



Roma, 12 novembre 2007
Prot.0978/S/07

Aggiornamento BEVACIZUMAB (Avastin, Roche)

Il bevacizumab continua ad essere impiegato per iniezione intravitreale in tutto il mondo nel trattamento di diverse patologie oculari. Dal 1 gennaio al 31 ottobre 2007 sono reperibili 158 pubblicazioni nella letteratura scientifica raccolta su Pub Med (www.pubmed.gov) alla voce "intravitreal bevacizumab". Qui vengono riportati i lavori dove sia reperibile on line almeno l'abstract.

Questi studi possono essere distinti in due gruppi principali: studi sull'impiego del bevacizumab nel trattamento di patologie oculari diverse dalla degenerazione maculare senile e studi sull'impiego del bevacizumab nel trattamento della degenerazione maculare senile.

In entrambi i gruppi gli studi possono poi essere sostanzialmente raccolti in tre categorie: reports di singoli casi, studi su serie di casi, trial clinici.

Gli studi sono riportati partendo dal più recente e procedendo a ritroso sino a gennaio 2007.

STUDI SULL'IMPIEGO DEL BEVACIZUMAB NEL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE OCULARI DIVERSE DALLA DEGENERAZIONE MACULARE SENILE

1. Case reports: 2, 4, 6, 9, 12, 17, 22, 24, 33, 34, 36, 46, 48, 52, 55, 60, 61, 67, 69, 70, 72, 77, 81, 98, 101, 121, 123
2. Studi su serie di casi: 5, 7, 10, 14, 23, 27, 28, 29, 30, 35, 37, 38, 43, 45, 49, 50, 59, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 73, 83, 89, 91, 92, 96, 97, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 115, 116, 117, 119
3. Trial clinici: 1, 16, 44, 88, 102, 108

STUDI SULL'IMPIEGO DEL BEVACIZUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE SENILE

1. Case reports: 3, 13, 21, 78, 124, 126
2. Studi su serie di casi: 8, 11, 13, 18, 19, 20, 25, 26, 31, 32, 39, 40, 41, 42, 47, 51, 53, 54, 56, 58, 73, 74, 75, 76, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 99, 111, 112, 113, 114, 118, 120, 122, 125
3. Trial clinici: 15, 57, 71, 79, 90

Considerazioni sullo stato attuale delle conoscenze

E' evidente dalla letteratura che, anche se non ufficialmente, il bevacizumab per via intravitreale è divenuto un trattamento di riferimento nella cura di varie patologie oculari e che i clinici scelgono questa molecola anche nell'approccio terapeutico a patologie retiniche non comuni. Questo atteggiamento ha una notevole valenza se si considera che per l'uso fatto negli studi qui riportati nel primo gruppo (Studi sull'impiego del bevacizumab nel trattamento di patologie oculari diverse dalla degenerazione maculare senile), tutti i farmaci antiangiogenetici attualmente disponibili per iniezione intravitreale sono off-label, ma la scelta è caduta sul bevacizumab molto probabilmente per la confidenza e la fiducia dei ricercatori in questa molecola.

AIFA ha inserito il bevacizumab nell'elenco dei farmaci off-label rimborsabili dal SSN con l'indicazione terapeutica: *trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare*. Con questa decisione AIFA ha dimostrato una chiara visione della collocazione del bevacizumab nel panorama dei farmaci antiangiogenetici per via intravitreale.

Infatti, con l'attuale indicazione terapeutica AIFA consente l'accesso alla terapia con bevacizumab a numerosi pazienti con quadro clinico di maculopatia essudativa oltre che da degenerazione maculare senile anche di altra origine (occlusione vascolare, diabete, proliferazione angiomatosa retinica, telangiectasia retinica, strie angioidi, neurotticopatia ischemica anteriore, ecc.) nei confronti del quale tutti i farmaci antiangiogenetici attualmente disponibili sono off label.

La scelta dell'AIFA è ampiamente supportata dalla grande quantità di studi su questa molecola. I case reports segnalano alcuni effetti collaterali riscontrati nell'utilizzo del bevacizumab per via intravitreale ed anche il suo impiego in casi clinici particolarmente complessi.

Gli studi su serie di casi sono davvero molto numerosi e cercano di valutare in piena autonomia i vantaggi ed i limiti del bevacizumab intravitreale in diverse situazioni cliniche. Nella tabella sottostante sono riportati gli studi con le casistiche più ampie ed il loro risultato principale.

Riferimento bibliografico	Occhi	Risultato principale
26	112	< dello spessore maculare, > del visus
30	231	ranibizumab dopo bevacizumab non > visus
47	1310	iniezioni ripetute di bevacizumab sicure e ben tollerate
54	420	> del visus – possibilità di rottura dell'EPR
65	648	rischio di endoftalmite con bevacizumab simile ad altri
112	67	> del visus indipendente dal tipo di lesione neovascolare
114	102	> del visus - ben tollerato

Informazioni derivanti dai trial clinici

Riportiamo una sintesi dei dati derivanti dai trial clinici citati.

Il primo (1) randomizza 28 occhi con edema maculare diabetico refrattario tra una singola somministrazione intravitreale di bevacizumab (IVB) ed una di triamcinolone (IVT) e valuta a 24 settimane il risultato funzionale ed anatomico trovando un migliore risultato con il triamcinolone sullo spessore maculare ma senza differenze significative sul visus, a fronte di maggiori complicanze (ipertono) con il triamcinolone.

Il secondo (15) randomizza 62 occhi con neovascolarizzazione coroideale prevalentemente classica associata a degenerazione maculare senile tra terapia fotodinamica (PDT) e iniezione intravitreale di bevacizumab (IVB) e valuta a sei mesi i risultati funzionali ed anatomici che risultano significativamente migliori nel gruppo trattato con bevacizumab.

Un altro trial (16) randomizza 115 occhi con edema maculare diabetico refrattario tra IVB, IVB più IVT e placebo. Al termine del follow-up i risultati funzionali ed anatomici sono significativamente migliori nel gruppo trattato con sola IVB rispetto al placebo, mentre sono sovrapponibili tra il gruppo trattato con IVB e quello trattato con IVB più IVT. L'aggiunta del triamcinolone non migliora il quadro clinico rispetto al solo bevacizumab.

Questo trial di II fase (44) randomizza 121 occhi con edema maculare diabetico in 5 braccia di trattamento: a) fotocoagulazione laser focale all'inizio dello studio; b) IVB 1.25 mg all'inizio dello studio e dopo sei settimane; c) IVB 2.5 mg all'inizio dello studio e dopo sei settimane; d) IVB 1.25 mg all'inizio dello studio e iniezione finta a sei mesi; e) IVB all'inizio dello studio e dopo sei settimane + fotocoagulazione laser a 3 settimane. Secondo gli Autori il bevacizumab può ridurre l'edema maculare diabetico in alcuni occhi, ma è necessario un trial di III fase.

Nel seguente confronto retrospettivo (57), sono stati confrontati i dati anatomici (OCT) di due gruppi di pazienti con degenerazione maculare senile neovascolare (DMSN): a) 18 pazienti

sottoposti a iniezione intravitreale di pegaptanib (IVP) e 35 sottoposti ad IVB. Gli Autori osservano una significativa riduzione dell'essudazione nel gruppo trattato con IVB.

In questo studio prospettico randomizzato (71) 30 occhi affetti da DMSN sono stati assegnati a tre braccia di trattamento di 10 occhi: a) PDT a luce standard (SPDT) + IVT; b) PDT a luce ridotta (RPDT) + IVT; c) IVB. I risultati anatomici e funzionali a tre mesi dimostrano un significativo decremento dello spessore retinico centrale in tutti i gruppi, ma un miglioramento significativo dell'acuità visiva nel gruppo trattato con IVB rispetto agli altri due.

In questo altro trial clinico randomizzato controllato (79) 165 occhi con DMSN minimamente classica o occulta sono stati assegnati a tre braccia di trattamento di 55 occhi: a) singola sessione di PDT; b) singola IVB; c) PDT + IVB. I risultati anatomici e funzionali risultano significativamente migliori nel gruppo C, rispetto ai singoli trattamenti.

Questo (88) non è un trial clinico ma uno studio di farmacocinetica di laboratorio condotto su 20 conigli in cui è stata fatta una IVB di 1.25 mg in un solo occhio. Lo studio appare interessante poiché oltre a rilevare il tempo di dimezzamento di 1.25 mg di bevacizumab intravitreale in 4.32 giorni, dimostra che pochissimo bevacizumab è stato rilevato nel siero e nell'occhio controlaterale.

Dello stesso tipo lo studio seguente (90) condotto su 4 scimmie a cui è stata somministrata una IVB di 1.25 mg in un solo occhio. Lo studio dimostra un imponente effetto del bevacizumab nella riduzione delle fenestrazioni delle cellule endoteliali della coriocalpillare già dopo 24 ore dalla IVB, le fenestrazioni aumentano nuovamente dopo due settimane ma risultano significativamente ridotte rispetto all'occhio non trattato. Questo dato può spiegare il rapido effetto del bevacizumab sull'edema maculare.

Un ulteriore complesso studio di laboratorio (102) è stato condotto su 24 conigli a cui sono state somministrate nell'occhio destro IVB di 1.25 mg e di 3.00 mg e nel sinistro un volume equivalente di soluzione salina. Lo studio giunge a dimostrare che l'IVB non induce fenomeni infiammatori a carico del segmento anteriore, non dà fenomeni di tossicità retinica, non altera la struttura e la funzionalità della retina. Ma, con la microscopia elettronica, è stato rilevato negli occhi trattati con bevacizumab un danneggiamento dei mitocondri dello strato fotorecettoriale interno e con le indagini di immunostochimica la espressione di proteine apoptotiche.

L'ultimo studio che citiamo tra i trial (108) compara in laboratorio le proprietà antiproliferative e citotossiche del bevacizumab, del pegaptanib e del ranibizumab su culture di cellule umane di epitelio pigmentato retinico, su colture di cellule ganglionari retiniche di ratto e su culture di cellule endoteliali coroideali di maiale. I risultati dello studio ci dicono che tutti i farmaci testati sono in grado di sopprimere in modo significativo la proliferazione di cellule endoteliali coroideali e che alle dosi utilizzate nessuno dei tre si è rivelato superiore agli altri nella inibizione della crescita di cellule endoteliali così come la loro biocompatibilità è risultata equivalente.

Considerazioni conclusive

Il bevacizumab non risulta meno efficace o meno sicuro dei farmaci on-label per il trattamento della degenerazione maculare senile neovascolare.

Il bevacizumab è certamente l'antiangiogenetico con la più ampia casistica nel trattamento delle altre maculopatie essudative, dove tutti i prodotti attualmente disponibili sono off-label.

Non esistono dati relativi al numero di pazienti in trattamento con bevacizumab per via intravitreale, da una intervista telefonica informale con i direttori di 10 Unità Operative Complesse di Oculistica distribuite sul territorio nazionale si rileva una media di 40 IVB al mese. Di queste, però, non tutte sono effettuate su pazienti nuovi.

Riferimenti bibliografici

1. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R: "Intravitreal Triamcinolone versus Bevacizumab for treatment of Refractory Diabetic Macular Edema (IBEME Study)" *Br J Ophthalmol*. 2007 Oct 26
2. Arevalo JF, Maia M, Flynn H Jr, Saravia M, Avery RL, Wu L, Farah ME, Pieramici DJ, Berrocal MH, Sanchez JG.: "Tractional Retinal Detachment following Intravitreal Bevacizumab (Avastin(R)) in patients with Severe Proliferative Diabetic Retinopathy". *Br J Ophthalmol*. 2007 Oct 26
3. Goverdhan S, Lochhead J: "Sub-macular hemorrhages after intravitreal bevacizumab for large occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration" *Br J Ophthalmol*. 2007 Oct 26
4. Jalil A, Fenerty C, Charles S: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: an unreported complication". *Eye*. 2007 Oct 26
5. Shetty R, Pai SA, Vincent A, Shetty N, Narayana KM, Sinha B, Shetty BK: "Electrophysiological and structural assessment of the central retina following intravitreal injection of bevacizumab for treatment of macular edema" *Doc Ophthalmol*. 2007 Oct 25
6. Rouvas AA, Papakostas TD, Ladas ID, Vergados I: "Enlargement of the hypofluorescent post photodynamic therapy treatment spot after a combination of photodynamic therapy with an intravitreal injection of bevacizumab for retinal angiomatous proliferation". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Oct 24
7. Schulze S, Mennel S: "Treatment of idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis with bevacizumab (avastin)" *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007 Oct; 224(10):787-90
8. Shaikh S, Olson JC, Richmond PP: Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol*. 2007 Nov-Dec;55(6):470-2.
9. Sachdev N, Vishwanathan K, Gupta V, Singh R, Gupta A: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) in choroidal neovascular membrane in angiod streaks" *Indian J Ophthalmol*. 2007 Nov-Dec; 55(6):457-8
10. Kumar A, Sinha S: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diffuse diabetic macular edema in an Indian population". *Indian J Ophthalmol*. 2007 Nov-Dec;55(6):451-5
11. Azad R, Chandra P, Gupta R: "The economic implications of the use of anti-vascular endothelial growth factor drugs in age-related macular degeneration". *Indian J Ophthalmol*. 2007 Nov-Dec;55(6):441-3
12. Neri P, Mariotti C, Mercanti L, Salvolini S, Giovannini A: "Vitritis in the contralateral uninjected eye following intravitreal bevacizumab (Avastin (R))". *Int. Ophthalmol*. 2007 Oct 13
13. Theodossiadis PG, Grigoropoulos VG, Emfietzoglou I, Vergados J, Chalkiadakis J, Theodossiadis GP. : "Intravitreal bevacizumab for the treatment of feeder vessel of subfoveal choroidal neovascularisation". *Eur J Ophthalmol*. 2007 Sep-Oct;17(5):853-6
14. Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M, Sawada T, Ohji M: "Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy". *Arch Ophthalmol*. 2007 Oct;125(10):1363-6.

15. Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN, El Haibi CP, Jaafar RF, Nouredin BN: "Intravitreal bevacizumab vs verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration". *Arch Ophthalmol.* 2007 Oct;125(10):1357-61
16. Ahmadiéh H, Ramezani A, Shoeibi N, Bijanzadeh B, Tabatabaei A, Azarmina M, Soheilian M, Keshavarzi G, Mohebbi MR. "Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Oct 5
17. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF.: "Early Bevacizumab Treatment of Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2007 Oct 2
18. Stifter E, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Polak K, Hirn C, Schmidt-Erfurth U: "Intravitreal Bevacizumab Therapy for Neovascular Age-related Macular Degeneration with Large Submacular Hemorrhage". *Am J Ophthalmol.* 2007 Oct 2
19. Karel I: "The treatment of the exsudative age-related macular degeneration with choroidal neovascular membrane, its possibilities and economical indexes" *Cesk Slov Oftalmol.* 2007 Sep;63(5):311-9
20. Novack GD: "Pharmacotherapy for the Treatment of Choroidal Neovascularization Due to Age-Related Macular Degeneration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007 Oct 3
21. Chieh JJ, Fekrat S: "Large subretinal hemorrhage after intravitreal bevacizumab (Avastin) for age-related macular degeneration". *Ann Ophthalmol (Skokie).* 2007 Spring;39(1):51-2.
22. Uparkar M, Borse N, Kaul S, Natarajan S.: "Photodynamic therapy following intravitreal bevacizumab in multifocal choroiditis". *Int Ophthalmol.* 2007 Oct 3
23. Gheith ME, Siam GA, De Barros DS, Garg SJ, Moster MR: "Role of Intravitreal Bevacizumab in Neovascular Glaucoma". *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007 Sep 27
24. Kelkar AS, Kelkar SB, Kelkar JA, Nagpal M, Patil SP: " The use of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma: a case report". *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2007
25. Brown DM, Regillo CD: " Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol.* 2007 Oct;144(4):627-37. Review
26. Cleary CA, Jungkim S, Ravikumar K, Kelliher C, Acheson RW, Hickey-Dwyer M.: "Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 6- and 9-month results". *Eye.* 2007 Sep 21
27. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, Maia M, Saravia MJ, Fernandez CF, Evans T. Intravitreal bevacizumab (avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye.* 2007 Sep 21
28. Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, Negi A: "Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy". *Eye.* 2007 Sep 21
29. Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Persaud TO, Vail RS. Intravitreal bevacizumab treatment for radiation macular edema after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina.* 2007 Sep;27(7):903-7.

30. Bhatnagar P, Freund KB, Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ, Ho I, Fine HF, Yannuzzi LA. "Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum". *Retina*. 2007 Sep;27(7):897-902.
31. Ladas ID, Kotsolis AI, Papakostas TD, Rouvas AA, Karagiannis DA, Vergados I. "Intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for the treatment of occult choroidal neovascularization associated with serous pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration". *Retina*. 2007 Sep;27(7):891-6.
32. Bhatnagar P, Spaide RF, Takahashi BS, Peragallo JH, Freund KB, Klancnik JM Jr, Cooney MJ, Slakter JS, Sorenson JA, Yannuzzi LA. "Ranibizumab for treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration." *Retina* 2007 Sep;27(7):846-50.
33. Charbel Issa P, Holz FG, Scholl HP: "Findings in fluorescein angiography and optical coherence tomography after intravitreal bevacizumab in type 2 idiopathic macular telangiectasia". *Ophthalmology*. 2007 Sep;114(9):1736-42.
34. Chung EJ, Koh HJ: "Retinal detachment with macular hole following combined photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab injection. *Korean J Ophthalmol*. 2007 Sep;21(3):185-7
35. Byeon SH, Kwon YA, Oh HS, Kim M, Kwon OW: "Short-term results of intravitreal bevacizumab for macular edema with retinal vein obstruction and diabetic macular edema". *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007 Aug;23(4):387-94
36. Adan A, Navarro M, Casaroli-Marano RP, Ortiz S, Molina JJ: "Intravitreal bevacizumab as initial treatment for choroidal neovascularization associated with presumed ocular histoplasmosis syndrome". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Sep 5
37. Costagliola C, Romano MR, dell'Omo R, Cipollone U, Polisena P. Intravitreal bevacizumab for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol*. 2007 Sep;144(3):449-51
38. Dafer RM, Schneck M, Friberg TR, Jay WM. "Intravitreal ranibizumab and bevacizumab: a review of risk". *Semin Ophthalmol*. 2007 Jul-Sep;22(3):201-4
39. Mackiewicz J, Mankowska A, Dolar-Szczasny J, Zubilewicz A, Oleszczuk A, Nowomiejska K, Rejdak R, Zagorski Z. "Intravitreal bevacizumab (Avastin) injections for neovascular age-related macular degeneration (AMD)--preliminary results" *Klin Oczna*. 2007;109(4-6):146-9.
40. Yoeruek E, Spitzer MS, Tatar O, Aisenbrey S, Bartz-Schmidt KU, Szurman P. "Safety profile of bevacizumab on cultured human corneal cells". *Cornea*. 2007 Sep;26(8):977-82
41. Waisbourd M, Loewenstein A, Goldstein M, Leibovitch I: "Targeting vascular endothelial growth factor: a promising strategy for treating age-related macular degeneration". *Drugs Aging*. 2007;24(8):643-62. Review.
42. Ladewig MS, Karl SE, Hamelmann V, Helb HM, Scholl HP, Holz FG, Eter N: "Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Aug 15
43. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma*. 2007 Aug;16(5):437-9.
44. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, Friedman SM, Greven CM, Maturi RK, Pieramici DJ, Shami M, Singerman LJ, Stockdale CR. "A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema". *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1860-7. Epub 2007 Aug 15

45. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, Hodge DO, Diehl N, Hillemeier J. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye*. 2007 Aug 10
46. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ: "Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin(R)) for aggressive zone I retinopathy of prematurity". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Nov;245(11):1727-30. Epub 2007 Aug 10
47. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ; for the Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). "Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES)". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Aug 3
48. Chan CK, Lin SG. Retinal pigment epithelial tear after ranibizumab therapy for subfoveal fibrovascular pigment epithelial detachment. *Eur J Ophthalmol*. 2007 Jul-Aug;17(4):674-6
49. Mandal S, Venkatesh P, Sampangi R, Garg S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as primary treatment for myopic choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol*. 2007 Jul-Aug;17(4):620-6
50. Maia Junior OO, Bonanomi MT, Takahashi WY, Nascimento VP, Takahashi BS. "Intravitreal bevacizumab for foveal detachment in idiopathic perifoveal telangiectasia". *Am J Ophthalmol*. 2007 Aug;144(2):296-9
51. Weinberger AW, Thiel M, Mohammadi B, Theofylaktopoulos I, Thumann G, Walter P. "Retinal pigment epithelium tears after intravitreal bevacizumab in pigment epithelium detachment". *Am J Ophthalmol*. 2007 Aug;144(2):294-6
52. Ahmadiéh H, Vafi N: "Dramatic response of choroidal neovascularization associated with choroidal osteoma to the intravitreal injection of bevacizumab (Avastin)". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Nov;245(11):1731-3. Epub 2007 Jul 25
53. Kernt M, Welge-Lussen U, Yu A, Neubauer AS, Kampik A.: "Bevacizumab is not toxic to human anterior- and posterior-segment cultured cells". *Ophthalmologe*. 2007 Jul 25
54. Kook D, Wolf A, Neubauer AS, Haritoglou C, Priglinger SG, Kampik A, Ulbig MW. "Retinal pigment epithelial tears after intravitreal injection of bevacizumab for AMD: Frequency and progress". *Ophthalmologe*. 2007 Jul 25
55. Diaz-Llopis M, Amselem L, Cervera E, Garcia-Delpech S, Torralba C, Montero J.: "Intravitreal injection of bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema resistant to steroids" *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Jul;82(7):447-50
56. Ziemssen F, Luke M, Messias A, Beutel J, Tatar O, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU; Tuebingen Bevacizumab Study Group. Safety monitoring in bevacizumab (Avastin) treatment: retinal function assessed by psychophysical (visual fields, colour vision) and electrophysiological (ERG/EOG) tests in two subgroups of patients. *Int Ophthalmol*. 2007 Jul 20
57. Joeres S, Kaplowitz K, Brubaker JW, Updike PG, Collins AT, Walsh AC, Romano PW, Sadda SR.: "Quantitative Comparison of Optical Coherence Tomography after Pegaptanib or Bevacizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration". *Ophthalmology*. 2007 Jul 11
58. Emerson MV, Lauer AK: "Emerging therapies for the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema". *BioDrugs*. 2007;21(4):245-57. Review

59. Hernandez-Rojas ML, Quiroz-Mercado H, Dalma-Weiszhausz J, Fromow-Guerra J, Amaya-Espinosa A, Solis-Vivanco A, Reyna-Castelan E, Abraham-Marin M, Martinez-Castellanos MA, Aiello LP.: "Short-term effects of intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia". *Retina*. 2007 Jul-Aug;27(6):707-12
60. Batioglu F, Astam N, Ozmert E: "Rapid improvement of retinal and iris neovascularization after a single intravitreal bevacizumab injection in a patient with central retinal vein occlusion and neovascular glaucoma". *Int Ophthalmol*. 2007 Jul 4
61. Leu J, Schrage NF, Degenring RF: "Choroidal neovascularisation secondary to Best's disease in a 13-year-old boy treated by intravitreal bevacizumab". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Nov;245(11):1723-5. Epub 2007 Jun 29
62. Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, Nohutcu AF: "Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes". *Am J Ophthalmol*. 2007 Jul;144(1):124-6
63. Amselem L, Montero J, Diaz-Llopis M, Pulido JS, Bakri SJ, Palomares P, Garcia-Delpech S.: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in ocular ischemic syndrome". *Am J Ophthalmol*. 2007 Jul;144(1):122-4
64. 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 Jun 26
65. Jonas JB, Spandau UH, Rensch F, Von Baltz S, Schlichtenbrede F: "Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal bevacizumab". *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007 Jun;23(3):240-2
66. Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, Tsujikawa M, Oshima Y, Kamei M, Tano Y.: Efficacy of Intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2007 Jun 18
67. Ghajarnia M, Kurup S, Eller A: "The therapeutic effects of intravitreal bevacizumab in a patient with recalcitrant idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy". *Semin Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;22(2):127-31
68. Quiroz-Mercado H, Ustariz-Gonzalez O, Martinez-Castellanos MA, Covarrubias P, Dominguez F, Sanchez-Huerta V. "Our experience after 1765 intravitreal injections of bevacizumab: the importance of being part of a developing story". *Semin Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;22(2):109-25
69. Margolis R, Lowder CY, Sears JE, Kaiser PK: "Intravitreal bevacizumab for macular edema due to occlusive vasculitis". *Semin Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;22(2):105-8
70. Seth RK, Stoessel KM, Adelman RA: "Choroidal neovascularization associated with West Nile virus chorioretinitis". *Semin Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;22(2)
71. Hahn R, Sacu S, Michels S, Varga A, Weigert G, Geitzenauer W, Vecsei-Marlovits P, Schmidt-Erfurth U. "Intravitreal bevacizumab versus verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in patients with neovascular age-related macular degeneration". *Ophthalmologie*. 2007 Jul;104(7):588-93
72. Finger PT, Chin K: "Anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (avastin) for radiation retinopathy". *Arch Ophthalmol*. 2007 Jun;125(6):751-6
73. Chan CK, Meyer CH, Gross JG, Abraham P, Nuthi AS, Kokame GT, Lin SG, Rauser ME, Kaiser PK. "Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration". *Retina*. 2007 Jun;27(5):541-51

74. Ronan SM, Yoganathan P, Chien FY, Corcostegui IA, Blumenkranz MS, Deramo VA, Elnor SG, Fastenberg DA, Johnson MW, Lopez M, Mateo C, Moshfeghi DM, Navarro R, Rosenblatt BJ, Sanislo SR, Saxe SJ, Zacks: "Retinal pigment epithelium tears after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration". *Retina*. 2007 Jun;27(5):535-40
75. Chang LK, Sarraf D: "Tears of the retinal pigment epithelium: an old problem in a new era". *Retina*. 2007 Jun;27(5):523-34. Review
76. Ahmadiéh H, Taei R, Soheilian M, Riazi-Esfahani M, Karkhaneh R, Lashay A, Azarmina M, Dehghan MH, Moradian S. Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab and triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol*. 2007 Jun 7;7:10
77. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, Prieto I, Pires G, van Velze R, Valido A, Machado Mdo C. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007 May-Jun;38(3):233-7
78. Mones JM, Lopez MA, Prieto JA, Rodriguez JP: Extrafoveal choroidal neovascularization secondary to wet age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007 May-Jun;38(3):226-8
79. Lazic R, Gabric N: "Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration". *Ophthalmology*. 2007 Jun;114(6):1179-85
80. Lux A, Llacer H, Heussen FM, Jousseaume AM: "Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions". *Br J Ophthalmol*. 2007 Oct;91(10):1318-22. Epub 2007 May 30
81. Eren E, Kucukerdonmez C, Yilmaz G, Akova YA: "Regression of neovascular posterior capsule vessels by intravitreal bevacizumab. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Jun;33(6):1113-5
82. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack AF, Peters S, Ziemssen F, Niggemann B, Julien S, Bartz-Schmidt KU, Schraermeyer U. Tübingen Bevacizumab Study Group.: "Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jun;48(6):2814-23
83. Rodrigues EB, Meyer CH, Grumann A Jr, Shiroma H, Aguni JS, Farah ME. Tunneled scleral incision to prevent vitreal reflux after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jun;143(6):1035-7.
84. Pedersen R, Soliman W, Lund-Andersen H, Larsen M.: "Treatment of choroidal neovascularization using intravitreal bevacizumab". *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Aug;85(5):526-33. Epub 2007 May 18
85. Iriyama A, Chen YN, Tamaki Y, Yanagi Y.: "Effect of anti-VEGF antibody on retinal ganglion cells in rats". *Br J Ophthalmol*. 2007 Sep;91(9):1230-3. Epub 2007 May 2
86. Lazic R, Gabric N, Dekaris I, Saric B, Gavric M: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) in treatment of neovascular age-related macular degeneration". *Coll Antropol*. 2007 Jan;31 Suppl 1:77-81
87. Lazic R, Gabric N, Dekaris I, Gavric M, Bosnar D: "Photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab (Avastin) in treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Coll Antropol*. 2007 Jan;31 Suppl 1:71-5
88. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ: "Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin)". *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):855-9

89. Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS: "Intravitreal bevacizumab (avastin) for choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctate inner choroidopathy, or of idiopathic origin". *Am J Ophthalmol.* 2007 Jun;143(6):977-983. Epub 2007 Apr 24
90. Peters S, Heiduschka P, Julien S, Ziemssen F, Fietz H, Bartz-Schmidt KU; Tubingen Bevacizumab Study Group, Schraermeyer U. "Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab". *Am J Ophthalmol.* 2007 Jun;143(6):995-1002. Epub 2007 Apr 23
91. Joeres S, Heussen FM, Treziak T, Bopp S, Jousseaume AM: "Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with retinal angiomatous proliferation". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Nov;245(11):1597-602. Epub 2007 Apr 17
92. Meyerle CB, Freund KB, Iturralde D, Spaide RF, Sorenson JA, Slakter JS, Klancnik JM Jr, Fisher YL, Cooney MJ, Yannuzzi LA.: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal angiomatous proliferation". *Retina.* 2007 Apr-May;27(4):451-7
93. Chen E, Kaiser RS, Vander JF: " Intravitreal bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment with occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration". *Retina.* 2007 Apr-May;27(4):445-50
94. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, Emerson GG, Schlesinger TK, Nolte SK, Klein ML. "Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration". *Retina.* 2007 Apr-May;27(4):439-44
95. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, Ai E, Jumper JM, Fu A: "Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration". *Retina.* 2007 Apr-May;27(4):432-8
96. Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, Cooney MJ, Ferrara DC, Yannuzzi LA: "Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina.* 2007 Apr-May;27(4):426-31
97. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion". *Retina.* 2007 Apr-May;27(4):419-25
98. Vatavuk Z, Bencic G, Mandic Z. "Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma following central retinal artery occlusion". *Eur J Ophthalmol.* 2007 Mar-Apr;17(2):269-71
99. Giansanti F, Virgili G, Bini A, Rapizzi E, Giacomelli G, Donati MC, Verdina T, Menchini U.: "Intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 6-month results of an open-label uncontrolled clinical study". *Eur J Ophthalmol.* 2007 Mar-Apr;17(2):230-7
100. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Berrocal MH, Solis-Vivanco A, Farah ME; Pan-American Collaborative Retina Study Group. "Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up". *Ophthalmology.* 2007 Apr;114(4):743-50
101. Moon SJ, Berger AS, Tolentino MJ, Misch DM: "Intravitreal bevacizumab for macular edema from idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis". *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2007 Mar-Apr;38(2):164-6

102. Inan UU, Avci B, Kusbeci T, Kaderli B, Avci R, Temel SG. "Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Apr;48(4):1773-81
103. Hoh AE, Schaal KB, Dithmar S: "Central and branch retinal vein occlusion. Current strategies for treatment in Germany, Austria and Switzerland" *Ophthalmologe*. 2007 Apr;104(4):290-4
104. Ach T, Dawczynski J, Konigsdorffer E, Augsten R, Strobel J: "Subjective sensations after intravitreal injection of bevacizumab" *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007 Mar;224(3):180-4.
105. Schaal KB, Hoh AE, Scheuerle A, Schutt F, Dithmar S: "Bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion" *Ophthalmologe*. 2007 Apr;104(4):285-9
106. Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS.: "Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema". *Ophthalmology*. 2007 Aug;114(8):1574-1579.e1. Epub 2007 Mar 23
107. Lynch SS, Cheng CM: "Bevacizumab for neovascular ocular diseases". *Ann Pharmacother*. 2007 Apr;41(4):614-25. Epub 2007 Mar 13. Review.
108. Spitzer MS, Yoeruek E, Sierra A, Wallenfels-Thilo B, Schraermeyer U, Spitzer B, Bartz-Schmidt KU, Szurman P. "Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Mar 9
109. Mandal S, Venkatesh P, Abbas Z, Vohra R, Garg S: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) for subretinal neovascularization secondary to type 2A idiopathic juxtafoveal telangiectasia". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Mar 8
110. Lommatzsch A, Spital G, Trieschmann M, Pauleikhoff D.: "Intraocular application of bevacizumab for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks". *Ophthalmologe*. 2007 Apr;104(4):325-8
111. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration (IBeVe Study)". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Sep;245(9):1273-80. Epub 2007 Feb 28
112. Jonas JB, Libondi T, Ihloff AK, Harder B, Kreissig I, Schlichtenbrede F, Sauder G, Spandau UH. "Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type". *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Aug;85(5):563-5. Epub 2007 Feb 27
113. Gamulescu MA, Framme C, Sachs H: "RPE-rip after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment for vascularised PED secondary to AMD". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Jul;245(7):1037-40. Epub 2007 Feb 21
114. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study". *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):510-2
115. Gomi F, Nishida K, Oshima Y, Sakaguchi H, Sawa M, Tsujikawa M, Tano Y: "Intravitreal bevacizumab for idiopathic choroidal neovascularization after previous injection with posterior subtenon triamcinolone" *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):507-10
116. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, Yadav NK, Shetty BK, Babu RB, Narayana KM.: "Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal

- bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion". *Am J Ophthalmol.* 2007 Apr;143(4):601-6
117. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU: "Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study". *Retina.* 2007 Feb;27(2):141-9
 118. Augustin AJ, Puls S, Offermann I: "Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone". *Retina.* 2007 Feb;27(2):133-40
 119. Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F: "Intravitreal bevacizumab for filtering surgery". *Ophthalmic Res.* 2007;39(2):121-2. Epub 2007 Feb 2
 120. Aggio FB, Farah ME, de Melo GB, d'Azevedo PA, Pignatari AC, Hofling-Lima AL: "Acute endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection". *Eye.* 2007 Mar;21(3):408-9. Epub 2007 Feb 2
 121. Finger PT: "Anti-VEGF bevacizumab (Avastin) for radiation optic neuropathy". *Am J Ophthalmol.* 2007 Feb;143(2):335-8
 122. Moschos MM, Brouzas D, Apostolopoulos M, Koutsandrea C, Loukianou E, Moschos M.: "Intravitreal use of bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization due to ARMD: a preliminary multifocal-ERG and OCT study. Multifocal-ERG after use of bevacizumab in ARMD". *Doc Ophthalmol.* 2007 Jan;114(1):37-44
 123. Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, Raghuram A, Narendran K: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity". *Indian J Ophthalmol.* 2007 Jan-Feb;55(1):75-6
 124. Meyer CH, Mennel S, Horle S, Schmidt JC: "Visual hallucinations after intravitreal injection of bevacizumab in vascular age-related macular degeneration". *Am J Ophthalmol.* 2007 Jan;143(1):169-70
 125. Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, Gelisken F, Szurman P, Jaissle G, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU.: "Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Jul;245(7):941-8. Epub 2006 Dec 21
 126. Gibran SK, Sachdev A, Stappler T, Newsome R, Wong D, Hiscott P: "Histological findings of a choroidal neovascular membrane removed at the time of macular translocation in a patient previously treated with intravitreal bevacizumab treatment (Avastin)". *Br J Ophthalmol.* 2007 May;91(5):602-4. Epub 2006 Dec 13.