

Efekty leczenia iniekcjami doszklistkowymi ranibizumabu w ramach grupy terapeutycznej B02 pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

The results of wet AMD treatment by intravitreal injections of ranibizumab within the framework of the therapeutic group B02



**Marzanna W. Fabrykiewicz-Rogalska¹, Jan Kucharczuk²,
Zbigniew Małolepszy¹, Grażyna Malukiewicz³**

¹ Kliniczny Oddział Okulistyczny, 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, SPZOZ w Bydgoszczy
Ordynator: lek. Zbigniew Małolepszy

² Poradnia Chorób Siatkówki, 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, SPZOZ w Bydgoszczy

³ Katedra i Klinika Chorób Oczu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grażyna Malukiewicz

NAJWAŻNIEJSZE

O sukcesie terapeutycznym leczenia wysiękowej postaci AMD decyduje przede wszystkim wczesne rozpoznanie choroby oraz jak najszybsze wdrożenie leczenia.

HIGHLIGHTS

Therapeutic success of the wet AMD's treatment in most of the cases is determined by early diagnosis of the disease and early implementation of the therapy.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie do medycyny leków hamujących angiogenezę porównywane jest do ery wprowadzenia antybiotyków w XX w. Udostępnienie w Polsce we wrześniu 2010 r. w ramach refundacji NFZ najnowocześniejszej i dotychczas najbardziej skutecznej terapii wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem z zastosowaniem iniekcji doszklistkowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF (ranibizumab) wprowadziło nowe standardy leczenia. W niniejszym artykule podjęliśmy próbę oceny efektów leczenia w postaci wysiękowej AMD w ramach grupy terapeutycznej B02.

Słowa kluczowe: AMD, ranibizumab, czynnik wzrostu śródbłónka naczyń, leczenie anti-VEGF

ABSTRACT

Introduction into medicine of the drugs which inhibit angiogenesis is comparable with introduction of antibiotics in the 20th century. Admission in Poland, in September 2010, the most effective therapy of the wet form of AMD in which intravitreal injections containing monoclonal antibody anti-VEGF (ranibizumab) is used, introduced new standards of the treatment of wAMD. This therapy is refunded by NFZ. The aim of this article is to evaluate the effects of the AMD treatments within the framework of the therapeutic group B02.

Key words: AMD, ranibizumab, vascular endothelial growth factor, anti-VEGF treatment

WSTĘP

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*) jest najczęstszą, nieodwracalną przyczyną ciężkiego upośledzenia widzenia u osób po 65. r.ż. Wyróżnia się 2 typy tego schorzenia: najbardziej rozpowszechnioną postać suchą oraz postać wysiękową – obejmującą 10–20% chorych na AMD. W przebiegu postaci wysiękowej AMD (wAMD, *wet age-related macular degeneration*) dochodzi do wydzielania przez śródbłonek naczyń włosowatych naczyniówki naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), który wzbudza rozrost patologicznych naczyń krwionośnych – neowaskularyzację naczyniówkową (CNV, *choroidal neovascularisation*). Konsekwencją tego procesu są obrzęk siatkówki i wylewy podsiatkówkowe z tworzeniem blizn włóknisto-naczyniowych. W przeciwieństwie do suchego AMD, które rozwija się powoli, wAMD szybko uszkadza strukturę plamki, co powoduje znaczne pogorszenie widzenia centralnego. Aktualnym standardem leczenia wAMD są iniekcje doszkliskowe preparatów działających jako inhibitory czynnika wzrostu śródbłonek naczyń (anty-VEGF), których celem jest zahamowanie wzrostu i aktywności CNV [1, 2]. Lekiem zarejestrowanym w 2006 r. do leczenia wAMD jest ranibizumab, stanowiący fragment humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, które blokuje biologicznie aktywne izoformy VEGF-A.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu zostały ustalone na podstawie rezultatów całego panelu badań klinicznych przeprowadzonych na dużych populacjach pacjentów chorujących na wAMD [3–12].

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena ostrości wzroku pacjentów z wAMD leczonych iniekcjami doszkliskowymi ranibizumabu w ramach grupy terapeutycznej B02. Badanie ma ocenić stopień korelacji między wyjściową ostrością wzroku a jakością widzenia po 12 miesiącach prowadzenia terapii. Analizie poddana zostanie również korelacja między liczbą iniekcji doszkliskowych ranibizumabu a uzyskanym efektem terapeutycznym.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 51 pacjentów (51 oczu) z rozpoznaniem wAMD diagnozowanych i leczonych na Klinicznym Oddziale Okulistycznym oraz w Poradni Chorób Siatkówki 10 Wojskowego Szpitala Klinicznego SPZOZ w Bydgoszczy. Stwierdzone zmiany neowaskularne w monitorowanych oczach nie były wcześniej leczone. Wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach grupy B02 Jednorodnych Grup Pacjentów z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego

anty-VEGF (ranibizumabu). Okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy.

Grupę badaną stanowiło 40 (78,4%) kobiet i 11 (21,6%) mężczyzn. Pacjenci byli w wieku od 58 do 87 lat, średni wiek wyniósł $73,3 \pm 7,7$ roku. Średni wiek kobiet wyniósł $72,8 \pm 7,6$ roku i nie różnił się istotnie statystycznie od średniego wieku mężczyzn wynoszącego $75,1 \pm 8,4$ roku ($p = 0,3781$). Zgodnie z opisem grupy B02 do badania włączono pacjentów z wszystkimi postaciami zmian neowaskularnych, z najlepiej skorygowaną ostrością wzroku (BCVA, *best corrected visual acuity*) w zakresie od 0,1 do 0,5 według tablic Snellena. Kryteria włączenia oraz wykluczenia z badania zostały ściśle określone przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w opisie grupy B02: „Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF”.

Badanie narządu wzroku i funkcji wzrokowych polegało w pierwszym rzędzie na pomiarze refrakcji oka i ciśnienia wewnątrzgałkowego. Następnie badano ostrość wzroku do dali, korzystając z tablic Snellena. W dalszym toku badania oceniano przedni odcinek i dno oka. Zarówno w trakcie wizyty kwalifikacyjnej, jak i podczas wizyty kontrolnej wykonano badanie spektralnej koherentnej tomografii optycznej (SOCT, *spectral optical coherence tomography*), oceniające morfologię plamki. Angiografię fluoresceinową wykonano przed rozpoczęciem leczenia oraz po 12 miesiącach terapii. Pierwsze 6 badań kontrolnych wykonywano w odstępach miesiąca, a następne 3 – co 2 miesiące. Każdy z pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w ramach grupy B02 otrzymywał w fazie inicjującej 3 iniekcje ranibizumabu w dawce 0,5 mg w odstępach minimum 4 tygodni. Wskazania do kolejnych iniekcji zostały ściśle określone w opisie procedury B02 i obejmowały zwiększenie grubości siatkówki w badaniu SOCT o więcej niż 100 μm lub obniżenie BCVA o więcej niż 1 linię na tablicy Snellena. Reiniekcja wykonywana była 5–7 dni po wizycie kontrolnej, w zależności od dostępności sali operacyjnej. Zarówno 3 dni przed iniekcją, jak i 3 dni po niej pacjent stosował miejscowo krople antybiotykowe. Stopień zaawansowania procesu zwyrodnieniowego w oczach zakwalifikowanych do iniekcji ranibizumabu był bardzo zróżnicowany, czego wykładnikiem była duża fluktuacja ostrości wzroku. W związku z tym pacjentów podzieliliśmy na 3 grupy w zależności od wyjściowej ostrości wzroku: grupa 1 – BCVA równa 0,1; grupa 2 – pacjenci z BCVA w przedziale 0,2–0,3; grupa 3 – pacjenci z BCVA na poziomie 0,4–0,5 według tablic Snellena.

Za satysfakcjonujący efekt terapii zastosowanej w ramach procedury B02 przyjęliśmy stabilizację lub poprawę ostrości wzroku, będącą wykładnikiem skuteczności leczenia. Za klinicznie znamienne poprawę ostrości wzroku przyjęliśmy poprawę BCVA o co najmniej 3 linie na tablicach Snellena, odpowiadającą blisko 15 literom na tablicach EDTRS.

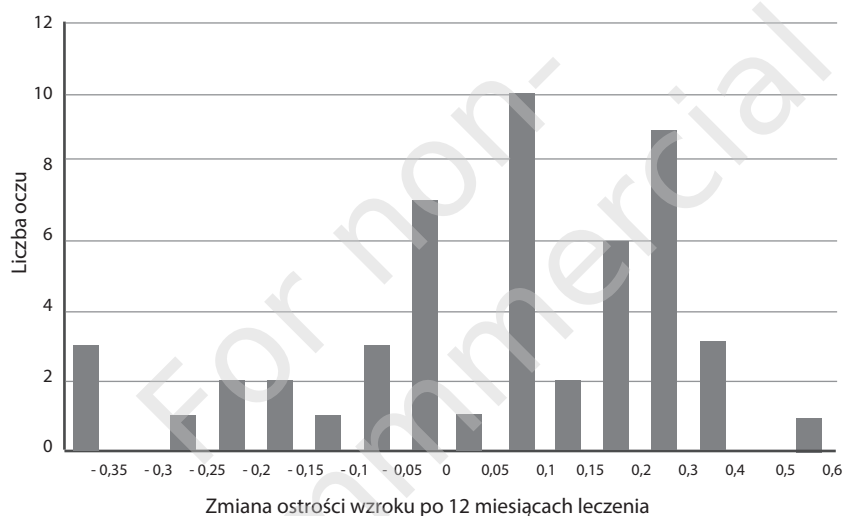
WYNIKI

Przed rozpoczęciem terapii BCVA leczonych oczu wynosiła od 0,1 do 0,5 (mediana 0,3). Ostrość wzroku oczu towarzyszących wynosiła od 0,01 do 1,0 (mediana 0,15).

Czas między kwalifikacją do leczenia a pierwszą iniekcją wynosił od 0 do 40 dni (mediana 11). Zmiana ostrości wzroku po 12 miesiącach leczenia ranibizumabem wynosiła od -0,35 do 0,6 (mediana 0,1) według tablic Snellena. Rozkład zmian BCVA po 12 miesiącach leczenia przedstawia rycina 1.

RYCINA 1

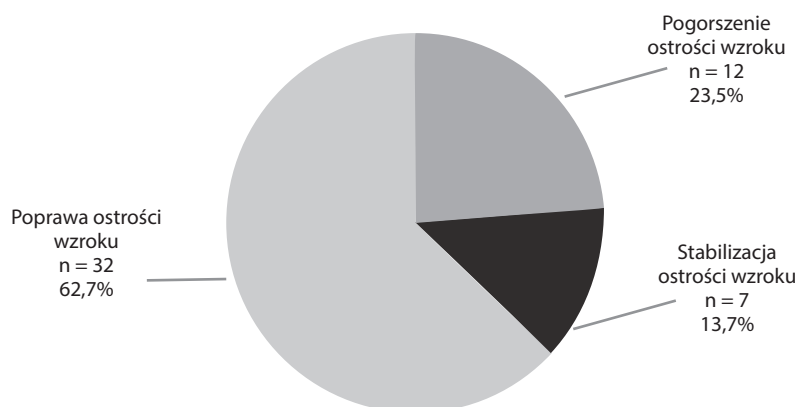
Rozkład zmian ostrości wzroku po 12 miesiącach terapii iniekcjami doszklistkowymi ranibizumabu stosowanymi w ramach procedury B02.



Poprawę BCVA po 12 miesiącach trwania procedury B02 uzyskano w 32 (62,7%) oczach, a stabilizację ostrości wzroku – w 7 (13,7%) oczach (ryc. 2). Tym samym satysfakcjonujący efekt terapii iniekcjami doszklistkowymi ranibizumabu stosowanymi w ramach procedury B02 uzyskaliśmy w 39 (76,5%) oczach.

RYCINA 2

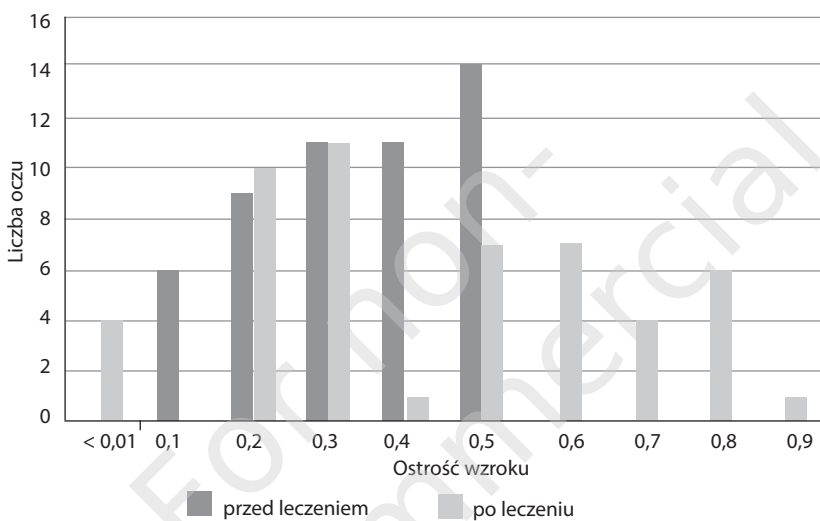
Zmiana BCVA po 12 miesiącach terapii iniekcjami doszklistkowymi ranibizumabu stosowanymi w ramach procedury B02.



Po 12 miesiącach terapii BCVA leczonych oczu wynosiła od 0,05 do 0,9 (mediana 0,4). Poprawę widzenia o 3 i więcej linii na tablicach Snellena uzyskano w 13 oczach, co stanowi 25,5% badanej grupy. Rozkład ostrości wzroku przed rozpoczęciem terapii i po 12 miesiącach leczenia ranibizumabem przedstawiono na rycinie 3.

RYCINA 3

Rozkład zmian BCVA przed rozpoczęciem i po 12 miesiącach terapii iniekcjami dozakłistkowymi ranibizumabu stosowanymi w ramach procedury B02.



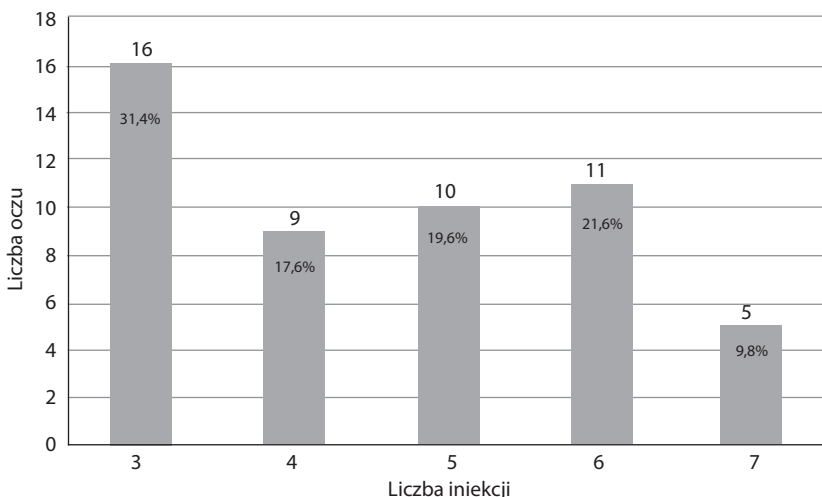
W trakcie rocznej terapii pacjenci otrzymali od 3 do 7 iniekcji dozakłistkowych ranibizumabu, średnio $4,6 \pm 1,4$ iniekcji. W 16 (31,4%) przypadkach do regresji zmian neowaskularnych i utrzymania stabilizacji morfologii siatkówki w badaniu SOCT wystarczyły 3 iniekcje inicjujące. Uzupelniające iniekcje dozakłistkowe ranibizumabu wykonano w 35 (68,6%) oczach. W obserwacji 9-miesięcznej, po okresie inicjującym, wykonano średnio $2,3 \pm 1,0$ iniekcji uzupełnia-

jących. Rozkład liczby oczu w zależności od liczby wszystkich iniekcji przedstawiono na rycinie 4.

Na rycinie 5 przedstawiono liczbę iniekcji uzupełniających w kolejnych miesiącach terapii. Najwięcej iniekcji uzupełniających wykonano w 12. miesiącu leczenia. Nie stwierdzono korelacji między zmianą ostrości wzroku po 12 miesiącach leczenia a liczbą iniekcji ($r = -0,05$; $p = 0,747$).

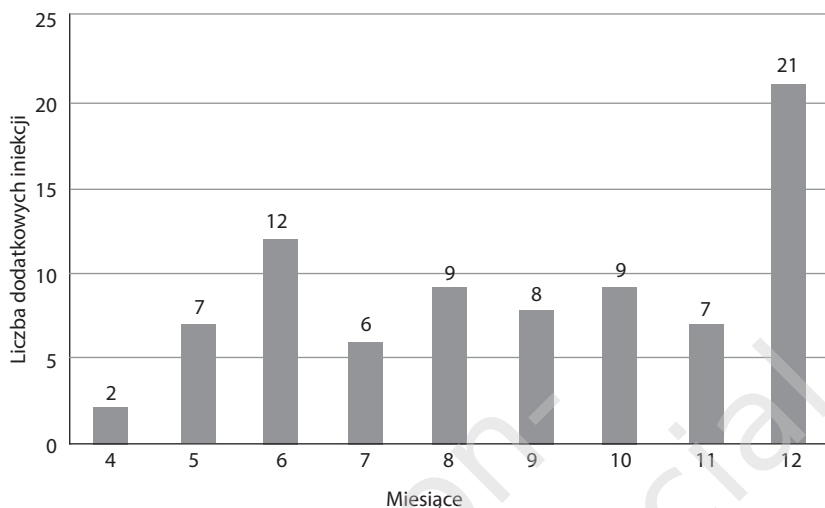
RYCINA 4

Rozkład liczby oczu w zależności od liczby iniekcji ranibizumabu.



RYCINA 5

Liczba iniekcji uzupełniających w kolejnych miesiącach terapii iniekcjami doszklistkowymi ranibizumabu stosowanymi w ramach procedury B02.

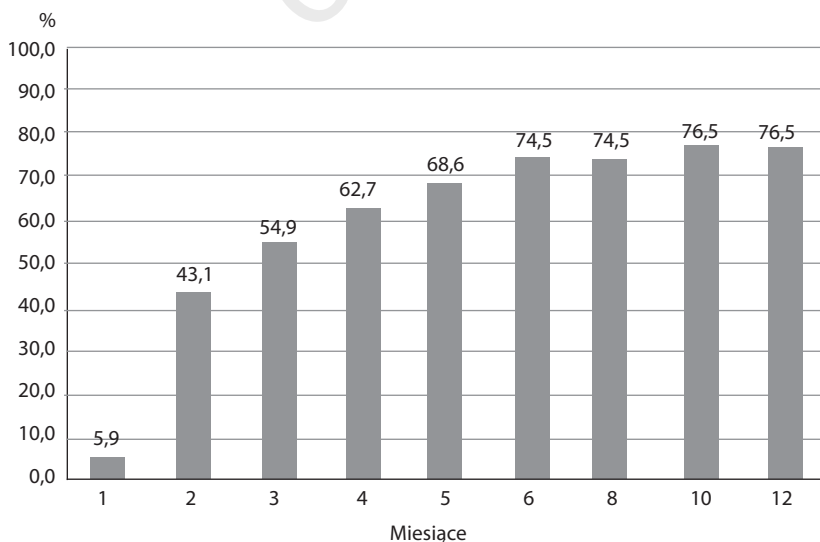


Po 3 miesiącach leczenia w 54,9% przypadków nie stwierdzono cech aktywności CNV w obrazie SOCT. Natomiast po 12 miesiącach leczenia brak cech aktywności neowaskularnej w badaniu SOCT stwierdzono w 76,5% przypadków. Odsetek pacjentów z poprawą lub stabilizacją widzenia (76,5%) jest taki sam jak odsetek pacjentów, u których po 12 miesiącach leczenia nie stwierdzono cech aktywności CNV (76,5%). Na rycinie 6 przedstawiono procentowy rozkład liczby oczu bez cech aktywnej CNV stwierdzanej w badaniu SOCT w kolejnych miesiącach terapii.

Przeprowadzono również analizę odpowiedzi na terapię pacjentów podzielonych na 3 grupy w zależności od początkowej ostrości wzroku (tab. 1). Najlepszy efekt terapeutyczny osiągnięto w grupie pacjentów z początkową BCVA w przedziale 0,4–0,5 według tablic Snellena. W tej grupie poprawę ostrości wzroku uzyskano u 18 (72%) pacjentów. Najśłabszy efekt terapeutyczny odnotowano w grupie pacjentów z początkową BCVA równą 0,1. U połowy pacjentów z tej grupy zaobserwowano pogorszenie ostrości wzroku.

RYCINA 6

Procentowy rozkład liczby oczu bez aktywnej CNV w kolejnych miesiącach terapii.



Przeprowadziliśmy również analizę wyników terapii iniekcjami doszkliskowymi ranibizumabu stosowanymi w ramach procedury B02 w zależności od efektu uzyskanego

poprawę widzenia, a tylko w 6 oczach (15,8%) stwierdzono pogorszenie ostrości wzroku po 12 miesiącach terapii ranibizumabem.

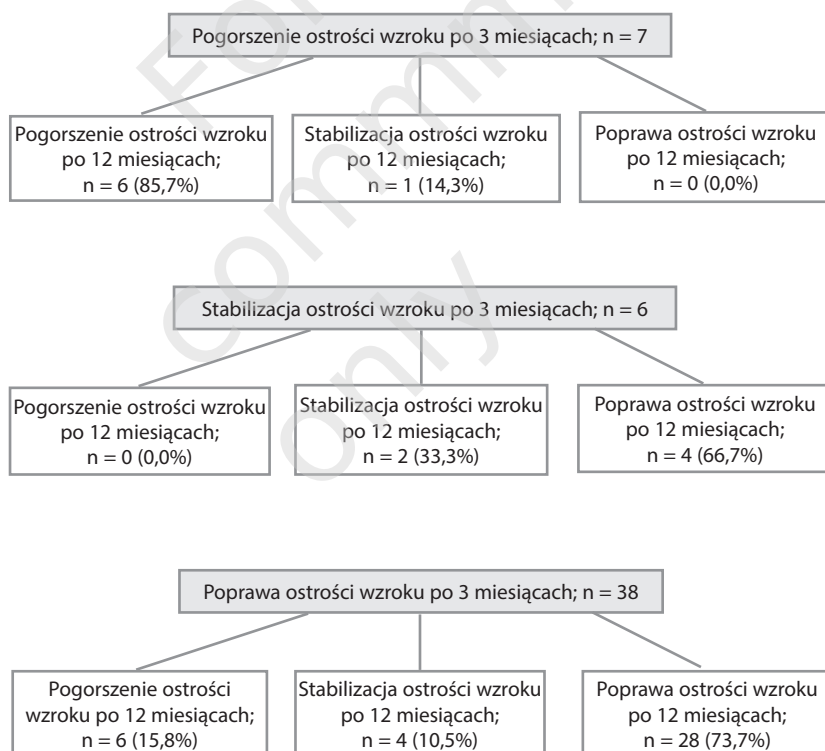
TABELA 1

Efekt terapii iniekcjami doszkliskowymi ranibizumabu stosowanymi w ramach procedury B02 po 12 miesiącach w zależności od początkowej BCVA.

Początkowa ostrość wzroku	Pogorszenie ostrości wzroku		Stabilizacja ostrości wzroku		Poprawa ostrości wzroku	
	N	%	N	%	N	%
0,1 (n = 6)	3	50,0%	0	0,00%	3	50,0%
0,2–0,3 (n = 20)	4	20,0%	5	25,0%	11	55,0%
0,4–0,5 (n = 25)	5	20,0%	2	8,0%	18	72,0%

RYCINA 7

Efekt leczenia po 12 miesiącach stosowania iniekcji doszkliskowych ranibizumabu w ramach procedury B02 w zależności od efektu leczenia uzyskanego po 3 miesiącach terapii.



po 3 iniekcjach inicjujących (ryc. 7). W obserwacji 12-miesięcznej nie stwierdzono poprawy BCVA u pacjentów z pogorszeniem ostrości wzroku po 3 iniekcjach inicjujących. Spośród 38 pacjentów z poprawą BCVA po 3 początkowych iniekcjach ranibizumabu u 4 (10,5%) osób uzyskano stabilizację widzenia, u 28 (73,7%) pacjentów uzyskano

DYSKUSJA

Wprowadzenie leków anti-VEGF zmieniło standardy i zrewolucjonizowało leczenie postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Pierwszym lekiem w terapii wAMD, którego zastosowanie dawało szansę na stabilizację, a nawet na poprawę ostrości wzroku, był ranibizumab,

zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej w styczniu 2007 r. Obecnie głównym celem retinologów w terapii wAMD jest dążenie do stabilizacji i poprawy ostrości wzroku przy redukcji i optymalizacji liczby wykonanych iniekcji dożylnych.

Próbując porównać uzyskane przez nas wyniki dotyczące ostrości wzroku według tablic Snellena w stosunku do tablic EDTRS, przyjęliśmy, że jeden rząd na tablicach Snellena odpowiada 5 literom z tablic EDTRS [13, 14].

O skuteczności zastosowanego leczenia można mówić tylko wtedy, gdy wraz z zahamowaniem progresji procesu neowaskularnego dochodzi do zatrzymania postępującej utraty widzenia lub do jego poprawy. W naszym badaniu taką sytuację po 12 miesiącach terapii iniekcjami dożylnymi ranibizumabu stosowanymi w ramach procedury B02 stwierdziliśmy u 76,5% pacjentów, przy czym poprawę ostrości wzroku obserwowano u 62,7%, a jej stabilizację – u 13,7% pacjentów. Wyniki naszego badania są zbliżone z wynikami badania SUSTAIN, w którym wykorzystywano schemat podawania leku PRN (*pro re nata* – w razie potrzeby), podobny do procedury B02. W badaniu tym, po 12 miesiącach leczenia, poprawę BCVA odnotowano u 62,7% pacjentów.

W opublikowanych badaniach klinicznych za znamienne przyjęto poprawę BCVA o 15 lub więcej liter na tablicach EDTRS [15–17]. W naszym badaniu poprawę BCVA o co najmniej 3 linie na tablicach Snellena uzyskano w 13 oczach, co stanowi 25,5% badanej grupy. W badaniach ANCHOR [4] i MARINA [5] po 12 miesiącach terapii poprawę o 15 lub więcej liter na tablicach EDTRS uzyskano odpowiednio u 40,8% i 33,8% pacjentów. W obu cytowanych badaniach procentowa liczba osób z poprawą BCVA jest większa w stosunku do wyników uzyskanych w badaniu własnym, co należy tłumaczyć comiesięcznym reżimem iniekcji dożylnych. W badaniu SUSTAIN [6] po 12 miesiącach terapii poprawę BCVA o 3 linie według Snellena uzyskało 20,3% leczonych. Wyniki tego badania korelują z wynikami uzyskanymi w badaniu własnym.

W ocenie stosowanego schematu leczenia oprócz uzyskanego efektu terapeutycznego ważna jest również liczba przeprowadzonych iniekcji dożylnych. W badaniu własnym, w trakcie rocznej obserwacji, wykonano średnio $4,6 \pm 1,4$ iniekcji. Nasze rezultaty są zbliżone z wynikami wieloośrodkowego badania SAILOR [19] (średnio 4,6 iniekcji w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia) oraz badań Canan i wsp. [20], a także Arias i wsp. [21] (odpowiednio średnio 4,32 i 4,4 iniekcji w trakcie rocznej obserwacji). Zastosowano w nich podobny schemat leczenia, obejmujący 3 obowiązkowe inicjujące iniekcje, a następnie, w fazie podtrzymującej, dawkowanie leku według schematu *pro re nata*. W badaniu CATT [22] w grupie leczonej ranibizumabem, zgodnie ze schematem dawkowania leku *pro re nata*, średnia liczba iniekcji wykonanych w ciągu 12

miesiący wyniosła $6,9 \pm 3,0$. Różnica w liczbie podanych iniekcji w stosunku do badania własnego wynika prawdopodobnie z dość liberalnie przyjętych kryteriów reiniekcji. W badaniu CATT dopuszczano wykonanie kolejnej iniekcji w każdej sytuacji, gdy badacz stwierdził, że jest ona konieczna ze względu na ponowne pojawienie się cech aktywności błony neowaskularnej, bez określania grubości centralnej siatkówki. W trwającym obecnie wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym LUMINOUS [23], w którym zaplanowano udział 30 tysięcy pacjentów, liczba iniekcji wykonanych w ciągu 1. roku obserwacji wyniosła odpowiednio: Niemcy – 4,3; Szwecja – 4,7, Belgia – 5,0; Holandia – 5,5. Badanie to dopuszcza stosowanie w codziennej praktyce lekarskiej indywidualnego schematu dawkowania leku w celu zapewnienia najwyższej skuteczności leczenia. Biorąc pod uwagę liczbę iniekcji wykonanych w 1. roku obserwacji, wyniki badania LUMINOUS są zbliżone z wynikami badań własnych.

Według Rauch i wsp. [24] kluczem do uzyskania zadowalających efektów terapeutycznych wAMD są jak najlepsza wyjściowa ostrość wzroku oraz szybkie wdrożenie leczenia. Opinia ta znajduje potwierdzenie w naszym badaniu, jako że najgorsze efekty czynnościowe uzyskaliśmy w grupie pacjentów z BCVA równą 0,1, gdzie w połowie przypadków doszło do pogorszenia ostrości wzroku. Zdecydowanie lepszy efekt terapeutyczny uzyskaliśmy w grupie pacjentów z BCVA na poziomie 0,4–0,5. W grupie tej pogorszenie widzenia wystąpiło tylko u 20% pacjentów, a poprawę BCVA odnotowaliśmy w 72% badanych oczu. Powyższe wyniki uzasadniają opinię, że zawsze należy rozważyć rozpoczęcie terapii anty-VEGF u pacjentów z czynną poddołkową lub okołodołkową neowaskularyzacją naczyńkową, niezależnie od stwierdzanej ostrości wzroku. Niestety, aktualne kryteria kwalifikacji pacjentów leczonych w ramach grupy B02 pozwalają rozpocząć terapię w oczach z BCVA w zakresie od 0,1 do 0,5. W publikowanych w latach 2012 i 2014 wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) dotyczących leczenia wAMD ostrość wzroku pozwalającą na włączenie leczenia ustalono na poziomie 0,05–0,9 [25].

Według wielu autorów szybkie rozpoczęcie leczenia wAMD zapewnia zachowanie najlepszych możliwych parametrów ostrości wzroku [26, 27]. W naszym badaniu okres między kwalifikacją do leczenia a pierwszą iniekcją wynosił od 0 do 40 dni. Tak duża rozpiętość czasu to skutek możliwości organizacyjnych i ograniczeń finansowych wynikających z kontraktu z NFZ. Biorąc pod uwagę pilny charakter procedury, możliwość skutecznego leczenia jedynie w pewnym czasowym „oknie terapeutycznym”, świadczenie to powinno być świadczeniem gwarantowanym nieobjętym limitem finansowym wynikającym z kontraktu z NFZ.

PODSUMOWANIE

Procedura leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w ramach grupy B02 przy zachowaniu niezbędnej liczby iniekcji zapewnia optymalny efekt terapeutyczny. O sukcesie w dużej mierze decyduje wczesne rozpoznanie choroby oraz jak najszybsze wdrożenie leczenia. Kluczową rolę w terapii wAMD odgrywa proces monitorowania i właściwej kwalifikacji do leczenia. Optymalne podejście wymaga nadzorowania pacjenta raz w miesiącu w celu wykrycia cech aktywnej zmiany i ponownego bezzwłocznego wznowienia leczenia. Comiesięczne kontrole powinny obejmować badanie SOCT, po-

nieważ jest to najbardziej czułe narzędzie do wykrywania cech ponownej aktywności CNV. Poszerzenie przedziału ostrości wzroku kwalifikującej do leczenia i wprowadzenie bardziej łagodnych kryteriów reiniekcji uwzględniających pojawienie się cech aktywności błony neowaskularnej, bez określania wartości grubości centralnej siatkówki, mogłyby się przełożyć na jeszcze lepszy rezultat leczenia.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Lek. Marzanna W. Fabrykiewicz-Rogalska

85-183 Bydgoszcz, ul. Mogileńska 14

e-mail: m.fabrykiewiczrogalska@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, et al. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2000; 342(7): 483-492.
2. Van Newkirk MR, Nanjan MB, Wang JJ, et al. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2000; 107(8): 1593-1600.
3. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119(6): 1175-1183.
4. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116: 57-65.
5. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419-1431.
6. Holz G, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 663-671.
7. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(1): 43-58.
8. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al.; MONT BLANC Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 992-1000.
9. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, et al.; DENALI Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 1001-1010.
10. Tano Y, Ohji M; EXTEND-I Study Group. Long-term efficacy and safety of ranibizumab administered pro re nata in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration in the EXTEND-I study. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(3): 208-217.
11. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al.; IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9900): 1258-1267.
12. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, et al.; HARBOR Study Group. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 1(11): 2181-2192.
13. Vesely P, Synek S. Repeatability and reliability of the visual acuity examination on logMAR ETDRS and Snellen chart. *Cesk Slov Oftalmol* 2012; 68(2): 71-75.
14. Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity 100 measurements. *Retina* 2010; 30(7): 1046-1050.
15. Carneiro AM, Mendonça LS, Falcão MS, et al. Comparative study of 1+PRN ranibizumab versus bevacizumab in the clinical setting. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1149-1157.
16. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107: 311-324.
17. Lim LA, Frost NA, Powell RJ, et al. Comparison of the ETDRS logMAR, compact reduced logMar' and Snellen charts in routine clinical practice. *Eye (Lond)* 2010; 24(4): 673-677.
18. Lalwani GA. All about PRONTO: study yielded good results in AMD with treatment guided by OCT. *Retina Today* 2007; 41-48.

19. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116(9): 1731-1739.
20. Canan H, Sizmaz S, Altan-Yaycioglu R, et al. Visual outcome of intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: timing and prognosis. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 141-145.
21. Arias L, Roman I, Masuet-Aumatell C, et al. One-year results of a flexible regimen with ranibizumab therapy in macular degeneration: relationship with the number of injections. *Retina* 2011; 31(7): 1261-1267.
22. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-1908.
23. Holz F, Bandello F, Gilies M, et al.; LUMINOUS Steering Committee. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(9): 1161-1167.
24. Rauch R, Weingessel B, Maca SM, et al. Time to first treatment: The significance of early treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2012; 32(7): 1260-1264.
25. Praca zbiorowa. Wytyczne leczenia wysiękowej postaci AMD lekiem Lucentis (ranibizumab). *Okulistyka, wyd. specjalne*, luty 2012: 7-11.
26. Klein ML, Jorizzo PA, Watzke RC. Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989; 96: 1416-1419.
27. Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, et al. Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(4): 678-686.