

# Yaş Tip Senil Makula Dejeneresansında Yeni Medikal Tedavi Yöntemleri

## New Nonsurgical Treatment Modalities for the Wet Type Senile Macular Degeneration

Kadir Burak KAĞNICI<sup>1</sup>, Şengül ÖZDEK<sup>2</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Yaş tip senil makula dejeneresansı tedavisi için uzun yıllardır çalışmalar yürütülmekte olup fotodinamik tedavinin de eklenmesiyle lazer uygulamaları bu hastalık için ana tedavi şeklini oluşturmuştur. Son yıllarda özellikle yeni medikal tedavi seçenekleri (antiangiöjenik ajanlar) araştırılmakta, prelinik ve klinik çalışmaları devam etmektedir. Bu makalede son yıllarda gündemde olan medikal tedavi yöntemleri değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Senil makula dejeneresansı, medikal tedavi, antiVEGF tedavi.

### ABSTRACT

**Purpose:** Studies have been going on for the treatment of exudative form of age related macular degeneration for years and after the addition of photodynamic therapy, laser applications have become the main treatment option for this disease. In recent years, new medical treatment options are being investigated (antiangiogenic agents) via preclinical and clinical studies. In this text, novel medical treatment modalities under investigation are summarized.

**Key Words:** Age related macular degeneration, medical treatment, antiVEGF therapy.

Ret-Vit 2005;13: 327-331

Geliş Tarihi : 21/03/2005

Kabul Tarihi : 26/05/2005

Received : March 21, 2005

Accepted: May 26, 2005

- 1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Araş. Gör.
- 2- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Yard. Doç. Dr.

- 1- M.D. Platin Sokak No:18/16 Çankaya Ankara/TURKEY  
KAĞNICI K.B., kadirburak@hotmail.com
  - 2- M.D. Associate Professor, Gazi University Medical Faculty Department of Ophthalmology Beşevler Ankara/TURKEY  
ÖZDEK Ş.C., ozdek@tinet.net.tr
- Correspondence:** M.D. Kadir Burak KAĞNICI  
Platin Sokak No:18/16 Çankaya Ankara/TURKEY

## GİRİŞ

Senil makula dejeneresansı (SMD) yaşlı popülasyonda geriye dönüşümsüz körlüğün önde gelen sebebidir. 2020 yılında 85 yaş üzerindeki popülasyonun %100'ün üzerinde artacağı hesaplandığından bu hastalığın prevalansının dramatik olarak artış göstereceği düşünülmektedir<sup>1</sup>. Hastalığın %15'ini oluşturmasına rağmen yaş tip SMD, koroidal neovaskülarizasyon (KNV) (Resim1,2) ve retina pigment epitel dekolmanı oluşumuyla SMD'deki esas görme kaybindan sorumludur.

Tedavi uygulanmayan SMD'li hastalarda 5 yıl içinde ortalama 4 sıralık görme kaybı olması, bilateral SMD'li olgularda 10 yıl içinde %2.5, 25 yıl içinde %6.3 legal körlük oluşması, tek başına yaş tipteki prognozun oldukça kötü olduğunun bir göstergesidir. Bu güne kadar uygulanmakta olan termal lazer fotokoagülasyonun kullanım alanı ve etkisinin de sınırlı olması yeni tedavi protokollerinin araştırılmasına sebep olmuştur.

Son yıllarda SMD tedavisinde gündemde olan tedavi protokolleri cerrahi tedavi ve cerrahi dışındaki tedaviler olarak ikiye ayrılabilir (Tablo 1). Termal lazer fotokoagülasyon ve fotodinamik tedavi (PDT) ile tüm koroidal neovaskülarizasyon olgularının tedavi kapsamı içine girmemesi, lazer fotokoagülasyondan sonra nüks oranının yüksek oluşu<sup>2</sup>, PDT'nin çoklu sayıda uygulama gerekliliği ve maliyet oranı<sup>3</sup> ve son yıllarda moleküler mekanizmaların açığa kavuşmaya başlaması yeni tedavi modalitelerini gündeme getirmiştir. Yeni tedaviler içerisinde gelecekte en umut vaadeden tedavi yöntemi anti-anjiogenik tedaviler olarak gözükmektedir.

Bu derlemede klinik çalışmaları devam etmekte olan yaş tip SMD'deki medikal tedavi yöntemleri üzerinde durulacaktır.

Cerrahi tedavi	Cerrahi dışı tedavi
Submaküler cerrahi	Lazer fotokoagülasyon
Makula translokasyonu	Fotodinamik tedavi
	Transpupiller termoterapi
	Radyoterapi
	Rheoforez
	Medikal tedavi

**Tablo 1:** SMD tedavisinin sınıflaması.

## PATOGENEZ

SMD patogenezinde suçlanan faktörler arasında oksidatif stres, Bruch membranındaki hidrodinamik değişiklikler, retina pigment epitelinin hücresel çoğalma kapasitesini kaybetmesi, koroidal hemodinamik değişiklikler bulunmakla beraber son yıllarda anjiogenezin patogenezdaki önemi, birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bugüne kadar anjiogenez aktif ve inhibe eden birçok doğal faktör tanımlanmış olup bu faktörlerden bazılarının önemi SMD'de meydana gelen anjiogenezde daha fazladır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiogenez aktivatörleri içinde en önemli role sahiptir ve an-

jiogenezin bir çok basamağını (endotel proliferasyonu, devamı, migrasyonu) ve vasküler permeabiliteyi etkilemektedir. A,B,C,D,E olarak 5 alt tipi bulunmakta olup, kendi içinde de 121, 165, 189 ve 206 gibi alt gruplara ayrılan VEGF-A, sayılan alt tipler içinde en potent olanıdır<sup>4,16</sup>. VEGF Retina Pigment Epiteli (RPE) hücreleri tarafından sürekli üretilir, retina pigment epiteli ve koryokapillaris arasında parakrin sinyal iletiminde ve koryokapillarisin mevcudiyetinin sağlanmasında görev yapar. SMD patogenezinde yer aldığı düşünülen ileri glikolizasyon son ürünleri, reaktif oksijen radikalleri, hipoksi gibi bir çok faktör VEGF üretimini artırır. Bruch membranının artmış kalınlığı ve hidrofobikliği VEGF'in koryokapillarisine ulaşmasına engel olarak atrofisine yol açtığı, bu şekilde bruch membranından artıkların temizlenmesinin azaldığı, sonuçta oluşan feed-forward mekanizmanın hipoksi ve bruch membranı degradasyonu ile beraber VEGF oluşumunu daha da stimüle ettiği ve artmış VEGF'in KNV oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir<sup>5,6,15</sup>.

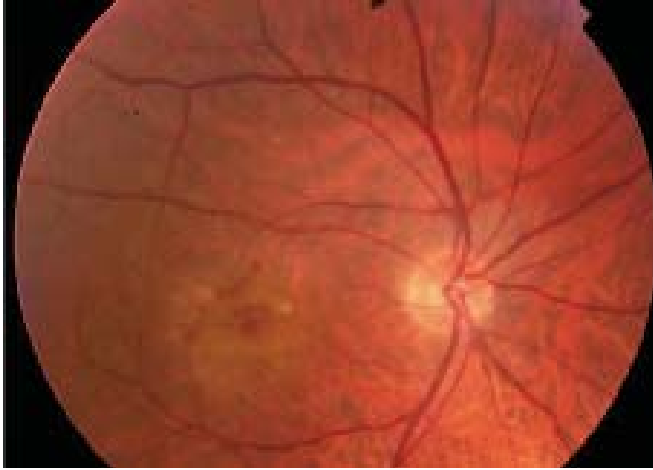
Cerrahi tedavi	Cerrahi dışı tedavi
-VEGF ak.(rhufab V2, Ranibizumab)	intravitreal uygulama
-Eye 001 (Macugen, pegaptanip, Anti-VEGF aptamer)	intravitreal uygulama
-Anacortave asetat	posterior jukstaskleral uygulama
-Squalamine	intravenöz uygulama
-Combretastatin A4 prodrug	intravenöz uygulama
-AdPEDF	intravitreal veya subtenon uygulama
-Fluosinolon implant	intravitreal uygulama

**Tablo 2:** Medikal tedavi modaliteleri ve uygulama yöntemleri.

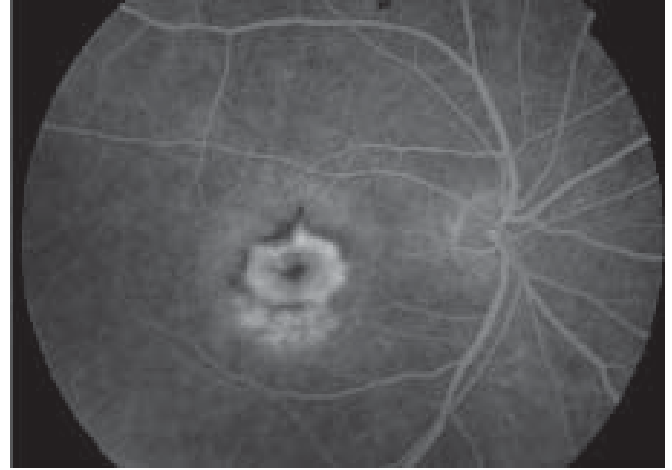
Cerrahi tedavi	Cerrahi dışı tedavi
Anjiogenez aktivatörleri	Anjiogenez inhibitörleri
VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü)	TIMP (Metalloproteinazların doku inhibitörleri)
FGF-2 (Temel fibroblast büyüme faktörü-2)	TSP-1 (Trombospondin-1)
NO (Nitrik oksit)	Anjiopietin-1
MMP (Matriks metalloproteinazlar)	PEDF (Düşük dozda)
Anjiopietin-2	

**Tablo 3:** SMD'de anjiogenez etkileyen faktörler.

SMD patogenezinde yer aldığı düşünülen diğer faktörler Tablo 3'te sıralanmıştır. Bu faktörlerden bazıları



**Resim 1:** Klinik olarak koroidal neovasküler membran ile uyumlu lezyon.



**Resim 2:** Florescein anjiyografide saptanan subfoveal koroidal neovasküler membran.

anjiojenezi aktive ederken<sup>7-10</sup> diğer bir kısmı inhibe etmektedir<sup>11,13,14</sup>. Pigment epitel kaynaklı faktör (PEKF) ise doza bağlı olarak etki göstermekte, düşük dozda inhibitör, yüksek dozda aktivatör özellikleri ortaya çıkmaktadır<sup>12</sup>.

## ANTI-VEGF AJANLAR

### 1. VEGF antikor (rhuFab V2, Ranibizumab):

VEGF oküler anjiogenezin en iyi tanımlanmış mediyatörüdür. Ranibizumab, anti-VEGF monoklonal antikorun fab (antiijen bağlayan) bölümüdür. İki bölümden oluşur: bağlanmayan insan sekansı ve fareden elde edilen antiijene yüksek affinite ile bağlanan epitop. 48000 daltonluk molekül ağırlığı, 148000 daltonluk monoklonal antikora göre VEGF antikorunu daha hafif ve küçük kılmakta, bu sayede intravitreal uygulamada internal limitan membranı aşır subretinal alana geçebilmekte ve tüm VEGF izoformlarını inhibe etmektedir<sup>17</sup>.

VEGF antikorunun prelinik çalışmasında Krzystolik ve ark.<sup>18</sup> tarafından deneysel maymun KNV modelinde bir göze VEGF antikor (500 µg) verilmesini takiben her iki gözde 21 gün sonra lazer ile deneysel KNV oluşturulmaya çalışılmış, kontrol grubu olan göze de tedavi edilen gözle beraber 42. ve 56. günlerde VEGF antikor uygulanmıştır. Sonuçta KNV oluşumu tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak az bulunmuş, kontrol grubunda oluşan KNV'den gelişen sızıntının VEGF antikor uygulanmasını takiben azaldığı görülmüştür. Heier ve Lucentis çalışma grubunun yaptığı çok merkezli, randomize, kontrollü, klinik çalışmada<sup>34</sup> VEGF antikor iki gruba ayrılmış 64 hastaya 4 haftada bir intravitreal olarak uygulanmış, bu hastalar kendi içlerinde minimal klasik, baskın klasik ve önceden PDT tedavisi almış olarak sınıflandırılmışlardır. Hastalar enjeksiyonları iyi tolere etmiş, minör lokal etkiler dışında 3 adet ciddi yan etki gelişmiştir (endoftalmi, üveit, santral retinal ven oklüzyonu). Tedavinin ilk üç ayında hastaların %26'sında geri dönüşümlü Grade 2 veya daha fazla inflamasyon oluşmuş, VEGF antikoruna karşı yeni antikor oluşmamıştır. 210 günde hastaların %97.5'inde görmenin artmış veya stabil olduğu, %45'inde 3 sıradan fazla kazanç, %52.5'inde 2 sıralık kazanç, %75'inde 1 sıralık kazanç olduğu saptanmıştır.

Şu anda yaş tip SMD'li hastalarda çoklu intravitreal VEGF antikor enjeksiyonunun PDT ile kombinasyonunun güvenilirlik, tolerabilite ve etkinlik çalışması devam etmektedir.

### 2. Anti-VEGF aptamer (EYE 001, Macugen):

Aptamerler üç boyutlu oligonükleotidler olup spesifik antikorun hedef antijeni ile birleştiği gibi moleküler hedefleriyle birleşirler. Macugen 28 nükleotid bazdan oluşan bir anti-VEGF aptameri olup, intravitreal olarak uygulandığında oküler VEGF'in 165 nolu izoformunu inhibe etmektedir. Anti-VEGF aptamer, hem neovaskülarizasyonu direkt inhibe ederek hem de, vasküler geçirgenliği azaltarak etkinlik göstermektedir<sup>20,21</sup>.

Anti-VEGF aptamer kullanılarak yapılan prelinik çalışmalarda aptamerinin anjiogenez üzerindeki etkinliği gösterilmiş olup farelerdeki ROP modelinde kontrol grubuna göre retinal neovaskülarizasyonun %80 inhibe olduğu, yine lazere bağlı deneysel KNV modelinde tedavi grubunda kontrol grubuna göre KNVM oluşumunda anlamlı oranda azalma olduğu izlenmiştir<sup>19</sup>. Eyetech çalışma grubunun yaptığı çok merkezli faz 1 çalışmasında<sup>19</sup> görmesi 20/200'ün altında olan subfoveal KNV'li 15 hastaya intravitreal tek doz (0.25, 0.5, 1, 2, 3 mg/0.1cc) anti-VEGF aptameri uygulanmış, 3 aylık takipler sonrasında hastaların %80'inde stabil veya artmış görme olduğu, artışın hastaların %26'sında 3 sıradan fazla olduğu saptanmıştır. Aynı grubun çok merkezli multipl doz faz 2 çalışmasında<sup>20</sup> görmesi 20/100'ün altında subfoveal KNV'li yirmi hastanın onuna tek başına 3 mg dozunda anti-VEGF aptamer verilirken kalan yarısı PDT ile kombine edilmiştir. Ciddi olmayan oküler yan etkiler rapor edilirken daha önceden periferik vasküler hastalığı olan bir hastanın MI geçirdiği aktarılmıştır. Üç aylık tedavinin sonunda tek başına anti-VEGF aptamer grubundaki hastaların %87.5'inde görme stabil seyretmiş ya da artmış, %25'inde görme 3 sıradan fazla artış göstermiştir. Anti-VEGF'in PDT ile kombine edildiği grupta ise hastaların %90'ında stabil veya artmış görme olduğu, artışın hastaların %60'ında 3 sıradan fazla olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada %87.5 olan stabil veya artmış görme oranı TAP çalışmasında %50.5<sup>3</sup> radyasyon çalışma grubunda %48'dir<sup>33</sup>. Ayrıca anti-VEGF'in PDT ile kombine edildiği gruptaki görme artışı %60 iken TAP çalışmasında

bu oran %2.2'dir. TAP çalışmasında %93 hastada 3 ayda tekrar tedavi gerekirken anti-VEGF'in PDT ile kombine edildiği grupta bu oran %40'tır. Yazarlar anti-VEGF'in vasküler sızıntıyı azalttığı yorumunda bulunmaktadır.

Macugenin randomize, çok merkezli, faz 2-3 çalışmaları devam etmektedir.

### ANECORTAVE ASETAT (RETAANE):

Anecortave asetat sentetik bir kortizon derivesi olup kimyasal yapısında oluşan geriye dönüşümsüz değişiklikler sayesinde klinik olarak glukokortikoid etki göstermemekte ve kortizen olarak adlandırılmaktadır. İlaç etkisini vasküler endotel hücre migrasyonu için gerekli proteazları inhibe ederek gösterir<sup>22</sup>. Anecortave asetat'ın diğer VEGF inhibitörlerinden farkı birçok oküler anjiogenik stimulus sonrasında oluşabilecek anjiogenezi inhibe etmesidir. Tek doz posterior jukstaskleral uygulama ile komşu koroid ve retinada 6 ay boyunca terapötik düzeylerin sağlandığı saptanmıştır<sup>23</sup>.

Anecortave asetat çalışma grubunun yürüttüğü çok merkezli çalışmada<sup>24</sup> görmesi 20/40-20/320 arasında, subfoveal KNV'si olan 128 hastaya 30 mg, 15 mg ve 3 mg'lık dozlarda posterior jukstaskleral yolla anecortave asetat uygulanmıştır. 12. ayda 15 mg'lık uygulama ile kontrol grubu karşılaştırıldığında tedavi grubundaki görme stabilizasyonu %79 iken kontrol grubunda %53, 6 sıradan fazla görme kaybı tedavi grubunda %3 iken kontrol grubunda %23 olarak bulunmuştur. Baskın klasik alt gruptaki tedavinin sonucunda görme stabilizasyonu %84 iken kontrol grubunda %50 olarak saptanmış ve bu gruptaki hastaların hiçbirinde 6 sıradan fazla görme kaybı gelişmemiştir. Ciddi oküler yan etkiler bu çalışmada bildirilmemiştir. TAP çalışması ile karşılaştırıldığında bu çalışmada 12. ayda hastaların %79'unda görme stabil bulunurken TAP çalışmasında bu oran %61'dir<sup>3</sup>. Yine TAP çalışmasındaki hastaların %17'sinde 6 sıradan fazla görme kaybı gelişirken bu oran anecortave asetat çalışmasında %3'tür.

Baskın klasik subfoveal KNV lezyonu olan hastalarda anecortave asetat ve PDT'nin etkinliklerini karşılaştıran bir çalışma halen devam etmektedir.

### SQUALAMİNE

Squalamine bir anti-anjiogenik aminosteroldür. Endotel hücrelerini direkt olarak inaktive ettiği gösterilmiştir. İlaç intravenöz yolla uygulandığında selektif olarak endotel hücrelerine membran caveolae uptake sistemiyle girer, yeniden dağılıma uğrar, VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin etkilerini inhibe eder, hücresel iskeleti bozar, integrin ekspresyonunu inhibe eder<sup>25</sup>. Süreç apoptozis ve damar regresyonu ile sonuçlanır. Bu etkilerini hücre içinde kalmodulinle bir kompleks oluşturup kalmodulin aracılı fonksiyonları inhibe ederek meydana getirdiği düşünülmektedir.

Squalamine ile yapılmış prelinik çalışmalarda subkutan kullanımın primatta ROP gelişimini engellediği<sup>26</sup>, intraperitoneal kullanımının ise farede koroidal neovaskülarizasyon gelişimini engellediği<sup>27</sup> gösterilmiştir. Squalamine faz 1 ve faz 2 çalışmaları devam etmektedir.

### COMBRETASTATİN A4 PRODRUG:

Bu ilaç bir ön ilaç olup intravenöz uygulama sonrasında vücutta aktif forma dönüşerek immatür endotel hücreleri tarafından alınır, tubuline bağlanarak endotel hücresinin düz şeklini bozar, şekil değiştirmiş hücreler sonuç olarak kapiller akımı tıkayarak etkiyi oluşturur<sup>28</sup>.

Nambu ve ark. yaptığı prelinik çalışmada combretastatinin KNV oluşumunu engellediği ve oluşan KNV'nin regresyonuna yol açtığı saptanmıştır<sup>29</sup>. Şu anda klasik ve gizli membranları kapsayan subfoveal KNV'li hasta grubunda faz 1-2 çalışması planlanmaktadır.

### AdPEDF

Pigment epiteliyal büyüme faktörünün (PEDF) anti-anjiogenik etkilerinin saptanması SMD tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. PEDF'in skleradan difüzyonu gösterilmiş olup subtenon uygulama ile etkinlik oluşabileceği saptanmıştır<sup>30</sup>. Ayrıca belirlenen potansiyel toksik dozun altında intravitreal uygulama ile yaş tip SMD hasta grubunda faz 1 çalışması devam etmektedir.

### FLUOSİNOLON İMPLANT (RETİSERT)

Kortikosteroidler anti-anjiogenik ve antiinflamatuvar etkilere sahip ilaçlardır. Bu etkileri sadece enflamasyon hücreli mediatörlerine karşı değildir. Bunun dışında proinflamatuvar ve anjiogenik sitokinlerin salınımını azaltmak, hücre membranlarının stabilizasyonunu sağlamak, VEGF sekresyonunu ve VEGF'e bağlı hiperpermeabiliteyi azaltmak gibi etkileri de mevcuttur. Driot ve ark.<sup>31</sup> tavşanlarda intravitreal retisert uygulaması sonrasında 1 yıllık periyot içinde flusosinolon asetonidin oküler farmakokinetiklerini çalışmışlar ve retinadaki oluşan terapötik konsantrasyonun 1 yıl boyunca korunduğunu saptamışlardır. Halen devam etmekte olan bir faz 2 çalışması ile yaş tip SMD hastalarında vitreusa yerleştirilen yavaş salımlı flusosinolon implantının etkisi araştırılmaktadır.

Genel anlamda yaş tip SMD için gelecek vadeden tedaviler değerlendirildiğinde öne çıkan anti-VEGF tedavilerini daha detaylıca incelemek gereklidir. Anti-VEGF tedavileri daha selektif bir etkiyle tedaviye bağlı oluşabilecek görme kaybı olasılığının daha düşük olmasıyla öne çıkmaktadır. Ancak faz 1 ve faz 2 çalışmalarında serumda saptanan düzeyler, intravitreal uygulamadan sonra anti-VEGF aptamer ve antikorunun sistemik dolaşıma geçerek sistemik VEGF'i inhibe edebileceğini göstermektedir<sup>19,20</sup>. Sistemik VEGF'in myokardiyal iskemi sonrasında kardiyak anjiogenez ve koroner vazodilatasyondaki rolü çok önemli olup<sup>32</sup>, inhibisyonu zaten yaşı itibarı ile sistemik problemlere açık olan hastalarda tedaviye bağlı ek sistemik komplikasyon riskini doğurmaktadır. Bu yüzden anti-VEGF tedavilerinin beklenmeyen sistemik yan etkileri kullanımlarını kısıtlayabilir.

Yaş tip SMD'nin tedavisine yönelik bir çok modalite kontrollü prospektif çalışmalarla değerlendirilmektedir. Önümüzdeki yıllarda PDT ye alternatifler ortaya çıkacak ve daha tatminkar sonuçlar alınabilecek gibi gözükmektedir. Tüm bunlara rağmen ilk sonuçlar halen mükemmel sonuçlar olmaktan çok uzak olup, bu tedaviler ile ancak bu hastalığın neden olduğu ciddi görme kayıplarının belli oranlarda kontrol altına alınması mümkün olabilecektir.



## KAYNAKLAR

1. Thylefors B.: A global initiative for the elimination of avoidable blindness. *Am J Ophthalmol* 1998;125:90-93.
2. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-1114.
3. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
4. Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;237:1-30.
5. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, et al.: VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3158-3164.
6. Baffi J, Byrnes G, Chan CC, et al.: Choroidal neovascularization in the rat induced by adenovirus mediated expression of vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3582-3589.
7. Ogata N, Matsushima M, Takada Y, et al.: Expression of basic fibroblast growth factor mRNA in developing choroidal neovascularization. *Curr Eye Res*. 1996;15:1008-1018.
8. Anand-Apte B, Pepper MS, Voest E, et al.: Inhibition of angiogenesis by tissue inhibitor of metalloproteinase-3. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:817-823.
9. Ando A, Yang A, Nambu H, et al.: Blockade of nitric-oxide synthase reduces choroidal neovascularization. *Mol Pharmacol*. 2002;62:539-544.
10. Otani A, Takagi H, Oh H, et al.: Expressions of angiopoietins and Tie2 in human choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1912-20.
11. Nambu H, Nambu R, Oshima Y, et al.: Angiopoietin 1 inhibits ocular neovascularization and breakdown of the blood-retinal barrier. *Gene Ther*. 2004;11:865-873.
12. Apte RS, Barreiro RA, Duh E, et al.: Stimulation of neovascularization by the anti-angiogenic factor PEDF. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:4491-4497.
13. Takahashi T, Nakamura T, Hayashi A, et al.: Inhibition of experimental choroidal neovascularization by overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 in retinal pigment epithelium cells. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:774-781.
14. Miyajima-Uchida H, Hayashi H, et al.: Production and accumulation of thrombospondin-1 in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:561-567.
15. Spaide RF, Armstrong D, Browne R.: Continuing medical education review: choroidal neovascularization in age-related macular degeneration--what is the cause? *Retina* 2003;23:595-614.
16. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al.: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22:1-29.
17. Gaudreault J, Webb W, Van Hoy M, et al.: Pharmacokinetics and retinal distribution of AMD rhuFabV2 after intravitreal administration in rabbits. *Am Assoc Pharm Sci Pharm Sci Suppl* 1999;1:2142.
18. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al.: Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:338-346.
19. Eyetech Study Group.: Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2002;22:143-152.
20. Eyetech Study Group: Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology* 2003;110:979-986.
21. Bell C, Lynam E, Landfair DJ, et al.: Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 1999 Oct;35(9):533-542.
22. Penn JS, Rajaratnam VS, Collier RJ, et al.: The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:283-290.
23. Augustin AJ, D'Amico DJ, Mieler WF, et al.: Safety of posterior juxtасcleral depot administration of the angiostatic cortisone anecortave acetate for treatment of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:9-12.
24. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, et al.: Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology*. 2003;110:2372-2383
25. Sills AK Jr, Williams JI, Tyler BM, et al.: Squalamine inhibits angiogenesis and solid tumor growth in vivo and perturbs embryonic vasculature. *Cancer Res* 1998;58:2784-2792.
26. Higgins RD, Yan Y, Geng Y, et al.: Regression of retinopathy by squalamine in a mouse model. *Pediatr Res*. 2004;56:144-149.
27. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, et al.: Squalamine lactate reduces choroidal neovascularization in a laser-injury model in the rat. *Retina*. 2003;23:808-814.
28. Dark GG, Hill SA, Prise VE, et al.: Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature. *Cancer Res*. 1997;57:1829-1834.
29. Nambu H, Nambu R, Melia M, et al.: Combretastatin A-4 phosphate suppresses development and induces regression of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3650-3655.
30. Gehlbach P, Demetriades AM, Yamamoto S, et al.: Periocular injection of an adenoviral vector encoding pigment epithelium-derived factor inhibits choroidal neovascularization. *Gene Ther* 2003;10:637-646.
31. Driot JY, Novack GD, Rittenhouse KD, et al.: Ocular pharmacokinetics of fluocinolone acetonide after Retisert intravitreal implantation in rabbits over a 1-year period. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004;20:269-275.
32. Harada K, Friedman M, Lopez JJ, et al.: Vascular endothelial growth factor administration in chronic myocardial ischemia. *Am J Physiol* 1996;270:H1791-802.
33. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). *Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration*. *Ophthalmology*. 1999;106:2239-2247.
34. Heier JS, Lucentis Study Group: The VEGF Antibody Approach: The rhuFab Collaborative Trial. *American Academy Ophthalmology, Retina Subspecialty*, p181-182.