

阿柏西普治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的应用进展

郑云燕¹, 张小花¹, 陈敏华¹, 谢青¹, 彭立^{1,2}

引用: 郑云燕, 张小花, 陈敏华, 等. 阿柏西普治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的应用进展. 国际眼科杂志 2021; 21(10): 1741-1745

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目 (No.18A200168)

作者单位: ¹(570208) 中国海南省海口市, 中南大学湘雅医学院附属海口医院 海口市人民医院; ²(410000) 中国湖南省长沙市, 中南大学湘雅二医院眼科

作者简介: 郑云燕, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼视光及眼底疾病。

通讯作者: 彭立, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼外伤及眼底疾病. mj.pengli@163.com

收稿日期: 2020-12-14 修回日期: 2021-08-20

摘要

阿柏西普是一种人重组融合蛋白, 作为一种可溶性血管内皮生长因子 (VEGF) 家族诱饵受体, 包括 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子 (PLGF), 从而抑制这些受体介导的下游信号。与雷珠单抗和贝伐单抗相比, 阿柏西普与 VEGF-A 的所有亚型均具有更高的亲和力。阿柏西普已被批准用于治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性 (nARMD), 国外大量临床研究显示其能很好地改善患者最佳矫正视力, 减轻黄斑水肿和降低并发症, 成为治疗 nARMD 患者的另一个选择, 然而国内大样本应用时间尚短, 国内相关研究较少, 本文对阿柏西普治疗 nARMD 的临床应用进行综述。

关键词: 阿柏西普; 年龄相关性黄斑变性; 临床应用; 进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.10.16

Progress of Aflibercept of clinical application for neovascular age - related macular degeneration

Yun - Yan Zheng¹, Xiao - Hua Zhang¹, Min - Hua Chen¹, Qing Xie¹, Li Peng^{1,2}

Foundation item: Scientific Research Projects of Hainan Provincial Health and Family Planning Industry (No.18A200168)

¹Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine; Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China

Correspondence to: Li Peng. Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine; Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan Province, China; Department of

Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China. mj.pengli@163.com

Received: 2020-12-14 Accepted: 2021-08-20

Abstract

• Aflibercept is a recombinant human fusion protein that acts as a soluble decoy receptor for vascular endothelial growth factor (VEGF) family members. VEGF-A, VEGF-B and placental growth factor (PLGF) were included in VEGF family that could inhibit downstream signalling mediated by these ligands. Aflibercept binds to all isoforms of VEGF-A with high affinity, and presented a markedly higher affinity compared with ranibizumab or bevacizumab. Intravitreal injection aflibercept has been approved for the treatment of patients with age-related macular degeneration (ARMD). Numerous studies showed it could improve best corrected visual acuity (BCVA), reduce macular edema and with fewer complications that has been another choice for ARMD patients. However, studies of participation time with large sample are lacking, and relevant studies are limited in China. Contribution in clinical efficacy, advancement in selection and use of medicines, safety and limitations with aflibercept will be here summarized.

• KEYWORDS: Aflibercept; age - related macular degeneration; clinical application; progress

Citation: Zheng YY, Zhang XH, Chen MH, et al. Progress of Aflibercept of clinical application for neovascular age - related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(10): 1741-1745

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age - related macular degeneration, ARMD) 是全球 55 岁以上老年人致盲的主要原因, 患病率在 8.7% 左右^[1]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的过表达在新生血管的形成中起着重要作用。新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age - related macular degeneration, nARMD) 的治疗一直都是全球眼科研究的一个重点, 抗 VEGF 药物的应用, 已经对 nARMD 的临床疗效和预后发生了革命性的改变。目前抗 VEGF 治疗 nARMD 已成为一线治疗选择。

阿柏西普对血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 亲和度高, 玻璃体注射后半衰期长, 其优势在于降低成本和减少注射频

率。阿柏西普眼内注射溶液于2011年被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗nARMD^[2]。目前国外已有临床试验研究阿柏西普治疗nARMD的疗效和预后,而我国2018-05国家药品监督管理局批准阿柏西普(艾力雅, Eylea)用于治疗nARMD,国内使用时间不长,国内大样本应用的相关研究较少,我们将综合近几年国内外使用阿柏西普治疗nARMD的临床应用做一综述,旨在为阿柏西普治疗nARMD的临床用药提供参考依据。

1 阿柏西普的药理学特性和治疗nARMD的机制

1.1 阿柏西普的药理学特性

阿柏西普是由VEGF受体的两个蛋白序列(VEGFR-1和VEGFR-2)和免疫球蛋白G1的Fc部分组成的重组蛋白。阿柏西普不仅能与VEGF-A所有亚型高亲和力结合,也可与VEGF-B和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)结合,从而抑制这些受体介导的下游信号传导。在体外,阿柏西普与人VEGF-A121和-A165亚型的平衡解离常数(equilibrium dissociation constant, KD)分别为0.36和0.49 pmol/L^[3]。阿柏西普与VEGF-A的所有亚型均具有高亲和力,它与雷珠单抗和贝伐单抗相比,具有更高的亲和力。在预测玻璃体内VEGF Trap的生物学活性的模型中,与雷珠单抗相比,阿柏西普具有更长的眼内存留时间,提示在临床应用中阿柏西普可能减少使用的剂量^[4]。

1.2 治疗nARMD的机制

VEGF家族是促血管生成性细胞因子,在血管内皮细胞分裂、增殖及迁徙过程中发挥着重要作用,能增加血管通透性,与新生血管的形成具有密切关系。脉络膜下血管萎缩和新生血管形成是nARMD的特征性病变,新生血管形成是nARMD发生发展中重要的特点。抗VEGF药物的使用能够抑制新生血管生成,减轻黄斑水肿,从而达到治疗的作用。阿柏西普作为一种新型的VEGF抑制剂,其与VEGF-A的结合力是同类抗VEGF药物如雷珠单抗、贝伐单抗的数十倍^[5],成为治疗nARMD的一个新的选择。

2 阿柏西普治疗nARMD的临床方案

2.1 阿柏西普作为初始治疗的临床方案

已有文献报道较多学者将阿柏西普作为nARMD的初始治疗选择药物,能够改善nARMD患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)和降低黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)^[6-11]。

一项随访24mo的临床研究显示,按照每月注射1次阿柏西普,连续治疗3mo,接下来的9mo每隔2mo注射1次,比较患者治疗开始时、治疗后12、24mo患者的BCVA以及CMT。结果显示患者玻璃体腔内注射阿柏西普的平均次数为6次,治疗2mo时BCVA中位数与基线相比有显著改善,而治疗24mo时BCVA中位数与基线相比没有统计学意义($P=0.295$)。治疗12、24mo时CMT与基线比较显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),且此期间未发生严重不良事件^[6]。Rezar-Dreind等^[7]用阿柏西普对不同亚型nARMD进行临床研究,随访12mo后,84%的患者BCVA得到改善或稳定,其中出血性脉络膜新生血管(hemorrhagic choroidal neovascularization, hCNV)的平均BCVA增加最大。治疗后nARMD各亚型的平均CMT均有不同程度的下降。而在黄斑平均萎缩面积方面,第

12mo时黄斑平均萎缩面积从基线值 2.0 ± 3.6 mm增加到 4.6 ± 8.6 mm,其中色素上皮脱离(pigment epithelium detachments, PED)在12mo时黄斑平均萎缩面积最大,表明阿柏西普在治疗各亚型nARMD上均能改善患者的解剖结构和维持视觉功能的稳定。一项前瞻性临床研究显示,阿柏西普治疗nARMD时,纳入研究患者36例37眼CMT平均减少 $128.4\mu\text{m}$,73.0%的患者对阿柏西普的治疗产生应答效应,阿柏西普能够提高患者的BCVA和改善黄斑区结构,且不良事件少^[8]。

在远期疗效的研究中,台湾学者观察和分析阿柏西普治疗nARMD 3a的BCVA和CMT变化,结果显示与基线BCVA相比,BCVA提高3行以上者占5.1%,提高1~3行者占11.1%,BCVA基本不变或变化不超过1行者占62.6%,BCVA降1~3行者占15.2%,BCVA下降3行及以上者占6%。提示患者在远期BCVA恢复过程中,BCVA基本不变或变化不超过1行者占多数。但是在CMT改善方面,CMT由平均基线值 $359\pm 180\mu\text{m}$ 降低到3a后平均值 $259\pm 98\mu\text{m}$ 。第1a平均注射次数为 4.63 ± 1.91 次,第2a为 2.13 ± 2.2 次,第3a为 1.42 ± 1.79 次,说明治疗后每年的平均注射次数在减少。然后学者对患者BCVA和CMT进行多变量因素分析,结果显示患者最终的BCVA与第1a的BCVA,以及发病时是否存在PED和第1a是否接受4次以上的注射有关,而患者最终的CMT只与第1a的CMT有关。而且经过治疗,仍有21.2%的nARMD患者在解剖结果良好的情况下,BCVA仍有下降^[9],说明BCVA恢复和CMT的恢复不完全成比例关系。而另一项单中心、非介入性队列研究评估抗VEGF药物治疗ARMD患者后10a的视觉和解剖学结果显示黄斑萎缩是导致视力下降最常见的原因^[11]。一项Meta分析显示使用阿柏西普治疗ARMD 1a后,患者BCVA平均增加7.37个字母,且使用2.0mg的常规剂量患者的BCVA获益比其他剂量的大^[10],说明2.0mg剂量在临床上是一个不错的选择。

2.2 阿柏西普的治疗延长方案

对于阿柏西普的反应性,常常因人而异,临床上不同的医生采取的使用剂量及治疗方案各有不同。目前主流的治疗方案有3+PRN(pro re nata)和治疗延长方案(treat-and-extend, T&E)。3+PRN方案,即治疗的前3mo,每月注射1次,以后每月复诊观察,根据疾病指征再次进行注射。T&E方案即在治疗中逐渐延长治疗和随访时间,从而找到对于个体患者治疗和随访的最长间隔。PRN方案已被RESORE研究完善确立,但该方案需要频繁临床随访来确定是否需要再次治疗。临床上PRN和T&E方案都是为了减少抗VEGF治疗带来的负担以及能够保持BCVA稳定。

T&E方案是西班牙视网膜专家的首选治疗方案,他们认为阿柏西普在体内的药物作用时间较长,该方案可作为临床常规使用^[12]。同时英国专家小组为T&E方案提出了建议,并根据视力、光学相干断层成像显示的视网膜形态学特征制定了具体的标准,以达到延长注射间隔,减少注射次数、维持稳定视力的目的,并提出与PRN方案相比,T&E方案的长期效应更强,可达到预测未来nARMD治疗需求的目的^[13],T&E方案可作为治疗nARMD的标准治疗方案之一。澳大利亚学者的研究结果表明T&E方案在抗VEGF治疗的第1a就展示了高度个性化的治疗模式

及收益^[14]。在使用阿柏西普治疗 nARMD 的方案选择中,更多的专家选择了 T&E 方案。

日本学者对 T&E 方案在 nARMD 治疗中的有效性和安全性进行了研究,该研究中患者前 3mo 每月接受 1 次 2mg 的阿柏西普注射,随后在 16wk 时被随机分为间隔 2、4wk 两组随诊,根据情况决定是否再次注射,52wk 时,间隔 2、4wk 注射组的平均注射次数分别为 7.2 和 6.9 次,平均最后一次注射间隔分别为 10.7、11.8wk。52wk 时,间隔 2、4wk 方案组患者的 BCVA 平均增加 9.0 和 8.4 个字母,96wk 时 BCVA 平均增加 7.6 和 6.1 个字母。52wk 时两组 CMT 平均减少 126.1 和 134.4 μm ,96wk 时两组 CMT 平均减少 125.3 和 130.5 μm ,96wk 后,两组的平均注射次数均为 10.4 次,差异无统计学意义。研究表明治疗 52wk 时阿柏西普的应用明显改善了患者的视功能和解剖结构,且能维持到 96wk,间隔 2、4wk 组的结果相似,均无严重不良反应^[15]。Garweg^[16]根据 T&E 方案随诊 24mo,结果显示 62.9% 的患者疾病稳定,平均注射 11.9 次,平均视力提高 6.9 个字母。43.0% 的患者在病情稳定前提下,眼内注射阿柏西普的间隔期 $\geq 12\text{wk}$,T&E 方案值得借鉴^[16]。

另一项前瞻性随机临床试验也对比分析了 T&E 方案,将 52 例 nARMD 患者前 3mo 每月 1 次的阿柏西普治疗后随机被分到两种不同的治疗延长方案里,即中度治疗延长方案(treat-and-extend protocol with moderate extensions, T&Em)和快速延长治疗延长方案(treat-and-extend protocol with rapid extensions, T&Er)。T&Em 方案为治疗一次后间隔时间延长 1wk,最长可达 12wk,然后间隔时间延长 2wk,最长可达 16wk。T&Er 方案即间隔时间首先延长至 8wk,然后每次延长 2wk,最长可达 16wk。随访 1a 后 T&Em 方案患者的 CMT 较基线值平均减少 $194.3 \pm 153.6\mu\text{m}$,T&Er 平均减少 $194.2 \pm 176.6\mu\text{m}$,差异无统计学意义。T&Em 组 BCVA 较基线值平均增加 10.3 ± 11.5 个字母,T&Er 方案平均增加 11.4 ± 10.6 个字母,差异无统计学意义。T&Em 注射平均间隔为 $8.5 \pm 2.2\text{wk}$,总注射次数为 8.64 ± 1.58 次。T&Er 组注射平均间隔为 $10.3 \pm 2.8\text{wk}$,总注射次数为 6.96 ± 0.79 次($P = 0.017$; $P < 0.001$)。两组患者在 BCVA 改善和 CMT 降低方面差异无统计学意义,但是 T&Em 组的平均注射间隔比 T&Er 组短,总注射次数增加,差异有统计学意义,T&Er 组中 48% 患者在 1a 后达到 12wk 或更长时间的治疗间隔。1a 后,T&Em 和 T&Er 方案在解剖学改善和提高视功能方面的效果是相当的,而 T&Er 方案的注射次数较少^[17]。此外,Yang 等^[18]研究报道在阿柏西普的 T&E 方案治疗下,nARMD 患者的视力维持可长达 4a。

2.3 阿柏西普作为二线补充或转换治疗方案 在抗 VEGF 治疗过程中,部分患者对药物治疗无反应,有文献报道无反应者占比可达 22.2%^[19]。临床上当进行一种抗 VEGF 药物无效或者无反应时,我们会考虑转换药物。相关文献已报道阿柏西普作为其他抗 VEGF 药物治疗无反应的二线治疗选择^[20-22]。

Queguiner 等^[20]回顾性分析 33 例 38 眼使用雷珠单抗治疗出现次优反应者或者复发的 ARMD 患者改用阿柏西普进行治疗。结果显示无论“转换”的原因是什么(疗效丧失、呼吸急促、耐受问题),视力随时间的推移没有发生

变化,解剖学改善疗效相当,但是在“次优”患者中,从雷珠单抗切换到阿柏西普的患者明显减少了随访次数和注射次数。芬兰学者对 1172 例 ARMD 患者接受共计 232 568 次的玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物进行统计分析,结果显示使用阿柏西普作为二线治疗可能会减少新的视功能损害,阿柏西普是二线补充治疗一个不错的选择^[21]。

Koike 等^[22]研究雷珠单抗转换到阿柏西普的疗效,纳入研究的 11 例患者最初都接受 3mo 的雷珠单抗治疗,随后换成阿柏西普治疗,其中 2 例(2/11)患者出现无反应,9 例(9/11)出现对阿柏西普快速反应,4 例(4/11)延长了注射间隔,由之前注射间隔 6.73wk 延长到 9.27wk。BCVA 和 CMT 变化在切换前后无统计学意义,所以从雷珠单抗转换到阿柏西普可能对一些对阿柏西普有快速反应的 ARMD 患者更有益。

2.4 阿柏西普与其他药物疗效比较 在临床上也有很多研究将阿柏西普的疗效与其他药物进行对比。Gillies 等^[23]对比雷珠单抗和阿柏西普分别治疗 ARMD 后 24mo 的黄斑萎缩差异,入组患者前 3mo 分别接受每月 1 次雷珠单抗 0.5mg 和阿柏西普 2.0mg,3mo 后根据 T&E 方案进行治疗,在 24mo 时两组黄斑萎缩的发生及生长速度没有显著差异。一项随访 3a 的临床研究显示,雷珠单抗与阿柏西普在治疗 nARMD 中,在视力提高和降低 CMT 方面没有统计学差异^[24]。雷珠单抗和阿柏西普治疗伴有 nARMD 合并青光眼患者,结果显示两组患者抗 VEGF 治疗后黄斑水肿减轻,视力提高,无眼压改变,视盘深度及宽度变化无统计学意义。在眼压、视盘宽度和深度无统计学显著变化的情况下,玻璃体内注射雷珠单抗和阿柏西普均可被认为是 nARMD 合并 POAG 的患者的安全选择^[25]。

文献报道在反应应答研究方面,与雷珠单抗相比,接受阿柏西普治疗的患者在应答的快速反应期更大地提高了 BCVA 和减少了 CMT,在治疗的维持期,两组之间的 BCVA 和 CMT 差异无统计学意义。抗 VEGF 治疗 ARMD 是一种有效的治疗方法,但也有部分患者可能出现无阳性反应或出现速发型过敏反应的风险^[19]。Sarwar 等^[26]对阿柏西普和雷珠单抗治疗 nARMD 患者视力和形态学结果的影响研究的综述表明,目前关于每种药物不良反应的现有信息表明,阿柏西普的安全性与雷珠单抗相当,且与每月给药方案相比,间隔 2mo 的给药方案减少了治疗次数,因此有可能减少治疗负担和与频繁注射相关的风险。国内学者对比了雷珠单抗和阿柏西普治疗 ARMD 患者外层视网膜管状结构(outer retinal tubulation, ORT)的影响,结果显示两组患者基线以及治疗后 6mo 后差异均无统计学意义^[27]。

但是不同的治疗方法和不同治疗方案在临床实践中的差异,也会影响两种药物的治疗的平均有效性^[28],所以对患者治疗方案的选择非常重要。

2.5 阿柏西普的新剂型 阿柏西普眼内注射溶液是我们目前常用的眼科剂型,而阿柏西普静脉注射液最近也应用于眼科临床治疗 ARMD 中。阿柏西普静脉注射液有两种规格,100mg/4mL 和 200mg/8mL,是一种高性价比、强效的血管内皮生长因子拮抗剂,是一种结合可扩散血管内皮生长因子的重组融合蛋白,被批准用于转移性结直肠癌的

治疗。它的分子结构与阿柏西普眼内注射溶液相同,其复合后的成本与贝伐单抗类似,因其价格便宜,因此在临床上对于视网膜血管性疾病是一个有吸引力的选择^[29]。

Singh 等^[30]对反复玻璃体腔内注射阿柏西普静脉注射液 ≥ 10 次的 ARMD 患者的 41 眼进行观察,注射后 1mo 内无全身不良事件发生,其 BCVA 较基线值有显著改善,CMT 明显降低。随访 12mo 后,急性虹膜睫状体炎、眼内炎、进展为白内障各发生 1 眼,提示阿柏西普静脉注射液是一种安全可靠的眼用药物。

文献报道视网膜色素上皮细胞毒性、动物组织学切片和视网膜电图的相关研究已经证明了阿柏西普静脉注射液的安全性,且结合来自世界各地不同眼科中心的四十多份临床文献也证明了其有效性。且在 1.25mg/0.05mL 和 2.5mg/1.0 mL 剂量之间,没有明显的视功能或解剖结果差异,可以作为临床治疗的一个选择,特别是在低收入和中等收入国家,其受欢迎程度正在增加^[29]。随着更多研究及临床应用的发展,阿柏西普静脉注射液在眼科临床领域的应用有不错的前景。

3 药物安全性及局限性研究

抗 VEGF 治疗 nARMD 已经是目前常用且推荐首选的方法,但是反复的玻璃体腔内注射仍有一定风险,阿柏西普与其他抗 VEGF 药物一样可致患者结膜下出血、眼内感染、眼痛、眼压增高、白内障和玻璃体后脱离等。

一项随机双盲干预研究将糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞和 ARMD 引起的黄斑水肿患者随机被分为两组,一组接受每月 1 次玻璃体腔内注射 1.25mg/0.05mL 的阿柏西普静脉注射液,另一组接受每月 1 次玻璃体腔内注射 2mg/0.08mL 的阿柏西普静脉注射液治疗,两组均进行 3 次治疗,随诊期间眼部不良事件有 1 眼结膜下出血,6 眼注射 30min 后眼压为 21mmHg,3 眼注射 1d 时出现轻度疼痛。治疗均显著提高患者 BCVA 及降低 CMT,1.25mg/0.05mL 和 2mg/0.08mL 的阿柏西普方案具有相似的安全性,并且没有任何重大的意外不良事件^[31]。

玻璃体腔内反复注射抗 VEGF 药物有发生心动过速的风险。有研究调查结果显示少数 ARMD 患者在反复注射阿柏西普后会出现心动过速,而且更容易发生在有视网膜色素上皮病变且无视网膜内水肿的患者中^[32]。在阿柏西普治疗 ARMD 的研究中,8 例(12.7%)患者出现早期心动过速或出现呼吸急促,这是长期使用抗 VEGF 治疗 ARMD 患者面临的一个重要临床问题^[19]。文献报道玻璃体内注射抗 VEGF 药物有增加血管栓塞事件发生的风险。有学者对玻璃体腔注射阿柏西普治疗 ARMD 患者的凝血参数做了研究,记录分析入组的 47 例初治患者给予第 1 次玻璃体内注射前和治疗后 30d 的凝血参数如血小板计数、血浆纤维蛋白原和 d-二聚体水平、功能性凝血参数,如凝血酶原时间、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间等。结果显示单纯玻璃体腔注射阿柏西普治疗初发性 ARMD,给药 1mo 后各项凝血参数变化无统计学意义^[33],结果显示采用阿柏西普治疗并未对患者的凝血功能产生重大影响。玻璃体内注射阿柏西普期间,患者的黄斑功能不断得到改善,而多次治疗后,黄斑区周围视网膜锥细胞功能下降,提示玻璃体内注射阿柏西普可能对黄斑区周围正常视网膜功能有不良影响^[34]。

总体而言,阿柏西普的临床应用是安全的,出现的不良反应可在短期内处理恢复,且无严重不良反应发生,但是在使用过程中,我们仍然需要小心谨慎,也应不断增加研究样本数量和进行更长期的随访。

4 阿柏西普应用的展望

日本学者对使用阿柏西普治疗 nARMD 的研究发现患者的生活质量与视力密切相关,良好的视功能能够提高患者的生活质量^[35],阿柏西普的出现给了 nARMD 患者希望。综上所述,阿柏西普作为治疗 nARMD 的一种新型药物,能与大多数 VEGFR 广泛结合且亲和度高,减轻黄斑水肿,恢复黄斑解剖学结构,提高患者视力,改善生活质量,在其临床疗效上有着明显的优势。且阿柏西普半衰期长,相对其他抗 VEGF 药物能维持更长时间的眼内药物浓度,能够减少玻璃体腔内注射频次,减少因频繁反复注射导致的眼部及全身并发症,可作为初始治疗,亦可作为转换药物的二线治疗。

参考文献

- 1 Papadopoulos Z. Aflibercept: a review of its effect on the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2019;29(4):368-378
- 2 Ba J, Peng RS, Xu D, et al. Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5397-5405
- 3 Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15(2):171-185
- 4 Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92(5):667-668
- 5 雷琦峰,蔡维.阿柏西普对体外培养的视网膜 Müller 细胞膜离子通道的影响. *国际眼科杂志* 2019;19(4):547-550
- 6 Makri OE, Tsapardoni FN, Tsekouras IK, et al. Visual and anatomic outcomes of aflibercept treatment in treatment-naive patients with neovascular age-related macular degeneration; real-life data over 24 months. *Hell J Nucl Med* 2019;22(Suppl 2):55-62
- 7 Rezar-Dreindl S, Eibenberger K, Buehl W, et al. Clinical outcomes of different subtypes of neovascular age-related macular degeneration during aflibercept treatment. *Retin Phila Pa* 2021;41(1):103-110
- 8 Diaconita V, Li B, Pal L, et al. Prospective evaluation of aflibercept in pigment epithelial detachments secondary to neovascular age related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2019;54(5):626-634
- 9 Lo KJ, Chang JY, Chang HY, et al. Three-year outcomes of patients with neovascular age-related macular degeneration treated with aflibercept under the national health insurance program in Taiwan. *J Ophthalmol* 2020;2020:4538135
- 10 Guo MY, Cheng J, Etmian M, et al. One year effectiveness study of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2019;97(1):e1-e7
- 11 Chandra S, Arpa C, Menon D, et al. Ten-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2020;34(10):1888-1896
- 12 García-Layana A, García-Arumí J, Figueroa MS, et al. Management of wet age-related macular degeneration in Spain: challenges for treatment and extend implementation in routine clinical practice. *J Ophthalmol* 2019;2019:9821509
- 13 Ross AH, Downey L, Devonport H, et al. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment

- of neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2020;34(10):1825-1834
- 14 Skelly A, Bezlyak V, Liew G, *et al.* Treat and extend treatment interval patterns with anti-VEGF therapy in nAMD patients. *Vision* 2019; 3(3):41
- 15 Ohji M, Takahashi K, Okada AA, *et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration; 52-and 96-week findings from ALTAIR; a randomized controlled trial. *Adv Ther* 2020;37(3):1173-1187
- 16 Garweg JG. Twelve-week dosing with Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2019; 13:1289-1295
- 17 Taipale C, Lindholm JM, Laine I, *et al.* Comparison of two different treat-and-extend protocols with aflibercept in wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2020;98(3):267-273
- 18 Yang BC, Chou TY, Chen SN. Real-world outcomes of intravitreal anti-vascular endothelial growth factors for neovascular age-related macular degeneration in Taiwan; a 4-year longitudinal study. *Taiwan J Ophthalmol* 2019;9(4):249-254
- 19 Zuber-Laskawiec K, Kubicka-Trzaska A, Karska-Basta I, *et al.* Non-responsiveness and tachyphylaxis to anti-vascular endothelial growth factor treatment in naive patients with exudative age-related macular degeneration. *J Physiol Pharmacol* 2019;70(5):779-785
- 20 Queguiner F, Bezirganyan K, Courjaret JC, *et al.* Impact of switching from ranibizumab to aflibercept on the number of intravitreal injection and follow up visit in wet AMD; results of real life ELU study. *Int J Ophthalmol* 2020;13(2):252-256
- 21 Karesvuo P, Hakkala L, Kaamiranta K, *et al.* Correlation between the rate of intravitreal injections, use of aflibercept as a second-line treatment and visual impairment for wet AMD in Finland. *Acta Ophthalmol* 2020;98(5):472-476
- 22 Koike N, Otsuji T, Tsumura A, *et al.* Results of switchback from ranibizumab to aflibercept in patients with exudative age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol Auckl N Z* 2019;13:1247-1251
- 23 Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, *et al.* Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration; a randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL study). *Ophthalmology* 2020;127(2):198-210
- 24 Bhandari S, Nguyen V, Arnold J, *et al.* Treatment outcomes of ranibizumab versus aflibercept for neovascular age-related macular degeneration; data from the fight retinal blindness registry. *Ophthalmology* 2020;127(3):369-376
- 25 Rud'ko AS, Budzinskaya MV, Andreeva IV, *et al.* Effect of intravitreal injections of ranibizumab and aflibercept on the retinal nerve fiber layer in patients with concomitant neovascular age-related macular degeneration and Glaucoma. *Vestnik Oftalmol* 2019;135(52):177-183
- 26 Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, *et al.* Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD011346
- 27 刘志南, 管怀进. 雷珠单抗和阿柏西普对年龄相关性黄斑变性患者外层视网膜管状结构的影响. *眼科新进展* 2019;39(10):952-955
- 28 Carrasco J, Pietsch GA, Nicolas MP, *et al.* Real-world effectiveness and real-world cost-effectiveness of intravitreal aflibercept and intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration; systematic review and meta-analysis of real-world studies. *Adv Ther* 2020;37(1):300-315
- 29 Mansour AM, Stewart MW, Farah ME, *et al.* Ziv-aflibercept; a cost-effective, off-label, highly potent antagonist of vascular endothelial growth factor. *Acta Ophthalmol* 2020;98(5):e540-e548
- 30 Singh SR, Chattannavar G, Ayachit A, *et al.* Intravitreal ziv-aflibercept; safety analysis in eyes receiving more than ten intravitreal injections. *Semin Ophthalmol* 2020;35(1):2-6
- 31 Braimah IZ, Kenu E, Amisah - Arthur KN, *et al.* Safety of intravitreal ziv-aflibercept in choroido-retinal vascular diseases; a randomised double-blind intervention study. *PLoS One* 2019; 14(10):e0223944
- 32 Hara C, Wakabayashi T, Fukushima Y, *et al.* Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(11):2559-2569
- 33 Georgakopoulos CD, Makri OE, Pallikari A, *et al.* Effect of intravitreal injection of aflibercept on blood coagulation parameters in patients with age-related macular degeneration. *Ther Adv Ophthalmol* 2020;12:2515841420903929
- 34 Nishimura T, Machida S, Hara Y. Changes in cone-driven functions after intravitreal aflibercept injections in patients with age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol* 2020;141(2):137-147
- 35 Gomi F, Migita H, Sakaguchi T, *et al.* Vision-related quality of life in Japanese patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal aflibercept in a real-world setting. *Jpn J Ophthalmol* 2019;63(6):437-447