

Access this article online



Website:
www.klinikaoczna.pl

DOI:
<https://doi.org/10.5114/ko.2021.111820>

Trzyletnia ocena efektywności leczenia wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w polskim programie lekowym

Małgorzata Figurska

Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Warszawa

STRESZCZENIE

Cel pracy: Trzyletnia ocena efektywności leczenia wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem iniekcjami doszkliskowymi afliberceptem i ranibizumabu w rutynowej praktyce klinicznej w ramach programu lekowego.

Materiał i metody: W nierandomizowanym, retrospektywnym, obserwacyjnym, jednoośrodkowym badaniu wzięło udział 135 chorych (135 oczu), w wieku mediana 82,0 [74,0, 86,5] lat. 78 (57,8%) oczu było wcześniej nieleczonych (nowe). Leczenie prowadzono zgodnie z zapisem programu lekowego według schematu ustalonego lub *pro re nata*.

Wyniki: Po 1. roku chorzy zyskali średnio 4,86 [12,50], po 2. roku 4,72 [12,67] ($p > 0,05$), a po 3. roku istotnie mniej 3,26 [12,21] litery ETDRS. Odnotowano istotną redukcję grubości centralnej siatkówki. W pierwszym roku wykonano 8,00 [6,00, 8,00] iniekcji, w kolejnych latach istotnie mniej 5,00 [4,00, 6,00].

W podgrupie oczu nowych, najlepsza skorygowana ostrość wzroku poprawiła się istotnie w pierwszym i drugim roku leczenia oraz była istotnie wyższa w porównaniu z podgrupą kontynuującą terapię.

Wnioski: Regularna terapia wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w ramach programu lekowego pozwala uzyskać stabilizację czynnościową i istotną poprawę morfologiczną w obserwacji długoterminowej trzech lat, przy istotnie mniejszej liczbie iniekcji po pierwszym roku leczenia. W dwóch inicjujących latach programu lekowego, w oczach nowych obserwuje się istotnie wyższe parametry czynnościowe w porównaniu z oczami kontynuującymi leczenie.

SŁOWA KLUCZOWE: wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, iniekcje doszkliskowe, aflibercept, ranibizumab, elektroniczna baza danych.

WPROWADZENIE

Wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (*wet age related macular degeneration* – wAMD) leczona jest w Polsce w ramach programu lekowego (PL) od jesieni 2015 r. Aktualnie poddanych terapii jest ponad 27 tys. chorych, a w elektronicznym Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) zarejestrowanych jest ponad 57 tys. wniosków [1–3].

Wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jest przewlekłą, postępującą chorobą centralnej części siatkówki, która dotyka ludzi już po 45. roku życia. Chory na wAMD wymaga wieloletniej systematycznej kontroli i leczenia. Aktualną, powszechnie przyjętą na świecie terapią wAMD są powtarzalne doszkliskowe iniekcje leków o działaniu blokującym śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (*vascular endothelial growth factors* – VEGF) [4]. W ramach PL prowadzona jest terapia nieselektywnym inhibitorem VEGF – ranibizumabem (Lucentis, Genentech/Novartis)

oraz afliberceptem (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals/Bayer), który dodatkowo blokuje łożyskowy czynnik wzrostu (*placental growth factor* – PlGF) [5–9].

CEL PRACY

Celem pracy była ocena efektywności leczenia wAMD iniekcjami doszkliskowymi leków o działaniu anty-VEGF prowadzonego w rutynowej praktyce klinicznej w ramach polskiego programu lekowego w okresie trzech lat.

MATERIAŁ I METODY

Było to nierandomizowane, retrospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe badanie oczu zakwalifikowanych do leczenia w PL z powodu wAMD w Wojskowym Instytucie Medycznym (WIM), w okresie między styczniem 2016 r. a czerwcem 2017 r. W badaniu wykorzystano anonimowo dane zawarte w SMPT, nadzorowanym przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) i Ministra Zdrowia. Anonimo-

AUTOR DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Małgorzata Figurska, Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: malgorzata-figurska@wp.pl

wa analiza bazy danych systemu SMPT uzyskała zgodę Prezesa NFZ i Komisji Bioetycznej WIM (decyzja nr 68/WIM/2017).

W badaniu, podobnie jak w PL, obowiązywały następujące kryteria kwalifikacji: 1) obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej, zajmującej ponad 50% zmiany, potwierdzona w optycznej koherentnej tomografii (OCT) i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angio-OCT; 2) wiek powyżej 45. roku życia; 3) wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (*disc area* – powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego); 4) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (*best corrected visual acuity* – BCVA) w leczonym oku 0,1–0,8, określona według tablicy Snellena [lub odpowiednio ekwiwalent liter według tablicy *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)]; od stycznia 2017 r. dolną granicą kwalifikacji była wartość BCVA 0,2; 5) zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych; 6) brak dominującego zaniku geograficznego; 7) brak dominującego wylewu krwi; 8) od stycznia 2017 r. brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka (definiowanego jako zwłóknienie, atrofia, tarczowata blizna). Na potrzeby badania, dane w zakresie wartości BCVA mierzonej przy użyciu tablicy Snellena zostały przeliczone na wartości w liczbie liter ETDRS [10].

Kryteriami wyłączenia z badania były: 1) nadwrażliwość na lek lub substancję pomocniczą; 2) czynne zakażenie oka lub jego okolic; 3) czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 6) przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce 3. lub 4. stopnia; 7) progresja choroby definiowana jako: a) pogorszenie BCVA o ≥ 30 liter według tablicy ETDRS (lub odpowiednio ekwiwalent według tablicy Snellena), utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące, b) pogorszenie BCVA do wartości $\leq 0,05$ określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące, c) od stycznia 2017 r. pogorszenie BCVA do wartości $< 0,2$ według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące; 8) od stycznia 2017 r. trwałe uszkodzenie struktury dołka (zwłóknienie, atrofia, tarczowata blizna).

Aby ocenić wyniki trzyletniego leczenia wAMD w Klinice Okulistyki WIM wyróżniono grupę 135 oczu (135 chorych). Wyłoniono dwie podgrupy chorych (oczu) w oparciu o kryterium czasu rozpoczęcia leczenia wAMD: 78 (57,8%) oczu było nowych, czyli wcześniej nieleczonych, a 57 (42,2%) oczu kontynuowało leczenie rozpoczęte poza PL. Dane demograficzne wyjściowe (wizyta kwalifikacyjna V0) grupy badanej przedstawiono w tabeli I. Mediana czasu wcześniejszego leczenia (od rozpoznania choroby do zgłoszenia do PL) w podgrupie kontynuującej terapię wyniosła 488,0 [112,0, 1092,0] dni, a liczba iniekcji anty-VEGF (aflibercept, ranibizumab, bewacyzumab) w tym okresie 3,0 [2,0, 5,0]. Mediana wieku chorych wyniosła 82,0 [74,0, 86,5] lata. Kobiety stanowiły 59,2% grupy badanej. Mediana wyjściowej BCVA wyniosła

65,10 [50,05, 69,95] litery ETDRS (0,4 [0,2, 0,5] według tablicy Snellena). Nie wykazano istotnej różnicy w wartościach wyjściowej BCVA i jej procentowym rozkładzie według tablicy ETDRS i Snellena między podgrupami. Nie występowała istotna różnica w zakresie procentowego udziału aktywnego przecieku w zmianie zwyrodnieniowej, grubości centralnej siatkówki i rozkładzie procentowym jej wartości między podgrupami. Najczęstsza była postać ukryta neowaskularyzacji w przebiegu wAMD. Terapię afliberceptem prowadzono w 108 (80%) oczach. Pozostałe 20% chorych leczonych było ranibizumabem.

Zalecana dawka afliberceptu wynosiła 2 mg na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe. Oczy nowe, w pierwszym roku leczono według ustalonego schematu, zgodnego z protokołem VIEW. Obowiązywała faza nasycająca (jedna iniekcja na miesiąc przez trzy kolejne miesiące), a następnie lek podawano co 2 miesiące. W podgrupie oczu kontynuujących terapię, aflibercept dawkowano według schematu *pro re nata* (PRN). Zgodnie z zapisem PL badania kontrolne musiały być wykonywane nie rzadziej niż co 2 miesiące.

Zalecana dawka ranibizumabu wynosiła 0,5 mg na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe. Lek podawano w odstępach czasowych co miesięcznych do czasu wygaszenia aktywności choroby i stabilizacji BCVA. Nawrót aktywności choroby i/lub pogorszenie BCVA były wskazaniem do ponownej iniekcji ranibizumabu. Badania kontrolne musiały być wykonywane nie rzadziej niż co 2 miesiące.

Analizie statystycznej poddano: parametr czynnościowy BCVA i morfologiczny CRT. Uzyskane wyniki końcowe porównano z wartościami wyjściowymi pod kątem występowania istotnych statystycznie różnic. Analogiczną analizę przeprowadzono w podgrupie nowej i kontynuującej terapię, a także porównano je względem liczby wizyt kontrolnych i iniekcji anty-VEGF.

ANALIZA STATYSTYCZNA

W analizie statystycznej wykorzystano typowe miary położenia i rozproszenia. Normalność rozkładu poszczególnych zmiennych weryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadku normalnego rozkładu posługiwano się wartością średnią i odchyleniem standardowym (SD). W przypadku nieparametrycznego rozkładu zmiennych, posługiwano się medianą i zakresem międzykwartylowym (IQR) (to znaczy 25 i 75 percentyl lub Q1 i Q3). Zmienne kategoryczne porównywano przy za pomocą testu Fishera lub χ^2 . Przy normalnym rozkładzie zmiennych, do porównania ich wartości używano testu t-Studenta lub ANOVA (dla więcej niż dwóch wartości). Do porównania median posługiwano się testem U-Manna-Whitney'a lub Kruskala-Wallisa. Wykresy prezentujące wyniki powstały w oparciu o dane zawarte w 95% przedziale ufności dla median.

Wartości poniżej 0,05 uznawano za istotne. Dla potwierdzenia wyniku wykonywano dwa niezależne testy. Analizę wykonano za pomocą oprogramowania statystycznego Stat-Soft wersja 3.4.0.

WYNIKI

Pierwszy rok leczenia ukończyli wszyscy zakwalifikowani chorzy, drugi 116 (86% grupy wyjściowej), a trzeci 101 (75% grupy wyjściowej). Przyczynami redukcji liczby chorych w kolejnych latach były: zgon, brak współpracy chorego z lekarzem, zaistnienie kryterium wyłączenia w postaci nieodwracalnych trwałych zmian w dołku o charakterze bliznowa-

cenia, zaniku. Wartości p liczone były zawsze w ramach grup o tożsamej liczebności, tzn. dla 1. roku porównano grupy 135 osobowe, dla 2. roku zestawiono wyniki 116 osób z danymi tych chorych w V0. Podobnie po 3. roku porównano wyniki 101 chorych względem ich danych wyjściowych.

Wyniki czynnościowe zawarto w tabeli II, a morfologiczne w tabeli III. Mediana BCVA wyrażona w liczbie liter ETDRS

Tabela I. Dane wyjściowe grupy badawczej

Zmienna/Kategoria	Wartość	Podgrupa: oczy nowe	Podgrupa: oczy kontynuujące terapię	p-value
Liczba chorych (oczu)	135	78	57	
Wiek (mediana [IQR])	82,0 [74,0, 86,5]	82,0 [74,25, 87,0]	81,0 [74,0, 85,0]	0,355
Płeć				
Mężczyźni	55 [0,41]	32 [0,41]	23 [0,40]	1,000
Kobiety	80 [0,59]	46 [0,59]	34 [0,60]	
Lek				
Ranibizumab	26 [0,19]	15 [0,19]	11 [0,19]	1,000
Aflibercept	108 [0,80]	62 [0,79]	46 [0,81]	
BCVA według ETDRS (mediana [IQR])	65,10 [50,05, 69,95]	65,10 [50,05, 69,95]	65,10 [50,05, 69,95]	0,295
BCVA według ETDRS				
≤ 35	12 [0,09]	6 [0,08]	6 [0,11]	0,337
(35,70]	99 [0,73]	55 [0,71]	44 [0,77]	
> 70	24 [0,18]	17 [0,22]	7 [0,12]	
BCVA według Snellena (mediana [IQR])	0,4 [0,2, 0,5]	0,4 [0,2, 0,5]	0,4 [0,2, 0,5]	0,160
BCVA według Snellena				
0,1	12 [0,09]	6 [0,08]	6 [0,11]	0,645
0,2	29 [0,21]	18 [0,23]	11 [0,19]	
0,3	49 [0,36]	27 [0,35]	22 [0,39]	
0,4	29 [0,21]	15 [0,19]	14 [0,25]	
0,5	21 [0,16]	13 [0,17]	8 [0,14]	
0,6	11 [0,08]	6 [0,08]	5 [0,09]	
0,7	7 [0,05]	6 [0,08]	1 [0,02]	
0,8	6 [0,04]	5 [0,06]	1 [0,02]	
Procentowy udział przecieku w zmianie zwyrodnieniowej (mediana [IQR])	80,0 [77,5, 80,0]	80,0 [80,0, 80,0]	80,0 [70,0, 80,0]	0,278
CRT (µm) (mediana [IQR])	320,0 [271,5, 355,0]	320,0 [273,25, 355,0]	315,0 [269,0, 350,0]	0,856
CRT (µm)				
(0–200]	6 [0,04]	1 [0,01]	5 [0,09]	0,106
(200,400]	115 [0,85]	68 [0,87]	47 [0,82]	
(400+)	14 [0,10]	9 [0,12]	5 [0,09]	
Postać wAMD				
klasyczna	12 [0,09]	7 [0,58]	5 [0,42]	0,108
mieszana	55 [0,41]	26 [0,47]	29 [0,53]	
ukryta	68 [0,50]	45 [0,66]	23 [0,34]	

BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (best corrected visual acuity); wAMD – wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (wet age related macular degeneration); CRT – grubość centralnej siatkówki (central retinal thickness)

Tabela II. Wyniki czynnościowe w kolejnych przedziałach czasowych

Zmienna	Rok	Wartość	Podgrupa: oczy nowe	Podgrupa: oczy kontynuujące terapię	p-value
Liczba oczu	V0	135	78	57	
	1.	135	78	57	
	2.	116	66	50	
	3.	101	59	42	
BCVA według ETDRS (mediana [IQR])	V0	65,10 [50,05, 69,95]	65,10 [50,05, 69,95]	65,10 [50,05, 69,95]	0,295
	1.	65,10 [58,86, 74,79]	69,95 [60,26, 78,81]	65,10 [50,05, 73,91]	< 0,05
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	0,057	
BCVA według ETDRS (mediana [IQR])	2.	65,10 [60,26, 74,79]	69,95 [60,26, 74,79]	65,10 [50,05, 69,95]	< 0,005
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	0,084	
BCVA według ETDRS (mediana [IQR])	3.	65,10 [54,90, 74,79]	69,95 [60,26, 74,79]	65,10 [54,90, 69,95]	0,413
<i>p</i>		< 0,01	0,108	< 0,05	
Δ BCVA według ETDRS (mean (SD))	1.	4,86 [12,50]	5,88 [11,77]	3,46 [13,30]	0,270
	2.	4,72 [12,67]	5,65 [11,65]	3,49 [13,81]	0,366
<i>p</i>		0,622	0,833	0,580	
	3.	3,26 [12,21]	2,71 [12,65]	4,05 [11,52]	0,592
<i>p</i>		< 0,05	< 0,05	0,633	
BCVA według Snellena (mediana [IQR])	V0	0,4 [0,2, 0,5]	0,4 [0,2, 0,50]	0,4 [0,2, 0,5]	0,160
	1.	0,4 [0,3, 0,625]	0,4 [0,32, 0,76]	0,4 [0,2, 0,6]	< 0,01
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,05	
	2.	0,4 [0,32, 0,625]	0,5 [0,32, 0,63]	0,4 [0,2, 0,5]	< 0,005
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	0,149	
	3.	0,4 [0,25, 0,625]	0,5 [0,32, 0,63]	0,4 [0,25, 0,5]	0,305
<i>p</i>		< 0,05	0,234	0,060	
Δ BCVA według Snellena (mediana [IQR])	1.	0,10 [0,00, 0,20]	0,10 [0,00, 0,22]	0,00 [-0,10, 0,10]	0,185
	2.	0,10 [-0,07, 0,20]	0,10 [-0,06, 0,22]	0,02 [-0,08, 0,20]	0,252
<i>p</i>		0,356	0,628	0,326	
	3.	0,10 [-0,10, 0,20]	0,10 [-0,10, 0,20]	0,07 [0,00, 0,13]	0,640
<i>p</i>		< 0,05	< 0,05	0,358	

BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (best corrected visual acuity); Δ BCVA – zmiana BCVA; wAMD – wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (wet age related macular degeneration); CRT – grubość centralnej siatkówki (central retinal thickness)

nie uległa istotnej klinicznej zmianie, ale występowała istotna statystycznie różnica $p < 0,05$. Także BCVA określone według tablicy Snellena nie zmieniło się istotnie klinicznie w kolejnych latach obserwacji, przy istotnej statystycznie różnicy $p < 0,05$. Obserwowano istotną $p < 0,05$ zmianę rozkładu BCVA według tablicy Snellena ze zmniejszeniem się liczby oczu z niskimi jej wartościami w przedziale 0,1–0,3. Po 1. roku odnotowano średni zysk 4,86 [SD 12,50], po 2. roku 4,72 [SD 12,67] liter ETDRS. Po 3. roku odnotowano istotnie niższy średni zysk 3,26 [SD 12,21] litery ETDRS. Według tablicy Snellena uzyskano kliniczną poprawę BCVA rzędu jednej linii z istotną różnicą na koniec obserwacji. Wyniki czynnościowe zobrazowano na rycinie 1. Odnotowano utrzymującą się w kolejnych latach istotną redukcję CRT względem wartości wyjściowych (tabela III). Towarzyszyła jej istotna zmia-

na $p < 0,01$ rozkładu wartości parametru, ze zwiększeniem się liczby oczu z CRT $< 200 \mu\text{m}$. W 1. roku wykonano 8,00 [6,00, 8,00] iniekcji, w kolejnych latach istotnie mniej 5,00 [4,00, 6,00] (tabela III, rycina 2). W 1. roku przeprowadzono 9,00 [8,50, 9,00] wizyt, w kolejnych latach istotnie mniej 7,00 [7,00, 7,00].

W podgrupie oczu nowych mediana BCVA po 1. roku uległa istotnej poprawie do 69,95 [60,26, 78,81] liter ETDRS, po 2. roku do 69,95 [60, 26, 74, 79]. Po 3. roku wyniosła 69,95 [60,26, 74,79] i nie różniła się istotnie w stosunku od wartości wyjściowej. Po 1. roku oczy nowe zyskały średnio 5,88 [SD 11,77], a po 2. roku 5,65 [SD 11,65] liter ETDRS bez istotnej różnicy. Po 3. roku odnotowano istotnie mniejszy zysk 2,71 [SD 12,65] litery ETDRS. Według tablicy Snellena uzyskano kliniczną poprawę BCVA rzędu jednej linii, z istotną różni-

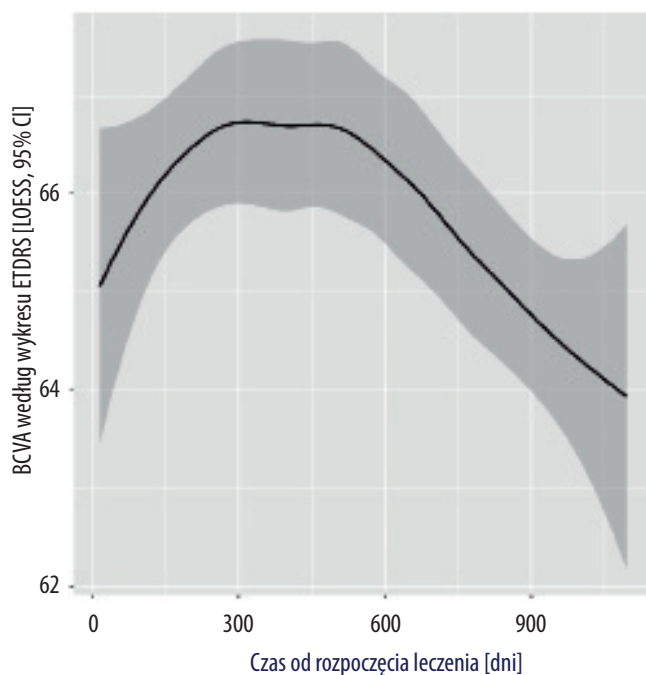
Tabela III. Wyniki morfologiczne w kolejnych przedziałach czasowych

Zmienna	Rok	Wartość	Podgrupa: oczy nowe	Podgrupa: oczy kontynuujące terapię	p-value
Liczba oczu	V0	135	78	57	
	1.	135	78	57	
	2.	116	66	50	
	3.	101	59	42	
CRT (μm) (mediana [IQR])	V0	320,00 [271,50, 355,00]	320,00 [273,25, 355,00]	315,00 [269,00, 350,00]	0,856
	1.	241,00 [208,50, 279,50]	238,00 [208,25, 260,75]	254,00 [215,00, 316,00]	< 0,05
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	2.	246,50 [212,00, 275,00]	245,50 [212,00, 275,00]	247,50 [216,25, 273,75]	0,997
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	3.	243,00 [210,00, 286,00]	245,00 [211,00, 293,50]	240,00 [210,25, 278,75]	0,691
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,005	
Δ CRT (μm) (mediana [IQR])	1.	-59,00 [-103,00, -13,50]	-77,00 [-111,00, -23,25]	-45,00 [-98,00, 0,00]	0,127
	2.	-54,50 [-110,75, -2,75]	-48,00 [-111,00, -0,50]	-74,50 [-109,00, -11,50]	0,822
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	3.	-68,00 [-126,00, -15,00]	-70,00 [-133,50, -10,00]	-66,00 [-112,50, -24,75]	0,827
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,005	
Iniekcje (mediana [IQR])	1	8,00 [6,00, 8,00]	8,00 [7,00, 8,00]	6,00 [5,00, 7,00]	< 0,001
	2	5,00 [4,00, 6,00]	5,00 [4,00, 6,00]	4,00 [3,00, 5,00]	0,082
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	3	5,00 [4,00, 6,00]	5,00 [4,00, 6,00]	4,00 [3,00, 5,00]	0,082
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	

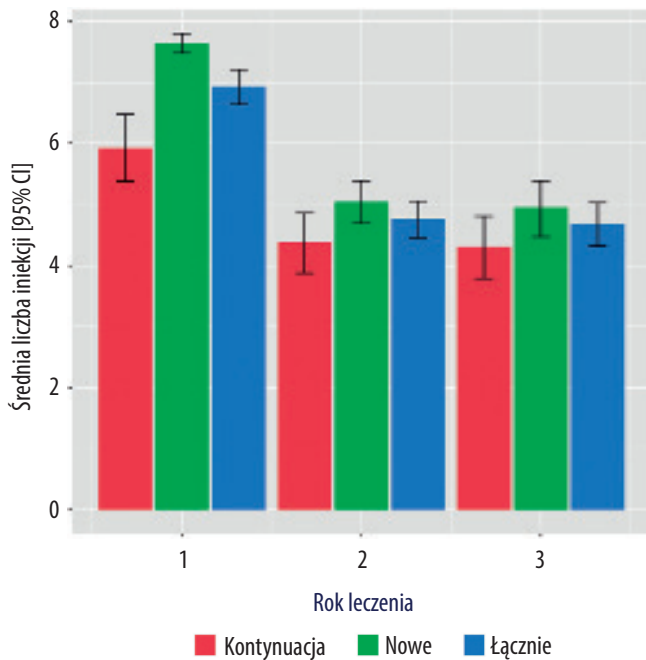
CRT – grubość centralnej siatkówki (central retinal thickness); Δ CRT – zmiana wartości parametru CRT

cą na koniec obserwacji. Odnotowano istotną redukcję CRT względem wartości wyjściowych. Po 1. roku, CRT w podgrupie oczu nowych była istotnie mniejsza w porównaniu z podgrupą kontynuującą leczenie. W 1. roku wykonano 8,00 [7,00, 8,00] iniekcji, w kolejnych latach istotnie mniej 5,00 [4,00, 6,00]. W 1. roku przeprowadzono 9,00 [9,00, 9,00] wizyt, w kolejnych latach istotnie mniej 7,00 [7,00, 7,00].

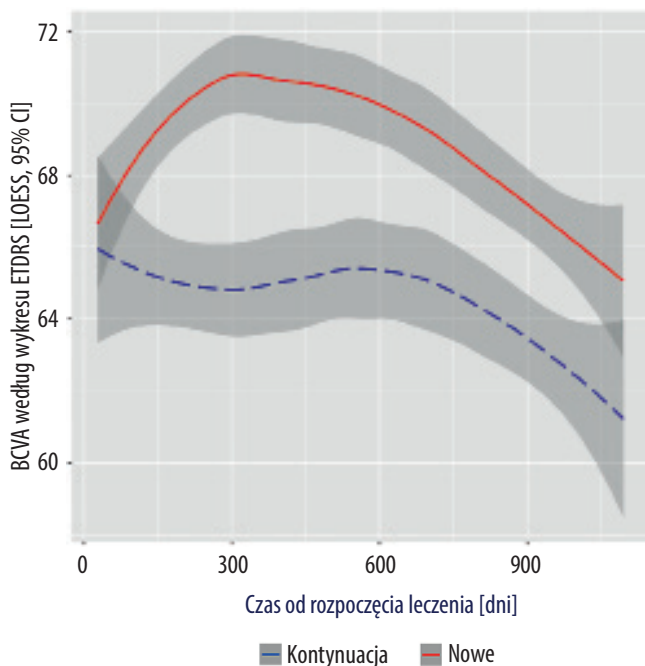
W grupie oczu kontynuujących terapię wAMD, mediana BCVA w liczbie liter ETDRS nie uległa istotnej zmianie po 1. i 2. roku. Po 3. roku odnotowano wartość BCVA 65,10 [54,90, 69,95] liter ETDRS bez różnicy klinicznej względem wartości wyjściowej, ale przy $p < 0,05$. Po pierwszych dwóch latach PL BCVA w podgrupie kontynuującej terapię była istotnie niższa w porównaniu z oczami nowymi, niezależnie od rodzaju tablicy użytej do ewaluacji (rycina 3). Po 1. roku oczy kontynuujące leczenie zyskały średnio 3,46 [SD 13,30], po 2. roku 3,49 [SD 13,81], po 3. roku 4,05 [SD 11,52] litery ETDRS bez istotnych różnic. W podgrupie kontynuującej nie odnotowano istotnej klinicznie różnicy w zmianie BCVA według tablicy Snellena. W kolejnych przedziałach czasowych nie wystąpiły istotne różnice w liczbie zyskanych liter ETDRS między podgrupą nową a kontynuującą leczenie. Podobnie nie odnotowano istotnej różnicy między podgrupami w zakresie liczby oczu zyskujących ≥ 10 liter ETDRS. Poza 2. rokiem



Rycina 1. Krzywa LOESS (95% CI) obrazująca BCVA w całej grupie w zależności od czasu



Rycina 2. Liczba iniekcji w kolejnych latach



Rycina 3. Krzywe LOESS (95% CI) obrazujące BCVA w zależności od czasu, w podgrupie oczu nowych i kontynuujących leczenie

PL nie wystąpiły istotne różnice w rozkładzie BCVA w liczbie liter ETDRS między podgrupami. W podgrupie kontynuującej leczenie odnotowano utrzymującą się w kolejnych latach istotną redukcję CRT względem wartości wyjściowych. Nie wystąpiły istotne różnice w zakresie zmiany wartości CRT między podgrupami w kolejnych przedziałach czasowych. W 1. roku wykonano 6,00 [5,00, 7,00] iniekcji, w 2. i 3. roku istotnie mniej 4,00 [3,00, 5,00]. W 1. roku przeprowadzono 8,00 [8,00, 9,00] wizyt, w kolejnych latach istotnie mniej 7,00

[6,25, 7,00]. W 1. roku wykonano istotnie mniej iniekcji i wizyt w podgrupie kontynuującej terapię w porównaniu z oczami nowymi.

Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z podaniem dożylkowym leków w ramach PL w przyjętym okresie badania.

DYSKUSJA

Aktualnie dane demograficzne i informacje o efektywności leczenia wAMD w codziennej praktyce klinicznej krajów rozwiniętych gromadzone są w elektronicznych bazach danych. Także obserwacja własna oparta była na analizie danych pochodzących z SMPT. W 1. roku leczenia stwierdzono średni zysk 4,86 [SD 12,50] litery ETDRS przy medianie 8,00 [6,00, 8,00] iniekcji anty-VEGF. Oczy nowe zyskały 5,88 [SD 11,77], oczy kontynuujące 3,46 [SD 13,30] litery ETDRS, bez istotnej różnicy. W PL chorym podawane są dwa leki – aflibercept i ranibizumab. W materiale własnym 80% chorych była leczona afliberceptem. W związku z tym w 1. roku większość nowych oczu leczona była według ustalonego stałego schematu trzech dawek nasycających, a następnie iniekcją afliberceptu co 2 miesiące. W okresie trzech lat nie odnotowano przypadków zmiany leku na inny w ramach PL.

Wyniki czynnościowe 1. roku są porównywalne z innymi już publikowanymi w oparciu o dane z PL. Według Figurskiej w grupie 94 chorych na wAMD leczonych afliberceptem po roku systematycznej terapii odnotowano zysk 8,41 litery ETDRS, przy tożsamej medianie liczby iniekcji 8 [1]. W rocznej, wielośrodkowej obserwacji 2718 chorych poddanych terapii wAMD w ramach PL odnotowano średni zysk 2,9 litery ETDRS w oczach nowych, przy podobnej medianie 7 iniekcji [2]. W obu cytowanych badaniach obserwowano istotną poprawę morfologiczną z przesunięciem CRT w kierunku mniejszych wartości parametru, podobnie jak w materiale własnym.

Wyniki uzyskane po 1. roku leczenia w PL w materiale własnym są porównywalne z obserwacjami innych badaczy. Talks i wsp. [11] w grupie 1840 nowych oczu leczonych według protokołu VIEW odnotowali zysk 5,1 litery po średnio 7 iniekcjach. W wielośrodkowym niemieckim badaniu PERSEUS przy regularnej terapii afliberceptem uzyskano poprawę BCVA od $+3,1 \pm 10,7$ (podgrupa oczu wcześniej leczonych przy $7,5 \pm 0,6$ iniekcji) do $+8,0 \pm 17,7$ (podgrupa oczu nowych przy $7,4 \pm 0,6$ iniekcji) litery ETDRS [12]. W oczach nowych niezależnie od przyjętego schematu leczenia BCVA poprawiała się średnio o 5,3 litery ETDRS. W oparciu o wyniki badania PERSEUS Watchlin i wsp. podkreślili istotnie większy pozytywny wpływ na efekt czynnościowy regularności leczenia w porównaniu z liczbą iniekcji ≥ 7 w 1. roku, ale podawanych niezgodnie z protokołem VIEW [13]. W badaniu własnym, na koniec 1. roku nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie zyskanych liter ETDRS, przy istotnie mniejszej liczbie iniekcji w podgrupie kontynuującej terapię. Z kolei Almuhtaseb i wsp. [14] przedstawili roczne wyniki regularnego leczenia afliberceptem wAMD w grupie 255 nowych oczu (223 chorych) w Wielkiej Brytanii. Najlepsza skorygowana

ostrość wzroku poprawiła się o średnio 8 liter, co było ponownie porównywalne z wynikami badań VIEW 1 i VIEW 2, a także z obserwacją własną.

W 2-letnim badaniu opartym na codziennej praktyce klinicznej terapii wAMD afliberceptem we Francji (badanie RAINBOW obserwacyjne, 4-letnie), Weber i wsp. uzyskali [15] poprawę BCVA o średnio +3,0 litery ETDRS (w obserwacji własnej po 2. roku zysk 4,72 litery ETDRS; w podgrupie oczu nowych +5,65, a kontynuującej +3,49 litery ETDRS). Regularną terapię po dwóch latach cechował zysk 4,9 litery ETDRS (porównywalny z obserwacją własną).

W PL przyjęta jest zasada ustalonych, regularnych kontroli. Iniekcje w kolejnych latach leczenia wykonywane są według schematu PRN, czyli przy nawrocie aktywności choroby z pogorszeniem BCVA i/lub zmianami morfologicznymi. W badaniu RAINBOW, w podgrupie leczonej afliberceptem nieregularnie stwierdzono po 2-latach średnią utratę 2,5 litery ETDRS. W obserwacji własnej, w żadnej z podgrup nie stwierdzono pogorszenia BCVA w obserwacji długoterminowej. W badaniu RAINBOW w 1. roku leczenia wykonano średnio 6,0 (w obserwacji własnej mediana 8,0), a w okresie dwóch lat 8,8 iniekcji (w obserwacji własnej mediana 5,0 iniekcji w kolejnych latach). Liczby iniekcji zarówno w badaniu RAINBOW, jak i własnym są zbliżone do badania VIEW. Weber i wsp. podkreślają znaczenie fazy nasycającej i regularności terapii wAMD dla osiągnięcia istotnie lepszych i trwałych efektów czynnościowych. Zalecenie to spełnia polski PL oraz badanie własne.

Eter i wsp. [16] przedstawili 2-letnie wyniki niemieckiego badania PERSEUS. Oczy nowe, leczone regularnie zyskały na koniec 2. roku średnio 6,7 litery ETDRS, a nieregularnie średnio 1,8 litery. Oczy kontynuujące terapię, leczone regularnie zyskały średnio 0,8 litery ETDRS, a leczone nieregularnie utraciły średnio 2,7 litery. Średnio, w całej grupie badawczej oczy zyskały 1,1 litery ETDRS (nowe +4,3 litery, wcześniej leczone -1,0 litery). Niestety badacze stwierdzili, że ponad 80% chorych było leczonych nieregularnie. Oczy leczone nieregularnie, otrzymały w okresie 2 lat średnio 7,8 [$\pm 4,09$], a oczy leczone regularnie istotnie więcej 13,1 [$\pm 1,3$] iniekcji afliberceptu. Również obserwacja Eter i wsp. wskazuje, że najlepsze efekty czynnościowe zyskuje się przy zachowaniu regularności wizyt i iniekcji. Po dwóch latach w badaniu PERSEUS najlepsze efekty czynnościowe +8,1 litery odnotowano w oczach nowych leczonych w pierwszym roku zgodnie z protokołem VIEW, a w 2. roku otrzymujących ≥ 4 iniekcje afliberceptu. Również w obserwacji własnej, w dwóch początkowych latach PL, w oczach nowych, od początku terapii poddanych regularnym iniekcjom, stwierdzono istotnie wyższą BCVA. Dodatkowo, po 1. roku w podgrupie oczu nowych odnotowano istotnie niższą wartość CRT.

Eleftheriadou i wsp. [17] opublikowali wyniki 3-letniej terapii afliberceptem wAMD według danych z elektronicznej bazy *Moorfields Eye Hospital*. Badaniem objęto 157 oczu z nowo rozpoznany wAMD, których leczenie rozpoczęto w latach 2013–2014. 108 oczu (102 chorych) ukończyło 3. rok obserwacji. W kolejnych latach odnotowali zmianę BCVA:

1. rok +5,9 $\pm 13,8$; 2. rok +6,4 $\pm 14,9$; 3. rok +6,6 $\pm 15,4$ liter ETDRS. Wyniki czynnościowe były porównywalne z obserwacją własną. Badacze odnotowali redukcję CRT o 77,9 $\pm 101,4$ μm , porównywalną z obserwacją własną -68,00 [-126,00, -15,00] μm na koniec 3. roku. Średnia liczba iniekcji po trzech latach wyniosła 15,9 $\pm 6,1$ (porównywalna z obserwacją własną). Długoterminowe badanie Eleftheriadou i wsp. po raz kolejny potwierdziło, tak jak w obserwacji własnej, dobre i stabilne efekty czynnościowo-morfologiczne regularnej terapii wAMD.

Chociaż zdecydowana większość chorych w badaniu własnym była leczona afliberceptem, warto zacytować dane dotyczące terapii ranibizumabem. Według raportu z Wielkiej Brytanii (badanie wieloośrodkowe obejmujące 92 976 iniekcji ranibizumabu u 11 135 chorych) terapia ranibizumabem w codziennej praktyce według schematu: faza nasycenia, a następnie PRN, daje efekt czynnościowy +2,0 litery ETDRS po 1. roku, +1,0 po 2. roku i -2,0 po 3. roku [18]. Zwraca uwagę liczba iniekcji w kolejnych latach, która nie jest zbyt mała: 1. rok 5,4, a w kolejnych latach 4, przy znaczącej liczbie wizyt kontrolnych według raportu: w 1. roku 9,2, w 2. roku 8,2, w 3. roku 8,2. W obserwacji własnej, we wszystkich przedziałach czasowych osiągnięto lepsze wyniki czynnościowe, większe liczby iniekcji, przy porównywalnych liczbach wizyt kontrolnych. To oznacza, że uregulowane leczenie wAMD w PL przede wszystkim afliberceptem przekłada się na dobre długoterminowe efekty czynnościowe.

Aktualnie publikowane są już wyniki 5-10-letniego leczenia wAMD iniekcjami anti-VEGF. Chandra i wsp. przedstawili wyniki jednoośrodkowej (*Moorfields Eye Hospital*), długoterminowej, 5-letniej terapii wAMD afliberceptem [19]. Zakwalifikowano do niej chorych z nowym wAMD, rozpoznany w latach 2013–2014. Chorych podzielono na 3 grupy według schematu iniekcji: A – kontynuacja regularnego leczenia; B – wczesne zaprzestanie leczenia; C – przerywane, nieregularne leczenie. Badanie rozpoczęło 468 chorych (512 oczu), a 66% z nich ukończyło 5. rok. Na koniec obserwacji odnotowano zmianę BCVA o -2,9 (SD 23,4) liter ETDRS, przy łącznej średniej liczbie iniekcji 24,2. W grupie A leczonej regularnie odnotowano istotnie wyższą liczbę iniekcji w porównaniu z grupą B i C (31,8 vs 14,6 vs 18,4; $p = 0,001$). Najlepsza skorygowana ostrość wzroku była wyższa o +8,0 liter ETDRS przy ≥ 20 iniekcjach, w porównaniu z wykonaniem < 20 podań leku ($p = 0,001$). Wyniki wskazują na istotnie lepsze długotrwałe efekty czynnościowe leczenia wAMD przy systematycznych iniekcjach afliberceptu bez ograniczeń liczbowych.

Brynskov i wsp. przedstawili 10-letnie wyniki terapii wAMD w grupie 3668 chorych z nowo rozpoznany wAMD [20]. W 1. roku wykonano średnio 5,4 iniekcji doszkliskowych anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab), a w kolejnych latach 4,0–4,3 iniekcji. Po 10 latach badacze odnotowali średnie pogorszenie BVCA w granicach 5,0 ($\pm 2,2$) liter ETDRS, co w praktyce oznacza wieloletnią stabilizację czynnościową. Dla porównania z obserwacją własną, po 1. roku stwierdzili zmianę BCVA o +0,7 litery ETDRS, po 2. roku -1,0, a po 3. roku -1,8 litery ETDRS.

Również Chandra i wsp. rozszerzyli analizę bazy danych *Moorfields Eye Hospital* do 10 lat [21]. Do badania zakwalifikowano chorych, którzy rozpoczęli leczenie wAMD iniekcjami dozsklistkowymi w latach 2008–2009. Średnia zmiana BCVA wyniosła –2,1 litery ETDRS. W 87,5% przypadków w okresie obserwacji zmieniono lek z ranibizumabu na aflibercept. W czasie 10 lat wykonano średnio 52,2 (SD 18,1) iniekcji – między 18. a 98. Na koniec obserwacji u 67,1% badanych stwierdzono ustratę poniżej 15 liter ETDRS, co uznano za długoterminową stabilizację czynnościową, wynikającą z regularnych wizyt kontrolnych i leczenia. Niska wyjściowa BCVA, atrofia obejmująca dołeczek i końcowa wielkość pola zniknięcia miały istotny negatywny wpływ na końcowe wyniki czynnościowe. W polskim PL w kolejnych latach należałoby poszerzyć analizę o dokładną ocenę morfologiczną pod kątem atrofii i bliznowacenia oraz korelację tych zmian z długoterminowymi wynikami czynnościowymi.

Tak jak już wspomniano, terapia wAMD w polskim PL, poza pierwszym rokiem leczenia afliberceptem, opiera się na schemacie PRN. Jednak schemat leczenia *treat-and-extend* (T&E) staje coraz powszechniejszy na świecie, zwłaszcza dla afliberceptu. Eleftheriadou i wsp. objęli dwuletnią obserwacją grupę 84 chorych (94 oczu) leczonych afliberceptem (1. rok schemat VIEW, 2. rok T&E) [22]. Chorzy otrzymali średnio 11,4 ± 4 iniekcji afliberceptu (7,3 iniekcji w 1. roku). W 1. roku VA poprawiła się średnio o 5,4 litery, a w 2. roku o 5,1 ± 14,9 litery. Barthelmes i wsp. zbadali grupę 136 nowych oczu (123 chorych) z wAMD leczonych przez 2 lata afliberceptem według TREX w codziennej praktyce klinicznej [23]. Średnia BCVA poprawiła się o 6 liter ETDRS. Badacze wykazali, że terapia afliberceptem według schematu T&E przynosi w codziennej praktyce dobre wyniki, porównywalne z uzyskanymi w randomizowanych badaniach przy istotnym zmniejszeniu w czasie zarówno liczby wizyt kontrolnych, jak i podań leku. Trainee i wsp. przedstawili wyniki 4-letniej terapii afliberceptem nowych oczu z wAMD, według schematu T&E [24]. Po 1. roku odnotowano średni zysk 5,7 litery ETDRS, a po 4. roku +3,6 (w obserwacji własnej po 3. roku +3,26 litery ETDRS). W 1. roku wykonano średnio 7,7 (±1,2) iniekcji i 4,4 (±1,6) wizyty. W kolejnych latach wykonywano średnio 4,4 (±1,9) iniekcji przy 4,3 (±1,3) wizytach. Chociaż liczby iniekcji w obserwacji własnej są porównywalne, to liczby wizyt są większe: 1. rok mediana 9 wizyt, w kolejnych latach 7. Wynika to z obligatoryjnych wizyt kontrolnych w ramach PL w okresach czasowych nie rzadziej niż 62 dni. Wyniki Trainee i wsp. można wykorzystać w przyszłości do modyfikacji zapisu polskiego PL w kierunku schematu T&E, który odciąża system z nadmiernej liczby wizyt kontrolnych, a daje możli-

wość efektywnego leczenia przy porównywalnej z obserwacją własną liczbie iniekcji.

Badanie własne, przeprowadzone w oparciu o dane z WIM, miało ograniczenia. Liczba chorych była stosunkowo mała, jednak stanowiła pierwszą grupą poddaną długoterminowej obserwacji i systematycznemu leczeniu w ramach PL w jednym ośrodku. Pozwala to uzyskać wyniki obarczone mniejszym błędem niż analiza wielośrodkowa danych zbieranych przez różnych badaczy, często przy zróżnicowanej metodologii, np. w zakresie oceny parametrów czynnościowych czy OCT. Ponieważ przed wprowadzeniem PL, leczenie wAMD w Polsce nie było usystematyzowane, przyjęto metodologię podziału chorych na podgrupę nowych i kontynuujących leczenie. W tym zakresie metodologia obserwacji własnej zbliżona jest do badania PERSEUS. W ocenie autora pozwala ona na dokładną analizę struktury populacji leczonej w ramach PL. Jak pokazują wyniki własne i doświadczenia innych badaczy, przyjęta metodologia pozwala wychwycić znaczenie wczesnej terapii wAMD i jej regularności, co w praktyce może mieć większe znaczenie niż liczba iniekcji sama w sobie. Ograniczeniem obserwacji własnej jest ścisły zapis PL, ograniczający schematy leczenia do stałego lub PRN oraz wskazujący na konieczność badań kontrolnych najpóźniej co 62 dni. Skutkuje to wysoką liczbą badań kontrolnych, zwłaszcza w 1. roku. Biorąc jednak pod uwagę inne, wcześniejsze badania z codziennej praktyki, jak np. AURA czy LUMINOUS, przestrzeganie reżimu badań kontrolnych i regularna terapia wAMD pozwala uzyskać istotnie lepsze, stabilne efekty czynnościowe.

Program lekowy leczenia wysiękowego AMD jest kontynuowany. Modyfikacje kryterium wyłączenia od 2020 r. wskazują na ukierunkowanie PL w stronę iniekcji, czyli aktywne leczenie z ograniczeniem badań kontrolnych. Wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jest chorobą przewlekłą, dlatego autorka manuskryptu planuje rozszerzać ocenę PL o kolejne lata.

WNIOSKI

Regularna terapia wAMD w ramach PL pozwala uzyskać stabilizację czynnościową i istotną poprawę morfologiczną w obserwacji długoterminowej trzech lat, przy istotnie mniejszej liczbie iniekcji w kolejnych latach. W dwóch początkowych latach PL w oczach nowych obserwuje się istotnie wyższe parametry czynnościowe w porównaniu z oczami kontynuującymi leczenie.

OŚWIADCZENIE

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Figurska M. One Year Outcomes of Wet Age-related Macular Degeneration Treatment with Aflibercept in Therapeutic Program. *Klinika Oczna* 2019; 121:194-202.
- Figurska M, Matysik-Woźniak A, Adamiec-Mroczek J i wsp. One-year outcomes of the Polish treatment program for the wet form of age-related macular degeneration using intravitreal therapy. *Eur J Ophthalmol* 2020; 30: 586-594.
- Figurska M, Rękas M. Program lekowy „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” w Polsce – od kwalifikacji do leczenia. *Okulistyka* 2016; 19: 65-69.

4. Villegas VM, Aranguren LA, Kovach JL i wsp. Current advances in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Drug Deliv* 2017; 14: 273-282.
5. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P i wsp. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 726-733.
6. Heier JS, Brown DM, Chong V i wsp. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 2012; 119: 2537-2548.
7. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF i wsp. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmol* 2014; 121: 193-201.
8. Richard G, Monés J, Wolf S i wsp. Scheduled versus Pro Re Nata Dosing in the VIEW Trials. *Ophthalmol* 2015; 122: 2497-2503.
9. Richard G, Monés J, Wolf S i wsp. Scheduled versus Pro Re Nata Dosing in the VIEW Trials. *Ophthalmol* 2015; 122: 2497-2503.
10. Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. *Retina* 2010; 30: 1046-1050.
11. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F i wsp. First Year Visual Acuity Outcomes in the United Kingdom of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 2016; 123: 337-343.
12. Framme C, Eter N, Hamacher T i wsp. Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany: Twelve-Month Outcomes of PERSEUS. *Ophthalmol Retina* 2018; 2: 539-549.
13. Wachtlin J, Eter N, Hasanbasic Z i wsp. Importance of continuous treatment with intravitreal aflibercept injections in patients with neovascular age-related macular degeneration-12-month post hoc analysis of the PERSEUS real-world evidence study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259: 601-611.
14. Almuhtaseb H, Kanavati S, Rufai SR i wsp. One-year real-world outcomes in patients receiving fixed-dosing aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2017; 31: 878-883.
15. Weber M, Dominguez M, Coscas F i wsp. Impact of intravitreal aflibercept dosing regimens in treatment-naïve patients with neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of RAINBOW. *BMC Ophthalmol* 2020; 20: 206.
16. Eter N, Hasanbasic Z, Keramas G i wsp. PERSEUS 24-month analysis: a prospective non-interventional study to assess the effectiveness of intravitreal aflibercept in routine clinical practice in Germany in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259: 2213-2223.
17. Eleftheriadou M, Gemenetzi M, Lukic M i wsp. Three-Year Outcomes of Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Clinical Setting. *Ophthalmol Ther* 2018; 7: 361-368.
18. Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmol* 2014; 121: 1092-1101.
19. Chandra S, Rasheed R, Menon D i wsp. Impact of injection frequency on 5-year real-world visual acuity outcomes of aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration *Eye (Lond)* 2021; 35: 409-417.
20. Brynskov T, Munch IC, Larsen TM i wsp. Real-world 10-year experiences with intravitreal treatment with ranibizumab and aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2020; 98: 132-138.
21. Chandra S, Arpa C, Menon D i wsp. Ten-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2020; 34 : 1888-1896.
22. Eleftheriadou M, Vazquez-Alfageme C, Citu CM i wsp. Long-Term Outcomes of Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a Clinical Setting. *Am J Ophthalmol* 2017; 174: 160-168.
23. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V i wsp. Two year outcomes of "Treat and Extend" intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2018; 38: 20-28.
24. Trainor PG, Pfister IB, Zandi S i wsp. Long-term Outcome of Intravitreal Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using a "Treat-and-Extend" Regimen. *Ophthalmol Retina* 2019; 3: 393-399.