

ORIGINAL ARTICLE

Efektivitas Pemberian Injeksi Intravitreal Ranibizumab pada Penderita *Age Related Macular Degeneration (ARMD)* Tipe Neovaskular

Soefiandi Soedarman, Soedarman Sjamsoe, Waldensius Girsang, Elvioza, Gitalisa Andayani,
Referano Agustiawan

JEC Eye Hospitals & Clinics, Indonesia

E-mail: sandi_soedarman@yahoo.com

ABSTRAK

Tujuan: menunjukkan adanya perubahan pada *best corrected visual acuity (BCVA)* dan ketebalan retina sentral (*central retinal thickness/CRT*) setelah 1 tahun pemberian intravitreal ranibizumab pada kasus Age Related Macular Degeneration (ARMD) neovascular berdasarkan jumlah injeksi dan metode pemberian.

Metode: Penelitian retrospektif ini terdiri dari 38 mata yang mendapatkan injeksi ranibizumab pada tahun 2011-2012 di Jakarta Eye Center. Berdasarkan jumlah injeksi, 24 mata mendapatkan 1-3 kali injeksi/tahun dan 14 mata mendapat lebih dari 3 kali injeksi/tahun. Berdasarkan metode pemberian, 10 mata diberikan *loading dose* dan 28 mata diberikan injeksi sesuai dengan kebutuhan.

Hasil: usia rata-rata subyek adalah 72.5 ± 8.83 tahun. Pengamatan dalam 1 tahun dimulai sejak injeksi intravitreal ranibizumab pertama diberikan. Berdasarkan jumlah injeksi, kelompok dengan lebih dari 3 kali injeksi/tahun menunjukkan peningkatan BCVA yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan 1-3 kali injeksi/tahun (-0.1 LogMAR vs -0.05 LogMAR). Kelompok yang mendapat lebih dari 3 kali injeksi/tahun juga menunjukkan pengurangan CRT yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok yang mendapat 1-3 kali injeksi/tahun ($118.29 \mu\text{m}$ vs $107.6 \mu\text{m}$). Berdasarkan metode pemberian, kelompok dengan *loading dose* menunjukkan BCVA -0.1 LogMAR sedangkan pada kelompok yang mendapat dosis sesuai kebutuhan tidak menunjukkan perubahan. Kelompok metode *loading dose* menunjukkan pengurangan CRT yang lebih besar dibandingkan kelompok yang mendapat dosis sesuai kebutuhan.

Simpulan: injeksi intravitreal ranibizumab dengan lebih dari 3 kali injeksi dan dengan metode *loading dose* memberikan hasil yang lebih baik dalam tatalaksana ARMD neovaskular.

Kata Kunci: *age related macular degeneration*, ranibizumab, injeksi intravitreal.

ABSTRACT

Aim : To present best corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT) changes one year after given intravitreal ranibizumab in neovascular ARMD based on the number of injection and method of delivery.

Method : This retrospective review comprised 38 eyes who received ranibizumab injection from 2011-2012 at Jakarta Eye Center. Based on the number of injection, 24 eyes received 1-3 injections/year and 14 eyes received more than 3 injections/year. Based on the method of delivery, 10 eyes received loading dose and 28 eyes received as needed dose.

Result : The mean age of subjects was 72.5 ± 8.83 years. One year observation is conducted after first intravitreal injection of ranibizumab. Based on the number of injections, the group with more than 3 injections/year showed a higher BCVA increase compared to the group with 1-3 injections/year (-0.1 LogMAR vs -0.05 LogMAR). The group with more than 3 injections also showed a greater CRT reduction compared to the group with 1-3 injections (118.29 μm vs 107.6 μm). Based on the method of delivery, the group with loading dose showed a BCVA of -0.1 LogMAR, while the group with as needed dose showed no changes. The group with loading dose showed a greater CRT reduction compared to the group with as needed dose (165.66 μm vs 98.8 μm).

Conclusion : Intravitreal injection of ranibizumab with more than 3 injections and with a loading dose method had given a better efficacy in treating neovascular ARMD.

Keywords: age related macular degeneration; ranibizumab; intravitreal injection.

Age-related macular degeneration (ARMD) adalah kelainan degenerasi makula yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan sentral berat pada usia di atas 50 tahun.¹ ARMD merupakan kombinasi dari proses penuaan dan proses patologis yang terjadi retina bagian luar, epitel pigmen retina (RPE), membran Bruch dan koriokapilaris. Perubahan pada proses penuaan normal dapat terjadi pada mata dengan ARMD dan berkontribusi pada patogenesis ARMD namun tidak selalu berakhir menjadi ARMD.² Faktor risiko yang berpengaruh, antara lain usia, jenis kelamin, ras, riwayat keluarga dengan ARMD, warna iris terang, hiperopia, katarak, merokok, alkohol, paparan sinar matahari, obesitas, hipertensi, hiperkolesterolemia dan penyakit kardiovaskular.³

Prevalensi ARMD berdasarkan Framingham Eye Study adalah sebesar 6,4% pada orang berusia 65-74 tahun dan akan meningkat menjadi 19,7% pada orang berusia di atas 75 tahun.³ ARMD dapat diklasifikasi menjadi dua tipe yaitu non-neovaskular dan neovaskular. Penderita ARMD tipe neovaskular memiliki keluhan berupa penurunan tajam penglihatan

mendadak, mikropsia, metamorfopsia dan skotoma parasentral.³

Saat ini penatalaksanaan ARMD bertujuan untuk memperbaiki kualitas penglihatan dimana injeksi intravitreal ranibizumab merupakan anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) yang telah mendapat persetujuan dari Food and Drug Administration (FDA) untuk digunakan pada penderita ARMD tipe neovaskular. Lanzetta *et al.*⁴ dalam literature review-nya memaparkan efektifitas pemberian injeksi ranibizumab pada penderita ARMD tipe neovaskular dengan frekuensi dan cara pemberian yang bervariasi. Studi LUMINOUS⁵, sebuah studi *real world evidence* mengenai penggunaan injeksi intravitreal ranibizumab untuk penderita ARMD tipe neovaskular, memperlihatkan jika penderita ARMD mendapatkan lebih banyak jumlah injeksi, maka semakin tinggi pula peningkatan BCVA yang didapatkan. Studi tersebut juga memperlihatkan jika penderita ARMD menerima loading dose, maka semakin tinggi peningkatan BCVA yang didapatkan.

Jakarta Eye Center (JEC) Eye

Hospitals & Clinics sebagai salah satu rumah sakit mata nasional telah menjadi salah satu tempat pelayanan injeksi intravitreal ranibizumab pada penderita ARMD tipe neovaskular. Estimasi jumlah injeksi di rumah sakit ini berkisar 100-150 injeksi/tahun. Walaupun demikian, sampai saat ini belum pernah dilakukan penilaian terhadap efektivitas injeksi intravitreal ranibizumab terhadap penderita ARMD tipe neovaskular di Indonesia pasca satu tahun pemberian.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran perubahan BCVA dan CRT pasca satu tahun pemberian injeksi intravitreal ranibizumab pada penderita ARMD tipe neovaskular berdasarkan jumlah injeksi yang diberikan dan cara pemberian (*loading dose* atau *pro re nata*).

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah deskriptif retrospektif berdasarkan penelusuran rekam medik. Penelitian dilakukan di Jakarta Eye Center (JEC) Menteng dan Kedoya, Jakarta, Indonesia dalam kurun waktu Mei 2014 – Juni 2014. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien ARMD tipe neovaskular yang berobat di JEC yang mendapatkan injeksi intravitreal ranibizumab pertama kali dalam kurun waktu Juni 2011 – Desember 2012 (18 bulan).

Kriteria inklusi penelitian ini mencakup pasien dengan diagnosis ARMD tipe neovaskular yang memiliki tajam penglihatan dengan koreksi (BCVA) sebelum injeksi sebesar 0,05 – 1,0 (Snellen *chart*), dilakukan injeksi intravitreal ranibizumab di JEC, dan terdapat data BCVA dan CRT *pre*-injeksi, 6 bulan, dan 1 tahun pasca injeksi pertama. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah jika terdapat riwayat injeksi riwayat injeksi intravitreal anti-VEGF jenis lain atau triamcinolone sebelumnya, terdapat riwayat tindakan retina seperti laser fotokoagulasi,

photodynamic therapy (PDT), operasi vitrektomi sebelum hingga satu tahun pasca penyuntikan, dan adanya penyakit mata lain seperti sikatriks kornea, *anterior segment dysgenesis*, glaukoma dan uveitis. Semua pasien yang memenuhi kriteria penelitian direkrut sebagai subjek.

Variabel yang diteliti mencakup usia, jenis kelamin, lateralitas, BCVA *pre*-injeksi, BCVA *post*-injeksi 6 bulan, BCVA *post*-injeksi 1 tahun, CRT *pre*-injeksi, CRT *post*-injeksi 6 bulan, CRT *post*-injeksi 1 tahun, jumlah injeksi, dan cara pemberian. Pengukuran OCT dilakukan menggunakan SD-OCT jenis Zeiss CIRRUS HD-OCT 5000 dengan *type of scan macular cube* dan *scan density 512x128*. Pemeriksaan ini dilakukan pada kondisi pupil dilatasi dengan pemberian tetes mata *tropicamide* 1%. Data yang diambil adalah CRT atau ketebalan makula dalam radius 1 mm. Penilaian hasil OCT dilakukan oleh dokter mata JEC sub-spesialisasi vitreoretina.

Injeksi intravitreal menggunakan anti-VEGF jenis ranibizumab (Lucentis). Tindakan injeksi ini dilakukan oleh dokter mata sub-spesialisasi vitreoretina di JEC. Prosedur standar injeksi intravitreal ini adalah menggunakan jarum 30G disuntikkan 3,5-4 mm dari limbus. Dosis ranibizumab yang diberikan adalah 0,5 mg (0,05 ml). Tindakan ini dilakukan di kamar operasi (OK). Obat rutin *post*-operatif adalah obat tetes mata antibiotik. Analisis berdasarkan cara pemberian obat anti-VEGF membandingkan *loading dose* yang didefinisikan sebagai cara penyuntikan injeksi intravitreal tiap 1 bulan sekali secara berturut-turut selama 3 bulan dengan *pro re nata* (PRN) yaitu cara penyuntikan injeksi intravitreal dimana penyuntikan ke-2 dan ke-3 dilakukan jika subjek mengalami tanda-tanda neovaskularisasi aktif (adanya cairan atau didapatkan CRT > 250 μ m), adanya perdarahan baru/persisten, atau penurunan visus dari *follow-up* sebelumnya.

Analisis data dilakukan dengan statistik deskriptif pada variabel-variabel

yang diteliti. Variabel numerik akan disajikan dengan *mean* ± simpang baku. Variabel kategorik akan disajikan dengan proporsi. Analisis data dilakukan dengan program *Microsoft Office Excel* 2011 dan *SPSS* 16.0.

HASIL

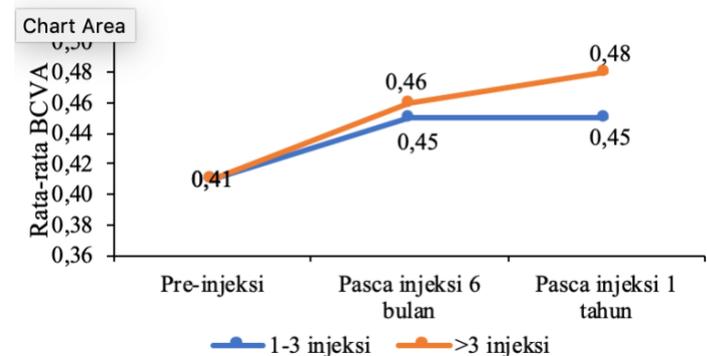
Selama periode pengamatan, terdapat 76 pasien ARMD tipe neovaskular yang melakukan tindakan injeksi intravitreal ranibizumab. Sebanyak 38 subjek dieksklusi karena 20 subjek tidak memiliki data BCVA dan CRT pasca satu tahun dari pemberian injeksi pertama, 10 subjek tidak memiliki data BCVA dan CRT pasca pemberian injeksi pertama, 5 subjek mendapatkan terapi anti-VEGF jenis lain *pre*-injeksi dan *post*-injeksi pertama ranibizumab, dan 3 subjek memiliki riwayat operasi vitrektomi pasca pemberian injeksi pertama. Oleh karena itu, sejumlah 38 subjek selanjutnya diteliti dalam penelitian ini. Karakteristik subjek ditampilkan pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1, terdapat 24 subjek yang mendapatkan 1-3 injeksi/tahun dan 14 subjek yang mendapatkan >3 injeksi/tahun. Grafik 1 menunjukkan rata-rata BCVA *pre*-injeksi yang sama antara kedua kelompok, yaitu 0,41. Sementara itu, pada pengamatan 6 bulan pasca injeksi pertama, kelompok dengan >3 injeksi/tahun mendapatkan perbaikan visus yang lebih baik dibandingkan kelompok dengan 1-3 injeksi/tahun. Pada pengamatan 1 tahun pasca injeksi pertama, kelompok dengan >3 injeksi/tahun memperlihatkan kenaikan BCVA sedangkan kelompok dengan 1-3 injeksi/tahun menunjukkan visus yang relatif stabil (0,48 : 0,45).

Tabel 1. Karakteristik subjek

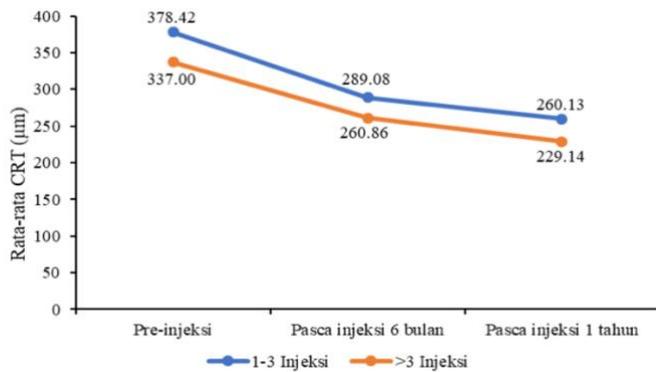
Variabel	Frekuensi (%)
Jumlah subjek	38 mata
Jenis kelamin	
Laki-laki	28 mata (74%)
Perempuan	10 mata (26%)
Rata-rata usia ± SD	72,5 ± 8,83 tahun
Rata-rata visus (BCVA) awal ± SD	0,41 ± 0,25
Rata-rata <i>Central retinal thickness</i> awal ± SD	363,16 ± 151,25 µm
Jumlah injeksi per subjek	
1-3 injeksi/tahun	24 mata (63%)
> 3 injeksi/tahun	14 mata (37%)
Status lensa	
Phakia	19 mata (50%)
Pseudofakia	19 mata (50%)

*SD : standar deviasi.



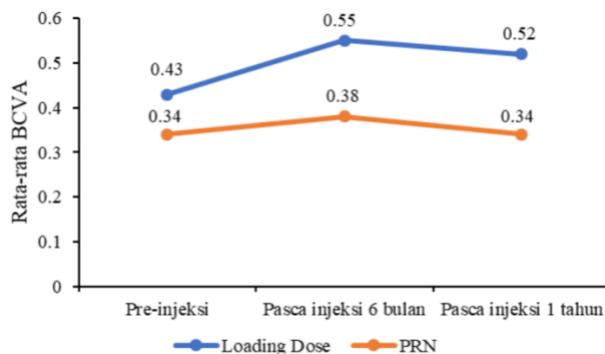
Grafik 1. Rata-rata perubahan BCVA berdasarkan jumlah injeksi yang diberikan

Grafik 2 menunjukkan kecenderungan penurunan CRT pada kedua kelompok. Pada pengamatan 6 bulan pasca injeksi pertama, kelompok dengan >3 injeksi/tahun mendapatkan penurunan CRT yang lebih besar dibandingkan kelompok dengan 1-3 injeksi/tahun. Pada pengamatan 1 tahun pasca injeksi pertama, kelompok dengan >3 injeksi/tahun juga menunjukkan penurunan CRT yang lebih besar dibandingkan kelompok dengan 1-3 injeksi/tahun (118,29 µm : 107,6 µm).



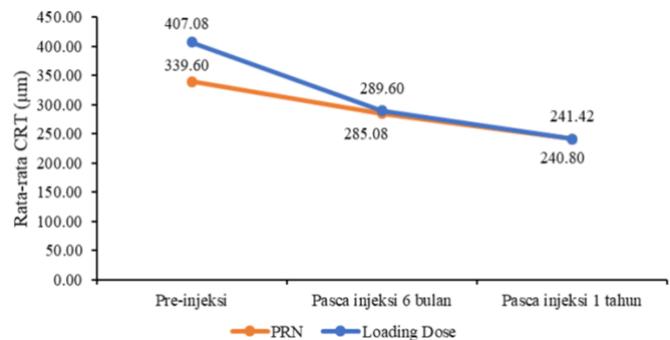
Grafik 2. Rata-rata perubahan CRT berdasarkan jumlah injeksi yang diberikan

Sesuai data yang tertera pada Tabel 1, penelitian ini menggunakan 38 subjek. Tujuh belas subjek (45%) mendapatkan 3 injeksi dalam satu tahun pengamatan, di mana 5 subjek menggunakan cara pemberian *loading dose* dan 12 subjek menggunakan cara pemberian PRN. Grafik 3 menunjukkan bahwa kedua kelompok memperlihatkan kecenderungan peningkatan BCVA pada pengamatan 6 bulan pasca injeksi pertama, namun mengalami sedikit penurunan pada pengamatan 1 tahun pasca injeksi pertama. Jika dibandingkan dengan BCVA *pre*-injeksi, maka BCVA pada pengamatan 1 tahun pasca injeksi pertama menunjukkan bahwa kelompok *loading dose* mendapatkan peningkatan BCVA yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok PRN.



Grafik 3. Rata-rata perubahan BCVA berdasarkan cara pemberian

Grafik 4 menunjukkan bahwa pada pengamatan 6 bulan, kelompok *loading dose* mendapatkan penurunan CRT yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok PRN (122 µm : 50 µm). Sementara itu, jika dibandingkan dengan *pre*-injeksi, maka pada pengamatan 1 tahun pasca injeksi pertama, kelompok *loading dose* menunjukkan penurunan CRT yang lebih besar dibandingkan kelompok PRN (165,66 µm : 98,8 µm).



Grafik 4. Rata-rata perubahan CRT berdasarkan cara pemberian

DISKUSI

Lima hal penting yang menjadi dasar patogenesis terjadinya ARMD adalah proses penuaan, baik normal maupun patologis; stres oksidatif mengakibatkan cedera pada lapisan RPE dan koriokapilaris; cedera yang terjadi mengakibatkan respon inflamasi kronik pada membran Bruch dan koroid; cedera dan inflamasi kronik yang terjadi mengakibatkan terbentuknya matriks ekstraseluler abnormal yang mengganggu difusi nutrisi sehingga terjadi kerusakan retina dan RPE serta matriks ekstraseluler; keadaan abnormal pada matriks ekstraseluler menyebabkan terjadinya atrofi pada retina RPE dan koriokapilaris serta pembentukan neovaskularisasi koroid.⁶

Beberapa kepustakaan mengatakan bahwa faktor risiko terjadinya ARMD antara lain usia, jenis kelamin, riwayat merokok, dan riwayat operasi katarak. Pada

studi ini didapatkan rata-rata usia subjek ialah 72 tahun. Hal ini sesuai dengan studi dari *Framingham Eye Study* yang melaporkan bahwa 6,4% pasien ARMD berusia antara 65-74 tahun dan akan meningkat menjadi 19,7% pada usia di atas 75 tahun.³ Friedman *et al.*⁷ juga mengatakan bahwa prevalensi ARMD meningkat 2,1% pada orang yang berusia di atas 70 tahun.

Penelitian ini menunjukkan bahwa 76% subjek berjenis kelamin laki-laki. Hal ini berbeda dengan beberapa studi sebelumnya yang mengatakan bahwa risiko terjadinya neovascular ARMD 2 kali lebih besar pada wanita dibandingkan pria.^{8,9} Peneliti menyimpulkan kemungkinan lebih besarnya prevalensi pada pria dibandingkan pada wanita dikarenakan adanya riwayat merokok yang lebih besar pada kaum pria dibandingkan wanita. Heeschen C *et al.*¹⁰ mengatakan terdapat hubungan linear antara banyaknya rokok yang dikonsumsi dengan kejadian ARMD dan hubungan ini menetap walaupun konsumsi rokok sudah dihentikan. Merokok dikatakan dapat menyebabkan penurunan aliran darah koroid dan gangguan metabolisme antioksidan. Kandungan nikotin pada rokok akan menstimulasi terjadinya neovaskularisasi dengan menginduksi proliferasi sel endotel dan pertumbuhan fibrovaskular.

Penelitian ini menunjukkan bahwa $\pm 50\%$ subjek memiliki riwayat operasi katarak sebelum dilakukan injeksi pertama. *Blue Mountain Eye Study* melaporkan pada pasien ARMD stadium dini yang dilakukan operasi katarak akan meningkatkan risiko terjadinya ARMD stadium lanjut. Studi dari *Beaver Dam Eye Study* melakukan analisa lebih lanjut dan melaporkan status afakia setelah operasi katarak memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya ARMD stadium lanjut dibandingkan pseudofakia.¹¹

Berdasarkan jumlah injeksi yang diberikan, didapatkan hasil bahwa pada kelompok dengan >3 injeksi/tahun mendapatkan peningkatan BCVA yang lebih baik dibandingkan kelompok dengan

1-3 injeksi/tahun pada pengamatan 6 bulan dan 1 tahun. Hal ini didukung dengan studi dari Lanzetta *et al.*⁴, Fung AF *et al.*¹², Tufail A *et al.*¹³ yang melaporkan bahwa pemberian injeksi ranibizumab lebih dari 6 injeksi/tahun akan memberikan hasil BCVA yang lebih baik. Kelompok dengan 1-3 injeksi/tahun pada pengamatan 6 bulan menunjukkan peningkatan BCVA namun pada pengamatan 1 tahun menunjukkan BCVA yang relatif stabil. Peneliti menyimpulkan hal ini kemungkinan terjadi karena 16 dari 24 sampel yang melakukan penyuntikan 1-3 injeksi/tahun melakukan injeksi terakhir kurang dari bulan ke-6.

Berdasarkan jumlah injeksi yang diberikan, pada kedua kelompok didapatkan penurunan CRT pada pengamatan 6 bulan atau 1 tahun pasca injeksi pertama. Kelompok dengan >3 injeksi/tahun menunjukkan CRT yang lebih rendah dibandingkan kelompok dengan 1-3 injeksi/tahun. Hal ini kembali didukung dengan studi dari Lanzetta *et al.*⁴, Fung AF *et al.*¹², Tufail A *et al.*¹³ bahwa pemberian injeksi ranibizumab lebih dari 6 injeksi/tahun akan memberikan penurunan CRT yang lebih baik. Pada pengamatan antara 6 bulan hingga 1 tahun pasca injeksi pertama pada kelompok dengan 1-3 injeksi/tahun, didapatkan perbedaan hasil antara BCVA dengan CRT di mana terdapat penurunan CRT namun BCVA relatif stabil.

Pada penelitian ini, 17 subjek (45%) mendapatkan jumlah injeksi sebanyak 3 injeksi. Peneliti mencoba menilai apakah pemberian 3 injeksi tersebut secara *loading dose* atau PRN memberikan hasil yang berbeda. Pada pengamatan bulan ke-6 pemberian secara *loading dose* memberikan peningkatan BCVA dan penurunan CRT yang lebih baik dibandingkan pemberian secara PRN. Studi PIER¹⁴ melaporkan bahwa injeksi intravitreal ranibizumab dengan *loading dose* memberikan hasil BCVA yang lebih baik dan penurunan CRT dibandingkan pemberian secara 3 bulan sekali setelah pemberian injeksi *sham* pada fase *loading*

dose. Studi dari HORIZON¹⁵ melaporkan pada pengamatan 2 tahun, 93% subjek tidak membutuhkan dosis bulanan ranibizumab setelah dilakukan fase *loading dose*.

Berdasarkan Grafik 3, pada pengamatan antara 6 bulan hingga 1 tahun pasca injeksi pertama, didapatkan kecenderungan penurunan BCVA pada kedua kelompok. Peneliti menyimpulkan hal ini terjadi mungkin diakibatkan dari 17 subjek yang mendapatkan 3 injeksi, hanya 5 subjek (29%) yang mendapat injeksi ulang diatas bulan ke-6. Studi dari PIER¹⁴ dan EXCITE¹⁶ melaporkan pemberian injeksi ranibizumab seperlunya (PRN) atau tiap 3 bulan sekali memberikan hasil yang kurang baik dibandingkan pemberian secara rutin tiap bulan.

Terdapat beberapa keterbatasan dari penelitian ini antara lain data BCVA dan CRT yang tidak lengkap pada rekam medis, merupakan studi retrospektif yang hanya berdasarkan rekam medis, distribusi sampel yang tidak merata, jumlah sampel yang terlalu kecil, variabilitas dalam jumlah injeksi, dan cara pemberian injeksi intravitreal ranibizumab, dan tidak adanya data FFA sehingga tidak diketahui tipe ARMD neovaskular yang dialami pasien.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pemberian injeksi intravitreal ranibizumab efektif dalam terapi ARMD tipe neovaskular. Pemberian injeksi dengan jumlah >3 injeksi/tahun atau metode *loading dose* terlebih dahulu mungkin memberikan efektifitas yang lebih baik namun hal ini perlu dianalisis lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar.

Adanya standar operasional prosedur di JEC dibutuhkan pada penggunaan injeksi intravitreal ranibizumab sehingga didapatkan keseragaman dalam jumlah injeksi dan cara pemberian. Selain itu penting untuk meningkatkan edukasi pada penderita

ARMD untuk menjalani kontrol, sehingga kejadian *lost to follow up* dapat berkurang.

REFERENSI

1. Guymer R, Bird AC. Age changes in Bruch's membrane and related structures. In: Retina. 4ed. California: Mosby; 2006. p. 1029-39.
2. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2004; 122: 598-614.
3. American Academy of Ophthalmology Staff. Acquired diseases affecting the macula. In: Retina and Vitreous. Basic and Clinical Science Course. Section 12. San Fransisco: AAO; 2011. p. 60-90.
4. Lanzetta P, Mitchell P, Wolf S, Veritti D. Different antivasular endothelial growth factor treatments and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration: a literature review. Br J Ophthalmol 2013; 97: 1497-1507.
5. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, et al. Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration : Results from LUMINOUS, a Global Real World Study. Retina 2019; [EPub Ahead of Print].
6. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1992; 110: 1701-8
7. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore Eye Survey Ophthalmology 1999; 106: 1049-55.
8. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W: Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: The Blue Mountains eye study. Ophthalmol 2002;109:1092-7.
9. Tanemura M, Miyamoto N, Mandai M, Honda Y: Estrogen may enhance VEGFR-2 expression in the process of laser- induced CNV formation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42:S96
10. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, et al: Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. Nat Med 2001;7:833-9
11. Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, Rasch A, Greiner W, Willich SN. Cataract Surgery and development or progression of age related macular degeneration: a systematic review. Surv Ophthalmol 2008; 53: 359-67.
12. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, 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. Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multi-center study of 92976 ranibizumab injection, report 1: visual acuity. *Am J Ophthalmol* 2014; xx: 1-10 (article in press).
14. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 315-24
15. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:1175-83.
16. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer G, Korobelnik J, Schlingemann RO, Axer-Siegel R et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmol* 2011; 118: 831-9.