

抗 VEGF 药物治疗继发于病理性近视的脉络膜新生血管的新进展

许星照, 吴靖怡, 吴志航, 王秦令, 张逸, 刘瑶

作者单位: (213000) 中国江苏省常州市第一人民医院眼科
作者简介: 许星照, 毕业于苏州大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 刘瑶, 毕业于上海医科大学, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 眼底病. Jiah12000@163.com

收稿日期: 2018-05-14 修回日期: 2018-07-31

Recent advance on anti-VEGF treatment of choroidal neovascularization secondary to pathological myopia

Xing-Zhao Xu, Jing-Yi Wu, Zhi-Hang Wu, Qin-Ling Wang, Yi Zhang, Yao Liu

Department of Ophthalmology, The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yao Liu. Department of Ophthalmology, The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China. Jiah12000@163.com

Received: 2018-05-14 Accepted: 2018-07-31

Abstract

• The choroidal neovascularization (CNV) secondary to pathological myopia is a common cause of irreversible central vision loss, with high incidence and serious impact on the quality of life of the patients. The traditional therapeutic modalities for CNV secondary to pathologic myopia include thermal laser photocoagulation, transpupillary thermotherapy, and photodynamic therapy with verteporfin. However, the long-term outcome of these treatments are disappointing. Recently, the intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment can improve the visual acuity and reduce the central retina thickness more effectively than the traditional method. Therefore, these anti-VEGF agents may become first-line drugs for the treatment of CNV secondary to pathological myopia. This review is aim to discuss the pathogenesis of myopic CNV, the molecular structure and mechanism of anti-VEGF drugs, and compare the therapeutic efficacy and safety of anti-VEGF drugs to CNV secondary to pathologic myopia.

• KEYWORDS: vascular endothelial growth factor; pathological myopia; choroidal neovascularization

Citation: Xu XZ, Wu JY, Wu ZH, et al. Recent advance on anti-VEGF treatment of choroidal neovascularization secondary to pathological myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(9): 1622-1626

摘要

继发于病理性近视的脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 是造成不可逆中心视力丧失的常见原因, 发病率高且严重影响患者的生活质量。传统治疗模式包括热激光光凝术、经瞳孔热疗法以及使用维替泊芬的光动力学疗法。但是, 这些治疗方法的长期结果不容乐观。而玻璃体内注射抗 VEGF 的治疗能够比传统方式更有效地提高视力, 减少中央视网膜厚度。因此, 这些抗 VEGF 药物有可能成为治疗继发于病理性近视 CNV 的一线药物。本综述通过讨论近视 CNV 的发病机制, 抗 VEGF 药物的分子结构和作用机制, 比较抗 VEGF 药物对继发于病理性近视 CNV 的治疗功效和安全性。

关键词: VEGF; 病理性近视; 脉络膜新生血管

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.14

引用: 许星照, 吴靖怡, 吴志航, 等. 抗 VEGF 药物治疗继发于病理性近视的脉络膜新生血管的新进展. 国际眼科杂志 2018; 18(9): 1622-1626

0 引言

病理性近视是一种屈光大于 -6.0D 且眼轴进行性变长, 可伴有视网膜色素上皮萎缩、脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成和视网膜下出血等典型病理改变的变性近视^[1]。据统计, 5.2% ~ 10.2% 病理性近视会伴发严重威胁视力的 CNV 疾病^[2]。这种继发于病理性近视的 CNV 主要影响 40 岁及以上人群, 是亚洲人群中不可逆视觉丧失最常见的原因之一。近视性 CNV 的传统治疗方法包括传统激光光凝术、经瞳孔温热疗法 (transpupillary thermotherapy, TTT)、光动力学疗法 (photodynamic therapy, PDT) 等^[3-4]。传统激光光凝治疗后视力改善效果差且复发率高, 经 TTT 治疗成功率难以把握, 且无统一参考标准, 容易导致视网膜瘢痕, 有视力下降甚至丧失可能。近年来, PDT 是治疗病理性近视 CNV 权威且安全有效的治疗方法, 但其价格昂贵, 远期治疗效果不确定, 且具有光过敏的可能性^[5-6], 意味着病理性近视 CNV 的最佳治疗方案仍旧需要进一步探索。而另一方面, 针对血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 而研发的抗 VEGF 生物活性药物被用来尝试治疗病理性近视 CNV, 通过临床应用已经证实了该药物的安全性和不错的抗新生血管疗效, 目前抗 VEGF 治疗已被推荐作为病理性近视 CNV 的一线治疗, 以下将从病理性近视 CNV 发病机制、抗 VEGF 药物的分子特征和作用机制、抗 VEGF 药物在病理性近视 CNV 的临床应用进展及潜在副作用方面展开讨论。

1 病理性近视 CNV 的发病机制

视网膜色素上皮和/或视网膜下的新生血管向视网膜

内进行性生长是近视性 CNV 的特征性病理改变。引发这种病理改变的具体致病机制尚不完全清楚,但有几个主要因素已被提出:(1)眼球沿前后轴进行性和过度延伸引起的机械应力导致 RPE-Bruch 膜-脉络膜毛细血管复合体破裂,即漆裂纹样的退行性改变^[7]。这种病理改变诱导了代偿性脉络膜毛细血管的新血管形成,近视性 CNV 的患者中漆裂纹高发生率加强了这种致病机制假说的力度^[8]。(2)遗传易感性在高度屈光不正及近视性 CNV 的发生和发展中起作用^[9]。研究发现 CFI 与 VEGF 和 PEDF 基因中的单核苷酸多态性与病理性近视 CNV 的发生或生长相关^[10-13]。(3)体外研究显示,RPE 细胞的机械拉伸可以上调促血管生成因子如 VEGF^[14],因此病理性近视发展期间眼轴的延长可直接导致 RPE 细胞的应激反应致 VEGF 水平上调,继而以 PEDF 为代表的抗血管生成因子与上调的 VEGF 之间的失衡促进近视性 CNV 的发生。(4)血管造影和解剖学研究表明,近视性 CNV 患者有显著的脉络膜充盈延迟和弥漫性脉络膜变薄现象^[15],二者是脉络膜灌注受损的两个指标。脉络膜循环向外层视网膜提供氧气和营养素,外层视网膜中包含最具代谢活性的感光细胞层,该层是大量 VEGF 的来源。因此,脉络膜灌注的减少造成外层视网膜的缺血,刺激了外层视网膜和 RPE 细胞上调更多的 VEGF,促进了 CNV 的形成。(5)性别差异^[16]:大量数据统计结果显示女性近视性 CNV 患者比男性多见。然而,这种疾病的性别差异是由于环境因素还是内外源性雌激素的作用,至今未得知。

对于个体近视性 CNV 患者,这些因素可组合参与疾病的发展。例如,遗传易感性可能预先引发高度屈光不正和退行性改变,过度眼球伸长导致的机械应力进一步引起脉络膜血管的破裂和局部缺血,继而造成外层视网膜的缺血,刺激外层视网膜和 RPE 细胞上调更多的 VEGF,继而诱导产生 CNV。由此可见,VEGF 是病理性近视 CNV 的直接触发因素,现已成为该病的主要治疗靶点。以调控 VEGF 水平为目的,近年来已开发出几种具有独特分子结构和作用机制的抗 VEGF 治疗药物。

2 抗 VEGF 药物的分子特征及作用机制

贝伐单抗(商品名 Avastin)是全人源化抗 VEGF 单克隆抗体^[17]。贝伐单抗与血管内皮细胞表面的所有 VEGF 同种型(主要是 VEGF-A)结合,拮抗 VEGF 与其同源受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 的结合,并阻断由 VEGF/VEGFR 介导的信号转导^[18]。因此,贝伐单抗可以抑制 VEGF 的生物学活性,防止血管内皮细胞增殖、迁移,继而抑制了病理条件下的新血管形成^[19]。

雷珠单抗(商品名 Lucentis)是仅具有人源化单克隆抗体的抗原结合片段(Fab)的重组蛋白^[20]。缺乏 Fc 片段可以加速该药物从玻璃体腔进入全身循环,有效缩短半衰期,并可减轻 Fc 片段相关免疫应答反应。雷珠单抗竞争性结合 VEGF-A 的所有同种型,并将它们从受体结合中分离出来,从而发挥抗渗透性和抗血管生成功能^[21]。已经表明,雷珠单抗抑制无毛豚鼠的血管通透性,并且以剂量依赖性方式有效抑制了由四种活性形式 VEGF-A、VEGF-110、VEGF-121 和 VEGF-165 诱导的人脐静脉内皮细胞的增殖^[22]。

Pegaptanib(商品名 Macugen)是一种聚乙二醇化寡核苷酸,具有能够对 VEGF 特异性结合的特殊三维构象。Pegaptanib 主要与 VEGF-165(VEGF-A 亚型)结合,阻碍

其与 VEGFR-2 的结合^[23],从而抑制 VEGF-165 介导的细胞内信号转导和钙动员,减少内皮细胞的促血管生成,以及组织水平的血管渗漏和新血管生成。

阿柏西普的 Fab 片段中含有 VEGFR-1 的第二 Ig 样结构域和 VEGFR-2 的第三 Ig 样结构域,对所有 VEGF-A、VEGF-B、PGF 及其异构体有高亲和力^[24]。通过将 Fab 片段与人来源的 IgG Fc 骨架融合,阿柏西普形成与 VEGF 及其异构体拥有更高亲和力的嵌合蛋白,并且比贝伐单抗具有更长的半衰期^[25]。临床试验发现,与每月注射方案比较,即使是每 2mo 注射 1 次,湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wARMD)患者也能获得相似的疗效^[26]。

康柏西普是一种重组融合蛋白,含有 VEGFR-1 的第二个 Ig 样结构域,VEGFR-2 的第 3 个和第 4 个 Ig 样结构域以及人 IgG 的 Fc 片段^[27]。由于 VEGFR-2 的第 4 个结构域是受体二聚化必要结构,并且能增强 VEGF 与受体的结合,因此相比于阿柏西普,康柏西普对 VEGF 的结合具有更高的亲和力。体外试验表明,康柏西普能够抑制 VEGF 诱导的人脐静脉内皮细胞的增殖,体内实验发现在采用激光诱导的 CNV 动物模型——恒河猴玻璃体内注射康柏西普,能够显著延缓 CNV 的进展和改善血管渗漏的情况^[28]。

3 抗 VEGF 药物在病理性近视 CNV 的临床应用进展

贝伐单抗是 FDA 批准用于抗肿瘤血管生成的首批药物之一。尽管在临床试验中尚未得到批准,但世界各地的许多研究都报道了玻璃体腔内注射贝伐单抗(intravitreal injection of bevacizumab, IVB)后近视相关 CNV 的疗效结果。墨西哥一项短期前瞻性研究中,Hernández-Rojas 等^[29]对近视性 CNV 患者进行了 2.5mg 贝伐单抗单次玻璃体内注射并随访 3mo。注射后 2wk 患者视力从 20/200 提高到 20/100,4wk 时为 20/80,8wk 和 12wk 时为 20/60。患者的平均中心凹厚度(central fovea thickness, CFT)在治疗前为 385.43 μ m,第 1mo 降至 257.64 μ m,第 3mo 降至 194.54 μ m。在香港进行的另一项研究中^[30],近视性 CNV 患者接受连续 3 次每月 1.25mg 贝伐单抗玻璃体腔注射。在首次注射后的第 1mo 和第 6mo,平均视力分别提高了 1.7 和 2.6 排字母。在研究完成后(首次注射后 6mo),68.2% 患者的视力提高了两行或更多行,OCT 检查显示治疗后 CFT 显著降低。在 3 次 IVB 注射后长达 12mo 随访的意大利患者中,90% 患者最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)改善了超过 10 个字母,70% 患者甚至超过了 15 个字母。随访结束时平均 CFT 从基线 223 μ m 降至 206 μ m。随后在近期的意大利一项研究中将随访时间延长至 24mo^[31],近视性 CNV 患者的平均 BCVA 从 0.47 提高到 0.22,CFT 从 313 μ m 明显下降至 254 μ m,平均 CNV 面积从 348 μ m²降至 251 μ m²。Voykov 等^[32]在德国进行的一项研究中得到了类似的结果,IVB 在全球人口中治疗近视性 CNV 效果显著。为了优化 IVB 治疗方案,Wakabayashi 等^[33]研究了单次注射+按需或前 3 次每月注射+按需两种不同的 IVB 注射方案在治疗近视性 CNV 的效果差异。第 1 次注射后观察第 3、6、12mo 的治疗效果发现,后 1 次的 BCVA 均明显高于前 1 次。然而,在 BCVA 的提高、复发率和 CNV 的持续性发展方面,两种方案没有发现显著差异。结果表明,与前 3mo 每月 1 次注射治疗+后续按需注射相比,单次 IVB+按需注射方案的注射次数

更少,12mo内也能达到类似的视力改善效果。

此外,将IVB治疗近视性CNV与传统方式的疗效进行比较。Ikuno等^[34]比较了PDT治疗和IVB玻璃体腔注射对日本女性近视性CNV患者的影响。PDT组的BCVA在第1a没有显示出任何显著改变,并且此后开始恶化,尤其是在治疗后的18~24mo,BCVA显著低于治疗前的水平,而IVB玻璃体腔注射组显现出明显的治疗优势。Parodi等^[35]比较了激光治疗(laser therapy, LT)和PDT及IVB玻璃体腔注射对伴黄斑中心凹处近视性CNV意大利患者的治疗效果。在2a随访结束时,PDT组的平均视力降低,而LT组的平均视力与基线水平没有显著差异,相反,IVB组在两项研究中的视力随着时间显著改善。在另一项研究中^[36],将IVB与Tenon注射曲安奈德(Tenon TA)相比较。初次注射后12mo,IVB组的BCVA改善1.9行,而Tenon TA组下降了0.3行^[37]。这些结果表明,IVB产生的效果远远优于传统的治疗方式,除此之外,在OCT检查发现经IVB治疗的患眼表现出黄斑中央凹厚度的明显降低,因此可以说明贝伐单抗能够提供比传统治疗近视性CNV更好的视功能和解剖学结果。

雷珠单抗是一种重组蛋白,能加速其从靶组织的清除并降低免疫应答的风险。自2006年以来已被FDA批准用于治疗wARMD,最近已被用于治疗继发于病理性近视的CNV^[38]。Ouhadj等^[39]对病理性近视伴有近中心凹或者中心凹旁的CNV患者进行IVR治疗并随访8mo,所有患者视力得到维持或改善,平均视力增加3行。在另一项研究中^[40],近视性CNV患者接受3次每月IVR注射并随访12mo,在治疗后12mo,视力的平均改善为3.0行,75.0%患者能达到两行或更多,OCT显示CFT显著降低。近期,Onishi等^[41]长达5a的回顾性研究结果显示,5a期BCVA与其基线BCVA、IVR注射次数和CNV相关性黄斑变性的面积显著相关。与自然病程相比,玻璃体内注射雷珠单抗可使近视CNV患者获得更多的视力益处。

大量文献报道了贝伐单抗和雷珠单抗治疗病理性近视CNV的安全性和有效性,但哪种治疗更有效且成本效益更好?为了解答这个问题,几项研究比较了IVB和IVR在6mo,2a和4a时近视性CNV的影响,结果显示两个治疗组在各个时间点的BCVA改善和CFT降低都是相似的^[42-44]。在Iacono等^[45]研究中,18mo随访结束时IVB组和IVR组的BCVA结果和中央黄斑厚度变化无显著差异。然而,相对于IVB组,IVR组中央黄斑厚度减少速度更快,所需的注射次数更少,提示雷珠单抗在治疗近视性CNV方面更具优势。

Pegaptanib作为针对wARMD致病机制的一线治疗药物之一,2004年被FDA批准用于治疗这种疾病,在过去3a内也被用于治疗继发于病理性近视CNV^[46]。Kitagawa等^[47]跟踪调查了继发于病理性近视CNV患者玻璃体内Pegaptanib(IVP)注射1a的结果,在治疗前后视力没有显著改变,而最大新生血管病灶直径从1217 μm 明显减少到1041 μm 。此外,Rinaldi等^[48]报道IVP治疗48wk后近视性CNV中心凹厚度减少20%。与此同时,视功能显著改善,新生血管形成受到抑制。更值得注意的是,Bennett等^[49]报道1例近视性CNV女性患者对激光光凝术、PDT和玻璃体内TA治疗效果不佳,在接受IVP注射5wk后,视力由指数增加至20/40。结果表明,IVP能够比传统方式更有效地治疗继发于病理性近视的难治性CNV。

阿普西柏对wARMD引起CNV的治疗效果已在临床试验中得到了认可,并于2011年被FDA批准用于wARMD^[50]。然而,关于阿普西柏治疗近视性CNV的报道相对较少,除了于2015-03发表的国际性多中心的III期临床试验^[51]。该研究发现在玻璃体内注射阿普西柏(IVA)后24wk,BCVA改善了12.1个字母,同时CFT有效减少,而接受对照注射的患者BCVA丢失了2个字母。随访直到注射后48wk,接受IVA患者的BCVA仍持续改善。

康柏西普是一种重组抗VEGF融合蛋白,对VEGF和PLGF都具有高亲和力。虽然使用康柏西普治疗近视性CNV的临床试验尚未见报道,但该药物对激光诱导的灵长类动物CNV模型是有明显效果的。Zhang等^[28]发现康柏西普以剂量依赖的方式抑制VEGF诱导的人脐静脉内皮细胞增殖。玻璃体内注射高剂量康柏西普(300、500 μg)能够显著减少荧光眼底血管造影和OCT发现的新生血管渗漏,并防止纤维血管膜的形成。在视功能改善方面,ERG显示高剂量康柏西普给药后视功能有明显改善。

4 抗VEGF药物治疗的潜在风险

与任何眼内手术一样,玻璃体内注射抗VEGF药物也有一过性高眼压、感染、出血、青光眼和白内障的风险。病理性近视可能已经存在的视网膜退行性改变,可增加玻璃体内注射治疗后视网膜损伤的风险。因此,在玻璃体注射之前,应对病理性近视患者进行综合眼科检查,尤其是眼底的全面检查。

对比雷珠单抗,玻璃体腔内注射贝伐单抗治疗更具有引发高血压^[52]、动脉粥样硬化^[53]及血栓形成^[54]的风险。此外,贝伐单抗半衰期较长,更易发生自身免疫反应。有报道,玻璃体腔注射贝伐单抗与无菌性眼内炎有关^[9]。

VEGF是神经视网膜和视网膜血管的营养因子^[55]。抗VEGF药物在动物模型中的应用可造成视网膜神经元的凋亡^[56],光感受器的线粒体被破坏^[57],脉络膜毛细血管内皮细胞减少^[58]。脉络膜视网膜萎缩是近视性CNV的自然发展病史,而抗VEGF药物可能加重近视性CNV患者的脉络膜视网膜萎缩进展,这也是需要谨慎监测的抗VEGF治疗的不良后果。

5 结论

基于临床研究和试验的结果,对比传统模式(包括PDT、LT和TA注射),抗VEGF药物在治疗继发于病理性近视CNV方面已经显现出明显优势。在抗VEGF药物中,贝伐单抗和雷珠单抗在恢复视网膜解剖和功能方面表现出相似的效果。然而,雷珠单抗是经过专门设计并批准用于眼部给药,通过缩短持续时间、频率和不良反应来达到疗效,因此是目前治疗近视性CNV的首选抗VEGF方法。阿普西柏和康柏西普是含有鼠Fab和人Fc片段的嵌合蛋白,属于新一代抗VEGF剂。它们最初被批准用于治疗wARMD,在治疗近视性CNV方面的安全性和有效性还需要通过大规模严格的临床试验以证实。

参考文献

- 1 Neelam K, Cheung CM, Ohno - Matsui K, et al. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res* 2012;31(5):495-525
- 2 Wong TY, Ferreirra A, Hughes R, et al. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol* 2014;157(1):9-25

- 3 Baddalo F, Lanzetta P, Battaglia Parodi M, *et al.* Photodynamic therapy of subfoveal recurrences after laser photocoagulation of extrafoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241(7):567-570
- 4 Pece A, Brancato R, Avanza P, *et al.* Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in pathologic myopia: long-term results. *Int Ophthalmol* 1994;18(6):339-344
- 5 Bottoni F, Tilanus M. The natural history of juxtafoveal and subfoveal choroidal neovascularization in high myopia. *Int Ophthalmol* 2001;24(5):249-255
- 6 Giansanti F, Virgili G, Donati MC, *et al.* Long-term results of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization with pathologic myopia. *Retina* 2012;32(8):1547-1552
- 7 Ohno-Matsui K. Pathologic Myopia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016;5(6):415-423
- 8 Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, *et al.* Lacquer crack formation and choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2008;28(8):1124-1131
- 9 Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, *et al.* Myopic choroidal neovascularisation; current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol* 2015;99(3):289-296
- 10 Leveziel N, Yu Y, Reynolds R, *et al.* Genetic factors for choroidal neovascularization associated with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):5004-5009
- 11 Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, *et al.* Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4):2349-2353
- 12 Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, *et al.* Evaluation of pigment epithelium-derived factor and complement factor I polymorphisms as a cause of choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):4208-4212
- 13 Young TL. Dissecting the genetics of human high myopia: a molecular biologic approach. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:423-445
- 14 Seko Y, Seko Y, Fujikura H, *et al.* Induction of vascular endothelial growth factor after application of mechanical stress to retinal pigment epithelium of the rat *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(13):3287-3291
- 15 Wakabayashi T, Ikuno Y. Choroidal filling delay in choroidal neovascularisation due to pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2010;94(5):611-615
- 16 Silva R. Myopic maculopathy: a review. *Ophthalmologica* 2012;228(4):197-213
- 17 Simo R, Hernandez C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia* 2008;51(9):1574-1580
- 18 Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development; therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142(4):660-668
- 19 Amit L, Ben-Aharon I, Vidal L, *et al.* The impact of Bevacizumab (Avastin) on survival in metastatic solid tumors--a meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2013;8(1):e51780
- 20 Salman AG. Intravitreal bevacizumab for pediatric exudative retinal diseases. *Saudi J Ophthalmol* 2011;25(2):193-197
- 21 Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. *Ophthalmologica* 2012;227(Suppl 1):2-10
- 22 Lowe J, Araujo J, Yang J, *et al.* Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor *in vitro* and *in vivo*. *Exp Eye Res* 2007;85(4):425-430
- 23 Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. *Eye (Lond)* 2008;22(10):1330-1336
- 24 Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug. *Br J Ophthalmol* 2012;96(9):1157-1158
- 25 Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, *et al.* Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol* 2012;154(2):222-226
- 26 Heier JS, Brown DM, Chong V, *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-2548
- 27 Zhang M, Zhang J, Yan M, *et al.* A phase 1 study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118(4):672-678
- 28 Zhang M, Zhang J, Yan M, *et al.* Recombinant anti-vascular endothelial growth factor fusion protein efficiently suppresses choroidal neovascularization in monkeys. *Mol Vis* 2008;14:37-49
- 29 Hernández-Rojas ML, Quiroz-Mercado H, Dalma-Weiszhausz J, *et al.* Short-term effects of intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2007;27(6):707-712
- 30 Chan WM, Lai TY, Liu DT, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularization: six-month results of a prospective pilot study. *Ophthalmology* 2007;114(12):2190-2196
- 31 Gharbiya M, Allievi F, Mazzeo L, *et al.* Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results. *Am J Ophthalmol* 2009;147(1):84-93
- 32 Voykov B, Gelissen F, Inhoffen W, *et al.* Bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: Is there a decline of the treatment efficacy after 2 years? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(4):543-550
- 33 Wakabayashi T, Ikuno Y, Gomi F. Different dosing of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization because of pathologic myopia. *Retina* 2011;31(5):880-886
- 34 Ikuno Y, Nagai Y, Matsuda S, *et al.* Two-year visual results for older Asian women treated with photodynamic therapy or bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2010;149(1):140-146
- 35 Parodi MB, Iacono P, Papayannis A, *et al.* Laser photocoagulation, photodynamic therapy, and intravitreal bevacizumab for the treatment of juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Arch Ophthalmol* 2010;128(4):437-442
- 36 Kiernan DF, Mieler WF. Intraocular corticosteroids for posterior segment disease: 2012 update. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(12):1679-1694
- 37 Wakabayashi T, Ikuno Y, Gomi F, *et al.* Intravitreal bevacizumab vs sub-tenon triamcinolone acetate for choroidal neovascularization attributable to pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 2009;148(4):591-596
- 38 Rodrigues EB, Farah ME, Maia M, *et al.* Therapeutic monoclonal antibodies in ophthalmology. *Prog Retin Eye Res* 2009;28(2):117-144
- 39 Ouhadj O, Bouarfa A, Akel S, *et al.* Intravitreal ranibizumab injections for the treatment of choroidal neovascularization complicating high myopia. *J Fr Ophthalmol* 2010;33(9):649-654
- 40 Lai TY, Chan WM, Liu DT, *et al.* Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Retina* 2009;29(6):750-756
- 41 Onishi Y, Yokoi T, Kasahara K, *et al.* Five-year outcomes of intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in patients with pathologic myopia. *Retina* 2018[Epub ahead of print]
- 42 Gharbiya M, Giustolisi R, Allievi F, *et al.* Choroidal neovascularization in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab--a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2010;149(3):458-464

43 Lai TY, Luk FOJ, Lee GKY, *et al.* Long-term outcome of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with bevacizumab or ranibizumab as primary treatment for subfoveal myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)* 2012;26(7):1004-1011

44 Ruiz-Moreno JM, Arias L, Montero JA, *et al.* Intravitreal anti-VEGF therapy for choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia; 4-year outcome. *Br J Ophthalmol* 2013;97(11):1447-1450

45 Iacono P, Parodi MB, Papayannis A, *et al.* Intravitreal ranibizumab versus bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2012;32(8):1539-1546

46 Campa C, Harding SP. Anti-VEGF compounds in the treatment of neovascular age related macular degeneration. *Curr Drug Targets* 2011;12(2):173-181

47 Kitagawa T, Yuzawa M. Intravitreal pegaptanib sodium for myopic choroidal neovascularization: 1 year results of a prospective pilot study. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2013;117(4):344-350

48 Rinaldi M, Chiosi F, DellOmo R, *et al.* Intravitreal pegaptanib sodium (Macugen) for treatment of myopic choroidal neovascularization; a morphologic and functional study. *Retina* 2013;33(2):397-402

49 Bennett MD, Yee W. Pegaptanib for myopic choroidal neovascularization in a young patient. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(6):903-905

50 Trichonas G, Kaiser PK. Aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther* 2013;2(2):89-98

51 Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, *et al.* Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization; The

MYRROR Study. *Ophthalmology* 2015;122(6):1220-1227

52 Rasier R, Artunay O, Yuzbasioglu E, *et al.* The effect of intravitreal bevacizumab (avastin) administration on systemic hypertension. *Eye (Lond)* 2009;23(8):1714-1718

53 Carneiro AM, Barthelmes D, Falcão MS, *et al.* Arterial thromboembolic events in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Ophthalmologica* 2011;225(4):211-221

54 Cruess AF, Giacomantonio N. Cardiac issues of noncardiac drugs; the rising story of avastin in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2014;231(2):75-79

55 Nishijima K, Ng YS, Zhong L, *et al.* Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007;171(1):53-67

56 Avci B, Avci R, Inan UU, *et al.* Comparative evaluation of apoptotic activity in photoreceptor cells after intravitreal injection of bevacizumab and pegaptanib sodium in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(7):3438-3446

57 Inan UU, Avci B, Kusbeci T, *et al.* Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1773-1781

58 Peters S, Heiduschka P, Julien S, *et al.* Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2007;143(6):995-1002