

Anti-VEGF Ajanlar ve Göz Hastalıklarındaki Kullanım Alanları

Anti-VEGF Agents and the Uses of these Agents in Eye Diseases

Harun Çakmak, Müjdat Karabulut, Tolga Kocatürk

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

Özet

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), yeni damar oluşumu sırasında düzenlenen anjiyogenezisin en önemli mediyatörlerinden biridir. Anti-VEGF ajanlar da neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, maküler ödem, neovasküler glokom, korneal neovaskülarizasyon gibi birçok göz hastalığında kullanılmaktadır. Bu derlemede VEGF biyokimyasından ve anti-VEGF ajanların göz hastalıklarındaki kullanımından bahsedilmiştir.

Anahtar kelimeler: Vasküler endotelial büyüme faktörü, göz hastalıkları, anti-VEGF ajanlar

Abstract

Vascular endothelial growth factor (VEGF), one of the most important mediators of angiogenesis, is upregulated during neovascularization. In fact, anti-VEGF agents have efficacy in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, macular edema, neovascular glaucoma, and corneal neovascularization. In this review, which discusses the biochemistry of VEGF and the use of the anti-VEGF agents in eye diseases.

Key words: Vascular endothelial growth factor, eye diseases, anti-VEGF agents

GİRİŞ

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) vasküler sistem boyunca dizilmiş endotel hücreleri için bilinen en özgül mitojendir. Vaskülogenezis ve anjiyogenezisde önemli bir mediyatördür.1 Yaklaşık 60 yılı aşkın süre önce Michaelson neovaskülarizasyonun bilinmeyen bir faktör tarafından uyarıldığını düşünmüş ve sadece normal neovaskülarizasyon değil patolojik neovaskülarizasyonda da etkili faktör olarak "X faktör" ü tanımlamıştır (2). Senger ve ark. 1983 yılında "VPF" (vascular permeability factor) isminde faktör tanımlamışlar ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olduğunu düşünmüşlerdir (3). Napoleon Ferrara ve ark. 1989 yılında "VEGF" (vascular endothelial growth factor) isminde bir faktör tanımlamışlar ve hipofiz foliküler hücrelerde endotelial proliferasyonu indükleyen faktör olduğu ileri sürmüşlerdir (4)

VEGF BİYOKİMYASI

VEGF ailesi birçok alt grup içermektedir (Şekil-1). Bunlar plasental growth factor (PLGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D and VEGF-E'dir. Bu ajanlar anjiyogenezis ve vasküler geçirgenlik üzerinde önemli bir düzenleyici görevi üstlenmektedir (5). VEGF-A geninde alternatif uçların birbirine eklenmesi sonrası aminoasit sayısına göre izoformlar oluşmaktadır. Bu izoformlar VEGF-121, VEGF-165 (predominant izoform), VEGF-189, VEGF-206'dır. VEGF'nin gözde üretimine katılan yapılar retina pigment epiteli, Müller ve ganglion hücreleridir. VEGF ve VEGF reseptörlerinin sentezini uyaran çeşitli faktörler vardır. Hipoksi üretimde anahtar rolü üstlenmektedir. Hipoksik ortamda HIF-1 α (Hypoxia Inducible Factor-1 α) sentezi artmakta ve sonrasında VEGF sentezi hızlanmaktadır. (Şekil 2) VEGF ekspresyonu inflamasyona sekonder de hızlanmaktadır. İmmflamatuvar ortamda salınan sitokinler (IL-1, IL-6, EGF) pozitif düzenleyici olarak etki etmektedir. Von-Lippel Lindau (VHL) proteini VEGF üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. VEGF vücutta bazı

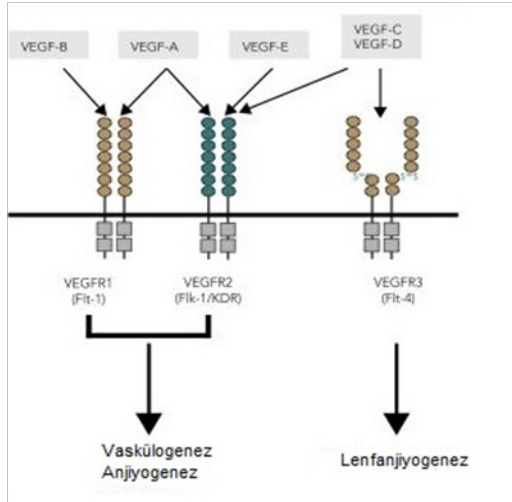
fizyolojik olaylarda görev almaktadır (Şekil 3). NO (nitrik oksit) ve PGI-2 (prostosiklin) sentezi ile sitoprotektif etki sağlar. Ayrıca kan basıncı regülasyonu, hücre proliferasyonu, kemotaksi, nöroproteksiyon, koroner arter stabilitesini sağlamak ve yara iyileşmesini hızlandırmak gibi ek görevleri de vardır. VEGF belli koşullar altında patolojik anjiyogenezise neden olarak birçok göz hastalığının patofizyolojisinde rol almaktadır. Tedavisinde Anti-VEGF ajanların kullanıldığı göz hastalıklar tablo-1 de özetlenmiştir.

GÖZ HASTALIKLARINDA KULLANILAN ANTI-VEGF AJANLAR

Göz hastalıklarında kullanılan ajanlar VEGF veya VEGFR sentez basamağına etki ederek veya VEGF-VEGFR etkileşimini bloke ederek etkinlik göstermektedir.

Pegaptanib Na

Pegaptanib Na (Macugen® 0.3 mg, Pfizer) VEGF-165 izomerini bloke eden pegilated aptomerdir.6 Pegaptanib Na 2004'te oftalmik kullanım için FDA onayı alan ilk anti-VEGF ajandır. VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) çalışması çok merkezli, randomize, çift-kör olarak dizayn edilmiş çalışmadır. Hastalara başlangıçta 54 hafta süreyle 6 haftada bir 0.3mg, 1mg, 3mg pegaptanib veya plasebo intravitreal enjeksiyon olacak şekilde gruplara ayrılmıştır.6 Çalışmanın 1 yıl sonrasında 0.3 mg pegaptanib de görme keskinliğinde 15 harften az azalma olan (GK stabilenen) %70 iken kontrol grubunda %55 olarak görülmüştür. Görme keskinliğinde 15 harften fazla artış olanlar ise 0,3mg pegaptanib de %33 iken kontrol grubunda %23 olduğu görülmüştür. Yan etki olarak endoftalmi 12 gözde (%0.16), retina dekolmanı 5 gözde (%0.07), travmatik katarakt 5 gözde (%0.07) tespit edilmiştir. Sistemik yan etki gösterilmemiştir. İlk yıl pegaptanib uygulanan olgular ikinci

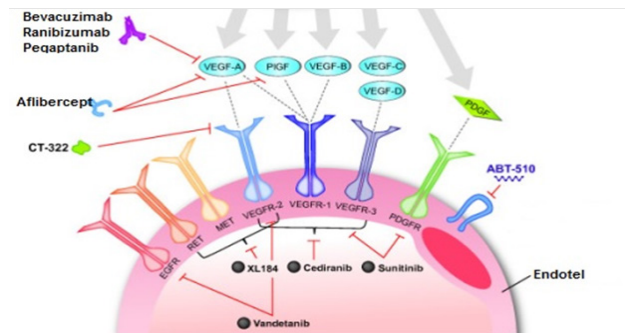


Şekil 1. VEGF alt grupları

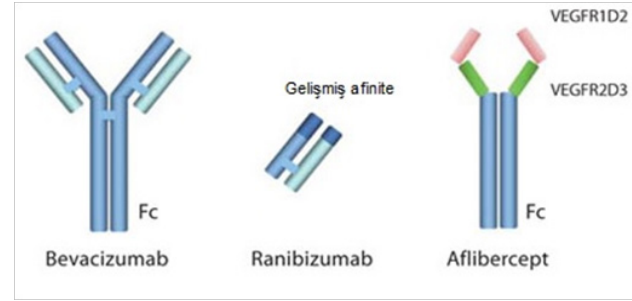
yıldan itibaren aynı dozlarda tedaviye devam edecek veya tedavisi kesilecek şekilde 1:1 oranında tekrar sınıflandırılmıştır. İlk yıl plasebo uygulanan grup ise ikinci yılda plasebo grubunda devam etmiş veya pegaptanib sodyum enjekte edilen gruplara dahil edilmiştir. Pegaptanib sodyum enjekte edilen gruplarda ikinci yıl boyunca da hastalar yüksek uyum oranı göstermiştir. Pacella ve ark. larının diyabetik makular ödemi bulunan hastalara 6 haftada bir 0.3mg Pegaptanib Na intravitreal enjeksiyon uygulayarak toplam 12 ay takip ettikleri çalışmalarında görmeye tedavi öncesine göre 2 sıra artış olduğu ve kontrol grubuna göre makula kalınlıklarında anlamlı azalma olduğu gözlemlenmiştir (7).

Bevacizumab

Bevacizumab (Altuzan®; Roche) murine farelerinden elde edilen monoklonal antikorudur. VEGF lerin tüm izoformlarına bağlanır ve bloke eder. FDA bevacizumaba metastatik kolon kanseri için onay vermiştir.8 Kanser hastalarında sistemik tedavi sonrası kalp krizi, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, proteinüri, bağırsak perforasyonu gibi yan etkiler görülmüştür. Tufail ve ark.nın yapmış olduğu prospektif randomize kontrollü bir çalışmada 131 neovasküler YBMD hastasına bevacizumab 1.25 mg/0,05ml(n:65) ve standart tedavi (klasik neovasküler YBMD'ler



Şekil 2. VEGF sentezi



Şekil 3. VEGF'nin vücutta yer aldığı olaylar

için Verteporfin ile PDT, daha hafif YBMD'ler için Pegaptanip veya plasebo) (n:66) uygulanmış.9 Bir yıl sonrasında bevacizumab uygulanan grupta ortalama GK artışı 7 harf, %32 olguda GK'de 15 harften fazla artış sağlanmıştır. % 46 olguda GK'de 10 harften fazla artış görülmüştür. Standart tedavi alanlara göre GK'de +16.4 harflik bir fark tespit edilmiş. Yan etki olarak gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis®; Novartis) fragmente insan monoklonal antikorudur. VEGF'nin tüm izoformlarına bağlanır ve inhibe eder. VEGF afinitesi daha yüksektir. Sistemik dolaşıma geçişi daha az olduğundan sistemik yan etki profilinin daha az olacağına inanılmaktadır. Bakri ve arkadaşlarının yapmış oldukları hayvan deneyinde 0,5mg ranibizumabın, bevacizumaba göre serum ve diğer gözdeki konsantrasyonunun daha düşük olduğunu öne sürmüşlerdir.10 Ranibizumab 2006 da MARINA ve ANCHOR çalışmaları sonrasında 0.5 mg intravitreal uygulama olarak FDA onayı almıştır. MARINA çalışması faz 3 randomize çift körlü bir çalışmadır.11 Minimal klasik veya gizli yaş tip YBMD hastaları çalışmaya alınmıştır. Gruplar 0,3-0,5 ranibizumab ve kontrol grubu olmak üzere üçe ayrılmıştır. Bir yıl sonunda GK stabilenen tedavi grubunda %95 iken kontrol grubunda %62 (p<0,0001) olarak tespit edilmiş. Çalışma sonrasında major oküler yan etki olarak üveit (%1.3), endoftalmi (%1.3), retinal yırtık (%0.4), lens hasarı(%0.4) olarak bildirilirken sistemik bir yan etki bildirilmemiştir. ANCHOR çalışması faz 3, randomize, kontrollü, çift kör bir çalışma olarak tasarlanmış ve 423 klasik YBMD'li hasta çalışmaya dahil edilmiştir.12 Hasta grubu; 0,3mg ranibizumab, 0,5mg ranibizumab ve verteporfinle PDT uygulanımı olacak şekilde üç eşit sayıya bölünmüştür. Ranibizumab enjeksiyonları ayda 1 kez, üç aylık periyotlarla anjiyografi sonuçlarına göre gerekli görülenlere ek enjeksiyon yapılmıştır. Bir yıl izlem sonrasında Ranibizumab 0.3 mg uygulanan %94 hastada, Ranibizumab 0.5 mg uygulanan %96 hastada, PDT uygulanan % 64 hastada GK stabilendiği (<15 harf kayıp) (p < 0.0001) tespit edilmiştir. Bir yıllık izlem sonrasında Ranibizumab 0.3 mg uygulanan %36 hastada, Ranibizumab 0.5 mg uygulana %40 hastada, PDT uygulanan %6 hastada GK'de 15 harften fazla artış tespit edilmiştir (p < 0.0001). Çalışma sonrasında endoftalmi %1.4, üveit %0.7 olarak görülürken sistemik yan etki bildirilmemiş. Sonuç olarak klasik yaş tip YBMD'de ranibizumabın PDT'ye üstün olduğu kanısına varılmıştır.

Aflibercept-VEGF Trap

Aflibercept (EYLEA® 2mg/0.05 ml, Regeneron Pharmaceuticals, New York, USA) VEGF'lere bağlanır ve VEGFR-1-VEGFR-2 etkinleşmesini bloke eder. Afliberceptin etkinliğini göstermek için yapılan çalışmalardan

Tablo 1. Patofizyolojisinde VEGF'in rol aldığı göz hastalıkları

Korooidal neovaskülarizasyon	
	Yaş tip YBMD Retinal anjiomatöz proliferasyon Patolojik myopi Angioid streak Erişkin vitelliform distrofi Üveitik Toxoplasmosis Multifokal koroiditis Korooidal osteoma İdiyopatik
Retinal neovaskülarizasyon	PDR Orak hücreli retinopati ROP Eales hastalığı
Maküler ödem	DMÖ CRVO, BRVO Psödo fakik Üveitik Oklusiv vaskülitlerde Retinitis pigmentoza
Neovasküler glokom	CRVO BRVO PDR CRAO Oküler iskemik sendrom
Radyasyonun indüklediği	Optik nöropati Retinopati
Korneal neovaskülarizasyon	

YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati, ROP: Prematür retinopati, DMÖ: Diyabetik makular ödem, SRVO: Santral retinal ven tıkanıklığı, BRVA: Retinal damar dal tıkanıklığı
CRAO: Santral retinal arter tıkanıklığı

biri VIEW (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) çalışmasıdır. VIEW çalışması faz 3 randomize çift kör bir çalışma olarak düzenlenmiş ve ranibizumab 0.5mg/ay ve aflibercept aylık ve iki ayda bir dozları (0.5-2mg) karşılaştırılmıştır. Bir yıllık izlem sonrasında görme keskinliğini stabilize etmede gruplar arasında fark saptanmamış ancak görme keskinliği artışında afliberceptin 2mg/ay uygulamasının; ranibizumaba 0.5 mg/ay ve diğer aflibercept uygulamalarına göre daha etkin olduğu görülmüştür (13).

Multireseptör Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Tirozin kinaz inhibisyonu yaparak VEGF ve VEGFR sentez aşamasını bloke ederler. AML tedavisinde de kullanılırlar. Vatalanib, Pazopanib, Sunitinib, AG013764/AG01371, Compound A, TG 100801 bunlardan bazılarıdır. PDT ile kombine olarak YBMD tedavisinde kullanımı faz1/2 klinik çalışma aşamasındadır (14).

siRNA

Sirna (Sirna Therapeutics®, Boulder, Colorado) kısa RNA analogudur ve VEGF sentezini transkripsiyon aşamasında bloke eder. Yaş tip YBMD tevisinde kullanımı faz 2 çalışma aşamasındadır (15).

Ruboxistaurin mesylate

Ruboxistaurin mesylate (Arxxant®, Lilly, In-dianapolis, USA) PKC-β (protein kinaz-c) inhibitörü olarak görev yapmaktadır. DMÖ de görme keskinliğini stabilize etmede etkili olduğu gösterilmiştir (16).

ANTI-VEGF AJANLARIN KULLANILDIĞI GÖZ PATOLOJİLERİ

Korooidal neovaskülarizasyon

Korooidal neovaskülarizasyonun etiolojisinde birçok neden vardır. Bunlar;

Yaş tip YBMD
Retinal anjiomatöz proliferasyon
Patolojik myopi
Angioid streak
Erişkin vitelliform distrofi
Üveitik
Toxoplazmozis
Multifokal koroiditis
Korooidal osteoma
idiyopatik olarak listelenebilir.

Korooidal neovaskülarizasyonda intravitreal olarak kullanılan ajanların etkinliklerin kanıtlandığı birçok çalışma vardır. Pegaptanib korooidal neovaskülarizasyonda kullanım için ilk onay almış anti-VEGF ajandır. 6 Pegaptanib 6 haftalık periyotlarla 0,3mg olarak kullanılmıştır. Ranibizumab MARİNA ve ANCHOR çalışmaları sonrası kullanılmaya başlanmıştır. 11,12 Aylık olarak 0,5mg ranibizumabın CNV de etkili olduğu kanıtlanmıştır. CNV de etkili olduğu gösterilmiş bir diğer ajan ise bevacizumabtır. Asıl olarak metastatik kolorektal kanser tedavisi için FDA onayı olmasına rağmen CNV için de kullanılmıştır. CNV tedavisinde kullanılan diğer ajanlar aflibercept, sirna, multireseptör tirozin kinaz inhibitörleridir.

Diyabetik Retinopati

Uzamış hiperglisemi sonrasında PKC aktivasyonu sonrasında VEGF sentezi hızlanır. Artmış VEGF angiogenesis sonrasında proliferasyon ve maküler ödeme yol açar.17 Bundan dolayı anti VEGF ajanların PDRP ve DMÖ de kullanılmasının olumlu sonuçlar vereceği düşünülmüştür. PDRP ve DMÖ tedavisinde standart tedavi olarak fotokoagülasyon tedavisi uygulanmaktadır. Ancak dirençli DMÖ ve ileri dönem PDRP de vitrektomi öncesi anti VEGF ajanların kullanımı avantaj sağlayabilmektedir (18,19).

Retinal Vasküler Tıkanıklıklar

Retinal vasküler tıkanıklıklar sonrasında VEGF seviyesi yükselir ve maküler ödeme neden olabilir. Anti-VEGF ajanların retinal vasküler tıkanıklarda kullanımının olumlu sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır.20 Retinal damar tıkanıklığında bevacizumab ve ranibizumabın etkinliğinin değerlendirildiği Singer ve ark.larının yaptığı çalışmada ranibizumabın kısa dönemde makular kalınlığı daha etkin biçimde azalttığı tespit edilmiştir. 21 Eylül 2012 tarihinde Aflibercept SRVO'ya sekonder makula ödeminde tedavi endikasyonu olarak FDA onayı almıştır (22).

Neovasküler Glokom (NVG)

NVG retinal iskemi sonrasında açıda neovaskülarizasyon sonucu açının kapanması ile meydana gelebilmektedir. Bu proses DRP, vasküler tıkanıklıklar, orak hücreli anemi, oküler iskemik sendrom, eski retina dekolmanı gibi retinal iskemiye neden olan patolojiler sonrasında oluşabilmektedir. NVG standart tedavisinde PRP yapılarak retinal

iskemi azaltmak veya cerrahi ve/veya medikal tedavi ile göz içi basıncı düşürmek vardır. Bazı çalışmalarda VEGF düzeyinin aquoz humor ve vitreusta arttığı gösterilmiştir. 23 Anti VEGF ajanlarla kombine PRP tedavisi NVG regresyonunu hızlandırabilmektedir (24).

Prematür retinopatisi (ROP)

ROP periferik retinanın inkomplet vaskülarizasyonu sonrası retinal neovaskülarizasyona neden olabilen yenidoğan hastalığıdır. ROP için risk faktörleri prematürite, düşük doğum ağırlığı ve oksijen tedavisine maruz kalmaktır. Yapılan çalışmalarda yüksek oksijen konsantrasyonunun vasküler formasyonu bozduğu ve hipoksiye neden olarak VEGF seviyesini yükselttiği görülmüştür. 25 ROP tedavisinde özellikle grade 3 ROP tedavisinde fotokoagülasyonla kombine veya tek başına önemli etkiye sahip oldu ve grade 4-5 ROP ta vitrektomi öncesinde önemli yere sahip olduğu gösterilmiştir (26).

Korneal Neovaskülarizasyon

Kornea normalde vasküler yapı bulundurmayan bir göz bölümüdür. Bazı patolojiler sonrası örneğin enfeksiyon, inflamasyon, iskemi, travma, limbal kök hücre kaybı gibi korneal neovaskülarizasyon gelişebilmektedir. VEGF nin korneal neovaskülarizasyonda rolü olduğu düşünülmektedir. 27 Anti VEGF ajanlar son zamanlarda off-label olarak topikal formda korneal neovaskülarizasyonda kullanılmaktadır. Bevacizumabın %1 oranında 25 gün boyunca 4x1 kullanıldığı vakalarda korneal neovaskülarizasyonun gerilediği görülmüştür. 28 Son zamanlarda tirozin kinaz inhibitörlerinin korneal neovaskülarizasyonun gerilemesinde bevacizumabtan daha etkin olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (29).

Sonuç

Anti-VEGF ajanların kullanımında göz önünde bulundurulması gereken bazı durumlar vardır. Oküler yan etkilerinin olabileceği, tekrarlayan dozlarda endikasyonu iyi belirlemek gerektiği, kardiyovasküler ve serebrovasküler yan etkisinin olabileceği, tekrarlayan dozlar sonrasında retinal birikim ve toksitesinin olabileceği ve ekonomik olarak cost efektifitesini unutmamak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Yusufhan Yazır. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF): Reseptörleri ve Fonksiyonları, C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 29 (3): 128-36.
2. Michaelson IC "The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal disorders," Trans Ophthalmol Soc UK 1948;68:137-80.
3. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. "Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid," Science. 1983;219:983-5.
4. Ferrara 3N, Henzel WJ, "Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells," Biochemical and Biophysical Research Communications 1989;161(2):851-8.
5. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science 1989;246:1306-9.
6. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr. ET, et al: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004; 351:2805-16.
7. Pacella E, La Torre G, Impallara D, et al. Efficacy and safety of the intravitreal treatment of diabetic macular edema with pegaptanib: a 12-month follow-up. Clin Ter. 2013;164(2):e121-6. doi: 10.7417/CT.2013.1543.

8. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al: Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res. 1997;57:4593-9.
9. Tufail A, Patel PJ, Egan C et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC trial): multicentre randomised double masked study. BMJ 2010;340:2459.
10. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). Ophthalmology 2007;114(12):2179-82.
11. Heier JS, Shapiro H, Singh AA Sr et al. Randomized, controlled phase II study of ranibizumab (Lucentis™) for minimally classic or occult neovascular age-related macular degeneration: 2-year efficacy results of the MARINA Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47: E-Abstract 2959.
12. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. The New England Journal of Medicine 2006;355(14):1432-44.
13. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12):2537-48.
14. Chappelov AV, Kaiser PK. Neovascular age-related macular degeneration: potential therapies. Drugs 2008;68:1029-36.
15. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. Curr Opin Ophthalmol 2007;18:502-508.
16. PKC-DRS2 Group, Aiello LP, Davis MD, et al. Effect of ranibizumab on visual loss in patients with diabetic retinopathy. Ophthalmology 2006;113:2221-30.
17. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1994;118:445-50.
18. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, Kuppermann B, Kenney M. Diabetic retinopathy and VEGF. Open Ophthalmol J. 2013;7:4-10.
19. Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. Retina 2006;26:699-700.
20. Hsu J, Kaiser RS, Sivalingam A, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) in central retinal vein occlusion. Retina 2007;27:1013-9.
21. Singer MA, Cohen SR, Groth SL, et al. Comparing bevacizumab and ranibizumab for initial reduction of central macular thickness in patients with retinal vein occlusions. Clin Ophthalmol 2013;7:1377-83.
22. Evoy KE, Abel SR. Aflibercept: newly approved for the treatment of macular edema following central retinal vein occlusion. Ann Pharmacother 2013;47(6):819-27.
23. Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. Ophthalmology 1998;105:232-7.
24. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. Retina 2006;26:354-6
25. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:101-11.
26. Wu WC, Yeh PT, Chen SN et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in Taiwan. Ophthalmology 2011;118(1):176-83.
27. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat Med 1995;1(1):27-31.
28. DeStafeno JJ, Kim T. Topical Bevacizumab Therapy for Corneal Neovascularization Arch Ophthalmol 2007;125(6):834-6.
29. Ko BY, Kim YS, Baek SG et al. Inhibition of corneal neovascularization by subconjunctival and topical bevacizumab and sunitinib in a rabbit model. Cornea 2013;32(5):689-95.