

玻璃体注射抗 VEGF 药物对全身 VEGF 浓度的影响

王梅¹, 杨洪涛², 王媛媛², 于立宏², 王智超², 裴存文²

引用:王梅,杨洪涛,王媛媛,等. 玻璃体注射抗 VEGF 药物对全身 VEGF 浓度的影响. 国际眼科杂志 2023;23(4):592-596

作者单位:¹(067000) 中国河北省承德市, 承德医学院;
²(067000) 中国河北省承德市中心医院眼科

作者简介:王梅,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:裴存文,毕业于中国医科大学,硕士,硕士研究生导师,主任医师,副主任,研究方向:眼底病. peicunwen@126.com

收稿日期:2022-05-21 修回日期:2023-03-07

摘要

脉络膜视网膜疾病已经成为影响人类视力的严重问题,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的异常表达导致眼底血管通透性增加和新生血管的形成。玻璃体抗 VEGF 药物注射可快速抑制眼内 VEGF 水平,有效控制疾病发展,目前抗 VEGF 治疗已成为眼科广泛应用的治疗手段。然而,研究表明玻璃体内抗 VEGF 药物进入循环系统后降低血浆 VEGF 浓度,药物无意义的脱靶效应可能导致全身不良反应。对于高龄患者、患有严重合并症患者、哺乳期妇女、早产儿等特殊人群,应关注多次注射后的全身 VEGF 抑制。本文通过探讨抗 VEGF 治疗的药物代谢动力学、全身不良反应、对侧眼效应、对母乳和早产儿的影响,对玻璃体注射抗 VEGF 药物的全身影响进行综述,以期对临床抗 VEGF 治疗提供可参考的信息。

关键词:血管内皮生长因子(VEGF);不良反应;玻璃体;血浆

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.4.12

Effect of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents on systemic concentration of vascular endothelial growth factor

Mei Wang¹, Hong-Tao Yang², Yuan-Yuan Wang², Li-Hong Yu², Zhi-Chao Wang², Cun-Wen Pei²

¹Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China; ²Department of Ophthalmology, Chengde Central Hospital, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Cun-Wen Pei. Department of Ophthalmology, Chengde Central Hospital, Chengde 067000, Hebei Province, China. peicunwen@126.com

Received: 2022-05-21 Accepted: 2023-03-07

Abstract

• Chorioretinal disease has become a significant problem

affecting human vision. Abnormal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) leads to increased fundus permeability and neovascularization. Vitreous injection of anti-VEGF agents can rapidly inhibit the level of VEGF in the eye and effectively control the development of the disease. At present, anti-VEGF agents are widely administered in ophthalmology. However, studies have shown that intravitreal anti-VEGF agents can reduce plasma VEGF concentration after entering the circulatory system, and the pointless off-target effects of drugs may lead to systemic adverse reactions. For elderly patients, patients with serious comorbidities, lactating women, premature infants and other special populations, attention should be paid to systemic VEGF inhibition after multiple injections. In this paper, in order to provide reference for clinical anti-VEGF therapy, the pharmacokinetics therapy, systemic adverse reactions, contralateral eye effects, and effects of anti-VEGF on breast milk and preterm infants were discussed, and the systemic effects of vitreous injection of anti-VEGF agents were reviewed.

• KEYWORDS: vascular endothelial growth factor(VEGF); adverse reactions; vitreous body; plasma

Citation: Wang M, Yang HT, Wang YY, et al. Effect of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents on systemic concentration of vascular endothelial growth factor. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(4):592-596

0 引言

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种多功能细胞因子,在血管系统中调节内皮细胞的生理功能,但其在眼部的异常表达导致视网膜血管通透性增加和新生血管形成。大量随机临床试验证明,抗 VEGF 药物在治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nARMD)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)、脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)具有良好的疗效性和安全性^[1]。静脉注射抗 VEGF 药物用于治疗直肠癌、肺癌时全身 VEGF 水平降低进而引起全身不良反应,如高血压、蛋白尿、动静脉血栓栓塞事件、心肌梗死和脑卒中等并发症^[2]。已有多项研究发现,玻璃体内注射抗 VEGF 药物后同样引起外周血 VEGF 浓度低^[3-4]。因此,不同人群长期、多次玻璃体注射抗 VEGF 药物后是否增加全身潜在风险仍是近年研究热点。现就玻璃体注射抗 VEGF 药物对外周血 VEGF 浓度的影响及其对全身、非注射眼、母乳、早产

儿副作用的研究进展进行综述,以期对临床眼科抗 VEGF 治疗提供可参考的信息。

1 抗 VEGF 药物的药代动力学

常用的几种玻璃体抗 VEGF 药物在分子量和结构上各有不同,因此它们的药物代谢动力学也不尽相同^[5]。雷珠单抗是一种分子量为 48kDa 的抗 VEGF-A 人源化单克隆抗体片段(Fab),没有 Fc 结构域。因此,雷珠单抗的全身半衰期较短,为 2h^[6]。贝伐单抗是具有完整 Fc 结构域的抗体,分子量为 149kDa,通过与内皮细胞 Fc 受体结合,保护其免受细胞代谢^[7]。贝伐单抗全身半衰期长达 20d^[3],如果每月注射可能会在血液产生累积效应^[4]。康柏西普(141kDa)是一种中国新批准的抗 VEGF 药物,是 VEGF 受体 1 区域 2、VEGF 受体 2 区域 3 和区域 4 与 Fc 片段组成的重组融合蛋白,VEGF 受体 2 的第 4 个结构域可以稳定受体-配体复合物,延长其半衰期^[5]。玻璃体注射康柏西普 4h 后血浆中即可检测到,给药 34h 后浓度达到最大值约 5ng/mL,给药 15d 后血清中几乎检测不到^[8]。阿柏西普也是一种重组融合蛋白,与康柏西普相比少一个 VEGF 受体 2 结构域 4,分子量为 115kDa,因为它有完整的 Fc 区域,可以通过类似于贝伐单抗的方式代谢。因此,阿柏西普血清半衰期约为 5d^[9]。

玻璃体内抗 VEGF 药物的主要消除途径是穿过视网膜或进入眼前节。研究证实,玻璃体内注射贝伐单抗能够轻松快速地穿透视网膜,通过血视网膜内屏障进入血液循环^[10]。其次,玻璃体内药物还通过虹膜血管内皮和睫状体非色素上皮紧密连接进入血液系统,还能通过常规房水流出途径被消除。Kim 等^[10]在新生儿 Fc 受体(neonatal Fc receptor, FcRn)敲除小鼠视网膜血管内未检测到贝伐单抗,而在正常小鼠视网膜血管内甚至内皮细胞内均检测药物,这表明玻璃体内 Fc 携带分子通过 FcRn 依赖性转运进入体循环中。药物的肾脏清除率取决于分子大小,分子量越高药物清除率越低。Fc 携带分子通过 FcRn 介导的再循环机制从内皮细胞回收进入血液中,降低全身清除率,从而延长药物暴露时间^[11]。与贝伐单抗和阿柏西普相比,雷珠单抗缺乏 Fc 结构域且分子较小,易被肾脏滤过且无 FcRn 介导的再循环,这是其玻璃体腔注射后全身低暴露和无血浆 VEGF 抑制的原因。

Avery 等^[3]观察 56 例 nARMD 患者,发现患者首次注药后贝伐单抗的全身暴露最高,雷珠单抗对血浆游离 VEGF 浓度几乎没有影响,贝伐单抗和阿柏西普在第 3 次注药后显著降低血浆中的游离 VEGF,雷珠单抗却没有出现类似的累积效应。阿柏西普降低血浆 VEGF 的幅度大于贝伐单抗^[3],这可能是由于阿柏西普对 VEGF 的亲合力大于贝伐单抗。这与 Hirano 等^[12]和 Zehetner 等^[13]研究结果一致。Jampol 等^[14]通过一项随机对照试验也同样观察到玻璃体腔注射阿柏西普和贝伐单抗 4wk 后血浆游离 VEGF 水平均比雷珠单抗的下降幅度大,但在阿柏西普和贝伐单抗之间没有发现差异。Cheng 等^[15]分析 60 例接受 0.25mg 康柏西普治疗的早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)患儿,发现在注射 1wk 后循环 VEGF-A 和 VEGF-D 水平降低,并且这些 VEGF 水平在 4wk 时恢复到基线水平。

不同抗 VEGF 药物的全身药代动力学和药效学存在显著差异,药物在注药后迅速进入血液,血浆中雷珠单抗被快速清除,而贝伐单抗和阿柏西普表现出较大的全身暴露,导致血浆游离 VEGF 显著减少。目前,关于康柏西普玻璃体注射后血浆 VEGF 浓度影响的研究尚且缺乏。

2 抗 VEGF 药物的全身不良反应

VEGF 主要是由内皮细胞、周细胞、角质形成细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和胎盘产生,VEGF 家族包括 VEGF-A、B、C、D 和胎盘生长因子。VEGF 与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR)结合形成配体受体复合物,通过不同信号转导通路发挥促进血管生成、保护内皮细胞完整性、降低血管张力、防止血细胞黏附、保护肾脏滤过屏障等作用^[11]。生理状态下,由于 VEGF 及其受体广泛表达,干扰 VEGF-VEGFR 通路可能会引发一系列副作用。肿瘤患者全身使用抗 VEGF 药物后,由于 VEGF 正常功能受到抑制,患者发生高血压、栓塞、蛋白尿、心功能障碍的风险增加^[16]。玻璃体抗 VEGF 治疗导致血清 VEGF 浓度下降是一种无意义的脱靶效应,可能对全身安全造成潜在影响。

Avery 等^[17]发现与非抗 VEGF 治疗(激光或假手术)的 DME 患者比较,接受抗 VEGF 治疗(阿柏西普或雷珠单抗治疗)的患者全因死亡风险增加($OR = 2.98, 95\% CI: 1.44 \sim 6.14, P = 0.04$),包括脑血管事件($OR = 2.33, 95\% CI: 1.04 \sim 5.22, P = 0.04$)和血管相关性死亡($OR = 2.51, 95\% CI: 1.08 \sim 5.82, P = 0.03$)风险增加。然而,在 2018 年 Thulliez 等^[18]综述中,检索了 ARMD、DME 和 RVO 等的 21 项 Meta 分析,认为抗 VEGF 治疗不会增加系统性不良事件的风险;但其指出,ARMD 患者在接受雷珠单抗治疗时可能会增加出血性事件风险。他们认为,Avery 等^[17]报告的心血管死亡风险的增加可能与患者年龄、反复注射高剂量的药物有关。抗 VEGF 药物进入体循环抑制血清 VEGF 浓度,理论上反复注射抗 VEGF 药物的累积效应会增加系统性不良反应的风险^[19]。Maloney 等^[20]分析了 23 348 例 DME 患者,与激光治疗组相比,抗 VEGF 治疗组与脑血管疾病($HR 0.96; 95\% CI: 0.65 \sim 1.41, P = 0.83$)、大出血($HR 1.23, 95\% CI: 0.76 \sim 1.99, P = 0.41$)或心肌梗死($HR 1.03, 95\% CI: 0.73 \sim 1.441, P = 0.88$)风险增加无关,然而住院的风险却增加($HR 1.17, 95\% CI: 1.05 \sim 1.30, P = 0.01$)。Jampol 等^[14]观察 436 例 DME 患者玻璃体注射阿柏西普、贝伐单抗、雷珠单抗,随访 2a 后发现血清 VEGF 水平与患者发生非致命性中风或非致命性心肌梗死的风险无确切关联。

玻璃体注射抗 VEGF 药物后是否会导致系统性不良事件发生风险增加仍然存在争议。大部分研究未发现抗 VEGF 治疗与全身不良反应之间的关系,可能因为这些研究均将高危人群排除在外,因此还需要前瞻性大样本研究证实其对高危人群反复多次注射的安全性。目前,尚不清楚 VEGF 水平降低至何阈值才具有临床意义,因为 VEGF 血液水平和 VEGF 组织水平之间的关系不明确,药物对组织水平的影响也是未知的。在急性不良事件发生时,未及时获得血浆 VEGF 浓度也影响不良事件与 VEGF 水平关系的评估^[14]。Matsudaira 等^[21]通过研究 293 例心肌梗塞

患者发现,与急性心肌梗塞发作7d后血浆 VEGF 中、高水平组的患者相比,低血浆 VEGF 水平组患者随访6mo期间发生不良心脑血管事件的风险显著增加,间接证明血清 VEGF 水平与心血管不良事件相关。

对于85岁及以上的患者、既往中风患者、有严重并发症的糖尿病患者、孕妇、哺乳期妇女、早产儿视网膜病变患儿,因考虑到抗 VEGF 治疗期间的全身 VEGF 抑制。在这些情况下应优化玻璃体内抗 VEGF 治疗的策略,考虑给予药物最小有效剂量(例如,雷珠单抗 0.3mg vs 0.5mg)或使用全身暴露较少的药物(例如,雷珠单抗 vs 贝伐单抗或阿柏西普)。

3 抗 VEGF 药物对未治疗眼的影响

抗 VEGF 药物眼内注射后随血液分布全身,影响全身 VEGF 的水平。已有研究发现 DME 患者单侧注射抗 VEGF 会引起双侧眼黄斑水肿减轻^[22],对未行抗 VEGF 治疗眼的影响即称之为对侧眼效应。

Di 等^[23]发现 DME 患者单侧玻璃体内注射康柏西普治疗后非注射眼的中央视网膜厚度由 $368.93 \pm 125.45 \mu\text{m}$ 显著降低至 $306.27 \pm 89.70 \mu\text{m}$,最佳矫正视力虽无明显改善但注射眼和非注射眼的最佳矫正视力呈正相关。Di 等^[24]再次通过动物实验验证,兔眼单侧玻璃体内注射 0.5mg 康柏西普后在非注射眼内和静脉血清中均检测到少量的康柏西普。Bakri 等^[25-26]通过动物实验研究也得出类似结果,玻璃体内注射贝伐单抗 4wk 后在非注射眼房水和血清中均检测到药物,然而在注射雷珠单抗动物的非注射眼房水中却未检测到雷珠单抗。Bakbak 等^[22]通过临床研究发现,玻璃体注射贝伐单抗的 DME 患者存在对侧眼效应,而在接受雷珠单抗注射患者的对侧眼中没有观察到这种变化。与 Meyer 等^[27]、Hanhart 等^[28]和 Acharya 等^[29]的研究结果一致,雷珠单抗的全身半衰期较短,入血后被快速清除,因此无法观察到对侧眼效应。药物扩散速率与分子量的立方根成反比,分子量是眼药代动力学的决定因素之一,具有高分子量的药物具有较长的玻璃体半衰期,从而可能促进了对侧眼效应。Khatri 等^[30]观察单侧贝伐单抗注射治疗 DME 时还发现,注射眼黄斑厚度越高对侧眼效应越大。这可能是因为水肿程度较大的眼血-视网膜屏障受损越严重,导致更多的药物分子进入到全身循环。

临床单眼抗 VEGF 药物的注射只为治疗单侧眼疾,对侧眼效应的利弊还存在较大争议。单眼注射优势包括减少眼部并发症及医疗成本等,然而如果非注射眼患有玻璃体黄斑牵引、增殖性玻璃体视网膜病变等,对侧眼效应可能会加重非注射眼的病情。因此,需要大量临床研究量化对侧眼效应大小,对特殊患者制定针对双眼的个性化治疗方案。

4 抗 VEGF 药物对母乳的影响

育龄期女性常发生 CNV、RVO 等眼底疾病,玻璃体内抗 VEGF 治疗已成为眼科新生血管性疾病的重要手段。新生儿肠道存在 VEGFR1 和 VEGFR2,保护肠道免受缺氧和炎症的损伤^[31],玻璃体内注射的抗 VEGF 药物可以通过血液循环到达母乳,导致母乳中 VEGF 水平的降低,可能对婴儿消化道产生潜在影响。

Ehlken 等^[32]报道了 1 例被诊断为 CNV 同时母乳喂

养婴儿的妇女,首次接受贝伐单抗治疗 2wk 后,母乳中 VEGF-A 水平缓慢下降 35%,几周后缓慢恢复,改用雷珠单抗后母乳中 VEGF-A 水平无明显变化。因此作者认为对哺乳期妇女抗 VEGF 治疗,雷珠单抗应优于贝伐单抗,因为它对血清和母乳中 VEGF 水平的影响较小。然而,McFarland 等^[33]观察 2 例长期每月接受玻璃体贝伐单抗注射的妇女,注射后 1.5、7h 收集母乳样品检测,均未检测到贝伐单抗。初乳中 VEGF 浓度较高并在泌乳第 1wk 后有所下降^[34],因此不同哺乳阶段、不同泌乳量可能会影响母乳中 VEGF 水平。以上研究对哺乳期女性的哺乳状态均未做详细描述。Juncal 等^[35]观察 2 例不同哺乳状态的 CNV 女性,1 例患者在注射雷珠单抗前停止母乳喂养(未泵吸母乳),在注射前 1h,注射后 1~7、14、21、28d 收集母乳,发现患者的母乳中的游离贝伐单抗持续升高、VEGF 浓度持续下降;另 1 例 CNV 患者接受雷珠单抗治疗并持续母乳喂养,在所有时间点雷珠单抗水平均保持在最低检测浓度以下,VEGF-A 浓度基本保持不变。停止母乳喂养后游离药物继续到达母乳中并积累数天,导致母乳中药物浓度随时间增加;在继续母乳喂养的患者中,母乳中的药物不断排泄并被婴儿摄入,导致药物检测不到。Huang 等^[36]报道了 1 例 30 岁停止哺乳 CNV 患者(泵吸母乳),左眼玻璃体内注射雷珠单抗 0.5mg 4 次,发现每次注射后母乳中 VEGF-A 浓度的变化趋势相同,均在 6~12h 内显著下降(约降低 20%~30%),注射后 24h 恢复至注射前水平。以上所有研究样本量均较小,缺乏直接比较不同抗 VEGF 药物治疗对母乳及婴儿影响的研究。

玻璃体内抗 VEGF 药物是否会在母乳中积累并对婴儿产生影响缺乏明确证据。因此,这些药物通常被避免用于需母乳喂养婴儿的妇女。临床医生应结合患者的意愿、哺乳婴儿的月龄和病情的严重程度为患者制定个性化治疗方案。

5 抗 VEGF 药物对早产儿的影响

随着新生儿护理技术迅速发展和早产儿存活率增加,早产儿视网膜病变发生率也随之增加,全球每年有超过 2 万名婴儿因 ROP 而失明^[37]。与其他视网膜血管疾病类似,VEGF 是 ROP 病理性血管生成中一种有效的促血管生成因子,因此抗 VEGF 治疗是当前治疗 ROP 的一个有效方法^[38]。VEGF 透过血脑屏障进入中枢神经系统,发挥神经元再生、发育、营养保护等广泛调节作用^[39]。

研究表明,抗 VEGF 治疗可降低早产儿血液中 VEGF 浓度^[15,40-41]。Sedaghat 等^[42]观察 10 例 1 型 ROP 婴儿玻璃体注射贝伐单抗治疗,发现用药后血清游离 VEGF 被抑制,持续长达 2mo,头围和身长的 z 分数稳步下降,头围的增长与早产儿的神经发育具有特殊的相关性,是反映大脑大小的指标。日本一项研究通过对比 14 例贝伐单抗治疗和 39 例激光治疗的 ROP 患者,随访 18mo 后发现贝伐单抗的使用与语言社交领域的神经发育迟缓显著相关($P=0.01$),即使在调整胎龄和出生体质量后相关性依然存在($P=0.03$)^[43]。然而,Rodriguez 等^[44]分析 40 例接受激光治疗的婴儿和 46 例接受贝伐单抗治疗的婴儿,却发现贝伐单抗与严重的发育障碍无关,与 Lien 等^[45]的研究结果一致。与接受激光治疗的 ROP 患儿相比,接受贝伐单抗

治疗的患儿胎龄小、体质量轻,神经发育本身存在差异^[43],所以不能得出发育的差异都是由于玻璃体抗 VEGF 治疗造成的结论。

因此,玻璃体注射抗 VEGF 药物对中枢神经系统发育的影响仍然存在争议。临床医生在玻璃体内注射药物后应联合儿科医生仔细监测早产儿玻璃体抗 VEGF 治疗后的生长参数和神经系统发育情况,并共同探索有关药物剂量、全身暴露和神经系统影响等相关问题。

6 小结

玻璃体抗 VEGF 治疗已经成为治疗脉络膜视网膜疾病的有效方法之一,但其是否增加全身不良反应风险目前尚存在较大争议,还需通过大样本长期随访的前瞻性、随机对照临床试验探讨抗 VEGF 药物对各个特殊人群产生的不良影响和潜在风险。对于高龄患者、患有严重合并症患者、哺乳期妇女、早产儿等特殊人群,眼科医生应关注多次注射后的全身 VEGF 抑制,警惕药物的长期风险,避免药物滥用,为临床安全有效地应用抗 VEGF 药物治疗脉络膜视网膜疾病提供理论依据和科学指导。

参考文献

- 1 彭立, 谢青, 陈敏华. 抗 VEGF 治疗在眼病的临床意义及研究进展. *国际眼科杂志* 2020;20(2):282-285
- 2 Arnold D, Fuchs CS, Taberner J, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol* 2017;28(12):2932-2942
- 3 Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014;98(12):1636-1641
- 4 Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina* 2017;37(10):1847-1858
- 5 Costagliola C, Morescalchi F, Duse S, et al. Systemic thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for neovascular age-related macular degeneration: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(9):803-815
- 6 Xu L, Lu T, Tuomi LS, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):1616-1624
- 7 Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(Suppl 1):S37-S47
- 8 Li XX, Xu GZ, Wang YS, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: aurora study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747
- 9 Stewart MW. Aflibercept (VEGF-TRAP): the next anti-VEGF drug. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011;10(6):497-508
- 10 Kim H, Robinson SB, Csaky KG. FeRn receptor-mediated pharmacokinetics of therapeutic IgG in the eye. *Mol Vis* 2009;15:2803-2812
- 11 Fogli S, del Re M, Rofi E, et al. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond)* 2018;32(6):1010-1020
- 12 Hirano T, Toriyama Y, Iesato Y, et al. Changes in plasma vascular endothelial growth factor level after intravitreal injection of bevacizumab, aflibercept, or ranibizumab for diabetic macular edema. *Retina* 2018;38

- (9):1801-1808
- 13 Zehetner C, Kralinger MT, Modi YS, et al. Systemic levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration: a randomised, prospective trial. *Acta Ophthalmol* 2015;93(2):e154-e159
- 14 Jampol LM, Glassman AR, Liu DN, et al. Plasma vascular endothelial growth factor concentrations after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2018;125(7):1054-1063
- 15 Cheng Y, Zhu XM, Linghu DD, et al. Serum levels of cytokines in infants treated with conbercept for retinopathy of prematurity. *Sci Rep* 2020;10(1):12695
- 16 Zarbin MA. Anti-VEGF agents and the risk of arteriothrombotic events. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7(1):63-67
- 17 Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(1):21-29
- 18 Thulliez M, Angoulvant D, Pisella PJ, et al. Overview of systematic reviews and meta-analyses on systemic adverse events associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor medication use. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(5):557-566
- 19 Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med* 2020;15(2):199-210
- 20 Maloney MH, Schilz SR, Herrin J, et al. Risk of systemic adverse events associated with intravitreal anti-VEGF therapy for diabetic macular edema in routine clinical practice. *Ophthalmology* 2019;126(7):1007-1015
- 21 Matsudaira K, Maeda K, Okumura N, et al. Impact of low levels of vascular endothelial growth factor after myocardial infarction on 6-month clinical outcome. Results from the Nagoya Acute Myocardial Infarction Study. *Circ J* 2012;76(6):1509-1516
- 22 Bakbak B, Ozturk BT, Gonul S, et al. Comparison of the effect of unilateral intravitreal bevacizumab and ranibizumab injection on diabetic macular edema of the fellow eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(8):728-732
- 23 Di Y, Li ZQ, Ye JJ, et al. The fellow eye effect of unilateral intravitreal conbercept injections in eyes with diabetic macular edema. *Acta Diabetol* 2020;57(8):1001-1007
- 24 Di Y, Xu HY, Ye JJ, et al. A study on the drug concentration in fellow eyes after unilateral intravitreal injection of conbercept into New Zealand rabbit eyes. *Front Pharmacol* 2021;12:783057
- 25 Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (avastin). *Ophthalmology* 2007;114(5):855-859
- 26 Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (lucentis). *Ophthalmology* 2007;114(12):2179-2182
- 27 Meyer CH, Krohne TU, Holz FG. Concentrations of unbound bevacizumab in the aqueous of untreated fellow eyes after a single intravitreal injection in humans. *Acta Ophthalmol* 2012;90(1):68-70
- 28 Hanhart J, Tiosano L, Averbukh E, et al. Fellow eye effect of unilateral intravitreal bevacizumab injection in eyes with diabetic macular edema. *Eye (Lond)* 2014;28(6):646-653
- 29 Acharya NR, Sittivarakul W, Qian Y, et al. Bilateral effect of unilateral ranibizumab in patients with uveitis-related macular edema. *Retina* 2011;31(9):1871-1876

30 Khatri A, Karki P, Joshi SN, *et al.* Evaluation of effect of bevacizumab on central subfield macular thickness in the injected and contralateral (untreated) eye of patients with bilateral diabetic macular oedema. *BMJ Open Ophthalmol* 2017;2(1):e000102

31 Vuorela P, Andersson S, Carpén O, *et al.* Unbound vascular endothelial growth factor and its receptors in breast, human milk, and newborn intestine. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5):1196-1201

32 Ehken C, Martin G, Stahl A, *et al.* Reduction of vascular endothelial growth factor a in human breast milk after intravitreal injection of bevacizumab but not ranibizumab. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(9): 1226-1227

33 McFarland TJ, Rhoads AD, Hartzell M, *et al.* Bevacizumab levels in breast milk after long-term intravitreal injections. *Retina* 2015;35(8): 1670-1673

34 Dangat K, Khaire A, Joshi S. Cross talk of vascular endothelial growth factor and neurotrophins in mammary gland development. *Growth Factors* 2020;38(1):16-24

35 Juncal VR, Paracha Q, Bamakrid M, *et al.* Ranibizumab and aflibercept levels in breast milk after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2020;127(2):278-280

36 Huang Y, Zhou R, Sun ZH, *et al.* Vascular endothelial growth factor- α level in human breast milk after intravitreal injection of ranibizumab: a case report. *Int Breastfeed J* 2022;17(1):25

37 Chan - Ling T, Gole GA, Quinn GE, *et al.* Pathophysiology, screening and treatment of ROP: a multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res* 2018;62:77-119

38 Yang XM, Zhao YX, Wang ZH, *et al.* Effect of anti-VEGF treatment on retinopathy of prematurity in zone II stage 3. *Int J Ophthalmol* 2018;

11(4):641-644

39 Ureña-Guerrero ME, Castañeda-Cabral JL, Rivera-Cervantes MC, *et al.* Neuroprotective and neurorestorative effects of epo and VEGF: perspectives for new therapeutic approaches to neurological diseases. *Curr Pharm Des* 2020;26(12):1263-1276

40 Huang CY, Lien RY, Wang NK, *et al.* Changes in systemic vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of aflibercept in infants with retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(3):479-487

41 Kong LK, Bhatt AR, Demny AB, *et al.* Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(2): 956-961

42 Sedaghat A, Abdolalizadeh P, Parvaresh MM, *et al.* The short-term effects of intravitreal injection of bevacizumab on the plasma levels of vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor-1, and growth parameters in infants with retinopathy of prematurity. *J Curr Ophthalmol* 2020;32(2):159-163

43 Arima M, Akiyama M, Fujiwara K, *et al.* Neurodevelopmental outcomes following intravitreal bevacizumab injection in Japanese preterm infants with type 1 retinopathy of prematurity. *PLoS One* 2020; 15(3):e0230678

44 Rodriguez SH, Peyton C, Lewis K, *et al.* Neurodevelopmental outcomes comparing bevacizumab to laser for type 1 ROP. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2019;50(6):337-343

45 Lien RY, Yu MH, Hsu KH, *et al.* Neurodevelopmental outcomes in infants with retinopathy of prematurity and bevacizumab treatment. *PLoS One* 2016;11(1):e0148019