

# Polipoidal Koroidal Vaskülopati Olgularında İntravitreal Bevacizumab Tedavisi

## Intravitreal Bevacizumab Therapy in Patients with Polypoidal Choroidal Vasculopathy

Fevzi ŞENTÜRK<sup>1</sup>, Serra ARF KARAÇORLU<sup>2</sup>, Hakan ÖZDEMİR<sup>2</sup>, Murat KARAÇORLU<sup>3</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

### ÖZ

**Amaç:** Polipoidal koroidal vaskülopatisi (PKV) olanlarda intravitreal bevacizumab (İVB) tedavisinin etkinliğini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Bu seriye, PKV'si olan 8 olgunun 8 gözü dahil edildi. Olgulara tekrarlayan intravitreal bevacizumab (1.25 mg) enjeksiyonu uygulandı. Başlangıçta ve her kontrolde göz muayeneleri yapıldı ve fundus flöresein anjiyografi (FA), indosiyenin yeşili anjiyografi ile optik koherens tomografileri (OKT) çekildi. Tekrar tedavi endikasyonları görme keskinliğinde azalma ile birlikte FA'da aktif sızıntı olması ve OKT'de subretinal sıvı tespit edilmesi şeklindeydi.

**Bulgular:** Olguların yaş ortalamaları 70 yıldır. Ortalama takip süresi ise  $17 \pm 8$  aydır. Takip süresince ortalama  $4 \pm 1$  kez İVB enjeksiyonu yapıldı. Son muayenede 4 gözde (%62) görme azalması ( $\geq 3$  sıra) tespit edildi ve 3 gözde (%38) görme artışı (3 sıra) vardı. Takip süresinde sistemik ya da lokal komplikasyona raslanmadı.

**Sonuç:** Sonuçlarımız PKV olanlarda İVB tedavisinin etkisinin yetersiz olduğu yönündedir. Ancak çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle PKV olgularında İVB tedavisinin gerçek etkinliğinin daha geniş serili randomize çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Polipoidal koroidal vaskülopati, intravitreal bevacizumab tedavisi.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the efficacy of intravitreal bevacizumab (IVB) treatment for polypoidal choroidal vasculopathy (PCV).

**Materials and Methods:** In this series, 8 eyes of 8 patients with PCV were included. The patients received repeated intravitreal injections of 1.25 mg bevacizumab. Complete ocular examination, digital fluorescein angiography (FA), indocyanine green angiography, and optical coherence tomography (OCT) were performed at baseline and at standard intervals thereafter. Indications for retreatment were active leakage shown by FA, presence of subretinal fluid in OCT, and decreased visual acuity.

**Results:** The mean age of the patients involved was  $70 \pm 11$  years. The mean follow-up time was  $17 \pm 8$  months. The mean number of IVB injections was  $4 \pm 1$ . At the last examination, four eyes (62%) had a decrease in vision ( $\geq 3$  lines) while an improvement in vision (3 lines) was achieved in 3 eyes (38%). During the follow-up no systemic or local complications were noted.

**Conclusion:** Our results indicate that IVB therapy in patients with PCV seems to be ineffective. However, in view of the retrospective nature of this study, the true efficacy of IVB therapy for PCV would have to be evaluated with a larger randomized controlled trial.

**Key Words:** Polypoidal choroidal vasculopathy, intravitreal bevacizumab therapy.

Ret-Vit 2009;17:197-201

Geliş Tarihi : 25/03/2009

Kabul Tarihi : 11/08/2009

Received : March 25, 2009

Accepted : August 11, 2009

- 1- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, Uz. Dr.
- 2- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, Doç. Dr.
- 3- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, Prof. Dr.

- 1- M.D., İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY  
ŞENTÜRK F., retina@pobox.com
- 2- M.D Associate Professor, İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY  
KARAÇORLU S.A., retina@pobox.com  
ÖZDEMİR H., retina@pobox.com
- 3- M.D. Professor, İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY  
KARAÇORLU S.A., mkaracorlu@superonline.com

**Correspondence:** M.D. Professor, Murat KARAÇORLU  
İstanbul Retina Institute, Inc. UNIMED CENTER, Hakkı Yeten Cad. No:8/7  
Sisli İstanbul/TURKEY

## GİRİŞ

Polipoid koroidal vaskülopati (PKV) ilk olarak 1982'de Yannuzzi tarafından orta yaşlı siyahi bir kadın hastada tekrarlayan pigment epiteli ve sensoriyel retina dekolmanı olarak tarif edilmiştir. Daha sonra tüm ırklarda ve her iki cinste görülebildiği anlaşılmıştır. İndirekt oftalmoskopik muayenede tipik kırmızı portakal renginde görülebilen bu lezyonların kesin tanısı ancak indosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA) ile konulmaktadır. İndosiyenin yeşili anjiyografi incelemeleri aslında eksüdatif tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) düşünülen olguların %7.8'inin PKV olduğunu göstermektedir. Bunlar çok sayıda tekrarlayan hemorajik veya seröz retina ve pigment epitel dekolmanı (PED) ile karakterize lezyonlardır.<sup>1-2</sup> Histopatolojik incelemelerde retina pigment epitelinin altında yer alan ve koroid kapiller proliferasyonu ve bunların ucundaki polipoidal genişlemeler şeklinde olduğu bildirilmektedir. Bu polipoid yapılar retina pigment epiteli (RPE) ve nörosensoriyel retinaya sızıntı ve kanamaya yol açmakta ve bazı olgularda serosanginöz PED'e neden olmaktadır. Hatta bazı olgularda büllöz retina dekolmanına ve vitre içi kanamalara yol açmaktadır.<sup>3-4</sup> Polipoid koroidal vaskülopatinin doğal seyri eksüdatif YBMD'na göre daha iyi olduğu bildirilmektedir. Ancak Uyama ve ark. uzun dönemde olguların yarısında masif kanama ve RPE atrofisine bağlı görme azalması olabileceğini bildirmiştir.<sup>4</sup> Bu lezyonların sızdırması termal laser ile başarılı bir şekilde durdurulmaktadır. Ancak direkt laser tedavisi RPE rüptürü ve subretinal veya vitre içi kanamaya neden olabilmektedir.<sup>5</sup> Ayrıca maküler yerleşimli olgularda termal laser tercih edilmemektedir. PKV olgularında fotodinamik tedavinin (FDT) başarılı şekilde uygulandığını bildiren çalışmalar vardır.<sup>6-7</sup>

Son yıllarda intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEBF) enjeksiyonu koroid neovaskülarizasyonlarının (KNV) tedavisinde kullanılan başka bir tedavi seçeneği olmuştur.<sup>8-9</sup> Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Fransisco, CA) vasküler endotelial büyü-

me faktörünün (VEBF) tüm izoformlarını engelleyen ve ilk önceleri sadece kolorektal kanser tedavisinde kullanılan monoklonal antikör özelliğinde bir ilaçtır. PKV tedavisinde İntravitreal bevacizumab (İVB) uygulaması ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur.<sup>10-12</sup>

Bu çalışmanın amacı PKV olgularında İVB tedavi uygulamasının sonuçlarını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Polipoidal koroidal vaskülopati nedeniyle İVB uygulanan ve en az 12 ay süre ile takip edilen 8 olgu değerlendirildi. Katarakt cerrahisi dışında daha önce oküler cerrahi geçirmiş, yoğun lens kesafeti, glokom ya da başka bir retina patolojisi izlenen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların göz muayenelerinin yanı sıra standart fundus kamera ile renkli fundus fotoğrafları, Heidelberg tarayıcı laser oftalmoskop (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile floresein anjiyografileri (FA) ve İSYA'ları çekildi. Optik koherens tomografi (OKT) çekimlerinde Zeiss OKT 3 (OKT Model 3000, Carl Zeiss Ophthalmic System Inc., Humphrey Division, Dublin, CA, USA) kullanıldı. OKT çekimleri "macular thickness map" programı ve 6 mm'lik fovea merkezli 6 adet radyal kesit ile yapıldı.

Olguların tanıları çekilen İSYA'da damar ağrı varlığı ile birlikte veya yalnız başına polip benzeri koroid damar genişlemesinin gösterilmesi ile konuldu.

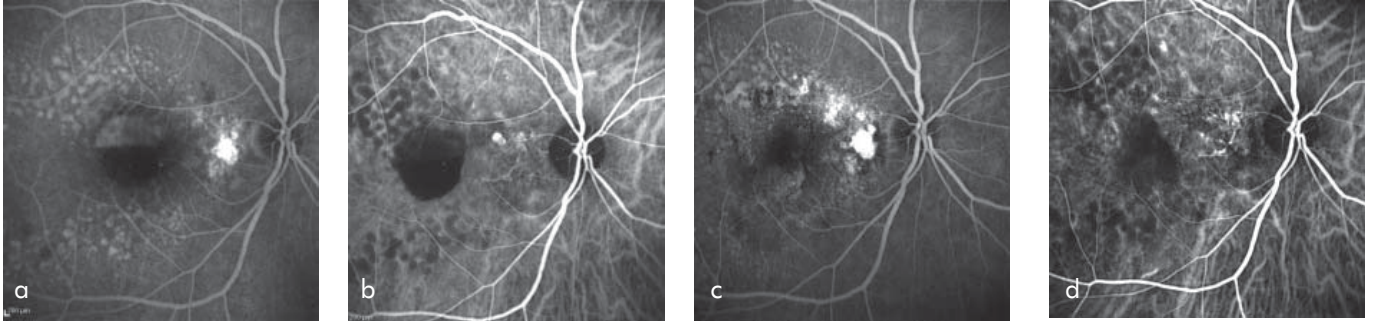
Başlangıçta altı hafta ara ile üç kez İVB enjeksiyonu yapıldı. Bu uygulama ile neovasküler yapıların gerilemesi sağlanarak tekrar etme riski en aza indirilmeye çalışıldı. Üç doz İVB enjeksiyonu sonrası yapılan kontrollerde klinik muayenede veya OKT incelemesinde subretinal sıvı mevcut olanlara ve görme azalması olanlara tekrar tedavi uygulandı.

İVB enjeksiyonu topikal anestezi ile yapıldı. Tedavi uygulanacak göze %0.5 proparakain hidroklorid (Alcaine Alcon, Couvreur) damlatıldıktan sonra steril 27 gauge

**Tablo:** Olguların özellikleri ve tedavi sonrası görme keskinlikleri.

Olgu no	Yaş	Cinsiyet	Görme keskinliği Decimal				
			B	6. hafta	3. ay	6. ay	12. ay
1	65	K	0.2	0.3	0.3	0.4	0.5
2	70	E	0.5	0.5	0.3	0.4	0.3
3	73	K	0.4	0.7	0.6	0.6	0.1
4	63	E	0.5	0.8	0.8	0.8	0.8
5	85	K	0.2	0.025 (1 MPS)	0.08 (3 MPS)	0.08 (3 MPS)	0.1
6	56	E	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
7	84	E	0.1	0.1	0.1	0.1	0.025 (1 MPS)
8	61	K	0.5	0.8	0.8	0.8	0.8

B= Başlangıç, MPS= Metreden Parmak Sayma.



**Resim 1:** İntravitreal bevacizumab tedavisine iyi yanıt veren bir numaralı olguya ait İVB tedavisi öncesi; FA görüntüsünde (A) drusen hiperfloresan olarak izlenmekte, seviye yapan hiper ve hipofloresan alan şeklinde hemorajik PED ve papillomaküler demet bölgesinde hiperfloresan bir bölge dikkati çekmekte; İSYA görüntüsünde (B) drusen ve hemorajik PED hipofloresan, papillomaküler alanda tipik polipoidal oluşum hiperfloresan olarak görülmekte. Üç doz İVB tedavisinden sonra 6. ayda çekilen hem FA (C) hem de İSYA görüntüsünde (D) hemorajik PED'in gerilediği, ayrıca İSYA'da (D) polipoid oluşumların kaybolduğu izlenmekte.

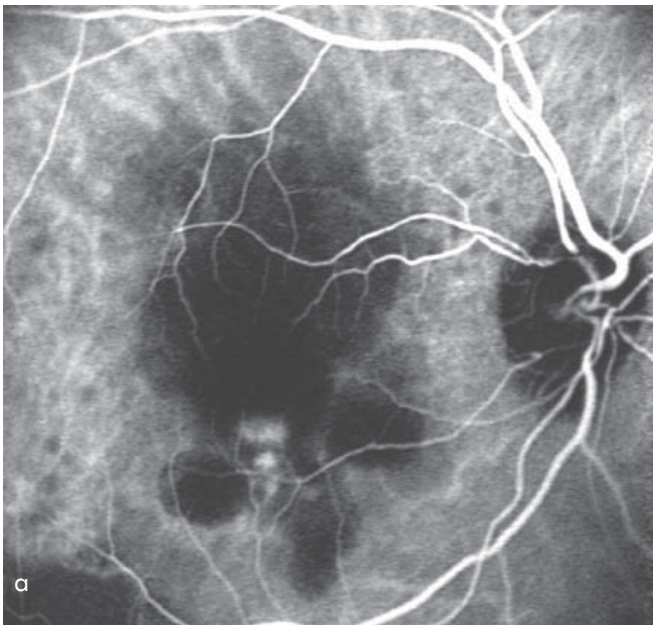
iğne ile 1.25 mg bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Fransisco, CA) limbusun 4 mm gerisinden enjekte edildi. Uygulama sonrası indirekt oftalmoskop ile ilacın vitreustaki yayılımı ve optik sinir perfüzyonu kontrol edildi.

Tedavi sonrası 3 gün süre ile sistemik ve bir hafta süre ile topikal antibiyotik tedavisi uygulandı. Olgular her enjeksiyon sonrası birinci gün ve birinci haftada kontrol muayenelerine çağrıldı. Olguların altıncı hafta, üç ve altıncı ay kontrollerinde ETDRS eşeli ile tashihli görme keskinlikleri desimal olarak değerlendirildi, applanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümleri yapıldı ve OKT, FA, İSYA incelemeleri tekrarlandı.

## BULGULAR

Polipoidal koroidal vaskülopatisi bulunan 8 olgunun 8 gözü değerlendirildi. Olguların 5'i kadın 3'ü erkekti. Olguların yaşları 56 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $70 \pm 11$  yıldır. Olguların tümünde lezyonlar maküler yerleşim göstermekteydi. Olguların ilk görme

keskinliği 8/10 ile 5/10 arasında değişmekteydi. Çalışma kapsamındaki olguların takip süreleri 12 ay ile 36 ay arasında olup, ortalama takip süresi  $17 \pm 8$  aydır. 12 aylık takip süresince olgulara ortalama  $4 \pm 1$  kez İVB enjeksiyonu yapıldı. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası yapılan kontrollerde poliplerin 8 olgunun 4'ünde (%50) İSYA'de gerilediği gözlemlendi. Hiç bir olguda takip süresince sistemik veya oküler yan etki gözlenmedi. Altıncı haftada görme keskinliği 3 (%38) olguda aynı kalırken, bir olguda (%13) 1 sıra, üç olguda (%38) 3 sıra artış oldu. Bir olguda (%13) görme azalması tespit edildi. Üçüncü ayda görme keskinliği altıncı haftaya göre altı olguda (%75) korunurken, bir olguda (%13) 1 sıra, bir olguda ise (%13) 2 sıra azaldı. Altıncı ayda, üçüncü ayda tespit edilen görme keskinliği altı olguda (%75) korunurken, iki olguda (%26) 1 sıra arttı. Onikinci ayda ise altıncı ayda tespit edilen görme keskinliğine göre 3 olguda (%38) korunurken, iki olguda (%26) 1 sıra ve daha az görme artışı, bir olguda 1 sıra (%13), bir olguda (%13) 4 sıra ve bir olguda 1 sıradan az (%13) görme azalması saptandı. Oni-



**Resim 2:** İntravitreal bevacizumab tedavisine yanıt vermeyen yedi numaralı olguya ait İVB tedavisi öncesi; İSYA görüntüsünde (A) hipofloresan hemorajik içerisinden hiperfloresan polipoidal vaskülopati görülmekte. Tedavisi sonrası 3. ayda çekilen İSYA'da (B) ise tedaviye rağmen polipoidal oluşumun devam ettiği izlenmekte.

ki ay sonunda olguların görmeleri başlangıç görme keskinliği ile kıyaslandığında üç olguda (%38) 3 sıra artış, bir olguda (%13) 3 sıra, bir olguda (%13) 2 sıra, bir olguda (%13) 1 sıra ve bir olguda da (%13) 1 sıradan az azalma vardı (Tablo 1).

Resim 1'de tedaviye yanıt veren bir numaralı olguya ait başlangıç ve tedaviden 6 ay sonraki FA, İSYA görüntüleri izlenmektedir. Resim 2'de ise tedaviye rağmen polipoidal yapının devam ettiği yedi numaralı olguya ait başlangıç ve tedaviden 3 ay sonraki İSYA görüntüleri gösterilmektedir.

## TARTIŞMA

Polipoid koroidal vaskülopati olgularında lezyon iki esas yapıdan oluşmaktadır. Bunlar; dilate damar ağı ve polipoidal yapıda ve çok sayıda olan terminal anevrizmal genişlemelerdir. Yannuzzi ve arkadaşlarının ilk yayınlarından sonra PKV'nin iradyasyon tedavisini takiben, idiyopatik KNV ve angioid streaks olgularında da görülebildiği, ayrıca periferik fundus bölgelerinde de olabileceği bildirilmektedir.<sup>11-12</sup> PKV olgularının tipik bulgusu büyük seröz PED'dir. Bu nedenle PED ile birlikte görülen diğer eksüdatif YBMD ve ileri yaştaki santral seröz korioretinopati olguları ile ayırıcı tanıların yapılması gerekmektedir.

Neovasküler hastalıklardan olan oküler histoplazmozis sendromu, multifokal koroidit, angioid streaks, ve patolojik miyopide genellikle seröz PED görülmemektedir. Polipoid koroidal vaskülopatide görülen bu PED'lerinin sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularında yumuşak drusen ile Bruch membranında lipid birikiminin PED'na neden olabileceği savunulmaktadır. Yaşa bağlı değişiklikler sonucu olan lipid birikim teorisi daha genç popülasyonda görülen PKV ve santral seröz korioretinopati olguları için pek uygun değildir.

Pigment epiteli dekolmanının nedeni santral seröz korioretinopatide koroidal dolaşımda artmış permeabiliteye bağlanmaktadır. Polipoid koroidal vaskülopati de ise büyük polipoidal lezyonların sızdırması sorumlu tutulmaktadır.<sup>1,13</sup> Polipoid koroidal vaskülopatinin tedavisinde FDT ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Spaide ve arkadaşları subfoveal yerleşimli PKV'si olan 16 olgunun 16 gözünde FDT sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında olguların %56,3'ünde görme artışı (ortalama 2.4 sıra) bildirmiştir.<sup>7</sup> Chan ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada FDT uygulanan 22 gözün, 1 yıllık takip sonuçlarını %95 gözde görme artışı veya ortalama 1.3 sıra görme artışı şeklinde yayınlamışlardır.<sup>14</sup> Bu çalışmalar PKV olgularında FDT'nin etkili olduğunu desteklemektedir. Ancak FDT'nin başarısız olduğu olgularda VEBF üretiminde artış bildirilmektedir.<sup>15</sup> PKV'nin patogenezi henüz tam olarak açıklanamamasına karşın histopatolojik incelemelerde VEBF ile ilişkili olabileceği bilinmektedir.<sup>16</sup> Anti VEBF ilaçlar PKV'nin tedavisinde teorik olarak etkili olabilir.

Lai ve ark. yaptıkları bir çalışmada İVB tedavisi sonrası görme keskinliğinde 1.1 sıra artış olmasına karşın anjiyografik bulguların görsel sonuçlar kadar iyi olmadığı tüm olgularda tedaviye rağmen poliplerin devam ettiği

bildirilmektedir. Aynı çalışmada FDT ile İVB tedavisi kombine edilen olguların sonuçları da incelenmiştir. Çalışmacılar FDT ile kombine İVB uygulananlarda anjiyografik sonuçların daha iyi olduğunu ve 7 olgudan 5'inde poliplerin gerilediği veya kaybolduğunu bildirmiştir.<sup>12</sup> Bizim çalışmamızda benzer şekilde İVB tedavisi sonrası 8 olgunun 4'ünde (%50) poliplerde gerileme saptandı.

Ghajarnia ve ark. çalışmasında FDT ve intravitreal pegaptanib tedavisine cevap vermeyen bir PKV olgusunda İVB enjeksiyonu sonrası 12 ay takip sonuçlarının iyi olduğu bildirilmektedir.<sup>10</sup>

Gomi ve ark. PKV'li 11 olguda İVB tedavisini retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında tedaviden sonraki 3 ayda 11 gözün sadece 1'inde poliplerde küçülme olurken, diğer 10 gözde polipler büyümüş ya da aynı kalmış ve görme keskinliğinde anlamlı bir artış olmamıştır.<sup>11</sup>

Bizim çalışmamızda görme keskinliği 12 ay sonunda 2 olguda başlangıç değerlerine göre artış gösterirken 6 olguda aynı kaldı veya azaldı. Tedavi sonrası İSYA'de 8 olgunun 4'ünde (%50) poliplerde gerileme saptandı.

Intravitreal bevacizumab tedavi etkinliğinin düşük olması bevacizumab'ın rölatif olarak büyük bir molekül olması nedeniyle sınırlı retina penetrasyonuna bağlı olabilir.<sup>8</sup> Bevacizumab molekülünün internal limitan membranı geçemeyeceği bildirilmektedir.<sup>17</sup> Buna karşı yapılan elektrofizyolojik çalışmalar bevacizumab'ın tüm retinaya penetre olabileceği yönündedir.<sup>18</sup>

Ancak PKV lezyonları RPE altında yer almaktadır ve yeterince ilaç RPE altına ulaşmayabilir ve etkinliği bu nedenle yetersiz düzeyde kalabilir.

Çalışmamızın sonuçları PKV olan olgularda İVB enjeksiyonunun erken dönemde sonuçlarının tatmin edici olmadığını göstermektedir. Ancak çalışmamızdaki olgu sayısının az oluşu ve takip süresinin nispeten kısıtlı oluşu eksik noktalarımızdır. Gerek literatürdeki diğer çalışmalarda ve gerekse de serimizde elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında PKV nedeniyle İVB tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için daha çok sayıda olguların kontrollü ve uzun süreli sonuçlarının görülmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini B, et al.: Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularize age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1999;117:1503-1510.
2. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, et al.: Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). Retina. 1990;10:1-8.
3. MacCumber MV, Dastgheib K, Bressler NM, et al.: Clinicopathologic correlation of the multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachments syndrome. Retina. 1994;14:143-152.
4. Uyama M, Matsubara T, Fukushima I, et al.: Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. Arch Ophthalmol. 1999;117:1035-1042.
5. Gomez-Ulla F, Gonzales F, Torreiro MG.: Diode laser photocoagulation in idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Retina. 1998;18:481-483.
6. Astan N, Özmerit M, Batioğlu F.: Yaşa bağlı maküla dejeneransız retinal anjiomatöz proliferasyon ve polipoidal koroidal vaskülopati olgularında fotodinamik/kombine tedavi sonuçları. Ret Vit. 2007;15:81-86.

7. Spaide R, Donsoff I, Lam DL, et al.: Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy. *Retina*. 2002;22:529-535.
8. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Laser Imaging*. 2005;36:331-335.
9. Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularization: six-month results of a prospective pilot study. *Ophthalmology*. 2007;114:2190-2196.
10. Ghajarnia M, Kurup S, Eller A.: The therapeutic effects of intravitreal bevacizumab in a patient with recalcitrant idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Semin Ophthalmol*. 2007;22:127-131.
11. Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, et al.: Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:70-73.
12. Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) with or without photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:661-666.
13. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al.: Indocyanine green videangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1057-1062.
14. Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al.: Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology*. 2004;111:1576-1584.
15. Tatar O, Adam A, Shinoda K, et al.: Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:95-104.
16. Tong JP, Chan WM, Liu DT, et al.: Aqueous humor level of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:456-462.
17. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al.: Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol*. 1999;27:536-544.
18. Shahar J, Avery RL, Heilwail G, et al.: Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2006;25:262-269.