

引文格式:邹洪强,田洪芹,张艳平,李荣欣.阿柏西普治疗眼底血管性疾病的临床研究新进展[J].眼科新进展,2017,37(9):894-897. doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0227

【文献综述】

阿柏西普治疗眼底血管性疾病的临床研究新进展

邹洪强 田洪芹 张艳平 李荣欣

作者简介:邹洪强,男,1962年10月出生,山东平度人。联系电话:13780836097;E-mail:zhq8068693@163.com;ORCID:0000-0001-7348-8412

About ZOU Hong-Qiang: Male, born in October, 1962. Tel: 13780836097; E-mail: zhq8068693@163.com; ORCID:0000-0001-7348-8412

收稿日期:2017-04-05
修回日期:2017-05-20

本文编辑:董建军

作者单位:261031 山东省潍坊市,潍坊医学院附属医院药学部(邹洪强,李荣欣);261041 山东省潍坊市,潍坊市肿瘤医院药剂科(邹洪强,张艳平);261045 山东省潍坊市,阳光融合医院儿科(田洪芹)

通讯作者:李荣欣,E-mail:WF7882@163.com;ORCID:0000-0001-8137-3850

Received date: Apr 5, 2017

Accepted date: May 20, 2017

From the Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Weifang Medical College (ZOU Hong-Qiang, LI Rong-Xin), Weifang 261031, Shandong Province, China; Department of Pharmacy, Weifang Cancer Hospital (ZOU Hong-Qiang, ZHANG Yan-Ping), Weifang 261041, Shandong Province, China; Department of Pediatrics, Sunshine Union Hospital (TIAN Hong-Qin), Weifang 261045, Shandong Province, China

Responsible author: LI Rong-Xin, E-mail: WF7882@163.com; ORCID: 0000-0001-8137-3850

蛋白^[1]。阿柏西普(Aflibercept, 眼用制剂 VEGF Trap-Eye, 商品名 Eylea)是人 VEGF 受体 1 和受体 2 胞外区结合域与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组形成的融合蛋白,通过与 VEGF 紧密结合,降低血管通透性,进一步抑制新生血管的生成^[2]。目前美国 FDA 已批准阿柏西普用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性(age related macular degeneration, AMD)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)继发黄斑水肿,以及糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)^[3]。本综述就阿柏西普的药理学特点以及它在眼底血管性疾病中的应用、疗效和安全性等方面进行论述。

Recent advances in clinical research on aflibercept treating fundus vascular diseases

ZOU Hong-Qiang, TIAN Hong-Qin, ZHANG Yan-Ping, LI Rong-Xin

【Key words】 aflibercept; vascular endothelial growth factor; macular degeneration; macular edema

【Abstract】 Aflibercept is a soluble fusion protein which combines ligand-binding elements taken from the extracellular components of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-1 and receptor-2 fused to the Fc portion of IgG, and it is a novel anti-VEGF drug, which can reduce vascular permeability and inhibit neoangiogenesis by binding VEGF tightly. A large number of phase III clinical trials have demonstrated the satisfactory outcomes of aflibercept in the management of neovascular age-related macular degeneration, macular edema secondary to retinal vein occlusion or macular edema and other retinal vascular diseases. Moreover, intravitreal injection of aflibercept can improve the visual acuity and attenuate the fundus lesion, which provides a new drug option for physicians. The review will summarize the chemical properties of aflibercept and its application, safety and efficacy of aflibercept for the treatment of retinal vascular diseases.

【中图分类号】 R774.5

【关键词】 阿柏西普; 血管内皮生长因子; 黄斑变性; 黄斑水肿

【摘要】 阿柏西普是人血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体 1 和受体 2 胞外区结合域与人免疫球蛋白 Fc 段重组形成的融合蛋白,是一种新的抗 VEGF 药物,通过与 VEGF 紧密结合,降低血管通透性,进一步抑制新生血管的生成。多项大型 III 期临床试验已验证了阿柏西普治疗湿性老年性黄斑变性、静脉阻塞黄斑水肿、糖尿病黄斑水肿和其他血管性眼底病的疗效,结果显示玻璃体内注射阿柏西普能够提高患者视力并且减轻眼底病变程度,为眼科医师提供了一种新的药物选择。本综述就阿柏西普的药理学特点以及它在眼底血管性疾病中的应用、疗效和安全性等方面进行论述。

眼底血管性和新生血管性疾病因缺血、缺氧等因素触发炎症反应并刺激产生细胞因子,同时诱导脉络膜、视网膜新生血管形成,增加微血管通透性,继而导致视网膜水肿、视网膜玻璃体出血等严重损害视力的病理改变。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是眼底新生血管性疾病的重要治疗靶点。目前抗 VEGF 药物主要包括单克隆抗体、抗体片段和融合

1 阿柏西普的药理学特点和安全性

VEGF 家族成员包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子^[4],其中 VEGF-A 和胎盘生长因子在血管生成中起主要作用^[2,5]。现有的单克隆抗体和抗体片段药物仅仅能与 VEGF-A 结合,而阿柏西普可与 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子结合,从而更彻底地阻断 VEGF 受体下游信号通路。阿柏西普虽然不直接结合 VEGF-C 和 VEGF-D,但其能抑制 VEGF-A 介导的炎症细胞趋化作用,从而减少 VEGF-C 和 VEGF-D 的生成^[6]。

阿柏西普不仅与 VEGF 家族成员结合广泛,而

且与 VEGF-A 的结合力更强,远远高于单克隆抗体和抗体片段药物,甚至高于 VEGF 受体 1 和受体 2^[7]。因此,阿柏西普眼内注射的剂量可显著低于其他抗 VEGF 药物^[2]。此外,阿柏西普半衰期更长,在眼内的作用更持久,注射后 10~12 周仍能在玻璃体内保持明显的 VEGF 结合力。兔眼实验显示阿柏西普眼内注射半衰期为 4.50 d^[1],而雷珠单抗和贝伐单抗分别仅为 2.88 d^[8]和 4.32 d^[9]。还有研究显示分别在眼内注射阿柏西普 0.5 mg、2.0 mg、4.0 mg,对应观察 73 d、83 d、87 d 后眼内的药物活性与注射 0.5 mg 雷珠单抗 30 d 后的活性相似^[10]。

然而,阿柏西普在视网膜穿透性上不如小分子 Fab 片段^[11]。雷珠单抗可以快速穿透视网膜细胞间隙,数小时内到达脉络膜,而且不会干扰非目标细胞;而阿柏西普相对分子质量较大,在穿透视网膜过程中会被神经细胞和视网膜色素上皮细胞截获,形成蛋白质复合物,导致视网膜色素上皮细胞凋亡。

阿柏西普包含了所有人类氨基酸序列,因而降低了临床使用中发生免疫反应的风险。目前 I 期、II 期和 III 期临床试验均显示阿柏西普眼内注射不会导致药物相关的严重局部不良反应和全身副作用^[12-14]。

2 阿柏西普治疗眼底病的临床研究

阿柏西普目前已经完成了湿性 AMD、DME、RVO 继发黄斑水肿、高度近视继发脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)等疾病的 III 期临床试验,主要评价指标包括最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)的变化、BCVA 提高≥15 个字母或下降≤15 个字母的患者比例、中央视网膜厚度(central retinal thickness,CRT)的变化、病变处视网膜厚度(lesion thickness,LT)的变化以及不良反应的评估。下面将逐一对每种疾病的临床研究情况进行总结。

2.1 湿性 AMD 湿性 AMD 的 I 期临床试验由 2 部分组成,第 1 部分纳入 21 例患者(视力低于 73 个字母),随访 6 周。分别给予眼内注射阿柏西普 0.05 mg、0.15 mg、0.50 mg、1.00 mg、2.00 mg 或 4.00 mg^[12,15],随访 6 周时 BCVA 平均提高 4.4 个字母;CRT/LT 降低 78.8 μm。而且阿柏西普作用时间更持久,平均再治疗间隔为 166 d^[15]。第 2 部分纳入 28 例患者,眼内注射阿柏西普 0.15 mg 或 4.00 mg,随访 8 周。随访 2 周时 2 种剂量均可降低视网膜厚度;4 周和 8 周时 4 mg 组的视力提高和视网膜厚度降低的效果更佳且更持久^[15]。而且 4 mg 组在随访终点(8 周)时需要再治疗的患者较少。说明玻璃体内注射阿柏西普≤4 mg 安全有效、耐受性好,眼部副作用少。

CLEAR-IT2 研究组完成了 II 期临床试验^[13,16]:共纳入具有黄斑下活动性 CNV 的 AMD 患者 159 例,随机分入不同剂量和给药间隔的 5 个治疗组。

方案分别为 0.5 mg、2.0 mg 和 4.0 mg,每 4 周或每 12 周给药,12 周后改为按需治疗,1 a 后结束治疗。随访 12 周时,所有患者 CRT/LT 平均减少 119 μm,BCVA 平均提高 5.7 个字母。0.5 mg 每 4 周组和 2.0 mg 每 4 周组疗效最显著。随访至 1 a 时,所有患者 CRT/LT 和 BCVA 平均值维持在 12 周水平。其中 2.0 mg 每 4 周组 BCVA 提高最显著,达 9.0 个字母。此外,按需治疗期平均追加注射 2 次,首次按需治疗距离末次给药时间平均为 129 d。表明治疗湿性 AMD 最优方案为 2.0 mg 每 4 周给药持续 12 周+按需治疗,可显著提高视力、缩小病变体积,此后长达 9 个月内平均仅需追加注射 2 次,就能维持治疗效果。

VIEW1 和 VIEW 2 研究(III 期临床试验)组将阿柏西普与雷珠单抗每月注射的疗效进行对比^[14]。其中 VIEW1 在美国和加拿大进行,VIEW2 在欧洲、亚洲、拉丁美洲和大洋洲开展,共纳入 2419 例受试者。阿柏西普方案分别是 0.5 mg 每 4 周给药、2.0 mg 每 4 周给药和 2.0 mg 每 8 周给药,雷珠单抗方案为 0.5 mg 每 4 周给药。随访至 52 周,阿柏西普组 BCVA 较基线下降≤15 个字母的患者比例与雷珠单抗组相当,不同阿柏西普方案的 BCVA、CRT 等指标的变化与雷珠单抗组亦接近,各组局部或全身不良反应相似。表明阿柏西普隔月注射与雷珠单抗每月注射具有相似的有效性和安全性。

2.2 DME DO 等^[17-18]分别于 2011 年和 2012 年报道了他们的多中心、随机、双盲、对照 II 期临床试验结果。研究纳入 221 例 DME 患者,随机分入 0.5 mg 每 4 周给药、2.0 mg 每 4 周给药、2.0 mg 每 4 周给药 12 周+2.0 mg 每 8 周给药、2.0 mg 每 4 周给药 12 周+按需治疗 4 个阿柏西普方案组和黄斑格栅样光凝组。随访 24 周,阿柏西普组 BCVA 平均提高 8.5~11.4 个字母,而光凝组仅提高 2.5 个字母;阿柏西普组视力提高≥15 个字母的患者比例平均为 34%,而光凝组仅为 21%;阿柏西普组 CRT 减少 127.3~194.5 μm,显著优于光凝组(67.9 μm,均为 $P<0.001$)。该研究表明与传统格栅样光凝相比,阿柏西普在改善视力、减轻水肿方面更具优势。

VISTA-DME(美国)和 VIVID-DME(其他地区)是 2 项比较阿柏西普与激光治疗 DME 的 III 期临床试验^[19]。研究人员将受试者随机分入阿柏西普 2.0 mg 每 4 周给药+假激光组、阿柏西普 2.0 mg 每月给药 5 个月+每 8 周给药组、黄斑光凝+假注药组。观察 52 周,VISTA-DME(美国)显示阿柏西普 2.0 mg 每 4 周给药+假激光组 BCVA 提高了 12.5 个字母;阿柏西普 2.0 mg 每月给药 5 个月+每 8 周给药组提高了 10.7 个字母;而黄斑光凝+假注药组仅提高 0.2 个字母($P<0.001$)。VIVID-DME(其他地区)的结果分别为 10.5、10.7 和 1.2 个字母。2 项研究均显示阿柏西普在视力提高方面明显优于激光

光凝,2种注射方案效果相当。

CAMPOCHIARO 等^[20]比较了雷珠单抗、贝伐单抗和阿柏西普治疗 DME 的疗效,患者被随机分入雷珠单抗 0.30 mg、阿柏西普 2.00 mg 或者贝伐单抗 1.25 mg,每 4 周给药。随访至 52 周时,雷珠单抗 BCVA 提高 11.2 个字母,阿柏西普 13.3 个字母,贝伐单抗 9.7 个字母。因 BCVA 提高的程度与基线视力密切相关,研究者按照基线视力对患者进行分组,对于基线视力介于 20/32~20/40 的患者,3 组视力提高程度相当;然而对于基线视力比较差的患者($\leq 20/50$),阿柏西普 BCVA 的提高更加显著(18.9 个字母),雷珠单抗 14.2 个字母($P=0.003$),贝伐单抗 11.8 个字母($P<0.001$),雷珠单抗和贝伐单抗之间差异无统计学意义($P=0.21$),提示阿柏西普对于基线视力差的 DME 患者疗效较雷珠单抗和贝伐单抗更好。WELLS 等^[21]在该研究的基础上继续进行了为期 1 年的随访,结果显示当基线视力较差时,虽然第 1 年阿柏西普视力提高更显著,但此优势在第 2 年消失,3 组患者第 2 年注药以及格栅样光凝次数均较第 1 年减少。

2.3 RVO

2.3.1 视网膜中央静脉阻塞 COPENICUS 研究和 GALILEO 研究是针对阿柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿的 2 项随机、双盲、对照 III 期临床试验,分别随访 2.0 a^[22]和 1.5 a^[23]。PERNICUS 研究^[24]共纳入了 188 例患者,治疗组($n=114$)方案为阿柏西普 2.0 mg 每 4 周给药 24 周+按需治疗,对照组($n=74$)在 24 周前进行假注射,24 周后给予阿柏西普按需治疗注射。治疗组 BCVA 提高 ≥ 15 个字母的患者比例显著高于对照组:24 周时分别为 56.1%、12.3%,52 周时为 55.3%、30.1%,100 周时为 49.1%、23.3%(均为 $P<0.001$)。治疗组 BCVA 平均提高的字母数显著高于对照组:24 周时两组分别为 +17.3、-4.0,52 周时为 +16.2、+3.8,100 周时为 +13.0、+1.5(均为 $P<0.001$)。

GALILEO 研究^[23]共纳入 177 例患者,治疗组($n=106$)阿柏西普方案为 2.0 mg 每 4 周给药 24 周+按需治疗,而对照组($n=71$)给予假注射。52 周以后至 76 周,2 组患者均接受阿柏西普按需治疗注射。随访至 24 周,治疗组 BCVA 提高 ≥ 15 个字母的患者比例(60.2%)显著高于对照组(22.1%)($P<0.001$);52 周时该比例分别为 60.2%、32.4%,76 周时为 57.3%、29.4%。治疗组、对照组 BCVA 较基线平均提高 18.0 和 3.3 个字母($P<0.001$);治疗组、对照组 24 周时 CRT 分别减少 448.6 μm 和 169.3 μm ($P<0.001$),52 周时减少 423.5 μm 、219.3 μm ($P<0.001$),76 周时减少 389.4 μm 、306.4 μm ($P=0.11$)。以上研究均显示阿柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿有确切疗效能够显著提高患者视力,减轻视网膜水肿,随访 1.5~

2.0 a,仍能维持较明显的治疗效果。

2.3.2 视网膜分支静脉阻塞 VIBRANT 研究^[20]是一项随机、对照、双盲的 III 期临床试验,比较了阿柏西普和黄斑格栅样光凝治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿的疗效和安全性。91 例患者被随机分入阿柏西普 2.0 mg 每 4 周给药 20 周方案组;另外 92 例患者入组后即进行一次黄斑格栅样光凝,如有必要在 12~20 周时再接受一次激光。随访 24 周时,BCVA 提高 ≥ 15 个字母的患者比例在阿柏西普组为 52.7%,激光组为 26.7% ($P<0.001$)。阿柏西普组 BCVA 平均提高 17.0 个字母,激光组提高 6.9 个字母($P<0.001$)。阿柏西普组 CRT 平均下降 280.5 μm ,激光组下降 128.0 μm ($P<0.001$)。阿柏西普组轻度并发症发生率为 8.8%,激光组为 9.8%。阿柏西普组发生 1 例创伤性白内障,为严重并发症。本研究延长随访时间至 52 周^[25],结论为阿柏西普注射 24 周后改为每 8 周注射一次可维持治疗效果,初始接受格栅样光凝的患者在 24 周时进行阿柏西普玻璃体内注射,可进一步提高视力。说明与传统格栅样光凝相比,阿柏西普在提高视力、减轻水肿方面具有明显优势。

2.4 高度近视继发 CNV 阿柏西普治疗高度近视继发 CNV 的随机、双盲、对照 III 期临床试验(MYRROR 研究)于 2010 年在日本、韩国、新加坡和中国等地启动,2015 年报道了随访 48 周的结果^[26]。研究共纳入 122 例患者,按 3:1 比例随机分入阿柏西普治疗组($n=91$)和对照组($n=31$)。24 周时,治疗组视力提高 12.1 个字母,而对照组下降 2.0 个字母($P<0.001$)。48 周时,治疗组视力提高 13.5 个字母,对照组提高 3.9 个字母;CRT 也随着视力的提高有所下降;治疗组前 8 周平均注射 2 次。2 组注射相关副作用均为轻度,发生比例相似。本研究显示阿柏西普治疗高度近视继发 CNV 有效,既能提高患者视力,又能减小病灶体积,减轻视网膜水肿。

另外,阿柏西普也可用于治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变^[27]、中心凹旁毛细血管扩张症^[28]、早产儿视网膜病变^[29]、脉络膜炎^[30]、白塞病继发 CNV^[31]、眼拟组织胞质菌病继发 CNV^[32]等眼底血管性疾病,均有一定的疗效,治疗中应该根据患者的基线视力、病变程度、全身状况、经济条件等进行个性化治疗,以期达到最优疗效。

3 结语及展望

阿柏西普能够更广泛结合 VEGF 家族成员,与 VEGF 结合后形成 1:1 的内嵌复合体,其构型与生长因子信号传递的受体双体类似,因此结合更紧密,亲和力更高。同时,阿柏西普半衰期较长,在眼内的作用时间长,给药次数相对较少,与其他抗 VEGF 药物相比有一定的优越性,可以降低反复注射带来的安全隐患和经济负担^[10]。基于多项大型临床试验

的结果,阿柏西普被批准用于治疗 AMD、RVO 继发黄斑水肿和 DME。每个患者对不同药物的反应性有个体性差异,阿柏西普的出现也给临床医生提供了更多抗 VEGF 药物的选择。在明确了安全性和有效性的基础上,现在还需要进一步的临床试验来比较阿柏西普与其他抗 VEGF 药物在不同疾病中的疗效、最优治疗方案和各自的优缺点;另外,阿柏西普的长期安全性还需要更大规模的随访来进行评估。

参考文献

- [1] SARWAR S, BAKBAK B, SADIQ MA, SEPAH YJ, SHAH SM, IBRAHIM M, *et al.* Fusion proteins; aflibercept (VEGF Trap-Eye) [J]. *Dev Ophthalmol*, 2016, 55: 282-294.
- [2] HOLASH J, DAVIS S, PAPADOPOULOS N, CROLL SD, HO L, RUSSELL M, *et al.* VEGF-Trap; a VEGF blocker with potent antitumor effects[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(17): 11393-11398.
- [3] DE OLIVEIRA DIAS JR, DE ANDRADE GC, NOVAIS EA, FARAH ME, RODRIGUES EB. Fusion proteins for treatment of retinal diseases: aflibercept, ziv-aflibercept, and conbercept[J]. *Int J Retina Vitreous*, 2016, 2(1): 3.
- [4] OLSSON AK, DIMBERG A, KREUGER J, CLAESSEON-WELSH L. VEGF receptor signalling in control of vascular function [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(5): 359-371.
- [5] RUDGE JS, THURSTON G, DAVIS S, PAPADOPOULOS N, GALE N, WIEGAND SJ, *et al.* VEGF trap as a novel antiangiogenic treatment currently in clinical trials for cancer and eye diseases, and VelociGene-based discovery of the next generation of angiogenesis targets [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2005, 70: 411-418.
- [6] CURSIEFEN C, CHEN L, BORGES LP, JACKSON D, CAO J, RADZIEJEWSKI C, *et al.* VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(7): 1040-1050.
- [7] LOWE J, ARAUJO J, YANG J, REICH M, OLDENDORP A, SHU V, *et al.* Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor *in vitro* and *in vivo* [J]. *Exp Eye Res*, 2007, 85(4): 425-430.
- [8] BAKRI SJ, SNYDER MR, REID JM, PULIDO JS, EZZAT MK, SINGH RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis) [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(12): 2179-2182.
- [9] BAKRI SJ, SNYDER MR, REID JM, PULIDO JS, SINGH RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin) [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(5): 855-859.
- [10] STEWART MW, ROSENFELD PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(5): 667-668.
- [11] JULIEN S, BIESEMEIER A, TAUBITZ T, SCHRAERMEYER U. Different effects of intravitreally injected ranibizumab and aflibercept on retinal and choroidal tissues of monkey eyes [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(6): 813-825.
- [12] NGUYEN QD, SHAH SM, BROWNING DJ, HUDSON H, SONKIN P, HARIPRASAD SM, *et al.* A phase I study of intravitreal vascular endothelial growth factor trap-eye in patients with neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(11): 2141-2148.
- [13] BROWN DM, HEIER JS, CIULLA T, BENZ M, ABRAHAM P, YANCOPOULOS G, *et al.* Primary endpoint results of a phase II study of vascular endothelial growth factor trap-eye in wet age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(6): 1089-1097.
- [14] HEIER JS, BROWN DM, CHONG V, KOROBELNIK JF, KAISER PK, NGUYEN QD, *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(12): 2537-2548.
- [15] NGUYEN QD, CAMPOCHIARO PA, SHAH SM, BROWNING DJ, HUDSON HL, SONKIN PL, *et al.* Evaluation of very high- and very low-dose intravitreal aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(6): 581-588.
- [16] HEIER JS, BOYER D, NGUYEN QD, MARCUS D, ROTH DB, YANCOPOULOS G, *et al.* The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(6): 1098-1106.
- [17] DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U, GONZALEZ VH, GORDON CM, TOLENTINO M, BERLINER AJ, *et al.* The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(9): 1819-1826.
- [18] DO DV, NGUYEN QD, BOYER D, SCHMIDT-ERFURTH U, BROWN DM, VITTI R, *et al.* One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(8): 1658-1665.
- [19] KOROBELNIK JF, DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U, BOYER DS, HOLZ FG, HEIER JS, *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2247-2254.
- [20] CAMPOCHIARO PA, CLARK WL, BOYER DS, HEIER JS, BROWN DM, VITTI R, *et al.* Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(3): 538-544.
- [21] WELLS JA, GLASSMAN AR, AYALA AR, JAMPOL LM, BRESSLER NM, BRESSLER SB, *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema; two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6): 1351-1359.
- [22] HEIER JS, CLARK WL, BOYER DS, BROWN DM, VITTI R, BERLINER AJ, *et al.* Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(7): 1414-1420.
- [23] OGURA Y, ROIDER J, KOROBELNIK JF, HOLZ FG, SIMADER C, SCHMIDT-ERFURTH U, *et al.* Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(5): 1032-1038.
- [24] BOYER D, HEIER J, BROWN DM, CLARK WL, VITTI R, BERLINER AJ, *et al.* Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(5): 1024-1032.
- [25] CLARK WL, BOYER DS, HEIER JS, BROWN DM, HALLER JA, VITTI R, *et al.* Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT Study [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(2): 330-336.
- [26] IKUNO Y, OHNO-MATSUI K, WONG TY, KOROBELNIK JF, VITTI R, LI T, *et al.* Intravitreal aflibercept injection in patients with myopic choroidal neovascularization: The MYRROR Study [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(6): 1220-1227.
- [27] PITCHER JD, WITKIN AJ, DECROOS FC, HO AC. A prospective pilot study of intravitreal aflibercept for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: the CONTAIN study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(6): 848-852.
- [28] KOWALCZUK L, MATET A, DIRANI A, DARUICH A, AMBRESIN A, MANTEL I, *et al.* Efficacy of intravitreal aflibercept in macular telangiectasia type 1 is linked to the ocular angiogenic profile [J]. *Retina*, 2016, 36(1): 28-36.
- [29] SUKGEN EA, SOKER G, KOCLUK Y, GULEK B. Effect of intravitreal aflibercept on central retinal arterial blood flow in type 1 retinopathy of prematurity [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 101(6): 231-240.
- [30] SCHATZ P, SKARIN A, LAVAQUE AJ, LIMA LH, AREVALO JF. Preservation of macular structure and function after intravitreal aflibercept for choroidal neovascularization associated with seripignous choroiditis [J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(8): 839-841.
- [31] BRAIMAH IZ, STEWART M, VIDEKAR C, DEDHIA CJ, CHHABLANI J. Intravitreal ziv-aflibercept for the treatment of choroidal neovascularisation associated with conditions other than age-related macular degeneration [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(6): 130-195.
- [32] TOUSSAINT BW, KITCHENS JW, MARCUS DM, MILLER DM, KINGDON ML, HOLCOMB D, *et al.* Intravitreal aflibercept injection for choroidal neovascularization due to presumed ocular histoplasmosis syndrome: The HANDLE Study [J]. *Retina*, 2017, 37(8): 1617-1619.