib Na grubu da 6 haftada bir kontrole çağrıldı. Her kontrolde hastaların OKT'leri ve gereken olguların FA'ları çekildi. Her iki gruptaki hastalara 3 doz tedavi verildi ve üçüncü doz sonrası pegaptanib Na grubunda 6 hafta sonra, ranibizumab grubunda ise 4 hafta sonra ölçümler yapıldı. Hastaların tedavi öncesi ve üç yükleme dozu sonrası GK ve SMK'lerdeki değişim, 15'den fazla harf kazancı ve kaybı olan hastaların oranı ve enjeksiyon sonrası komplikasyonlar değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar karşılaştırılırken kategorik değişkenler için ki-kare, sürekli değişkenler için iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız T testi, tedavi öncesi ve sonrası sonuçların kendi aralarındaki karşılaştırmalarında paired T test uygulandı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Hastaların ortalama yaşı pegaptanib Na grubunda 71±8.85, ranibizumab grubunda ise 69,4±9,51 idi. Pegaptanib Na grubundaki hastaların 18'i erkek (%60), 12'si kadın (%40), ranibizumab grubundakilerin 16'sı erkek (%53,3), 14'ü kadındı (%46,7). Tedavi öncesinde FA bulgularına göre pegaptanib Na grubunda lezyonların 16 'sı (%53,3) gizli tip,

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi yaş, cinsiyet ve lezyon tipi dağılımı

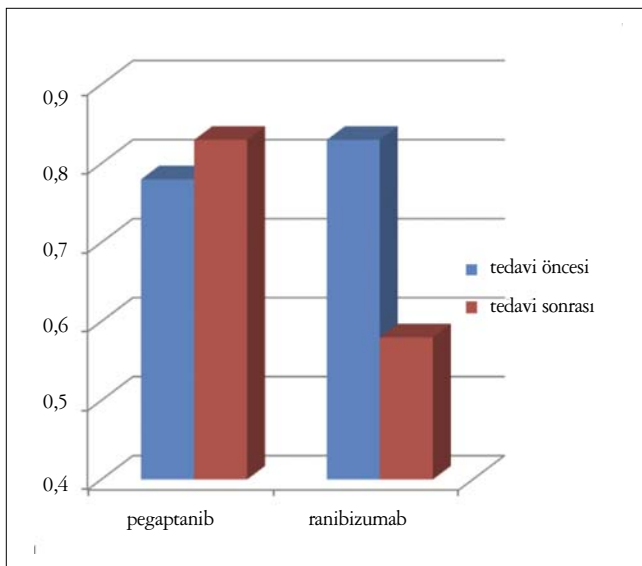
	Pegaptanib Na grubu	Ranibizumab grubu	p değeri
Yaş	71±8,85	69,4±9,51	0,52
Cinsiyet (e/k)	8/12	16/14	0,31
Lezyon tipi			
Gizli tip	16 (%53,3)	15 (%50)	
Baskın klasik	6 (%20)	7 (%23,3)	0,92
Minimal klasik	3 (%10)	4 (%13,3)	
PED	3 (%10)	3 (%10)	
Klasik	2 (%6,7)	1 (%3,4)	

Tablo 2. Pegaptanib Na ve ranibizumab gruplarında tedavi sonrası görme keskinliğindeki değişim oranları

Görme keskinliğindeki değişim (harf)	Pegaptanib Na (%) (n=30)	Ranibizumab (%) (n=30)
≥15 harf kazancı	2 (6,7)	8 (26,7)
15<n<15 harf	23 (76,7)	21 (70)
≥15 harf kaybı	5 (16,7)	1 (3,3)

6'sı (%20) baskın klasik tip, 3'ü (%10) minimal klasik tip, 3'ü (%10) pigment epitel dekolmanı 2'si (%6,7) klasik tipti. Ranibizumab grubundakilerin 15'i (%50) gizli tip, 7'si (%23,3) baskın klasik tip, 4'ü (%13,3) minimal klasik tip, 3'ü (%10) pigment epitel dekolmanı ve 1'i (%3,3) klasik tip lezyonu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve lezyon tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Tedavi öncesi GK logMAR ile pegaptanib Na grubunda $0,78 \pm 0,39$, ranibizumab grubunda $0,83 \pm 0,60$ idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,69$). Üç doz tedavi sonrasında kontrolde GK pegaptanib Na grubunda $0,83 \pm 0,47$ idi ve tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi ($p=0,39$). Ranibizumab grubunda ise tedavi sonrası kontrolde GK $0,58 \pm 0,48$ bulundu ve tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$) (Şekil 1). Pegaptanib Na grubunda 25 hastada (%83,3) 15 harften daha az harf kaybı, 2 hastada (%6,7) ise 15 harf ve daha fazla kazanç bulundu. Ranibizumab grubunda 29 hastada (%96,7) 15 harften daha az harf kaybı, 8 (%26,7) hastada da 15 harf ve daha fazla kazanç elde edildi (Tablo 2). Pegaptanib Na grubunda son kontrolde tedavi öncesine göre 0,03 harf kaybı, ranibizumab grubunda ise 7,1 harf artışı gerçekleşti.

Tedavi öncesinde SMK, pegaptanib Na grubunda $483,20 \pm 104,48$ μm , ranibizumab grubunda ise $487,23 \pm 72,03$ μm idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,867$). Tedavi sonrası son kontrolde SMK, pegaptanib Na grubunda $454,03 \pm 80,47$ μm , ranibizumab grubunda $338,70 \pm 91,56$ μm bulundu (Şekil 2). Ranibizumab grubundaki azalma istatistiksel anlamlı iken ($p<0,001$) pegaptanib Na grubundaki azalma anlamlı bulunmadı ($p=0,108$).

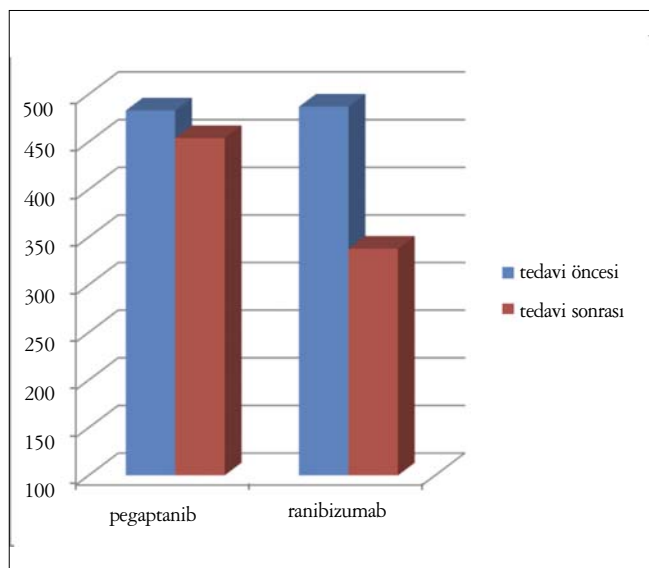


Şekil 1. Tedavi öncesi ve son kontrolde logMAR ile görme keskinliğindeki değişim

Takip sürecinde hiçbir hastada endoftalmi, retina dekolmanı, katarakt, glokom gibi intravitreal enjeksiyonun uygulamasının neden olabileceği majör oküler komplikasyonlar görülmedi. İlaça bağlı miyokart enfarktüsü, serebral enfarktüs ve tedavi gerektirecek hipertansiyon gibi sistemik komplikasyonlar görülmedi.

Tartışma

Ranibizumab tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği üzerine MARINA10 ve ANCHOR11 çalışmaları çok merkezli prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalardır. Bu çalışmaların ilk amacı takip sonunda GK'de 15 harften (3 sıradan) daha az kayıp olan hastaların oranını belirlemektir. MARINA10 çalışmasında gizli tip ve minimal klasik tip lezyonlu hastalara, ANCHOR11 çalışmasında da baskın klasik tip lezyonlu hastalara tedavi uygulanmıştır. PrONTO12 çalışması prospektif tek merkezli non-randomize bir çalışmadır ve tüm lezyon tipleri çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmalarda ilk 3 ayda birer kez 3 doz ranibizumab uygulanmıştır. MARINA10 çalışmasında üçüncü ayda 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab grubunda 5,1 ve 5,9 harf artışı ve %94,5 ve %94,6 oranında 15 harften az kayıp elde edilmiştir. ANCHOR11 çalışmasında 3. ayda 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab uygulanan hastalarda 6,8 ve 10 harf artışı gerçekleşmiş, 0,3 mg ve 0,5 mg gruplarında 12. ayda sırasıyla %94,3 ve %96,4 oranlarında 15'den az harf kaybı elde edilmiştir. PrONTO12 çalışmasında 0,5 mg ranibizumab uygulanmış ve 3. ayda ortalama 10,8 harf artışı gerçekleşmiş, SMK'de 3. ayda ortalama 189,7 μm azalma görülmüştür. Heier ve ark.¹³ ranibizumab tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirdikleri çok merkezli 6



Şekil 2. Tedavi öncesi ve son kontrolde santral maküla kalınlığındaki değişim

aylık çalışmalarında 4 doz 0,3 mg ranibizumab veya 3 doz 0,5 mg ranibizumabı takiben 0,3 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulamışlar ve tüm hastalarda 3. ayda 9,2 harf kazancı elde ederlerken, kontrol grubunda 5,1 harf kaybı gerçekleşmiştir. Bhatnagar ve ark.¹⁴ intravitreal ranibizumab tedavisinin kısa dönem etkinliğini, SMK ve GK'ndeki 3. aydaki değişimleri inceleyerek değerlendirmişlerdir. 231 hastanın 231 gözüne 3 ayda ortalama 2.55 enjeksiyon uygulamışlar, başlangıçtaki GK logMAR ile 0,88, 3. ay sonunda 0,8 olarak bulmuşlardır. SMK'nin 278 µm'den 211 µm'e gerilediğini belirtmişlerdir. Kliniğimizde Koçak ve ark.'larının¹⁵ 65 hastanın 73 gözünü dahil ettikleri çalışmalarında tekrarlayan 3 doz ranibizumab enjeksiyonundan sonra GK'de 8,2 harf artışı elde etmişlerdir. Birer ay arayla 3 doz ranibizumab sonrası 3. aydaki GK ve SMK'deki değişimi değerlendirdiğimiz çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak GK'de %96,7 oranında stabilizasyon, 7,1 harf artışı ve SMK'de 144,50 µm azalma tespit ettik. Hasta grubumuzun sonuçları kısa dönemde değerlendirildiğinde ranibizumab tedavisinin yaş tip YBMD hastalarında GK artışı sağladığı gösterildi.

VISION¹⁶ çalışması yaş tip YBMD tedavisinde pegaptanib Na'un etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren ilk ve en önemli çalışmadır. Randomize, kontrollü, çift kör, faz III çalışması olup toplam 1186 gözde intravitreal 0,3 mg, 1 mg, 3 mg ve plasebo pegaptanib Na tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Tüm anjiyografik lezyon tipleri çalışmaya alınmış, 6 haftada bir tedavi verilmiştir. On ikinci haftada 0,3 mg alan grupta %87, 24. haftada %82, 54. haftada %70 hastada 15 harften az kayıp gerçekleşmiş ve 0,3 mg, 1 mg ve 3 mg dozlarında görme keskinliğinde değişim açısından fark saptamamışlardır. Bu oranlar plasebo grubunda sırasıyla %80, %64, %55 bulunmuştur. Pegaptanip Na'un legal körlüğe gidiş riskini azalttığını, görmede stabilizasyon sağladığını belirtmişlerdir. On sekiz ve 24. haftalarda 0,3 mg alan grupta yaklaşık 3 harf civarında kayıp gerçekleşmiştir. Weber ve ark.¹⁷ yeni tanı neovasküler YBMD hastalarında pegaptanip Na monoterapisinin etkinliğini araştırmayı amaçlamışlardır. Lezyonların %75,3'nün gizli, %11'nin baskın klasik ve %5,5'nin minimal klasik tip lezyon olduğunu belirtmişlerdir. Yetmiş üç hastaya 6 haftalık aralarla pegaptanib Na uygulamışlar, 6. ayda ortalama GK'de 0,68 sıralık kayıp, %70 hasta da 15 harften az kayıp olduğunu belirtmişlerdir. Feucht ve ark.¹⁸ gizli tip ve minimal klasik tip lezyonu olan 49 hastanın 50 gözüne ortalama 2,74 kez intravitreal pegaptanib Na uygulamışlar ve 6 ay takip etmişlerdir. Tedavi öncesi GK logMAR ile 0,37±0,24 imiş. Tedavi sonrası GK birinci, üçüncü ve 6. ayda sırasıyla 0,37±0,25, 0,37±0,25 ve 0,40±0,26 ölçülmüştür. Üçüncü ve 6. ayda %2 hastada 15 harf ve daha fazla kayıp gerçekleşmiştir. SMK tedavi öncesi 251,19 µm iken 6. ayda 251,63 µm ölçülmüştür. Geseoğlu ve ark.¹⁹ 23

hastanın 26 gözüne ortalama 10,24 aylık takipte ortalama 2.48 intravitreal pegaptanib Na enjeksiyonu, Akduman ve ark.²⁰ 10 olguya sadece pegaptanib Na, 10 olguya da pegaptanib Na'la beraber fotodinamik tedavi ortalama 7,7 aylık takipte her iki gruba da 5,2 (2-9) enjeksiyon uygulamışlardır. Her iki çalışmada da takip sonunda GK'de anlamlı değişiklik gerçekleşmemiştir. Çalışmalarda pegaptanib Na tedavisiyle GK'de stabilizasyon sağlandığı fakat artışın gerçekleşmediği görülmektedir. Çalışmamızda da benzer olarak tedavi sonrası 18. haftada GK'de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. VISION çalışmasının 24. hafta oranlarına benzer olarak %83,3 hastada GK'de stabilizasyon (15 harften az kayıp) ve 0,03 harf kaybı gerçekleşti. SMK'deki azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda her iki gruba dahil edilen hastaların tedavi ve takipleri yüklenme dozu sonrasında devam edildi.

Pegaptanib Na ve ranibizumab uyguladığımız eşit sayıda hastalarımızda tedavi öncesinde iki grup arasında yaş, cinsiyet, lezyon tipi, GK ve SMK'de anlamlı değişiklik yoktu. Üç doz tedavi sonrasında pegaptanib Na grubunda %83,3, ranibizumab grubunda %96,7 hastada GK'de stabilizasyon sağlandı. Ranibizumab grubunda istatistiksel anlamlı olarak GK ve SMK'de düzelleme saptanırken pegaptanib Na grubunda bu iyileşme aynı ölçülerde görülemedi. VEGF A'nın tüm izoformlarına etkiyen ranibizumab yaş tip YBMD hastalığında kısa dönemde görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı kriterleri açısından değerlendirildiğinde daha etkin bulunmuştur. Bu hastalar, daha sonraki tedavi süreçleri açısından hala takip altındadırlar ve uzun dönem sonuçları da daha sonra yayınlanacaktır.

Kaynaklar

1. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:257-93.
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. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1640-2.
4. Adamis AP, Shima TS. The role of vascular endothelial growth factor in ocular disease. *Retina.* 2005;25:111-8.
5. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1538-44.
6. Otani A, Takagi H, Oh H, et al. Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc Res.* 2002;64:162-9.
7. Preclinical and phase IA clinical evaluation of an anti-VEGF aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Eyetech study group. Retina.* 2002;22:143-52.
8. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:726-33.

9. van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: Promises and potential problems. *JAMA*. 2005;293:1509-13.
10. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
11. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
12. 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.
13. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al. Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. A Phase I/II Multicenter, Controlled, Multidose Study. *Ophthalmology*. 2006;113:633-42.
14. Bhatnagar P, Spaide R, Takahashi BS, et al. Ranibizumab for treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27:846-50.
15. Koçak N, Kaya M, Selver ÖB, ve ark. Koroid neovaskülarizasyonunda ranibizumab monoterapisinin erken dönem sonuçları. *Turk J Ophthalmol*. 2011;41:10-5.
16. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-16.
17. Weber PA, Wiroszko BM, Xu X, Goss TF, Zlateva G. Newly diagnosed exudative age-related macular degeneration treated with pegaptanib sodium monotherapy in US community-based practices: medical chart review study. *BMC Ophthalmology*. 2010;10:2.
18. Feucht N, Matthias H, Lohmann CP, Maier M. Pegaptanib sodium treatment in neovascular age-related macular degeneration: clinical experience in Germany. *Clin Ophthalmol*. 2008;2:253-9.
19. Gesoğlu P, Batioğlu F, Özmert E. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda gelişen koroid neovasküler membranların tedavisinde intravitreal pegaptanib sodyumun etkinliği. *MN Oftalmoloji*. 2008;15:251-7.
20. Akduman L, Kaderli B, Kim M, Brusatti R, Jones M. Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda pegaptanib ile kombine pegaptanib ve fotodinamik tedavinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30:978-84.