Aflibercept 2 mg y ranibizumab
Aflibercept 2 mg and ranibizumab

AM. de Faria Morales, C. Caballero Muñoz

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):378-383
doi: 10.18176/annalsoftal.0093

Resumen

La terapia intravítrea con agentes inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), específicamente ranibizumab y aflibercept, constituye el estándar de cuidado para la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn), el edema macular diabético (EMD) y el edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas (OVR). Aunque los ensayos clínicos pivotales demostraron perfiles de seguridad ocular y sistémica robustos para ambas moléculas, la evidencia acumulada en la práctica clínica real y los estudios farmacocinéticos han revelado matices distintivos.

Aflibercept (2 mg) se asocia con una supresión más profunda y prolongada del VEGF plasmático libre en comparación con ranibizumab (0,5 mg), lo que podría tener implicaciones en poblaciones de alto riesgo cardiovascular o renal, particularmente en pacientes diabéticos con nefropatía avanzada. Mientras que las tasas de eventos tromboembólicos arteriales (ETA) son estadísticamente equivalentes en los metaanálisis globales, los registros de vida real han identificado una señal específica de inflamación intraocular estéril asociada a aflibercept no observada inicialmente en los pivotales.

Este capítulo revisa críticamente el perfil de seguridad diferencial de ambos fármacos, contrastando los resultados de los ensayos controlados aleatorizados con los datos de grandes registros observacionales, con el fin de guiar la selección personalizada del tratamiento basada en la comorbilidad del paciente.

Palabras clave: Ranibizumab. Aflibercept. Seguridad farmacológica. Perfil de riesgo.

Resum

La teràpia intravítria amb agents inhibidors del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF), específicament ranibizumab i aflibercept, constitueix l'estàndard de tractament per a la degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn), l'edema macular diabètic (EMD) i l'edema macular secundari a oclusions venoses retinianes (OVR). Tot i que els assaigs clínics pivotals van demostrar perfils de seguretat ocular i sistèmica robustos per a ambdues molècules, l'evidència acumulada en la pràctica clínica real i els estudis farmacocinètics han revelat matisos diferencials.

L'aflibercept (2 mg) s'associa amb una supressió més profunda i prolongada del VEGF plasmàtic lliure en comparació amb el ranibizumab (0,5 mg), fet que podria tenir implicacions en poblacions amb alt risc cardiovascular o renal, especialment en pacients diabètics amb nefropatia avançada. Mentre que les taxes d'esdeveniments tromboembòlics arterials (ETA) són estadísticament equivalents en les metaanàlisis globals, els registres de vida real han identificat un senyal específic d'inflamació intraocular estèril associada a l'aflibercept que no es va observar inicialment en els estudis pivotals.

Aquest capítol revisa críticament el perfil diferencial de seguretat d'ambdós fàrmacs, contrastant els resultats dels assaigs clínics aleatoritzats i controlats amb les dades procedents de grans registres observacionals, amb l'objectiu d'orientar una selecció personalitzada del tractament basada en les comorbiditats del pacient.

Paraules clau: Ranibizumab. Aflibercept. Seguretat farmacológica. Perfil de risc.

Abstract

Intravitreal therapy with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents, specifically ranibizumab and aflibercept, represents the standard of care for neovascular age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and macular edema secondary to retinal vein occlusion. Although pivotal clinical trials demonstrated robust ocular and systemic safety profiles for both molecules, accumulating evidence from real-world clinical practice and pharmacokinetic studies has revealed distinctive nuances.

Aflibercept (2 mg) is associated with a deeper and more prolonged suppression of free plasma VEGF compared to ranibizumab (0.5 mg), which may have implications for populations at high cardiovascular or renal risk, particularly diabetic patients with advanced nephropathy. While rates of arterial thromboembolic events are statistically equivalent in global meta-analyses, real-world registries have identified a specific signal of sterile intraocular inflammation associated with aflibercept that was not initially observed in pivotal trials.

This chapter critically reviews the differential safety profile of both agents, contrasting the results of randomized controlled trials with data from large observational registries, in order to guide personalized treatment selection based on patient comorbidity.

Keywords: Ranibizumab. Aflibercept. Pharmacological safety. Risk profile.

8.1. Aflibercept 2 mg y ranibizumab

Aflibercept 2 mg and ranibizumab

AM. de Faria Morales, C. Caballero Muñoz

Retina Médica y Quirúrgica. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari de Mataró. Mataró. Barcelona.

Correspondencia:
Alix Marbella de Faria Morales
E-mail: ademo@csdm.cat

Introducción

Los anti-VEGF han revolucionado el tratamiento de las enfermedades retinianas, previamente devastadoras para la visión. El ranibizumab, un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal contra VEGF-A, y el aflibercept 2 mg, una proteína de fusión que bloquea el VEGF-A, el VEGF-B y el factor de crecimiento placentario, representan dos de los agentes anti-VEGF más ampliamente utilizados en la práctica oftalmológica[1].

La DMAEn, el EMD y el edema macular secundario a OVR constituyen las principales causas de pérdida visual en adultos en países desarrollados. Aunque la eficacia de los anti-VEGF está bien establecida en estas patologías, la comprensión completa de su perfil de seguridad es fundamental para la toma de decisiones clínicas, especialmente considerando que muchos pacientes requieren tratamiento prolongado con múltiples inyecciones intravítreas.

Este capítulo examina el perfil de riesgo y seguridad del ranibizumab y aflibercept 2 mg, analizando tanto los datos de ensayos clínicos pivotales como la evidencia de estudios en la vida real en las tres principales indicaciones retinianas de los mismos.

Diferencias farmacológicas implicadas en la seguridad

La seguridad de un anti-VEGF está intrínsecamente ligada a su farmacocinética y diseño molecular:

- *Ranibizumab (fragmento Fab):* peso molecular de 48 kDa. Ausencia de dominio Fc. Vida media intravítrea más corta (~9 días en conejo, ~7,19 días en humano). Estas características implican, teóricamente, menor exposición sistémica sostenida y aclaramiento plasmático más rápido (aproximadamente 2 horas), lo que sugiere un menor riesgo de supresión sostenida del VEGF sistémico[2].
- *Aflibercept (proteína de fusión):* peso molecular de 115 kDa. Presencia de dominio Fc de inmunoglobulina G1 humana. Vida media intravítrea más larga (~11-12 días en humano), implicando mayor potencia de unión y duración de acción. Como demostraron Avery *et al.* en un estudio comparativo farmacocinético, aflibercept produce una supresión significativamente más profunda y prolongada del VEGF plasmático libre en comparación con ranibizumab[3].

Resultados de ensayos clínicos

Ranibizumab

Degeneración macular asociada a la edad neovascular

Los estudios pivotales MARINA y ANCHOR establecieron el perfil de seguridad de ranibizumab 0,5 mg en DMAEn[4,5]. Los eventos adversos oculares más comunes a dos años incluyeron: hemorragia conjuntival (74% frente a 60% en controles), dolor ocular

(35% frente a 30%), miodesopsias (27% frente a 8%) y aumento de la presión intraocular (24% frente a 7%)[6].

La catarata se desarrolló en el 17% de los ojos tratados con ranibizumab frente a 14% en controles a dos años[4]. El aumento de la presión intraocular, definido como un incremento de 30 mmHg o más, se observó con mayor frecuencia en los grupos de ranibizumab (riesgo relativo: 4,81; intervalo de confianza del 95%: 2,63-8,81) a los dos años[4].

La incidencia de endoftalmitis e inflamación intraocular en los estudios pivotales fue baja, ~0,05-0,1% por inyección[5,7].

Respecto a los eventos adversos sistémicos, los ETA según criterios de la *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC) fueron similares entre los grupos de tratamiento durante el periodo de dos años, con una tasa de ETA ligeramente mayor en el grupo de ranibizumab 0,5 mg (4,6%) frente a control simulado (3,8%), sin alcanzar significación estadística[5,7].

Edema macular diabético

Los estudios RISE y RIDE evaluaron ranibizumab 0,5 y 0,3 mg frente a inyecciones simuladas en EMD[8]. El estudio concluyó que ranibizumab mejoró rápida y sostenidamente la visión, redujo el riesgo de mayor pérdida visual y produjo mejoras anatómicas en pacientes con EMD, con bajas tasas de eventos adversos oculares y no oculares[9].

La endoftalmitis ocurrió en cuatro pacientes tratados con ranibizumab, uno del estudio RISE (0,0373% de inyecciones) y tres del RIDE (un paciente del grupo de 0,3 mg, 0,0373% de inyecciones; y dos del grupo de 0,5 mg, 0,0737% de inyecciones). La incidencia total de muertes por causas vasculares o desconocidas, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales fue de 4,9 a 5,5% en pacientes con inyección simulada y de 2,4 a 8,8% en pacientes con ranibizumab[8].

Oclusiones venosas retinianas

Los estudios BRAVO y CRUISE fueron los pivotales sobre los que se fundamentó el uso de ranibizumab en edema macular secundario a OVR de rama y central de la retina, respectivamente. Ambos comparaban tres grupos: ranibizumab 0,3 mg frente a 0,5 mg frente a inyección simulada mensual, con un seguimiento de seis meses, y una fase posterior de seis meses más en régimen *pro re nata* (por razón necesaria). A los seis meses, en todos los grupos tratados con ranibizumab, la agudeza visual fue significativamente mayor que en los grupos placebo, y se observó una mayor respuesta del edema macular; resultados que se mantuvieron significativos a 12 meses. La tasa de eventos aterotrombóticos en los dos estudios controlados de OVR durante los primeros seis meses fue 0,8%, tanto en los brazos de ranibizumab como en los de control. La tasa de accidente cerebrovascular fue 0,2% en el grupo combinado de pacientes tratados con ranibizumab comparado con 0,4% en el brazo control[10].

Aflibercept 2 mg

Degeneración macular asociada a la edad neovascular

Los estudios VIEW 1 y VIEW 2 compararon aflibercept 2 mg con ranibizumab 0,5 mg en DMAEn. Las reacciones adversas más comunes (≥5%) reportadas en estos estudios fueron: hemorragia conjuntival (25-27%), dolor ocular (9-10%), catarata (7-13%), desprendimiento vítreo (6-8%), miodesopsias (6-8%) y aumento de la presión intraocular (5-7%)[11].

La endoftalmitis tuvo una incidencia acumulada de 1,0% o menos a los 12 meses en los estudios VIEW[12]. Las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento de inyección ocurrieron en menos del 0,1%, incluyendo endoftalmitis y desprendimiento de retina.

En VIEW 1 y 2, la incidencia de ETA en el grupo de aflibercept 2 mg mensual/bimestral (cada dos meses) fue del 3,3-4,2%, similar a ranibizumab mensual (3,2-5,6%)[13].

A 12 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de eventos adversos sistémicos graves como muerte, eventos arteriotrombóticos o eventos tromboembólicos venosos entre ranibizumab y aflibercept[11]. Aflibercept mostró una tasa de inflamación intraocular de 0-0,16% (sin contar endoftalmitis)[11].

Edema macular diabético

Los estudios pivotales VIVID y VISTA evaluaron aflibercept 2 mg cada cuatro u ocho semanas frente a fotocoagulación láser macular en EMD. Las mejoras visuales observadas con los regímenes de inyección intravítrea de aflibercept fueron mejores que el grupo tratado con láser a las 52, 100 y 148 semanas. La incidencia de eventos adversos fue consistente con el perfil de seguridad conocido de aflibercept y similar a otros agentes anti-VEGF[9].

A las 148 semanas, en un análisis de seguridad integrado, el evento adverso ocular grave más frecuente fue la catarata (3,1% en el grupo de aflibercept cada cuatro semanas, 2,1% cada ocho semanas, 0,3% en control)[14]. Los eventos adversos más comunes (≥1%) en estudios de EMD fueron: hemorragia conjuntival (28% frente a 17% en grupo control al año), dolor ocular (9% frente a 6%), miodesopsias (6% frente a 3%), defecto del epitelio corneal (5% frente a 3%) y aumento de la presión intraocular (5% frente a 3%)[12].

El estudio *Protocol T* del DRCR.net comparó directamente bevacizumab, ranibizumab y aflibercept en EMD. Aunque el objetivo primario fue evaluar la agudeza visual, los análisis de seguridad secundarios revelaron una mayor frecuencia de eventos adversos graves no oculares de tipo trombóticos, incluyendo hospitalizaciones, en el grupo tratado con aflibercept, particularmente en pacientes con peor control sistémico basal[15]. El seguimiento a cinco años (*Protocol T Extension*) confirmó que, si bien las tasas acumuladas de eventos cardiovasculares mayores se igualaron a largo plazo, la monitorización de la función renal en pacientes diabéticos tratados con aflibercept sigue siendo una recomendación clínica prudente[16].

Oclusiones venosas retinianas

Los estudios COPERNICUS y GALILEO evaluaron aflibercept 2 mg intravítreo comparado con inyecciones simuladas en obstrucción de vena central de la retina. El estudio GALILEO reflejó una tasa de eventos aterotrombóticos del 3,3%[10].

Resultados en vida real

Los ensayos clínicos pivotales, por su diseño, excluyen a pacientes frágiles o con comorbilidades avanzadas y aseguran una frecuencia de visitas mensuales que rara vez se replica en la práctica clínica. Los grandes registros oftalmológicos (LUMINOUS, IRIS, Fight Retinal Blindness!) y las series de farmacovigilancia han sido cruciales para refinar el perfil de seguridad en práctica clínica real.

Los grandes registros confirman tasas de endoftalmitis posinyección estables (<0,05%)[17], similares a las de los estudios pivotales.

Una de las discrepancias más significativas entre los pivotales y la vida real ha sido la aparición de brotes de inflamación intraocular estéril asociados a aflibercept. En los estudios VIEW, la tasa de inflamación intraocular fue <0,1%. Sin embargo, entre 2017 y 2020, Greenberg *et al.* y otros grupos han documentado un incremento significativo de cuadros inflamatorios estériles (vitritis, vasculitis retiniana oclusiva) asociados a lotes específicos de jeringas precargadas de aflibercept, atribuido a la liberación de partículas de silicona[18]. Este fenómeno ha reforzado la vigilancia en la fabricación de dispositivos de inyección y representa un punto de diferenciación clínica a favor de ranibizumab en pacientes con historial de reacciones inflamatorias oculares idiopáticas.

El estudio de Avery *et al.* (2017) fue fundamental para entender las bases biológicas de las potenciales diferencias en seguridad sistémica. Demostró que, mientras ranibizumab reduce el VEGF plasmático libre de forma transitoria, aflibercept 2 mg lo suprime casi por completo durante periodos prolongados (semanas)[3].

El estudio LUMINOUS, un estudio observacional prospectivo y multicéntrico de cinco años, en el que se reclutaron 30.138 pacientes adultos en todas las indicaciones aprobadas para ranibizumab, demostró una incidencia acumulada de ETA baja y ajustada por exposición, validando la seguridad del fragmento Fab en una población no seleccionada[17].

En consonancia con los hallazgos del protocolo T, la literatura de vida real incluye reportes de casos de microangiopatía trombótica renal y glomeruloesclerosis focal y segmentaria en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica de base tratados con aflibercept, una asociación no reportada con ranibizumab[19]. Esto ha llevado a muchos especialistas en retina a preferir ranibizumab en pacientes con macroalbuminuria o tasa de filtrado glomerular <45 mL/min.

En la práctica clínica real, la frecuencia de inyección es a menudo menor que en los ensayos. Sin embargo, la mayor durabilidad de aflibercept (régimen bimestral fijo en EMD y DMAE) se traduce en aproximadamente 2-3 inyecciones menos al año en comparación con ranibizumab mensual. Esta reducción en el número de procedimientos invasivos disminuye el riesgo acumulado de endoftalmitis infecciosa y trauma ocular asociado a la inyección, un beneficio de seguridad indirecto pero tangible de aflibercept en la vida real.

Discusión

Los datos acumulados de ensayos clínicos pivotales y estudios de vida real demuestran consistentemente que tanto ranibizumab como aflibercept 2 mg tienen perfiles de seguridad favorables.

Los eventos adversos oculares más frecuentes son generalmente leves y relacionados con el procedimiento de inyección intravítrea, incluyendo hemorragia conjuntival, dolor ocular transitorio y elevación temporal de la presión intraocular. La endoftalmitis, el evento adverso ocular más grave, mantiene una incidencia baja y estable en la mayoría de las series (entre 0,1 y 1%), reflejo de la estandarización de técnicas asépticas en la práctica clínica moderna.

Respecto a la seguridad sistémica, la preocupación sobre ETA debido a la inhibición sistémica de VEGF no se ha confirmado consistentemente en los estudios. La mayoría de los ensayos clínicos y metaanálisis no han encontrado diferencias significativas en las tasas de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte vascular entre pacientes tratados con anti-VEGF y los grupos control. Sin embargo, algunos estudios, como el *Protocol T* a dos años, reportaron una tasa ligeramente mayor de ETA lo que sugiere la necesidad de vigilancia continua.

Los estudios de vida real generalmente confirman los hallazgos de seguridad de los ensayos clínicos, aunque con algunas diferencias importantes. Los pacientes en la práctica clínica real tienden a recibir menos inyecciones que en los ensayos clínicos (típicamente 4-6 inyecciones por año frente a 7-12 en ensayos), lo que puede traducirse en resultados visuales ligeramente inferiores, pero también en menor exposición acumulativa al fármaco. La tasa de eventos adversos en estudios de vida real es generalmente similar o ligeramente inferior a la de los ensayos clínicos, posiblemente reflejando la selección de pacientes y las diferencias en los métodos de reporte.

Las diferencias en el perfil de seguridad entre ranibizumab y aflibercept 2 mg son generalmente mínimas. Ambos agentes tienen tasas similares de eventos adversos oculares y sistémicos en estudios comparativos directos. La elección entre estos agentes a menudo se basa en consideraciones de eficacia, conveniencia de dosificación, disponibilidad y coste más que en diferencias de seguridad. Sin embargo, se ha sugerido que aflibercept (2 mg), al asociar una supresión más profunda y prolongada del VEGF plasmático libre en comparación con ranibizumab (0,5 mg), podría tener mayores implicaciones en poblaciones de alto riesgo cardiovascular o renal, particularmente en pacientes diabéticos con nefropatía avanzada.

Conclusiones

En conjunto, la evidencia disponible procedente tanto de los ensayos clínicos pivotales como de los estudios en práctica clínica real confirma que ranibizumab y aflibercept 2 mg presentan un perfil de seguridad favorable, consolidándose como opciones terapéuticas de referencia para el tratamiento de la DMAE exudativa, el EMD y el edema macular secundario a OVR. La mayoría de los eventos adversos descritos son oculares, de baja frecuencia y relacionados con el procedimiento de inyección intravítrea, mientras que las complicaciones graves, como la endoftalmitis, continúan siendo excepcionales.

Aunque los estudios comparativos no han demostrado diferencias consistentes en la incidencia de ETA entre ambos fármacos, las diferencias en sus características farmacocinéticas parecen traducirse en perfiles de riesgo potencialmente distintos en determinados subgrupos de pacientes.

Asimismo, los registros de vida real han permitido identificar señales de seguridad no detectadas en los ensayos pivotales, como los episodios de inflamación intraocular estéril asociados a aflibercept, lo que pone de manifiesto el valor de la farmacovigilancia tras la comercialización.

En definitiva, las diferencias de seguridad entre ranibizumab y aflibercept son, en términos generales, reducidas, y no justifican por sí solas la elección de uno u otro tratamiento. La decisión terapéutica debe basarse en una valoración individualizada que integre la eficacia, la duración del efecto, las comorbilidades sistémicas y el perfil de riesgo de cada paciente, favoreciendo así que optimice tanto la seguridad como los resultados clínicos.

Puntos clave

- Tanto ranibizumab como aflibercept 2 mg presentan un perfil de seguridad ocular y sistémica favorable y globalmente comparable en el tratamiento de la DMAE, el EMD y la OVR.
- Los eventos adversos oculares más comunes son generalmente leves, transitorios y relacionados con el procedimiento de inyección.
- La incidencia de complicaciones tromboembólicas arteriales es baja y clínicamente equivalente en la mayoría de los pacientes.

- La evidencia acumulada respalda el uso seguro de ranibizumab y aflibercept 2 mg en el manejo a largo plazo de enfermedades retinianas neovasculares y exudativas.
- La selección entre estos agentes debe basarse en consideraciones individuales del paciente, eficacia comparativa, conveniencia de dosificación y disponibilidad, dado que sus perfiles de seguridad son generalmente similares.
- La vigilancia de signos de inflamación intraocular y la evaluación de factores de riesgo cardiovascular son componentes esenciales del manejo seguro de pacientes que reciben terapia anti-VEGF a largo plazo.

Bibliografía

1. U.S. Food and Drug Administration. *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book)*. 46ª ed. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2026.
2. Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(2):167-80. doi: 10.1586/17512433.2014.884458.
3. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, *et al.* Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina*. 2017;37(10):1847-58. doi: 10.1097/IAE.0000000000001493.
4. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD005139. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub4.
5. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31. doi: 10.1056/NEJMoa054481.
6. European Medicines Agency. Lucentis (ranibizumab). Summary of Product Characteristics [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis
7. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44. doi: 10.1056/NEJMoa062655.
8. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
9. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. *Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®*. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology; 2024.
10. Kovach JL, Bailey ST, Kim SJ, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying GS, *et al.* Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2025;132(4):P303-43. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.12.025.
11. European Medicines Agency. Eylea (aflibercept). Summary of Product Characteristics [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea
12. Vemulakonda GA, Bailey ST, Kim SJ, Kovach JL, Lim JI, Ying GS, *et al.* Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2025;132(4):P1-74. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.12.018. Erratum in: *Ophthalmology*. 2026;133(4):547. doi: 10.1016/j.ophtha.2026.01.014.
13. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12):2537-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006. Erratum in: Ophthalmology. 2013;120(1):209-10.
14. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, *et al.* Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-85. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032.
15. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264.
16. Glassman AR, Wells JA, Josic K, Maguire MG, Antoszyk AN, Baker C, *et al.* Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology*. 2020;127(9):1201-10. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.021.
17. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, Yang Y, Ohji M, Dai H, *et al.* Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: Results from LUMINOUS, a global real-world study. *Retina*. 2020;40(9):1673-85. doi: 10.1097/IAE.0000000000002670.
18. Greenberg JP, Belin P, Butler J, Feiler D, Mueller C, Tye A, *et al.* Aflibercept-Related Sterile Intraocular Inflammation Outcomes. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(9):753-9. doi: 10.1016/j.oret.2019.04.006.
19. Phadke G, Hanna RM, Ferrey A, Torres EA, Singla A, Kaushal A, *et al.* Review of intravitreal VEGF inhibitor toxicity and report of collapsing FSGS with TMA in a patient with age-related macular degeneration. *Clin Kidney J*. 2021;14(10):2158-65. doi: 10.1093/ckj/sfab066.