

Badania kliniczne a codzienna praktyka w terapii wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – doświadczenia własne

*Clinical research and everyday practice in wet form of age-related macular degeneration therapy
– own experiences*



Małgorzata Figurska

Klinika Okulistyki WIM w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

STRESZCZENIE

Neowaskularyzacja w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*) stanowi główną przyczynę utraty centralnego widzenia u chorych z tą patologią tylnego bieguna gałki ocznej i jednocześnie jedną z najważniejszych przyczyn prawnej ślepoty w Polsce i w innych krajach rozwiniętych. Terapia ranibizumabem pozostaje standardem w leczeniu wysiękowego AMD. W artykule przedstawiono przypadki chorych poddanych wieloletniej obserwacji i terapii ranibizumabem z zadowalającymi, trwałymi efektami czynnościowymi i morfologicznymi. Na podstawie badań klinicznych i piśmiennictwa opisano najczęstsze schematy terapii ranibizumabem obowiązujące w codziennej praktyce retinologicznej.

Słowa kluczowe: zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, postać wysiękowa, terapia ranibizumabem

ABSTRACT

Neovascular age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of irreversible visual acuity loss in individuals with this pathology and also one of the most important causes of legal blindness in Poland and other developed countries. The intravitreal injection of ranibizumab continues to be the standard of care for the treatment of wet AMD. This article presents the cases of patients treated with ranibizumab and observed over the years, who demonstrated permanent positive effect of the drug on the functioning and morphology of the macula. Based on the clinical research and academic publications to date the most common treatment algorithms with ranibizumab, applied in everyday retinal practice, are described.

Key words: age-related macular degeneration (AMD), wet AMD, ranibizumab therapy

NAJWAŻNIEJSZE

Kluczowe w terapii wysiękowego AMD jest uzyskanie jak najlepszych efektów już w pierwszej fazie leczenia, a następnie ich utrzymanie w kolejnych latach dzięki systematycznej kontroli i iniekcjom anti-VEGF przy nawrotach aktywności ogniska wysiękowego.

HIGHLIGHTS

In the treatment of exudative AMD the most important is to achieve the best possible effect already in the first phase of the therapy and then maintaining it by regular observation and injections of anti-VEGF drugs in the event of relapse.

Neowaskularyzacja w przebiegu zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*) stanowi główną przyczynę utraty centralnego widzenia u chorych z tą patologią tylnego bieguna gałki ocznej i jednocześnie jedną z najważniejszych przyczyn prawnej ślepoty w Polsce i w innych krajach rozwiniętych. Do 2007 r. wysiękowe AMD leczono głównie terapią fotodynamiczną, dostępną od 2000 r. Wprowadzenie i rejestracja przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejską Agencję Medyczną (EMA) w terapii wysiękowego AMD nieselektywnego inhibitora czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), ranibizumabu, wiąże się z rozszerzeniem wskazań terapeutycznych. Otwartymi zagadnieniami pozostają schematy leczenia ranibizumabem zmierzające do utrzymania jak najlepszego efektu terapeutycznego w możliwie najdłuższym czasie. Wskaźniki aktywności choroby decydują o rozpoczęciu iniekcji doszkliskowych ranibizumabu i ich kontynuacji. Skala problemu skłania retinologów do dzielenia się doświadczeniami w zakresie prowadzenia chorych na wysiękowe AMD.

PRZYPADEK 1.

W 2011 r. chora (lat 73) zgłosiła się z powodu pogorszenia widzenia okiem prawym z towarzyszącymi zniekształceniami obrazu. Dotychczas nie była leczona z przyczyn okulistycznych. Skorygowana ostrość wzroku (VA, *visual acuity*) wynosiła odpowiednio w oku prawym (OP) 0,15, w oku lewym (OL) 0,7 według Snellena. Zmierzono ciśnienie wewnątrzgałkowe – w OP wynosiło 14 mmHg, a w OL 13 mmHg. Osadzenie, ustawienie i ruchomość gałek ocznych w badaniu przedmiotowym były prawidłowe. Nie stwierdzono zmian patologicznych aparatu ochronnego. W zakresie przedniego odcinka obojga oczu obecne były początkowe zmętnienia soczewek. W badaniu oftalmoskopowym w plamce OP stwierdzono szarawe, uniesione ognisko wysiękowe z krwotoczkami śródsiatkówkowymi. W plamce OL obecne były druzy. Badanie optycznej koherentnej tomografii (OCT SLO) w OP wykazało surowicze odwarstwienie nabłonka barwnikowego (RPE, *retinal pigment epithelium*) z towarzyszącym obrzękiem śródsiatkówkowym (ryc. 1A). W OL w OCT widoczne były zniekształcenia linii RPE typowe dla druz. Angiografia fluoresceinowa (FA, *fluorescein angiography*) wykazała w plamce OP ognisko hiperfluorescencji narastającej w czasie (zastój fluoresceiny w podnabłonkowej przestrzeni płynowej) z intensywną hiperfluorescencją przecieku (ryc. 2). W plamce OL obecne były okienkowate ubytki RPE z hiperfluorescencją słabnącą w czasie. Na podstawie badania klinicznego i diagnostyki obrazowej rozpoznano w plamce OP fenotyp wysiękowego AMD w postaci śródsiatkówkowych proliferacji naczyń (RAP, *retinal angiomatous proliferation*).

W OL zdiagnozowano suche AMD. OP zakwalifikowano do terapii doszkliskowymi iniekcjami ranibizumabu. Zastosowano schemat leczenia z początkową fazą nasycającą trzech iniekcji 0,5 mg ranibizumabu w odstępach miesięcznych. Następnie terapię kontynuowano w oparciu o ocenę aktywności choroby zgodnie z badaniem PrONTO, a więc stosowano iniekcje ranibizumabu w przypadku:

1. pogorszenia VA o 5 lub więcej liter ETDRS w porównaniu z najlepszą wartością osiągniętą w początkowej fazie leczenia przy obecności płynu w plamce w badaniu OCT
2. przetrwałego lub narastającego płynu pod siatkówką, obrzęku śródsiatkówkowego, powiększenia parametrów odwarstwienia nabłonka w OCT
3. wzrostu grubości centralnej siatkówki (CRT, *central retinal thickness*) o 100 μm w porównaniu z najmniejszą wartością odnotowaną podczas fazy nasycenia
4. nowego krwotoku w plamce
5. nowego ogniska neowaskularyzacji w FA.

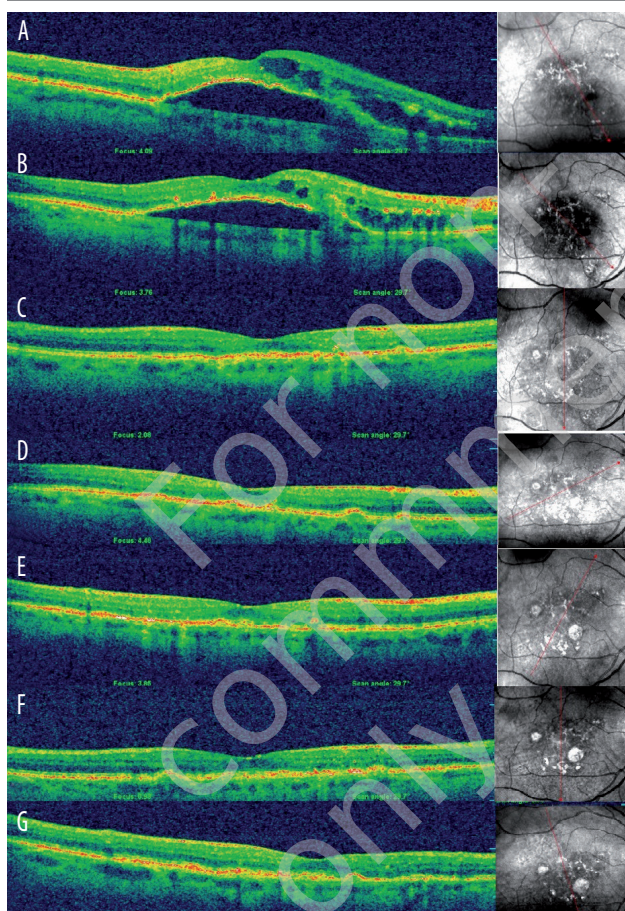
Po pierwszej iniekcji ranibizumabu odnotowano zmniejszenie obrzęku śródsiatkówkowego i odwarstwienia RPE w OP (ryc. 1B). Po drugiej iniekcji nastąpiło całkowite wycofanie się obrzęku siatkówki i odwarstwienia RPE w OP z odtworzeniem konturu dołka (ryc. 1C), a po trzecim podaniu leku VA poprawiła się do 0,6 (ryc. 1D). Chorą kontrolowano co miesiąc. Sprawdzano czynność OP i obraz plamki w OCT. Dwukrotnie wykonano przypominające iniekcje ranibizumabu ze względu na nawrót aktywności RAP w postaci obrzęku śródsiatkówkowego. Chora pozostaje pod obserwacją do chwili obecnej, a więc do lipca 2014 r. W ciągu 3,5 roku wykonano łącznie pięć iniekcji ranibizumabu do OP (wszystkie w 2011 r.) i uzyskano całkowite wygaśnięcie aktywności RAP przy stabilnej ostrości wzroku 0,6. W badaniu OCT w czasie kolejnych wizyt kontrolnych, których czas stopniowo wydłużano, obserwowano brak obrzęku siatkówki, płynu pod siatkówką (ryc. 1E, F). Obecnie natomiast były i są w plamce OP ogniska zaniku RPE, atrofii siatkówki przy zachowanym konturze dołka. W 2014 r. po tak długiej obserwacji zdecydowano o operacji zaćmy OP ze względu na postępujące zmętnienie soczewki. Po operacji VA oka prawego wynosi 0,7 przy braku aktywności RAP (ryc. 1G).

PRZYPADEK 2.

W 2009 r. chora (lat 70) zgłosiła się z powodu pogorszenia widzenia OP z centralnym przymgleniem obrazu. Dotychczas nie była leczona z przyczyn okulistycznych. Skorygowana VA wynosiła odpowiednio w OP 0,2, w OL 0,8 według Snellena przy wartościach ciśnienia wewnątrzgałkowego w granicach normy. Osadzenie, ustawienie i ruchomość gałek ocznych w badaniu przedmiotowym były prawidłowe.

RYCINA 1

Przypadek 1. Obraz OCT. A – RAP oka prawego, obrzęk śródsiatkówkowy, odwarstwienie RPE. B – zmniejszenie obrzęku śródsiatkówkowego i odwarstwienia RPE po pierwszej iniekcji ranibizumabu. C – całkowite wycofanie się obrzęku siatkówki i odwarstwienia RPE z odtworzeniem konturu dołka po drugiej iniekcji ranibizumabu. D – wycofanie się RAP przy poprawie VA do 0,6. E, F – stabilny obraz OCT, brak aktywności RAP na kolejnych wizytach kontrolnych. G – ogniska zaniku RPE, atrofii siatkówki w plamce OP, zachowany kontur dołka.



Nie stwierdzono zmian patologicznych aparatu ochronnego i przedniego odcinka obojga oczu. W badaniu oftalmoskopowym w plamce OP widoczne było szarawe ognisko zwyrodnieniowe, a w plamce OL druzy. Badanie OCT w OP wykazało ognisko neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV, *choroidal neovascularization*) z płynem pod siatkówką (ryc. 3A). OCT OL potwierdziło druzy plamki. FA wykazała w plamce OP ognisko hiperfluorescencji narastającej w czasie z przeciekiem odpowiadającym klasycznej podsiatkówkowej błonie neowaskularnej zajmującej mniej niż 50% całej zmiany. W plamce OL obecne były okienkowane ubytki RPE z hiperfluorescencją słabnącą w czasie. Na podstawie badania klinicznego i diagnostyki obrazowej roz-

poznano w OP postać minimalnie klasyczną wysiękowego AMD. W OL zdiagnozowano suche AMD. OP zakwalifikowano do terapii doszklistkowymi iniekcjami ranibizumabu według schematu jak w przypadku 1. Po trzech iniekcjach ranibizumabu nastąpiło całkowite wycofanie się płynu podsiatkówkowego w OP przy VA 0,5. Chorążę kontrolowano co miesiąc. Niestety odnotowano nawroty aktywności CNV wymagające kolejnych iniekcji ranibizumabu (ryc. 3B).

W 2012 r. stwierdzono zmianę obrazu ogniska wysiękowego w OP i jego konwersję do postaci całkowicie ukrytej o charakterze późnego przecieku z nieokreślonego źródła (ryc. 3C). W roku 2012 obserwowano stopniowe wygasanie aktywności CNV ze zmniejszaniem się ilości nawracającego płynu pod siatkówką (ryc. 3D). W roku 2013 po 18 iniekcjach ranibizumabu nastąpiło całkowite zahamowanie aktywności choroby z trwałym odtworzeniem konturu dołka przy obecności ognisk atrofii nabłonka barwnikowego, siatkówki i VA 0,4 (ryc. 3E). Stan ten utrzymuje się do chwili obecnej, czyli do lipca 2014 r. (ryc. 3F).

OMÓWIENIE

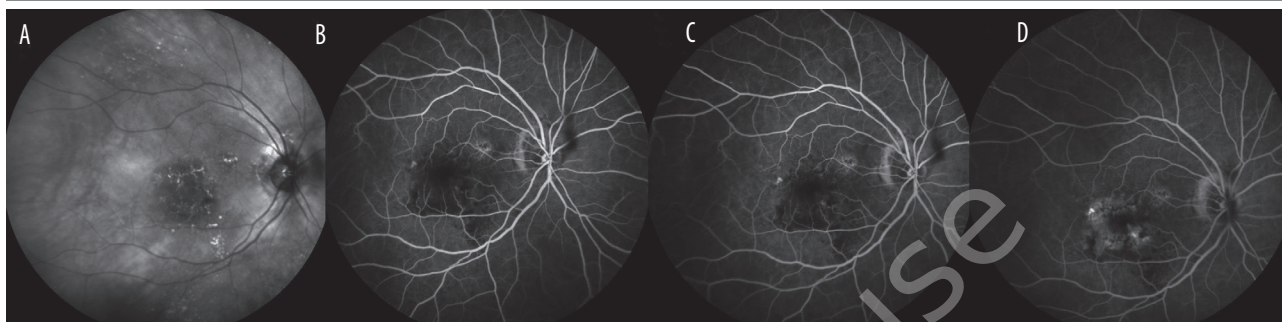
Przedstawione przypadki potwierdzają fakt, że chorzy na wysiękową postać AMD latami pozostają pod opieką retinologów i wymagają systematycznych kontroli oraz kontynuacji terapii. Nasuwają się pytania: Jaki schemat terapii należy zastosować, aby osiągnąć możliwie najlepsze efekty już w pierwszej fazie leczenia, a następnie je podtrzymać i zachować bezpieczeństwo chorego? Jak często kontrolować chorych, aby nie dopuścić do trwałego uszkodzenia plamki spowodowanego nawrotem aktywności CNV? Obiecujące efekty terapii ranibizumabem w wysiękowym AMD odnotowano w randomizowanych badaniach III fazy MARINA (zmiany ukryte i minimalnie klasyczne, 716 chorych) i ANCHOR (zmiany dominująco klasyczne, 423 chorych) przy comiesięcznych, powtarzalnych iniekcjach [1, 2].

W okresie 12 miesięcy w badaniu MARINA 94,6% chorych straciło mniej niż 15 liter ETDRS, a w ANCHOR odpowiednio 96,4%. Poprawę VA o 15 lub więcej liter w ANCHOR odnotowano u 33,8% chorych, a w MARINA u 40,3%. VA równą lub powyżej 20/40 na koniec obserwacji stwierdzono u 40% chorych w MARINA i u 40,3% w ANCHOR. Nie odnotowano istotnych działań niepożądanych miejscowych i ogólnoustrojowych.

W innym randomizowanym badaniu, EXTEND I (postać dominująco klasyczna, minimalnie klasyczna, ukryta bez ogniska klasycznego 1: 1: 1), oceniono skuteczność i bezpieczeństwo comiesięcznych iniekcji ranibizumabu w grupie 76 Japończyków. Po 12 miesiącach odnotowano średnią poprawę VA o 10,5 litery w stosunku do wartości początkowej. W 31,7% oczu nastąpiła znacząca poprawa VA o ≥ 15 liter [3]. Z praktyki klinicznej wiadomo, że sztywny schemat comiesięcznych iniekcji ranibizumabu jest trudny do

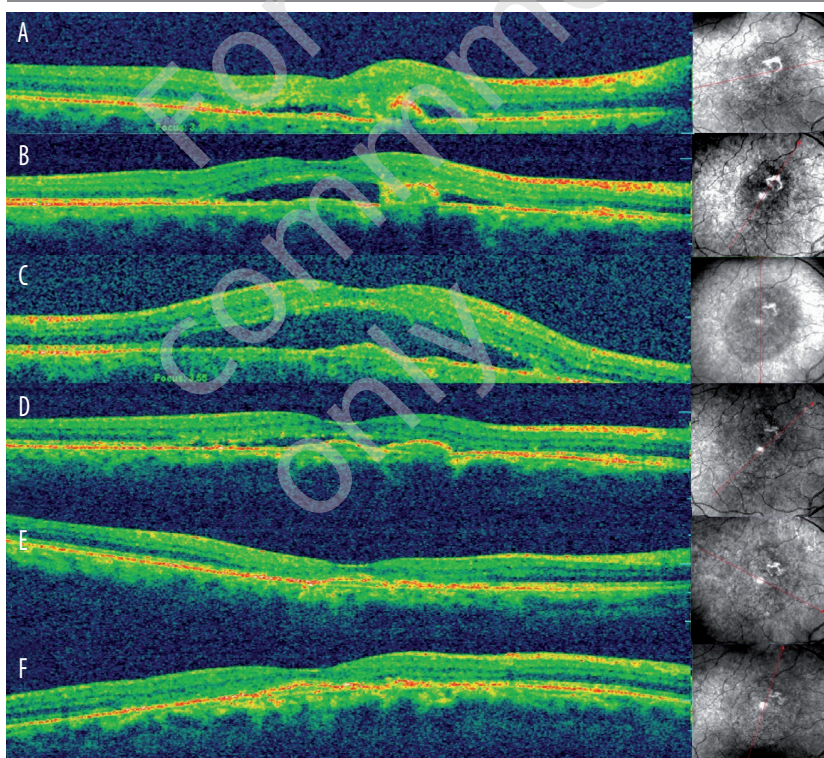
RYCINA 2

Przypadek 1. Obraz FA. A – czarno-białe zdjęcie dna OP. B – początkowa faza FA. C, D – późne fazy FA. Zastój fluoresceiny w przestrzeniach płynowych z ogniskami przecieku (intensywna hiperfluorescencja).



RYCINA 3

Przypadek 2. Obraz OCT. A – ognisko CNV z płynem pod siatkówką w plamce OP. B – nawrót aktywności CNV po fazie nasycenia ranibizumabem. C – konwersja ogniska wysiękowego do postaci całkowicie ukrytej. D – stopniowe wygasanie aktywności CNV ze zmniejszeniem ilości płynu pod siatkówką. E – całkowite zahamowanie aktywności choroby po 18 iniekcjach ranibizumabu. F – trwałe odtworzenie konturu dołka OP, ogniskowa atrofia RPE siatkówki.



zrealizowania ze względu na koszty i wciąż jeszcze ograniczoną dostępność do terapii. Dlatego też po fazie nasycenia, czyli pierwszych trzech dawkach ranibizumabu, najczęściej kontynuuje się iniekcje w zależności od aktywności choroby według wytycznych badania PrONTO. W badaniu tym (otwarte, prospektywne, jednośrodkowe, nierandomizowane, inicjowane przez badacza, z udziałem 40 chorych) po

fazie nasycenia dalsze iniekcje ordynowano w zależności od stanu miejscowego i stopnia aktywności CNV (PRN, strategia *pro re nata*) w oparciu o zmiany VA, CRT w OCT, obrazu oftalmoskopowego i w razie potrzeby angiografii [4, 5]. Wyniki PrONTO (w 12-miesięcznej obserwacji poprawa średniej VA o 9,2 litery w stosunku do stanu wyjściowego, u 35% chorych poprawa o 15 lub więcej liter, u 95% stabili-

zacja VA, średnia liczba iniekcji: 5, 6, liczba wizyt kontrolnych: 12), porównywalne z MARINA lub ANCHOR, ale przy istotnie mniejszej liczbie iniekcji, sprawiły, że dążenie do stabilizacji i poprawy widzenia w leczeniu ranibizumabem przy redukcji jego dawek stało się powszechną praktyką retinologów. W opisanym pierwszym przypadku już w początkowych 12 miesiącach leczenia po 5 dawkach ranibizumabu osiągnięto trwałe wygaszenie aktywności zmian wysiękowych i poprawę VA. W drugim przypadku chora pozostaje pod obserwacją przez 5,5 roku. W pierwszym roku leczenia wykonano 6 iniekcji, w drugim 5, w trzecim 4, a w czwartym 3. Od półtora roku obserwuje się zanik aktywności CNV przy stabilnej, lepszej ostrości wzroku. Należy dodać, że w obu przypadkach w toku leczenia nie doszło do bliznowacenia, dzięki czemu VA wynosi odpowiednio 0,7 i 0,4. W plamkach obu chorych stwierdza się natomiast trwałe zmiany atroficzne siatkówki i RPE.

W 2013 r. Holz i wsp. opublikowali roczne wyniki programu LUMINOUS oceniającego w krajach europejskich bezpieczeństwo i przebieg terapii ranibizumabem w codziennej praktyce [6]. W Niemczech, Danii i Szwecji średnia roczna liczba iniekcji ranibizumabu przypadająca na jednego chorego wyniosła odpowiednio 4,3, 5,5, i 4,7, a w Belgii 5. Wyniki te potwierdzają, że w rzeczywistej praktyce w terapii wysiękowego AMD liczba iniekcji jest ograniczona do niezbędnej i stosuje się elastyczny schemat dawkowania ranibizumabu. Pozwala on jednocześnie zachować bezpieczeństwo miejscowe i ogólnoustrojowe. W programie LUMINOUS z powikłań miejscowych odnotowano niski odsetek częstości wystąpienia fałdów RPE – 27/4444 chorych, czyli poniżej 1%, lub poiniekcyjnych wzrostów ciśnienia wewnątrzgałkowego – 12/4444 chorych, czyli poniżej 0,3%. W zakresie ogólnoustrojowych działań niepożądanych odnotowano wystąpienie zawału u 19 chorych (0,4%) [6]. Liczba iniekcji w programie LUMINOUS między 4,3 a 5,5 nie różni się ponadto istotnie od wyników badania SAILOR (4,6 iniekcji w Cohort 1). Jest nieznacznie niższa w porównaniu z wynikami badania SUSTAIN (5,6 iniekcji) i niższa w stosunku do badania CATT, w którym przy schemacie podań *as-needed* wyniosła 6,9 [7]. W badaniu SAILOR Cohort 1 (1209 chorych), oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo terapii ranibizumabem, po fazie nasycenia chorzy byli badani co kwartał, a reiniekcje wykonywano, gdy VA pogorszyła się w porównaniu z najlepszą wartością o 5 liter lub jeżeli CRT zwiększyła się o 100 μm w stosunku do najmniejszej wartości [8, 9]. Po fazie nasycenia w badaniu tym odnotowano istotną poprawę widzenia, ale na koniec obserwacji VA poprawiła się jedynie o 2,3 litery w porównaniu z wartością wyjściową, u 19,3% chorych nastąpiła istotna poprawa VA – o ≥ 15 liter. Badanie SAILOR Cohort 1 dowodzi, że kwartalne wizyty kontrolne i reiniekcje są niewystarczające do uzyskania trwałej stabilizacji, a tym bardziej poprawy widzenia [8, 9]. Również w badaniu SUSTAIN po

fazie nasycenia dalsze iniekcje zależne były od aktywności zwyrodnienia, przy czym leczenia nie kontynuowano przy VA ≥ 79 liter lub CRT $\leq 225 \mu\text{m}$. W badaniu wzięło udział 18 chorych wcześniej leczonych w ANCHOR i 513 nowych. Pierwotnym punktem końcowym była ocena występowania ocznych działań niepożądanych. Zaobserwowano poprawę VA po 12 miesiącach leczenia o średnio 3,6 litery przy zmniejszeniu średniej CRT o 91,5 μm . Faza podtrzymująca terapii wymagała średnio 2,7 iniekcji między 3. a 11. miesiącem. Odnotowano sześć miejscowych działań niepożądanych u pięciorga chorych [10].

W odniesieniu do co najmniej kilkuletniej obserwacji i terapii wysiękowego AMD warto przytoczyć także wyniki opublikowane przez Pushpotha i wsp. z 2012 r. [11]. Przeanalizowali oni skuteczność i przebieg terapii ranibizumabem w ciągu ponad 4 lat. Leczenie rozpoczynano od fazy nasycenia, a kolejne iniekcje wykonywano według wytycznych PrONTO. W przypadkach gdy profil płynu pod siatkówką mimo leczenia nie zmieniał się w ciągu trzech wizyt kontrolnych, w drugim lub dalszym roku obserwacji terapię przerywano.

W początkowym okresie chorych kontrolowano co miesiąc, ale gdy następowała stabilizacja, okresy badań wydłużano stopniowo do 2–3 miesięcy zgodnie ze strategią *treat and extend*. Retrospektywny przegląd objął chorych, którzy rozpoczęli leczenie w latach 2007–2009. Najkrótszy okres obserwacji wynosił 2 lata, a najdłuższy 4 lata. Analizowano liczbę chorych z określonymi przedziałami VA, zmiany VA, liczbę iniekcji i liczbę chorych, którzy pozostawali w obserwacji. 1086 oczu u 1017 chorych było leczonych z powodu wysiękowego AMD. 892/1017 (87,71% chorych) było obserwowanych przez 12 miesięcy, 730/1017 (71,78% chorych) przez 24 miesiące, 468/730 (64,11% chorych) przez 36 miesięcy, a 110/217 (50,69% chorych) przez 48 miesięcy. Przyczyną zmniejszenia liczby chorych w miarę wydłużania się okresu obserwacji był zaawansowany wiek lub zmiana miejsca leczenia. 50% chorych w ciągu 4 lat utrzymało VA na poziomie 6/18 lub więcej. Chorzy otrzymali średnio $5,79 \pm 2,53$, $9,15 \pm 3,79$, $11,22 \pm 4,92$ i $13,7 \pm 7,84$ iniekcji ranibizumabu odpowiednio w okresie pierwszych 12 miesięcy, następnie 24, 36 i 48 miesięcy leczenia i obserwacji. Dodatkowo 83% i 65% chorych wymagało kontynuacji leczenia w trzecim i czwartym roku obserwacji.

Warto także przytoczyć wyniki analizy przeprowadzonej przez Mitchella i wsp. w Australii, szacującej liczbę osób z wysiękowym AMD, które utraciły widzenie do poziomu prawnej ślepoty (w lepiej widzącym oku VA poniżej 0,1) lub uzyskały poprawę VA do co najmniej 6/12 podczas terapii ranibizumabem w okresie dwóch lat. Według danych statystycznych w 2010 r. w Australii u 14 634 osób rozwinęło się wysiękowe AMD i zostały one zakwalifikowane do iniekcji doszkliskowych ranibizumabu. Bez leczenia u 2246 osób w okresie dwóch lat VA pogorszyła się do poziomu prawnej

ślepoty. Miesięczne podania ranibizumabu zredukowały występowanie ślepoty o 72%, a iniekcje PRN o 68%. U 4846 chorych widzenie poprawiło się bez terapii. U 37% chorych leczonych comiesięcznymi iniekcjami i u 28% według PRN odnotowano poprawę VA. Wyniki te potwierdzają, że zarówno schemat comiesięcznych podań ranibizumabu, jak i PRN istotnie zapobiega ślepotcie i poprawia VA w porównaniu z grupą nieleczoną [12].

PODSUMOWANIE

Na podstawie obserwacji własnych i przeglądu piśmiennictwa nasuwa się wniosek, że terapia ranibizumabem pozostaje nadal standardem w leczeniu wysiękowego AMD. Jak pokazują doświadczenia europejskie, najczęstszym schematem terapii ranibizumabem w codziennej praktyce retinologicznej jest PRN, który aby podtrzymać dobre efekty fazy nasycenia, wymaga w początkowym okresie comiesięcznych badań kontrolnych pozwalających na wczesne wykrycie nawrotu aktywności choroby. W miarę wydłużania się okresu obserwacji chorego po osiągnięciu stabi-

lacji wysiękowego AMD można przejść do schematu *treat and extend* z dwu-, trzymiesięcznymi okresami kontrolnymi. W kolejnych latach leczenia obserwuje się tendencję do zmniejszania liczby koniecznych iniekcji w skali roku. Jednak pomimo intensywnego monitorowania i leczenia choroby ponad 50% pacjentów w trzecim i czwartym roku obserwacji wymaga dalszego leczenia. Warto także podkreślić, że ranibizumab w porównaniu z afliberceptem i bewacizumabem wykazuje najlepszą systemową farmakokinetykę i farmakodynamikę z najmniejszą supresją osocznego VEGF. Właściwości te czynią go bezpiecznym w terapii wysiękowego AMD u chorych w starszym wieku z obciążeniami ogólnoustrojowymi [13].

ADRES DO KORESPONDENCJI

Małgorzata Figurska

Klinika Okulistyki WIM

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

Piśmiennictwo

1. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al; for the Anchor Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444.
2. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114(2): 246-252.
3. Tano Y, Ohji M. EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 309-316.
4. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ. An optical coherence tomography – guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 566-583.
5. 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.
6. Holz FG, Bandello F, Gillies M, et al. 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: 1161-1167.
7. Martin DF, Maguire MG, et al; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-1908.
8. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, et al. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 486-494.
9. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A phase III b study to evaluate the safety of ranibizumab in subject with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116(9): 1731-1739.
10. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN Study. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 663-671.
11. Pushpoth S, Sykakis E, Merchant K, et al. Measuring the benefit of 4 years of intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1469-1473.

12. Mitchell P, Bressler N, Doan QV, et al. Estimated cases of blindness and visual impairment from neovascular age-related macular degeneration avoided in Australia by ranibizumab treatment. PLoS 2014; 30: 9(6): e101072. doi: 10.1371/journal.pone.0101072. eCollection 2014.
13. 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 Jul 7. pii: bjophthalmol-2014-305252. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305252.

For non-commercial use only