

病理性近视脉络膜新生血管抗 VEGF 治疗期间黄斑中心凹下的脉络膜厚度变化

袁建树, 吴越, 王育文

基金项目: 浙江省卫生厅医药卫生一般研究计划 (No. 2013KYA186)

作者单位: (315040) 中国浙江省宁波市第六医院眼科

作者简介: 袁建树, 毕业于温州医学院, 硕士, 主任医师, 副院长, 研究方向: 眼底病、青光眼、白内障。

通讯作者: 袁建树. nb6yyk@163.com

收稿日期: 2016-02-03 修回日期: 2016-04-14

Changes of subfoveal choroidal thickness after treated by Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia

Jian-Shu Yuan, Yue Wu, Yu-Wen Wang

Foundation item: Medical and Health Research Project from Public Health Department of Zhejiang Province (No. 2013KYA186)

Department of Ophthalmology, Ningbo No. 6 Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian - Shu Yuan. Department of Ophthalmology, Ningbo No. 6 Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China. nb6yyk@163.com

Received: 2016-02-03 Accepted: 2016-04-14

Abstract

• **AIM:** To observe the change of subfoveal choroidal thickness (SFCT) after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody Ranibizumab in patients with choroidal neovascularization (CNV) secondary to pathologic myopia (PM) and to research the relation between visual acuity and SFCT.

• **METHODS:** This was a prospective, contrast, open-label study. Fifty pathologic myopia patients with CNV (50 eyes) were recruited in this study. Before the injection, best-corrected visual acuity detected by visual chart from Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), non-contact tonometer, ophthalmoscope, fundus photography, fundus fluorescein angiograph (FFA) and optical coherence tomography (OCT) examination were necessary. All affected eye were treated with intravitreal ranibizumab 0.05mL. Following up for 12mo, the changes of visual acuity and SFCT were compared before and after treatment, also the relation between them.

• **RESULTS:** All eyes received an average of 2.47 ± 2.23 injections, the final vision of follow-up increased by 13.62 ± 8.98 letters than that before ($t=6.69, P<0.05$). The SFCT before therapy, 1, 6 and 12mo after treatment were 81.48 ± 61.62 , 79.63 ± 60.98 , 77.92 ± 61.26 and $78.34 \pm 59.48 \mu\text{m}$ and

respectively decreased by 2.09 ± 8.93 , 3.68 ± 7.42 , $3.16 \pm 6.95 \mu\text{m}$ compare to pre-treatment. The difference on SFCT at 1mo was not significant compared to before treatment ($t=0.95, P>0.05$). While after 6 and 12mo, the differences were significant ($t=2.34, 2.61; P<0.05$). Twenty-four eyes (48%) were with recurrence, mean recurrence times were 1.39 ± 1.23 . The SFCT increased from $75.7 \pm 51.6 \mu\text{m}$ at 1mo to $84.4 \pm 55.9 \mu\text{m}$ (by 11.5%) when recurred, there were significant differences ($P<0.05$). Twenty-six eyes (52%) were not with recurrence. The SFCT at 1, 6 and 12mo after treatment were 85.3 ± 52.7 , 83.6 ± 50.5 and $84.2 \pm 54.2 \mu\text{m}$, there were no significant differences with multiple comparison ($P>0.05$). There were no serious systemic or local side effects during the follow up.

• **CONCLUSION:** Intravitreal ranibizumab for CNV secondary to pathologic myopia is safe and can improve the visual acuity. Intravitreal injections of ranibizumab can induce SFCT reduction for CNV secondary to pathologic myopia. We hypothesized that increase of SFCT may be one of evaluation index for CNV activity.

• **KEYWORDS:** pathologic myopia; ranibizumab; choroidal neovascularization; subfoveal choroidal thickness; optical coherence tomography; Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

Citation: Yuan JS, Wu Y, Wang YW. Changes of subfoveal choroidal thickness after treated by Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(5):905-908

摘要

目的: 观察高度近视脉络膜新生血管抗 VEGF 治疗期间的黄斑中心凹下的脉络膜厚度 (subfoveal choroidal thickness, SFCT) 变化, 确定临床与视力预后相关的脉络膜参数。

方法: 前瞻性、开放性研究。临床确诊病理性近视脉络膜新生血管患者 50 例 50 眼纳入研究。采用国际标准视力表、糖尿病视网膜病变早期治疗研究 (ETDRS) 视力表测量矫正视力, 同时行眼压、检眼镜、眼底照相、荧光素眼底血管造影 (FFA)、光学相干断层扫描 (OCT) 及三面镜作相应检查。治疗前患眼 EDTRS 视力表视力 0~69 个字母, 平均视力 29.69 ± 13.46 个字母。所有患眼行玻璃体腔注射雷珠单抗 0.05mL, 每月随访, 观察抗 VEGF 治疗期间的黄斑中心凹下的脉络膜厚度变化, 确定与视功能相关的脉络膜参数。

结果: 所有患者平均玻璃体腔注射 2.47 ± 2.23 次。末次随访时平均矫正视力较治疗前提高 13.62 ± 8.98 个字母, 差异有统计学意义 ($t=6.69, P<0.05$); 治疗前、治疗后 1、6、

12mo,患眼平均SFCT分别为 81.48 ± 61.62 、 79.63 ± 60.98 、 77.92 ± 61.26 、 $78.34\pm 59.48\mu\text{m}$,较治疗前分别降低了 2.09 ± 8.93 、 3.68 ± 7.42 、 $3.16\pm 6.95\mu\text{m}$ 。治疗后1mo平均SFCT与治疗前比较,差异无统计学意义($t=0.95$, $P>0.05$);治疗后6、12mo平均SFCT与治疗前比较,差异有统计学意义($t=2.34$ 、 2.61 , $P<0.05$)。24眼(48%)复发,平均每眼复发 1.39 ± 1.23 次,SFCT自治疗后1mo的 $75.7\pm 51.6\mu\text{m}$ 到复发时的 $84.4\pm 55.9\mu\text{m}$ (比治疗后1mo的厚度增加11.5%),差异有统计学意义($P<0.05$)。26眼(52%)无复发眼,治疗后1mo $85.3\pm 52.7\mu\text{m}$,6mo $83.6\pm 50.5\mu\text{m}$ 及12mo $84.2\pm 54.2\mu\text{m}$,各时间点SFCT两两比较,差异均无显著的改变($P>0.05$)。随访期间未发现治疗相关的全身及眼部严重并发症。

结论:玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗病理性近视脉络膜新生血管疗效显著、安全性高;抗 VEGF 治疗(雷珠单抗注射)使病理性近视脉络膜新生血管患眼 SFCT 下降,而 CNV 复发时表现为 SFCT 增厚,SFCT 的增厚可能是 CNV 活动期的评估指标。

关键词:病理性近视;雷珠单抗;CNV;中心凹下脉络膜厚度;光学相干断层扫描;早期治疗研究

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.28

引用:袁建树,吴越,王育文.病理性近视脉络膜新生血管抗 VEGF 治疗期间黄斑中心凹下的脉络膜厚度变化.国际眼科杂志 2016;16(5):905-908

0 引言

在病理性近视眼中,随着病情进展,各种退行性变化如脉络膜视网膜萎缩、漆裂样纹、葡萄肿的形成、眼轴延长引起血流改变导致的脉络膜血管的减少^[1-3]、脉络膜新生血管不断增加。有研究报道 10%~11% 病理性近视患者在 11~12a 内发生脉络膜新生血管(CNV),因而 CNV 是导致病理性近视人群严重视力损害的常见并发症^[4]。已有报道称 CNV 经抗 VEGF 治疗后显示明显的黄斑中心凹下的脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)降低^[5-7],但很少有研究描述病理性近视 CNV 经抗 VEGF 治疗后脉络膜厚度的改变,Sayanagi 等^[8]报道抗 VEGF 治疗后脉络膜厚度出现了短暂的变薄,在这些研究中由于样本量小和随访期限较短,经治疗后脉络膜的改变仍然不明确,CNV 活动期的变化与脉络膜厚度的改变之间的相关性也不甚明确。由于 EDI-OCT 技术为无创、可重复性好,能更精确的评估脉络膜的横断结构及其厚度,我们根据脉络膜的组织解剖学特点,采用该技术对病理性近视 CNV 患眼的 SFCT 进行了测量,为脉络膜血管渗透性的改变提供客观的、量化的新证据,明确脉络膜厚度变化与 CNV 活动的相关性,以期对复发病例进行更早期的干预。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性、开放性研究。我院 2013-08/2014-10 确诊为病理性近视黄斑区脉络膜新生血管患者 50 例 50 眼纳入本次研究。其中男 19 例 19 眼,女 31 例 31 眼,年龄 27~75(平均 61.83 ± 11.98)岁。发病到接受治疗时间为 1wk~2a,平均病程为 6.94 ± 5.69 mo。参照文献^[9-11]确定纳入标准:(1)年龄大于 18 岁;(2)屈光度 $\geq -6.00\text{D}$,眼轴 $\geq 26.5\text{mm}$,眼底呈现豹纹状、漆裂纹、盘周脉络膜萎缩灶等病理性近视改变;(3)黄斑中心凹下或中心凹旁活动

性脉络膜新生血管病灶;(4)3mo 前未接受过 PDT 或抗 VEGF 治疗。眼底检查可见视盘周边萎缩弧,豹纹状眼底改变,黄斑部可见出血水肿,FFA 检查可见 CNV 渗漏伴或不伴视网膜下出血,OCT 检查可见黄斑部视网膜水肿,中心凹下或中心凹旁 CNV 形成。排除标准:(1)老年性黄斑变性、血管样条纹、外伤、脉络膜炎等其他原因引起的黄斑区脉络膜新生血管;(2)眼表存在未控制的炎症;(3)合并糖尿病性视网膜病变、视网膜静脉阻塞等视网膜血管性疾病;(4)合并葡萄膜炎、视网膜色素上皮撕裂、急性眼内感染、中心性浆液性脉络膜视网膜病变;(5)无法控制的高血压或青光眼;(6)既往曾接受玻璃体腔注射抗 VEGF 药物或曲安奈德及 3mo 内曾接受 PDT 治疗者;(7)伴有心肺功能不全等全身疾病者;(8)既往曾行近视激光、视网膜脱离术者。

1.2 方法 所有患者检查视力、眼压、验光、裂隙灯、检眼镜、眼 A 超、眼 B 超、三面镜、眼底彩色照相、荧光素眼底血管造影(FFA)和或吲哚青绿眼底血管造影(ICGA)及相干光断层扫描(OCT)。视力均采用国际标准视力表、糖尿病视网膜病变早期治疗研究(ETDRS)视力表检查矫正,由 2 名经培训的验光师完成。OCT 为德国蔡司彩色频域 Cirrus HD-OCT,SFCT 测量采用 EDI 技术,以 6mm 的扫描线对黄斑区后极部进行 0° 扫描,每张 OCT 像均由 100 个扫描图叠加成像。以黄斑区中心凹视网膜最薄点为中心凹标志,SFCT 值界定为黄斑中心凹处视网膜色素上皮外界和巩膜层内界之间的垂直距离。OCT 由 2 名独立的指定医生测量,每位医生对每个样本测量 3 次,取平均值。眼底彩色照相为日本 KOWAa-D 免散瞳眼底照相机。FFA 和(或)ICGA 检查采用德国海德堡共聚焦激光眼底造影仪 HRA-2,所有眼底彩照和造影检查由 2 位专门指定医生完成。依据多数研究采用的(1+PRN)治疗方案^[10-12],治疗前所有患者签署知情同意书,均被告知治疗可能发生的风险,如结膜下出血、眼压升高、色素上皮撕裂、眼内炎、视网膜脱离、动脉血栓栓塞等。注射后并没有执行严格的每月随访,平均总随访次数为 12.5 次,无 1 例失访。每次随访均采用与治疗前相同的设备和方法行视力、眼压、检眼镜和 OCT 检查。行 FFA 检查 42 眼。如 OCT 检查发现黄斑区视网膜内或视网膜下积液复发,FFA 检查发现病灶渗漏或视力下降,变形加重视为需要接受重复注射^[10-11]。

统计学分析:采用 SPSS 18.0 统计软件行统计学分析。各时间点视力、SFCT 变化采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 患者平均球镜的屈光不正为 -10.9 ± 6.8 ($-20.8\sim -6.0$)D,平均眼轴 28.9 ± 1.8 ($26.3\sim 32.3$)mm,中心凹下和中心凹旁 CNV 分别是 39 眼(78%)和 11 眼(22%)。随访期间抗 VEGF 治疗次数平均 2.47 ± 2.23 次。

2.2 矫正视力情况 治疗前、治疗后 1、6、12mo,患眼平均矫正视力分别为 32.69 ± 13.12 、 44.76 ± 14.11 、 45.31 ± 14.79 、 46.26 ± 13.57 个字母,治疗后 1、6、12mo 视力较治疗前分别提高了 11.69 ± 7.12 、 12.77 ± 6.91 、 14.45 ± 8.33 个字母,差异均有统计学意义($t=7.18$ 、 11.32 、 8.34 , $P<0.05$);末次随访时平均矫正视力为 46.49 ± 14.49 个字母,较治疗前提高 13.62 ± 8.98 个字母,差异有统计学意义($t=6.69$, $P<0.05$)。

2.3 SFCT 变化 治疗前、治疗后 1、6、12mo, 患眼平均 SFCT 分别为 81.48 ± 61.62 , 79.63 ± 60.98 , 77.92 ± 61.26 , $78.34 \pm 59.48 \mu\text{m}$, 较治疗前分别降低了 2.09 ± 8.93 , 3.68 ± 7.42 , $3.16 \pm 6.95 \mu\text{m}$ 。治疗后 1mo 平均 SFCT 与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($t=0.95, P>0.05$); 治疗后 6、12mo 平均 SFCT 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($t=2.34$, $2.61, P<0.05$)。

2.4 CNV 复发情况 患者 24 眼 (48%) CNV 复发, 平均每眼复发 1.39 ± 1.23 次, SFCT 自治疗后 1mo 的 $75.7 \pm 51.6 \mu\text{m}$ 到复发时的 $84.4 \pm 55.9 \mu\text{m}$ (比治疗后 1mo 的厚度增加 11.5%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见图 1。26 眼 (53%) CNV 无复发, 治疗后 1mo $85.3 \pm 52.7 \mu\text{m}$, 6mo $83.6 \pm 50.5 \mu\text{m}$ 及 12mo $84.2 \pm 54.2 \mu\text{m}$, 各时间点 SFCT 两两比较, 差异均无显著的改变, 无统计学差异 ($P>0.05$), 见图 2。

2.5 视网膜水肿情况 治疗后大多数患眼视网膜水肿较治疗前消退明显, RPE 信号紊乱, 少数患眼视网膜水肿消退不明显。期间观察到 16 例患者出现后极部脉络膜萎缩的变化, 其中 9 例原脉络膜萎缩区域扩大, 5 例出现 CNV 周围的萎缩灶或原萎缩灶扩大, 2 例出现中心凹纤维疤痕形成。

2.6 随访情况 随访期间未见视网膜脱离、视网膜撕裂、眼压持续升高、眼内炎等与治疗相关的严重并发症, 未见全身严重不良反应发生。

3 讨论

众所周知, 病理性近视患者黄斑区 CNV 发生、发展的病理基础是眼部异常血管的增生, 主要与 VEGF 因子的调节与表达密切相关。玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物 (intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody ranibizumab, IVR) 可以穿透视网膜各层进入脉络膜, 引起脉络膜毛细血管窗孔减少, 降低脉络膜的渗透性, 从而对脉络膜功能产生影响^[13-14]。Ranibizumab 是抗 VEGF 单克隆抗体片段, 抗 VEGF 治疗高度近视 CNV 的长期疗效在国内外已有许多研究报道。

本研究参照国外相关文献制定严格的入选、排除标准及重复注射指标^[9-12], 对病理性近视 CNV 患者 50 例 50 眼进行 ranibizumab 注射前后的随访观察, 结果显示末次随访时视力较前提高, BCVA 从基线的 32.69 ± 13.12 个字母到 1mo 的 44.76 ± 14.11 个字母, 6mo 的 45.31 ± 14.79 个字母, 12mo 的 46.26 ± 13.57 个字母, 提示玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗病理性近视脉络膜新生血管疗效显著, 与 Ruiz-Moreno 等的研究结果相似^[15]。

脉络膜作为外层视网膜主要的营养供应来源, 其血管系统的正常结构与功能对于视网膜显得尤为重要, 观察脉络膜形态有助于进一步了解视网膜脉络膜疾病的病理生理过程。类似中心性浆液性脉络膜视网膜病变患眼玻璃体腔注射贝伐单抗后的脉络膜改变, IVR 治疗后患眼的 SFCT 存在不同程度的变薄, 这可能与 IVR 使脉络膜血管渗透性降低有关。已有研究认为 SFCT 可反映脉络膜循环的功能及脉络膜毛细血管数量, 即 SFCT 是脉络膜循环功能的一项有效预测指标^[16]。Maruko 等^[17] 在息肉样脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 患者中基线的 SFCT 较正常眼厚, 认为脉络膜厚度的增高可能与脉络膜的通透性增加有关。

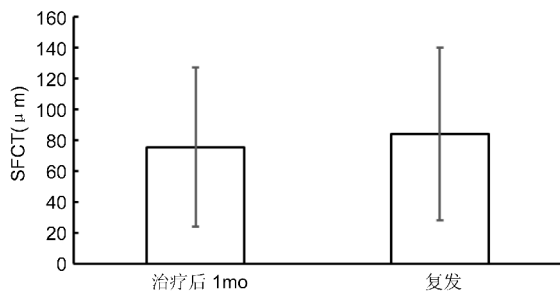


图 1 复发病例不同时段 SFCT 值。

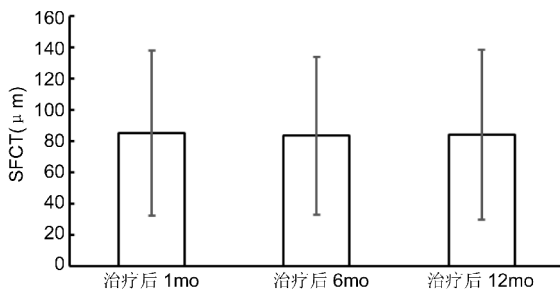


图 2 未复发病例不同时段 SFCT 值。

抗 VEGF 药物使玻璃体腔内 VEGF 的浓度下降致 CNV 减退^[6,18], SFCT 的降低可能是抗 VEGF 药物通过降低一氧化氮使脉络膜血管收缩, 降低脉络膜的通透性^[19]。SFCT 降低可能进一步降低渗出型改变, 脉络膜变薄与视网膜色素上皮萎缩有关。本次研究结果显示高度近视黄斑区 CNV 在抗 VEGF 治疗后 6mo SFCT 降低, 支持上述理论。本研究中第一次复发时间平均为 5mo 左右, 复发病例在 CNV 复发时显示 SFCT 显著增加, 而未复发病例在抗 VEGF 治疗后 6、12mo 内 SFCT 仍无增厚, 提示脉络膜渗透性增加和 CNV 复发时脉络膜的水肿可能会增加脉络膜厚度, 我们是否可以推测在复发的病理性近视黄斑区 CNV 患眼由于 VEGF 上调使血管扩张、通透性增加, 再次导致 SFCT 的增厚。

本研究结果表明, 抗 VEGF 治疗使病理性近视黄斑区脉络膜新生血管患眼 SFCT 下降, 但随着 CNV 的复发 SFCT 会随之增加。病理性近视 CNV 眼脉络膜厚度的增加可能反映 CNV 的复发。如果这些结果在今后的研究中被证实, SFCT 可能成为一个药物选择和随访评估的相关参数, 作为与 CNV 复发相关的治疗策略, 我们需要更大样本量的前瞻性研究来证实。

虽然 CNV 的活动性可能随着抗 VEGF 治疗下降, 高度近视 CNV 眼视力丧失的原因可能与其他的病因相关, 如高度近视脉络膜萎缩、视网膜下的纤维化和白内障^[20], 这些情况可能在抗 VEGF 治疗后视力改善不明显。再者, 在高度近视 CNV 眼中 RPE 的萎缩更明显^[18], 这在视功能上使得抗 VEGF 治疗效果更局限。视力预后与脉络膜厚度改变的相关性可能被其他视力丧失的原因混淆, 如高度近视 CNV 视网膜脉络膜萎缩。

我们的研究结果仍存在一些局限性: (1) 患者数量较少, 研究的随访周期的变化影响了抗 VEGF 治疗后视力预后评估的精确性及与之相关的 SFCT 变化。(2) 目前还没有测量脉络膜厚度的精准软件, SFCT 的测量由两名独立的观察者采用仪器自带的卡尺手动测量, 虽然经数次测量取得平均值, 但不可避免会存在一定误差。新的自动分析软件可能会降低偏差并减少测量脉络膜厚度的次数。

参考文献

- 1 Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, *et al.* Lacquer crack formation and choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2008;28(8):1124-1131
- 2 Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, *et al.* Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology* 1984; 91(12):1573-1581
- 3 Curtin BJ. The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:67-86
- 4 Silva R. Myopic maculopathy: a review. *Ophthalmologica* 2012; 228(4):197-213
- 5 Maruko I, Iida T, Oyamada H, *et al.* Choroidal thickness changes after intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy in recurrent polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(3):548-556
- 6 Cao XS, Peng XY, You QS, *et al.* Subfoveal choroidal thickness change after intravitreal ranibizumab for idiopathic choroidal neovascularization. *Retina* 2014;34(8):1554-1559
- 7 Ahn SJ, Kim TW, Ahn J, *et al.* Subfoveal choroidal thickness in idiopathic choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2014; 121(7):1486-1487
- 8 Sayanagi K, Jo Y, Ikuno Y. Transient choroidal thinning after intravitreal bevacizumab injection for myopic choroidal neovascularization. *J Clin Exp Ophthalmol* 2011;2:165
- 9 Lain DS, Chan WM, Liu DT, *et al.* Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularisation of pathologic myopia in Chinese eyes; a prospective series of 1 and 2 year follow up. *Br J Ophthalmol* 2004;88(10):1315-1319
- 10 Monés JM, Amselem L, Serrano A, *et al.* Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia; 12-month results. *Eye* 2009;23(6):1275-1280
- 11 Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Rosa P, *et al.* Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization; 12-month results. *Retina* 2010;30(3):407-412
- 12 Vadala M, Pece A, Cipolla S, *et al.* Is ranibizumab effective in stopping the loss of vision for choroidal neovascularisation in pathologic myopia? A long-term follow-up study. *Br J Ophthalmol* 2011;95(5):657-661
- 13 Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, *et al.* Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina* 2007;27(9):1260-1266
- 14 Shimomura Y, Hirata A, Ishikawa S, *et al.* Changes in choriocapillaris fenestration of rat eyes after intravitreal bevacizumab injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(8):1089-1094
- 15 Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, *et al.* Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2008;28(8):1117-1123
- 16 Kang HM, Kwon HJ, Yi JH, *et al.* Subfoveal choroidal thickness as a potential predictor of visual outcome and treatment response after intravitreal ranibizumab injection for typical exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;157(5):1013-1021
- 17 Maruko I, Iida T, Sugano Y, *et al.* Subfoveal retinal and choroidal thickness after verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;151(4):594-603,591
- 18 Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, *et al.* Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 2010;117(8):1595-1611
- 19 Peters S, Heiduschka P, Julien S, *et al.* Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2007;143(6):995-1002
- 20 Saw SM. How blinding is pathological myopia? *Br J Ophthalmol* 2006; 90(5):525-526