Ogólnoustrojowa farmakokinetyka leków anty-VEGF podawanych doszklistkowo w leczeniu wysiękowego AMD

Systemic pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF medications in wet AMD treatment

Marta Misiuk-Hojło, Karolina Czajor

Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

NAJWAŻNIEJSZE

W przebiegu terapii preparatami doszklistkowymi o działaniu anty-VEGF dochodzi do ich niewielkiego przenikania do krążenia ogólnego i – w efekcie – obniżenia stężenia VEGF w surowicy. Działanie to jest najbardziej zauważalne w przypadku afliberceptu i bewacyzumabu.

HIGHLIGHTS

In the course of intravitreal preparation therapy of anti-VEGF effect, there is a minor transition into the general circulation, and as a result, a reduction of the VEGF levels in serum. This effect is the most visible for aflibercept and bevacizumab.

STRESZCZENIE

Nowoczesna terapia wysiękowej postaci AMD opiera się na stosowaniu leków w formie iniekcji doszklistkowych: bewacyzumabu, ranibizumabu oraz afliberceptu. Populacja osób poddanych długotrwałej ekspozycji na działanie preparatów anty-VEGF stale rośnie. Ze względu na przenikanie leków podawanych doszklistkowo do krążenia ogólnego znajomość właściwości dostępnych preparatów jest szczególnie ważna w podejmowaniu decyzji o ordynowanym leczeniu. Różnią się one między sobą budową cząsteczki, powinowactwem wiązania VEGF oraz farmakokinetyką. Ranibizumab charakteryzuje się szybkim klirensem z krążenia i krótkotrwałą ogólnoustrojową ekspozycją. Wolniejszy klirens z krążenia bewacyzumabu i afliberceptu jest związany z obecnością fragmentu Fc w budowie cząsteczki. Niezbędne są dalsze badania nad efektami obniżenia stężenia VEGF w surowicy w przebiegu długotrwałej terapii doszklistkowymi preparatami anty-VEGF, które mogą wpłynąć na podejmowane decyzje o wyborze leku i schematu dawkowania.

Słowa kluczowe: bewacuzymab, aflibercept, ranibizumab, farmakokinetyka, anty-VEGF, AMD

ABSTRACT

Modern therapy of wet forms of AMD is based on administration of medications in the form of intravitreal injections: bevacizumab, ranibizumab and aflibercept. The population of people exposed to a long-term effect of anti-VEGF preparations is continuously increasing. Due to the penetration of the preparations administered intravitreously into the blood circulation, the knowledge of the activity of the available preparations is particularly important in deciding about the commissioned treatment. They differ in molecular structure, binding affinity of VEGF and pharmacokinetics. Ranibizumab is characterized by a fast clearance from circulation and a short-term systemic exposure. A slower bevacizumab and aflibercept circulation clearance is related to the presence of the Fc fragment in the molecular structure. Further research on the effects of the reduction of VEGF concentration in serum is essential in the course of a long-term anti-VEGF intravitreal preparation therapy, which may affect decisions about the administered medication and the dosing regimen.

Key words: bevacizumab, aflibercept, ranibizumab, pharmacokinetics, anti-VEGF, AMD

Copyright © Medical Education

For non-commercial use only
© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:53,38

WPROWADZENIE

Utrata widzenia w przebiegu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*) stanowi główną przyczynę nieodwracalnego upośledzenia widzenia centralnego w krajach rozwiniętych. Każdego roku rozpoznaje się ok. 200 tys. nowych przypadków wysiękowej postaci AMD w Stanach Zjednoczonych i ok. 220 tys. w Europie [1]. Choroba może rozpoczynać się jednostronnie, jednak w blisko 80% jest obustronna [2].

Skumulowane ryzyko wystąpienia późnych postaci AMD: zaniku geograficznego i postaci wysiękowej u pacjentów powyżej 75. r.ż., wynosi 8% [3]. W perspektywie starzejącego się społeczeństwa problem zapewnienia optymalnego leczenia stale rośnie.

Koncepcja podania leku w formie iniekcji do komory ciała szklistego sięga początków XX w. Już w 1911 r. zastosowano podanie powietrza do komory ciała szklistego w terapii odwarstwień siatkówki [4]. Ze względu na istnienie bariery krew–siatkówka oraz możliwe zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji na stosowane leczenie liczba iniekcji doszklistkowych oraz liczba podawanych tą drogą preparatów stale rośnie.

W wyniku odkładania się złogów lipidowych błony Brucha oraz depozytów błony podstawnej nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE, *retinal pigment epithelium*) dochodzi do niedotlenienia siatkówki i zachwiania balansu immunologicznego, co stanowi bodziec dla wzrostu stężenia cytokin prozapalnych oraz śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [5]. Zaburzenie równowagi między wydzielanym przez RPE i fotoreceptory VEGF a jego naturalnym inhibitorem – czynnikiem wywodzącym się z nabłonka barwnikowego siatkówki (PEDF, *pigment epithelium-derived factor*) – prowadzi do inicjacji angiogenezy, proliferacji oraz migracji komórek śródbłonka kapilar [6]. Nieprawidłowe naczynia o wzmożonej przepuszczalności ścian lokalizują się pod RPE lub w przestrzeni podsiatkówkowej, tworząc błonę neowaskularną.

Wysoką ekspresję VEGF mRNA obserwuje się w niektórych typach guzów, płynie stawowym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w ciele szklistym pacjentów z AMD oraz proliferacyjną retinopatią [7]. Stanowiło to inspirację dla prób stosowania preparatów o działaniu anty-VEGF w terapii tych schorzeń.

Jakkolwiek VEGF odgrywa kluczową rolę w patogenezie AMD, nie można pomijać jego istotnych fizjologicznych działań, do których należą regulowanie wzrostu śródbłonka naczyń, a także współuczestniczenie w regulacji ciśnienia krwi, wzrostu kości, dojrzewaniu pęcherzyka jajnikowego oraz funkcji endokrynnej ciałka żółtego i utrzymaniu mikrounaczynienia narządów [7]. Zahamowanie ogólnoustrojowego działania ma szczególne znaczenie dla potencjalnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem terapii anty-VEGF.

PREPARATY O DZIAŁANIU ANTY-VEGF STOSOWANE W OKULISTYCE

Bewacyzumab – przeciwciało monoklonalne o potencjale wiązania z VEGF. Hamuje wiązanie VEGF z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 na powierzchni komórek śródbłonka. Stosowany w terapii skojarzonej u pacjentów z:

- rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami
- rozsianym rakiem piersi
- niektórymi nieoperacyjnymi, zaawansowanymi postaciami raka płuca
- zaawansowanymi postaciami raka nerki
- niektórymi postaciami raka jajnika, jajowodu i otrzewnej.

Era stosowania iniekcji doszklistkowych bewacyzumabu (*off-label*) rozpoczęła się w maju 2005 r. [8]. Od tamtego czasu koncepcja wykorzystania preparatu w okulistyce rozprzestrzeniła się na całym świecie. Przyczyniły się do tego prace Rosenfelda i wsp. nad zmniejszeniem centralnej grubości siatkówki w OCT po zastosowaniu iniekcji doszklistkowych bewacyzumabu u pacjentów z wysiękową postacią AMD nieodpowiadających na leczenie pegaptanibem i z obrzękiem plamki w przebiegu zamknięcia naczyń siatkówki [9, 10].

Ranibizumab – fragment Fab rekombinowanego ludzkiego przeciwciała monoklonalnego blokujący wszystkie izoformy VEGF-A. Zapobiega tym samym wiązaniu VEGF-A z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 oraz blokuje przekazanie informacji o proliferacji komórek śródbłonka, powstawaniu nowych naczyń i przecieku naczyniowym.

Aflibercept – białko fuzyjne zbudowane z domen wiążących zewnątrzkomórkowego receptora VEGF typu 1 i 2 połączonych fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Ma potencjał wiązania VEGF-A, VEGF-B oraz łożyskowego czynnika wzrostu (PlGF, *placental growth factor*).

Liczba chorych poddawanych terapii doszklistkowej preparatami anty-VEGF stale rośnie. Wśród nich są zarówno pacjenci z nowo rozpoznaną chorobą kwalifikującą do leczenia, jak i kontynuujący wcześniej wdrożone leczenie (poddawani wielokrotnym iniekcjom na przestrzeni lat).

Rozszerza się także lista wskazań dla terapii ranibizumabem i afliberceptem (bewacyzumab stosowany *off-label*):

- wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
- cukrzycowy obrzęk plamki (DME, *diabetic macular edema*)

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:53,38

- obrzęk plamki w przebiegu zamknięcia naczyń siatkówki (RVO, *retinal vein occlusion*)
- neowaskularyzacja podsiatkówkowa w przebiegu krótkowzroczności.

Ze względu na coraz szersze zastosowanie preparatów anty-VEGF ważna jest także ocena ewentualnego ogólnoustrojowego działania preparatów podawanych doszklistkowo oraz ich wpływu na stężenie VEGF w krążeniu ogólnym i związanych z tym możliwych powikłań.
Aby uzyskać stabilizację choroby, konieczne jest przewlekłe i systematyczne stosowanie iniekcji anty-VEGF. W przypadku choroby obuocznej iniekcje – w zależności od stosowanego schematu i leku – mogą być wykonywane nawet co 2 tygodnie. Na uwagę zasługuje fakt częstego występowania w populacji poddawanej terapii przewlekłych chorób współistniejących (cukrzycy, nadciśnienia tętniczego), związanych z wyższym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Część badaczy w dyskusji podkreśla także znaczenie AMD jako niezależnego czynnika podnoszącego ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [11–13].

FARMAKOKINETYKA PREPARATÓW O DZIAŁANIU ANTY-VEGF

Na farmakokinetykę substancji podawanych drogą doszklistkową wpływają [14]:
- rodzaj i budowa cząsteczki
- indywidualny immunologiczny status pacjenta
- uwarunkowania anatomiczne, takie jak objętość ciała szklistego
- wiek – wpływający na stopień upłynnienia ciała szklistego
- przebyte zabiegi chirurgiczne, szczególnie stan po witrektomii [15].

Podstawowe właściwości stosowanych w okulistyce preparatów anty-VEGF oraz czas półtrwania w ciele szklistym zostały podsumowane w tabelach 1 i 2.
Wyniki dotyczące poprawy ostrości wzroku stosowanych preparatów o działaniu anty-VEGF są dość zbliżone. W badaniu GEFAL (badanie typu *non-inferiority*) wskazano podobny profil bezpieczeństwa i skuteczności bewacyzumabu i ranibizumabu stosowanych w schemacie dawkowania

TABELA 1

Podstawowe właściwości preparatów anty-VEGF stosowanych w okulistyce.

	Bewacyzumab	Ranibizumab	Aflibercept
Budowa	pełne humanizowane przeciwciało przeciwko izoformom VEGF-A (stosowany *off-label*)	fragment Fc ludzkiego rekombinowanego przeciwciała monoklonalnego	białko fuzyjne złożone z domen wiążących receptora VEGF typu 1 i 2 oraz fragmentu Fc ludzkiego przeciwciała
Wielkość	149 kDa	48 kDa	115 kDa
Wiązane cząsteczki	wszystkie izoformy VEGF-A	wszystkie izoformy VEGF-A	VEGF-A, VEGF-B, łożyskowy czynnik wzrostu
Stosunek wiązania	1 : 2 (możliwe tworzenie łańcuchów)	1 : 1	1 : 1

TABELA 2

Czas półtrwania preparatów anty-VEGF w ciele szklistym.

	Czas półtrwania w ciele szklistym	
Bewacyzumab	6,7 dnia–10 dni [21, 22]	4,32–5,95 dnia – model zwierzęcy [23, 24]
Ranibizumab	7,19 dnia [25, 26]	2,88 dnia – model zwierzęcy [27]
Aflibercept	szacowany czas półtrwania: 7,13 dnia [25]	3,63–4,79 dnia – model zwierzęcy [25, 28]

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:53,38

„w razie potrzeby" z nieznacznie korzystniejszym efektem anatomicznym dla ranibizumabu [16]. Substancje te znacząco różnią się budową, co silnie wpływa na farmakokinetykę i zalecany schemat stosowania. Cząsteczki zawierające fragment Fc są wychwytywane i chronione przed degradacją w endosomach przez receptor Brambella (FcRn) znajdujący się na komórkach śródbłonka [17]. Bewacyzumab i aflibercept zawierają fragment Fc i przez ponowny wychwyt charakteryzują się wydłużonym klirensem ogólnoustrojowym. Na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych silny wpływ ma dodatkowo indywidualna osobnicza odpowiedź immunologiczna.

Ważnym zagadnieniem była także ocena, czy rodzaj schorzenia będącego podstawą do kwalifikacji do leczenia oddziałuje na farmakokinetykę. W badaniu z zastosowaniem ranibizumabu w różnych wskazaniach w grupach pacjentów z AMD, RVO i DME nie zauważono wpływu rodzaju schorzenia na eliminację leku z gałki ocznej i ogólnoustrojową ekspozycję na ranibizumab. Zmiana stężenia VEGF w surowicy była niewielka i wiązała się z szybką eliminacją ranibizumabu z krążenia ogólnego [18].

Stosowane cząsteczki różnią się także między sobą potencjałem wiązania. W badaniach *in vitro* zaobserwowano większe powinowactwo afliberceptu do wiązania izoform VEGF-A w porównaniu z ranibizumabem i bewacyzumabem. Ponadto aflibercept wykazuje zdolność do wiązania VEGF-B i PlGF [19].

Wiedza dotycząca ogólnoustrojowych powikłań na skutek inhibicji VEGF wiąże się z doświadczeniami leczenia stosowanego w onkologii i obejmuje takie powikłania, jak: nadciśnienie tętnicze, białkomocz, powikłania zatorowe, kardiomiopatia, krwotoki, zaburzenia w gojeniu ran, perforacje przewodu pokarmowego czy zespół tylnej odwracalnej leukoencefalopatii [20].

Porównywano stężenie VEGF w osoczu przed zastosowaniem oraz po zastosowaniu bewacyzumabu i ranibizumabu w iniekcjach doszklistkowych u pacjentów z AMD oraz DME. Pomiary przeprowadzane dzień, tydzień i miesiąc po jednorazowej iniekcji wykazały znaczący spadek stężenia VEGF w osoczu zarówno w grupie pacjentów z AMD, jak i z DME po podaniu bewacyzumabu. W grupie chorych poddanych terapii ranibizumabem nie obserwowano zmian w stężeniu VEGF w osoczu [29].

W badaniu z zastosowaniem afliberceptu oraz ranibizumabu u pacjentów stwierdzono znaczący spadek stężenia VEGF w osoczu po podaniu afliberceptu w pomiarach dokonywanych dzień, tydzień i miesiąc po iniekcji. U chorych poddanych terapii ranibizumabem nie odnotowano zmian w stężeniu VEGF w osoczu [11]. Zwraca uwagę fakt, że grupy badane nie były porównywalne pod względem wieku, a grupa leczona afliberceptem była znacząco starsza i podlegała wcześniej większej liczbie iniekcji doszklistkowych preparatów anty-VEGF.

Dalsze badania dotyczyły pacjentów poddawanych pierwszorazowo leczeniu preparatami anty-VEGF. Porównywano stężenie VEGF w surowicy i osoczu przed iniekcją, tydzień, miesiąc i 2 miesiące po zastosowaniu ranibizumabu i afliberceptu. W grupie poddanej terapii ranibizumabem nie zanotowano różnic w stężeniu VEGF w surowicy w żadnym punkcie czasowym. Natomiast w grupie leczonej afliberceptem u wszystkich pacjentów stwierdzono obniżone stężenie VEGF w surowicy po tygodniu, u części (35,3%) – także po miesiącu [30].

Według wskazań preparaty anty-VEGF wymagają wielokrotnych iniekcji. Niezbędna jest ocena farmakokinetyki także w aspekcie wielokrotnej aplikacji dawek leku. W badaniu obejmującym 56 pacjentów z wysiękową postacią AMD poddanych 3 comiesięcznym iniekcjom, w którym porównywano stężenie podawanych substancji anty-VEGF (bewacyzumabu, ranibizumabu i afliberceptu) oraz stężenie wolnego VEGF w surowicy, stwierdzono znaczące obniżenie stężenia VEGF w surowicy w przypadku bewacyzumabu i afliberceptu. Odnotowano także najniższe stężenie substancji o działaniu anty-VEGF w grupie leczonej ranibizumabem [31]. Potwierdzono szybkie przejście wszystkich preparatów do krążenia ogólnego. Ze względu na brak fragmentu Fc w cząsteczce ranibizumabu podlega on szybkiemu usunięciu z krążenia i ma bardzo niewielki wpływ na obniżenie stężenia VEGF w surowicy. Zaobserwowano tendencję do kumulacji bewacyzumabu oraz jego powolny klirens z krążenia ogólnego. W przypadku afliberceptu odnotowano mniejszą akumulację niż w przypadku bewacyzumabu, a wpływ na ogólnoustrojowe stężenie VEGF był wyrażony silniej niż dla ranibizumabu. Po zastosowaniu bewacyzumabu obserwowano obniżenie stężenia wolnego VEGF w surowicy po pierwszej dawce oraz spadek stężenia poniżej progu oznaczalności między pierwszym a siódmym dniem po trzeciej dawce leku. Terapia afliberceptem wiązała się z kolei z obniżeniem stężenia wolnego VEGF poniżej progu oznaczalności po pierwszej i trzeciej dawce u większości badanych. W grupie poddanej leczeniu ranibizumabem obserwowano jedynie niewielkie wahania stężenia wolnego VEGF w surowicy [31].

Pomimo odmiennej farmakokinetyki ranibizumabu i afliberceptu bezpieczeństwo terapii oceniane jest na podobnym poziomie (badania VIEW 1 i VIEW 2). Aflibercept stosowany w schemacie dwumiesięcznym po 3 dawkach nasycających w porównaniu z ranibizumabem podawanym co 4 tygodnie charakteryzował się podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa [32]. Dzięki właściwościom afliberceptu możliwe było zmniejszenie częstości wykonywanych iniekcji z zachowaniem skuteczności leczenia.

Ze względu na pewną ogólnoustrojową ekspozycję na preparaty anty-VEGF, pomimo wykorzystania drogi doszklistkowej, możliwy jest wpływ zastosowanego leczenia także na oko towarzyszące. W badaniu Rouvasa i wsp. zanotowa-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:53,38

no poprawę ostrości wzroku nieleczonego oka po podaniu ranibizumabu do komory ciała szklistego oka towarzyszącego [33].

Dostępność preparatów różniących się budową cząsteczki i właściwościami farmakokinetycznymi nie stanowi wady, lecz zaletę w ordynowaniu leczenia preparatami anty-VEGF. Wymaga jednak od klinicystów szerokiej wiedzy o właściwościach poszczególnych preparatów podczas kwalifikacji do terapii. Wykazano poprawę skuteczności leczenia po zmianie stosowanego preparatu anty-VEGF z ranibizumabu na aflibercept w przypadku pacjentów z polipoidalną waskulopatią naczyniówkową z wykształconą tachyfilaksją na ranibizumab [34].

Skróconą charakterystykę właściwości farmakokinetycznych preparatów anty-VEGF przedstawia tabela 3.

TABELA 3

Podsumowanie właściwości farmakokinetycznych preparatów anty-VEGF.

	Bewacyzumab	Ranibizumab	Aflibercept
Tempo przenikania do krążenia ogólnego	szybkie	szybkie	szybkie
Klirens z krążenia ogólnego	powolny (obecność fragmentu Fc)	szybki	powolny (obecność fragmentu Fc)
Czas ogólnoustrojowej ekspozycji na działanie preparatu	długi, możliwy efekt kumulacji	krótki	długi, możliwy efekt kumulacji

Ciekawych wniosków dostarczyła także dwuletnia obserwacja i analiza badań IVAN i CATT. Pacjentów z wysiękowym AMD zakwalifikowano do 4 grup: leczonych bewacyzumabem i ranibizumabem, leczonych w schemacie ciągłym oraz *pro re nata*. Nie zanotowano różnicy w skuteczności leczenia między preparatami. Także śmiertelność w badanych grupach nie różniła się w zależności od stosowanego leku. Zwraca jednak uwagę niższa częstość rozwoju zaniku geograficznego, ale wyższa śmiertelność w grupie leczonej według schematu *pro re nata*. Powyższe wyniki wskazują, że wybór strategii leczenia jest bardziej skomplikowany i dotyczy nie tylko rodzaju preparatu, lecz także schematu leczenia z preferencyjnym wskazaniem na schemat dawkowania ciągłego [35].

PODSUMOWANIE

W przebiegu terapii preparatami doszklistkowymi o działaniu anty-VEGF dochodzi do ich niewielkiego przenikania do krążenia ogólnego i – w efekcie – obniżenia stężenia VEGF w surowicy. Działanie to jest najbardziej zauważalne w przypadku afliberceptu i bewacyzumabu. Ze względu na długotrwałe efekty obniżenia stężenia VEGF w krążeniu ogólnym konieczne jest jednak przeprowadzenie dalszych badań z dłuższym czasem obserwacji. Dostarczą one prawdopodobnie ważnych informacji, szczególnie w aspekcie oceny ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz podejmowania decyzji o schemacie leczenia oka towarzyszącego. Przy podejmowaniu decyzji o terapii w aspekcie jej skuteczności i bezpieczeństwa istotne jest zwrócenie uwagi nie tylko na rodzaj preparatu, lecz także na dobór strategii dawkowania.

ADRES DO KORESPONDENCJI
prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło
Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213
e-mail: klo@usk.wroc.pl

Piśmiennictwo

1. Schmier JK, Levine JA. Economic impact of progression of age-related macular degeneration. US Ophthalmic Rev 2013; 6(1): 52.
2. Wang JJ, Mitchell P, Smith W, Cumming R. Bilateral involvement by age related maculopathy lesions in a population. Br J Ophthalmol 1998; 82(7): 743-747.
3. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 2007; 114(2): 253-262.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:53,38

4. Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative entleerung der subretinalen flüssigkeit und einspritzen vom luft in den glaskörper. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol 1911; (79): 442-450.
5. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. Nat Rev Immunol 2013; 13(6): 438-451.
6. Stankiewicz A. Patogeneza zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – przewodnik diagnostyki i terapii. Termedia, Poznań 2010: 9-16.
7. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. Am J Physiol Cell Physiol 2001; 280(6): C1358-1366.
8. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. Br J Ophthalmol 2006; 90(11): 1344-1349.
9. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005; 36(4): 331-335.
10. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005; 36(4): 336-339.
11. Sun C, Klein R, Wong TY. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease and stroke: the Cardiovascular Health Study. Ophthalmology 2009; 116(10): 1913-1919.
12. Ikram MK, Mitchell P, Klein R, et al. Age-related macular degeneration and long-term risk of stroke subtypes. Stroke J Cereb Circ 2012; 43(6): 1681-1683.
13. Hu CC, Ho JD, Lin HC. Neovascular age-related macular degeneration and the risk of stroke: a 5-year population-based follow-up study. Stroke J Cereb Circ 2010; 41(4): 613-617.
14. Laude A, Tan LE, Wilson CG, et al. Intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration and inter-individual variations in vitreous pharmacokinetics. Prog Retin Eye Res 2010; 29(6): 466-475.
15. Christoforidis JB, Carlton MM, Wang J, et al. Anatomic and pharmacokinetic properties of intravitreal bevacizumab and ranibizumab after vitrectomy and lensectomy. Retina 2013; 33(5): 946-952.
16. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. Ophthalmology 2013; 120(11): 2300-2309.
17. Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. Expert Opin Biol Ther 2005; 5(suppl 1): S37-47.
18. Zhang Y, Yao Z, Kaila N, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab after intravitreal administration in patients with retinal vein occlusion or diabetic macular edema. Ophthalmology 2014; 121(11): 2237-2246.
19. 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.
20. Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. Nat Rev Clin Oncol 2009; 6(8): 465-477.
21. Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. Am J Ophthalmol 2008; 146(4): 508-512.
22. Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al. Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in patients with choroidal neovascularization. Ophthalmology 2008; 115(10): 1750-1755.
23. Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50(10): 4807-4813.
24. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). Ophthalmology 2007; 114(5): 855--859.
25. Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF Trap-eye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. Eye Rep 2011; 1(1): 5.
26. Krohne TU, Liu Z, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. Am J Ophthalmol 2012; 154(4): 682-686.e2.
27. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). Ophthalmology 2007; 114(12): 2179-2182.
28. Park SJ, Oh J, Kim YK, et al. Intraocular pharmacokinetics of intravitreal vascular endothelial growth factor-Trap in a rabbit model. Eye 2015; 29(4): 561-568.
29. Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol 2013; 97(4): 454-459.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:53,38

30. Wang X, Sawada T, Sawada O, et al. Serum and plasma vascular endothelial growth factor concentrations before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab for age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2014; 158(4): 738-744.e1.
31. 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.
32. 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.
33. Rouvas A, Liarakos VS, Theodossiadis P, et al. The effect of intravitreal ranibizumab on the fellow untreated eye with subfoveal scarring due to exudative age-related macular degeneration. Ophthalmologica 2009; 223(6): 383-389.
34. Miura M, Iwasaki T, Goto H. Intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy after developing ranibizumab tachyphylaxis. Clin Ophthalmol 2013; 7: 1591-1595.
35. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet Lond Engl 2013; 382(9900): 1258-1267.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:53,38