



Stanowisko Polskiego Towarzystwa Okulistycznego określające standardy prowadzenia terapii pacjentów z wysiękową postacią starczego zwyrodnienia plamki

Marta Misiuk-Hojło¹, Alina Bakunowicz-Łazarczyk², Dariusz Dobrowolski³, Iwona Grabska-Liberek⁴, Jerzy Mackiewicz⁵, Ewa Mrukwa-Kominek⁶, Agnieszka Nowak⁷, Weronika Pocij-Marciak⁷, Bożena Romanowska-Dixon^{7,8}, Marcin Stopa⁹, Jacek Szaflik¹⁰, Jakub Kałużny¹¹, Joanna Adamiec-Mroczek¹

¹Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Klinika Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Zeza, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Klinika Okulistyki, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁵Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁶Klinika Okulistyki, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁷Oddział Kliniczny Okulistyki i Onkologii Okulistycznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁸Katedra Okulistyki, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

⁹Katedra Chorób Oczu i Optometrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹⁰Katedra i Klinika Okulistyki, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹¹Katedra Badania Narządów Zmysłów, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest główną przyczyną pogorszenia ostrości wzroku w populacji powyżej 50. roku życia w krajach rozwiniętych. Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju AMD zalicza się zaawansowany wiek, zamieszkiwanie w północnych regionach Europy, czynniki genetyczne oraz palenie tytoniu. Współczesne schematy terapeutyczne zalecają stosowanie suplementów diety (antyoksydantów), iniekcji dożłokowych preparatów z grupy blokerów VEGF oraz terapii fotodynamicznej (PDT). Ze względu na największą skuteczność,

leczeniem pierwszego rzutu chorych z wysiękową postacią AMD są podawane do komory ciała szklistego preparaty anti-VEGF (np. aflibercept, bewacyzumab, ranibizumab, brolicizumab, farrycymab). Wczesne wykrycie i szybkie podjęcie leczenia istotnie poprawia uzyskane wyniki anatomiczne i czynnościowe. Praca przedstawia obecnie obowiązujące standardy leczenia wysiękowej postaci AMD opracowane przez zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego.

SŁOWA KLUCZOWE: starcze zwyrodnienie plamki, terapia anti-VEGF, siatkówka, standardy leczenia.

Wytyczne towarzystw naukowych (w tym wytyczne PTO) nie stanowią obowiązującego prawa i nie określają jedynego właściwego postępowania, a są jedynie wyrazem poglądów grupy ekspertów z danej dziedziny, które to poglądy odzwierciedlają aktualny stan wiedzy oparty na dostępnych wynikach badań naukowych.

Wytyczne nie zwalniają od osobistej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej w zakresie podejmowania właściwych decyzji dotyczących poszczególnych pacjentów.

Na każdej z osób praktykujących medycynę spoczywa osobista odpowiedzialność za stosowane metody lecznicze, których użycie powinno być oparte na gruntownej wiedzy i umiejętnościach praktycznych z zachowaniem niezbędnych warunków bezpieczeństwa własnego i pacjenta.

Czytelnik niniejszej publikacji jest zobowiązany do zapoznania się z aktualnymi wiadomościami na temat przedstawionych sposobów postępowania i farmakoterapii ze szczególnym uwzględnieniem informacji producentów na temat dawek, czasu i drogi podawania oraz efektów ubocznych stosowanych leków.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Joanna Adamiec-Mroczek, Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: joanna.adamiec-mroczek@umw.edu.pl

Wydawcy oraz redaktorzy niniejszego opracowania nie ponoszą odpowiedzialności za żadne szkody, które mogłyby być w jakikolwiek sposób związane z materiałem zawartym w tej publikacji.

WPROWADZENIE

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age-related macular degeneration* – AMD) jest jedną z najczęstszych przyczyn nieodwracalnego znacznego pogorszenia widzenia u osób powyżej 50. roku życia w krajach wysoko rozwiniętych. W 2040 roku szacunkowo 288 mln osób na świecie będzie chorowało na starcze zwyrodnienie plamki, co jest następstwem postępującego starzenia się populacji oraz wydłużenia średniego czasu życia. Obserwowany w grupie pacjentów z AMD spadek ostrości wzroku pozostaje istotnym problemem socjoekonomicznym. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest jednostką chorobową o złożonym wieloczynnikowym patomechanizmie, prowadzącą do trwałego uszkodzenia obszaru siatkówki odpowiadającego za centralne ostre i barwne widzenie. Zidentyfikowano szereg heterogennych czynników prowadzących do rozwoju tej jednostki chorobowej ze szczególnym wskazaniem na procesy starzenia się. Zwraca się również uwagę na znaczenie synergistycznego oddziaływania czynników środowiskowych z określonymi predyspozycjami genetycznymi oraz procesami zapalnymi. Zidentyfikowano ponad 50 *loci* genów mających odgrywać istotną rolę w procesie rozwoju AMD ze szczególnym wskazaniem na *CFH* oraz *ARMS2*. Najważniejszymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka wystąpienia AMD są palenie papierosów oraz dieta uboga w antyoksydanty. Skutkiem choroby jest trwałe uszkodzenie warstw zewnętrznych siatkówki oraz przylegającej naczyńki.

Obraz chorobowy AMD uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby oraz charakteru obserwowanych w późniejszych stadiach zmian. We wczesnych etapach starczego zwyrodnienia plamki dochodzi do kumulacji depozytów białkowo-lipidowych pomiędzy nabłonkiem barwnikowym siatkówki (*retinal pigment epithelium* – RPE) a błoną Brucha. To nagromadzenie patologicznego materiału nazywane jest druzami. W badaniu oftalmoskopowym druzy widoczne są w postaci jasnożółtych ognisk o zróżnicowanej wielkości. Opisującym zmianom często towarzyszą patologie w obszarze nabłonka barwnikowego siatkówki o charakterze ogniskowego zaniku lub hiperplazji RPE widoczne w badaniu klinicznym w postaci

hipo- i/lub hiperpigmentacji. Druzy i zmiany morfologii RPE zwykle nie są przyczyną pogorszenia widzenia centralnego i są zaliczane do grupy zmian łagodnych. W miarę progresji choroby obserwowane są również nieprawidłowości w zakresie warstwy komórek fotoreceptorowych oraz błony Brucha. Pacjent zaczyna zgłaszać metamorfopsje, drobne mroczki.

U części pacjentów, u których stwierdzono początkowe zmiany, z czasem dochodzi do progresji do zaniku geograficznego i/lub wysiękowej postaci AMD, co wiązać się będzie ze znacznym pogorszeniem widzenia. Zanik geograficzny (*geographic atrophy* – GA) jest ostro ograniczonym obszarem depigmentacji związanej z częściowym lub całkowitym zanikiem RPE oraz wtórnie zewnętrznych warstw siatkówki sensorycznej z widocznymi dużymi naczyniami naczyniówki.

Stwierdzone w badaniu oftalmoskopowym plamki zmiany są podstawą klasyfikacji według *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS), która pozwala oszacować ryzyko progresji choroby (tabela I).

Czynniki ryzyka progresji do późnej postaci AMD:

- obecność jednego lub większej liczby dużych druzów ($\geq 125 \mu\text{m}$ średnicy),
- obecność zmian barwnikowych,
- w przypadku braku dużych druzów obecność obustronnych średnich druzów (63–124 μm średnicy),
- obecność neowaskularnej postaci AMD (w drugim oku).

Postać sucha AMD charakteryzuje się obecnością druzów oraz nieprawidłowości w obrębie RPE w postaci zmian barwnikowych często z towarzyszącymi ogniskami zaniku. Na podstawie obrazu oftalmoskopowego druzy można podzielić na twarde (nie duże, o ostrych granicach), miękkie (nieostro ograniczone) oraz zlewne. Duże zlewne druzy mogą utworzyć druzoidalne odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (druzoidalny PED). Druzy siateczkowate (pseudodruzy) dobrze widoczne w badaniu autofluorescencji dna oka są złoгами zlokalizowanymi na wewnętrznej powierzchni RPE i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem powstania GA oraz neowaskularyzacji.

Tabela I. Klasyfikacja AMD według AREDS (zmodyfikowana)

Klasyfikacja AMD	Definicja
brak AMD	brak druzów i zmian barwnikowych*
normalne procesy starzenia (kategoria 1. według AREDS)	pojedyncze małe druzy o wielkości $< 63 \mu\text{m}$; bez zmian barwnikowych
Wczesne AMD (kategoria 2. według AREDS)	obecność wielu drobnych druzów, kilku średnich druzów (63–124 μm średnicy) bez zmian barwnikowych
Średnio zaawansowana postać AMD (kategoria 3. według AREDS)	obecność co najmniej jednego dużego druzy ($> 125 \mu\text{m}$ średnicy) i/lub jakichkolwiek zmian barwnikowych
Późne AMD (kategoria 4. według AREDS)	neowaskularne AMD i/lub zanik geograficzny

*Zmiany barwnikowe – jakiegokolwiek ogniska hipo- lub hiperpigmentacji związane z obecnością średnich lub dużych druzów.

Zaawansowana postać sucha AMD to rozległy zanik geograficzny obejmujący centrum dołka prowadzący do postępującej trwałej utraty widzenia centralnego. Stwierdzany w badaniu oftalmoskopowym zanik obejmować może RPE, warstwę komórek fotoreceptorowych, błonę Brucha czy też warstwę choriokapilarów. W 10–15% przypadków dochodzi do progresji zmian z postaci suchej w postać wysiękową AMD z wytworzeniem wtórnej neowaskularyzacji na brzegu zaniku.

Obecnie w Europie brak jest skutecznych metod leczenia postaci suchej AMD. W stadiach początkowych zaleca się suplementację diety antyoksydantami (badanie AREDS2). W Stanach Zjednoczonych w lutym 2023 roku zyskał akceptację Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) lek pegacetoplan (Syfovre). Preparat ma spowalniać progresję zaniku geograficznego i jest na ten moment jedynym lekiem zatwierdzonym w tym wskazaniu.

Postać wysiękowa AMD nazywana jest również neowaskularną. W tym typie starczego zwyrodnienia plamki dochodzi do rozrostu nowych naczyń (MNV/CNV – *macular neovascularization/choroidal neovascularization*) pochodzących z naczyń i lokalizujących się pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki i/lub w przestrzeni podsiatkówkowej. W ten sposób powstają najczęściej spotykane postaci neowaskularyzacji – typ 1. MNV (postać ukryta), typ 2. MNV (postać klasyczna) lub ich połączenie (typ dominująco lub minimalnie klasyczny). Inne, rzadziej stwierdzane typy neowaskularyzacji to typ 3. MNV (siatkówkowe proliferacje naczyniowe; *retinal angiomatous proliferation* – RAP) i PCV (*polypoidal choroidal vasculopathy*; polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa). W typie 3. MNV neowaskularyzacja dotyczy zarówno siatkówki sensorycznej, jak i naczyniówki. Sformułowano dwie koncepcje rozwoju tej postaci AMD. Według pierwszej z nich obserwowana neowaskularyzacja ma swój początek w siatkówkowym głębokim splocie kapilarnym, a progresja schorzenia powoduje proliferację naczyń podsiatkówkowo w stronę naczyniówki. Druga teoria zakłada początek neowaskularyzacji w naczyniówce (CNV) i późniejszą proliferację naczyń w kierunku siatkówki sensorycznej. Nowo powstałe naczynia mają fenestracje, przez które krew i elementy morfotyczne mogą przedostawać się do otaczających tkanek, powodując ich separację, pogrubienie, obrzęk i tworzenie cystowatych przestrzeni. Inny wariant AMD to idiopatyczna polipoidalna choroidopatia (PCV), w której pierwotnie powstają rozdęcia drobnych naczyń naczyniówki z wtórnym rozwojem neowaskularyzacji w przestrzeni pod nabłonkiem barwnikowym.

Oftalmoskopowe objawy wysiękowej AMD:

- neowaskularyzacja pod RPE lub pod siatkówką sensoryczną, widoczna jako szarozielone ognisko,
- surowicze odwarstwienie siatkówki neurosensorycznej,
- odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki,
- wylewy krwi pod RPE, podsiatkówkowe, śródsiatkówkowe, przedsiatkówkowe, rzadko do komory ciała szklстого,
- twarde wysięki w okolicy plamki,
- podsiatkówkowa bliznowata tkanka włóknista będąca ostatnim stadium rozwoju choroby.

Badania dodatkowe stosowane w diagnostyce wysiękowej AMD omówiono w dalszej części (dotyczącej leczenia anti-VEGF).

Diagnostyka różnicowa wysiękowego AMD:

- CNV towarzyszące wysokiej krótkowzroczności,
- CNV towarzyszące chorobom zapalnym, np. oczna histoplazmoza, wewnętrzna punktowata choroidopatia, blizny pozapalne siatkówki,
- CNV powstała na podłożu pęknięcia naczyniówki i pasm naczyniastych,
- przewlekła surowicza chorioretinopatia (CSR), zwłaszcza powikłana rozwojem CNV,
- teleangiektazje okołodołkowe,
- dystrofie wzorzyste,
- torbielowaty obrzęk plamki,
- makulopatia obrzękowa w przebiegu retinopatii cukrzycowej,
- makulopatia obrzękowa w przebiegu zamknięcia naczyń żylnych siatkówki.

CEL LECZENIA WYSIĘKOWEGO ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM

Celem leczenia jest długoterminowa poprawa lub stabilizacja ostrości wzroku pacjenta uzyskana poprzez ograniczenie aktywności choroby wyrażonej normalizacją jej parametrów anatomicznych, tj. wycofaniem się całkowitym/częściowym płynu śród- lub podsiatkówkowego, redukcją PED oraz wchłonięciem wynaczynień pod- i/lub śródsiatkówkowych.

METODY LECZENIA WYSIĘKOWEGO ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM

Terapia anti-VEGF

Terapia anti-VEGF polega na doszklstkowym podawaniu leków obniżających wewnątrzgałkowe stężenie VEGF – czynnika o działaniu proangiogennym oraz zwiększającego przepuszczalność naczyń, który odgrywa kluczową rolę w procesie tworzenia patologicznych neowaskularyzacji w przebiegu wysiękowej postaci AMD.

Terapia anti-VEGF jest uważana obecnie za złoty standard w leczeniu wysiękowej postaci AMD i traktowana jako leczenie z wyboru w tym schorzeniu. Szybkie wdrożenie terapii (do 14 dni) od daty rozpoznania choroby istotnie korzystnie wpływa na końcowe efekty leczenia.

Obecnie, na podstawie analizy wyników rejestracyjnych badań klinicznych, zastosowanie w terapii wysiękowej postaci AMD znalazły następujące preparaty:

- **ranibizumab** (Lucentis) (stosowany w Polsce od 2007 roku):
 - Ranibizumab jest fragmentem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego wytwarzanego w komórkach *Escherichia coli* za pomocą technologii rekombinacji DNA.
 - 1 ml roztworu zawiera 10 mg ranibizumabu. Każda fiolka zawiera 2,3 mg ranibizumabu w 0,23 ml roztworu.

Dawka pojedyncza to 0,5 mg podawana doszklistkowo w objętości 0,05 ml.

- Lek wykazuje zdolność wychwytu VEGF-A.
- **aflibercept** (Eylea) (stosowany w Polsce od 2013 roku):
 - Aflibercept jest białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, produkowanych w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.
 - 1 ml roztworu zawiera 40 mg afliberceptu. Jedna fiołka zawiera 100 µl, co odpowiada 4 mg afliberceptu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 50 µl, zawierającej 2 mg afliberceptu.
 - Lek działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy o większym powinowactwie niż naturalne receptory, wykazując zdolność blokowania VEGF-A oraz łożyskowego czynnika wzrostu (PlGF).
- **brolucizumab** (Beovu) (stosowany w Polsce od 2020 roku):
 - Jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv) wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.
 - 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 120 mg brolucizumabu. Każda ampułko-strzykawka zawiera 19,8 mg brolucizumabu w 0,165 ml roztworu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml roztworu zawierającej 6 mg brolucizumabu.
 - Lek, wykazując duże powinowactwo do izoform A VEGF, blokuje ich działanie.
- **farycymab** (Vabysmo) (stosowany w Polsce od 2022 roku):
 - Jest humanizowanym bispecyficznym przeciwciałem, wytwarzanym w hodowli komórek CHO z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA, z klasy immunoglobulin G1 (IgG1).
 - Jedna fiołka zawiera 0,24 ml, co odpowiada 28,8 mg farycymabu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 0,05 ml roztworu zawierającej 6 mg farycymabu.
 - Farycymab działa poprzez zahamowanie dwóch odrębnych szlaków, neutralizuje zarówno czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A), jak i angiopoetynę 2 (Ang-2).
- **bewacyzumab** (Avastin):
 - Jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach CHO.
 - Dawka pojedyncza to 1,25 mg substancji czynnej podawanej w 0,05 ml roztworu.
 - Zarejestrowane wskazania obejmują zaawansowane schorzenia onkologiczne. W okulistyce jest często stosowany (w podobnych wskazaniach i schematach, co pozostałe leki anty-VEGF), ale należy pamiętać, że

jest to terapia poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*).

Niestety, nie opublikowano dotychczas wielośrodkowych badań klinicznych z randomizacją porównujących bezpośrednio skuteczność wszystkich dostępnych preparatów anty-VEGF, także w odniesieniu do różnych schematów stosowania leczenia.

Obok opisanych powyżej preparatów oryginalnych zarejestrowano biosymilary ranibizumabu (Byooviz, Ranivisio, Ximluci).

Terapia fotodynamiczna z użyciem verteporfiny

Terapia fotodynamiczna (PDT) z użyciem verteporfiny (Visudyne) jest zarejestrowana w leczeniu dorosłych pacjentów z wysiękową postacią AMD, ale wyłącznie z dominującą klasyczną postacią CNV. Kontrole (za każdym razem należy wykonać angiografię fluoresceinową, która pozwala precyzyjnie ocenić granice CNV) i ewentualne zabiegi wykonuje się w odstępach 3 miesięcy zgodnie z oceną aktywności choroby. W leczeniu wysiękowej postaci AMD terapia fotodynamiczna może być alternatywą do terapii anty-VEGF w przypadku pacjentów, u których z różnych powodów niemożliwe jest wykonanie iniekcji doszklistkowej. Terapia fotodynamiczna może być stosowana również u pacjentów z idiopatyczną poliploidalną waskulopatią w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. Dostępność PDT jest obecnie ograniczona z powodu zaniechania jej stosowania w wielu ośrodkach, gdyż leczenie anty-VEGF ma znacznie szersze zastosowanie.

Zabiegi chirurgiczne

Zabiegi chirurgiczne nie są stosowane rutynowo w codziennej praktyce klinicznej ze względu na ograniczone wskazania.

Wyjątkami są zabiegi witrektomii u chorych z rozległym masywnym krwotokiem podsiatkówkowym lub przedplamkowym obejmującym dołek w celu podania podsiatkówkowo lub do komory ciała szklatego tkankowego aktywatora plazminogenu (*off-label*), często w połączeniu z preparatem anty-VEGF. Zabieg uzupełnia wstrzyknięcie gazu (20% SF₆, 14% C₃F₈) do komory ciała szklatego. Innym możliwym zabiegiem jest usunięcie krwotoku z przestrzeni podsiatkówkowej połączone z wykonaniem przeszczepu autologicznego naczyniówki i RPE.

Dalsza część wytycznych poświęcona jest wyłącznie powszechnie stosowanej terapii anty-VEGF.

DIAGNOSTYKA WYSIĘKOWEGO ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM PRZED TERAPIĄ I W TRAKCIE TERAPII ANTY-VEGF

1. Wywiad ogólny i okulistyczny.
2. Ostrość wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) określona za pomocą tablic Snellena lub tablic ETDRS.
3. Oftalmoskopia stereoskopowa po rozszerzeniu źrenic.
4. Optyczna koherentna tomografia (OCT) – powinna być wykonana bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia oraz jako badanie kontrolne w trakcie prowadzenia terapii.

5. Angiografia-OCT – pozwala na zlokalizowanie naczyń patologicznych, chociaż nie dowodzi jednoznacznie aktywności CNV, więc powinna być analizowana w powiązaniu z wywiadem i wynikami pozostałych badań.
6. Angiografia fluoresceinowa (AF) – określa rozległość, typ, rozmiar i lokalizację CNV; jej wykonanie wskazane jest w przypadkach nietypowych (np. zespół PCV) lub wątpliwych diagnostycznie.
7. Angiografia indocyjaninowa (ICG) – badanie wykonuje się opcjonalnie w wybranych wątpliwych przypadkach takich jak: podejrzenie zespołu PCV, masywne surowicze PED lub inne zmiany, które w badaniach AF i OCT są niejednoznaczne.

KRYTERIA WŁĄCZENIA PACJENTA DO LECZENIA ANTY-VEGF

1. Wiek powyżej 45. roku życia.
2. BCVA w granicach 0,05–0,9, pod warunkiem że obniżenie ostrości wzroku wynika z aktywnej CNV powstałej w przebiegu wysiękowego AMD (w ramach programu lekowego ze środków publicznych Narodowy Fundusz Zdrowia refunduje leczenie pacjentów z najlepiej skorygowana ostrością wzroku między 0,2 a 0,8).
3. Wszystkie typy zmian CNV w przebiegu wysiękowej postaci AMD kwalifikują się do leczenia pod warunkiem, że zmiany te są aktywne. Typowe kryteria aktywności zmiany to: obecność wybroczyn w badaniu oftalmoskopowym dna oka, płyn śród- lub podsiatkówkowy w badaniu OCT, płyn pod RPE w badaniu OCT, przeciek barwnika w angiografii fluoresceinowej.
4. Lokalizacja zmiany:
 - poddołkowa,
 - okołodołkowa – w przypadku, kiedy zmiana jest aktywna i zagraża zajęciem dołka oraz obniżeniem ostrości wzroku,
 - pozadołkowa – w przypadkach aktywności zagrażającej widzeniu.
5. Czas trwania choroby do momentu włączenia leczenia nie ma znaczenia, pod warunkiem że zmiana wykazuje cechy aktywności.
6. W przypadku wskazań do leczenia obojga oczu preferowane jest rozpoczęcie leczenia od oka lepiej rokującego. Możliwe jest podanie iniekcji do obu oczu podczas jednego dnia, jednak z pełnym zastosowaniem zasad aseptyki oraz użyciem odrębnych obłożeń.

KRYTERIA WYŁĄCZENIA PACJENTA Z LECZENIA ANTY-VEGF

A. Bezwzględne

1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
2. Czynne zmiany zapalne w obrębie gałki ocznej i przydatków oka.
3. Nawrotowe zapalenia błony naczyniowej w wywiadzie.
4. Zaćma uniemożliwiająca diagnostykę.

5. Nieuregulowana jaskra lub zaawansowana neuropatia jaskrowa z możliwością jej znacznej progresji na skutek przejściowych zwylek ciśnienia śródgałkowego po iniekcjach doszkliskowych.
6. Dominujące bliznowacenie obejmujące centrum plamki.
7. Dominujący zanik geograficzny obejmujący centrum plamki.

B. Względne

1. Niedokrwienny udar mózgu przeżyty w ostatnich 6 miesiącach.
2. Zawał mięśnia sercowego przeżyty w ostatnich 6 miesiącach.
3. Inne incydenty zatorowo-zakrzepowe przebyte w ostatnich 6 miesiącach.
4. Leczenie antykoagulantami, jeśli INR przekracza 1,5. Pacjenci przyjmujący antykoagulanty powinni zostać poinformowani o możliwości wystąpienia powikłań, zazwyczaj łagodnych (najczęściej jest to wylew podspojówkowy), a w niektórych przypadkach poważnych (np. wylew krwi do ciała szklistego). Pacjenci powinni też zostać poinformowani, że leczenie antykoagulantami przy obecności CNV w oku, niezależnie od terapii anti-VEGF grozi powikłaniami choroby, jednak leczenie ogólne stanowi priorytet nad okulistycznym, więc przerwy w podawaniu leków przeciwkrzepliwych nie są wskazane.
5. Przeżyty w okresie miesiąca zabieg okulistyczny usunięcia zaćmy lub witrektomii. W przypadku zaawansowanej zaćmy i agresywnej postaci CNV, leczenie anti-VEGF nie powinno być przerywane ze względu na ryzyko znacznej progresji zmian; optymalne wydaje się podanie leku anti-VEGF 0–7 dni przed operacją zaćmy oraz 4 tygodnie po operacji.
6. Dominujący masywny wylew podsiatkówkowy obejmujący całe pole plamkowe. W tej grupie pacjentów kluczowe znaczenie ma czas, jaki upłynął pomiędzy wynaczeniem a wdrożeniem terapii (optymalnie do 7 dni). Zastosowanie terapii anti-VEGF w połączeniu z podawanym doszkliskowo tkankowym aktywatorem plazminogenu (tPA) (często z gazem SF6) pozwala uzyskać pewną poprawę ostrości wzroku. Alternatywę stanowi leczenie operacyjne (witrektomia z podaniem podsiatkówkowo tPA, wykonanie autologicznego przeszczepu naczyńcówki).

PROCEDURA INIEKCJI DOSZKLISTKOWEJ

1. Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego powinny być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza okulistę, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego lub rezydenta pod kontrolą specjalisty.
2. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie miejscowe (krople znieczulające do worka spojówkowego).
3. Zabieg należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych, m.in. stosując miejscowo substancje bakteriobójcze o szerokim spektrum działania na skórę w okolicy oka, powieki

- i powierzchnię gałki ocznej. Nie zaleca się profilaktycznego stosowania antybiotyku w kroplach przed zabiegiem lub po zabiegu ze względu na możliwość rozwoju antybiotkooporności szczepów saprofitycznych stwierdzanych w worku spojówkowym u człowieka.
4. Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk, użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiekowej oraz płukanie worka spojówkowego 5-procentowym roztworem jodiny powidonowej (60 s) po uprzednim umyciu skóry powiek 10-procentowym roztworem jodiny powidonowej.
 5. Igłę iniekcyjną (30 G) należy wprowadzić do centralnej części komory ciała szklistego w odległości około 3,5–4,0 mm za rąbkim rogówki (należy unikać południka poziomego i kierować się w stronę środka gałki ocznej). Kolejne iniekcje w miarę możliwości należy podawać w inne miejsca twardówki.
 6. Po wykonaniu iniekcji doszkliskowej należy skontrolować stan perfuzji naczyń na tarczy nerwu II oraz światłopoczucie. Można zmierzyć wartość ciśnienia śródgałkowego szczególnie u pacjentów z jaskrą (około 30 minut po iniekcji). W przypadku wystąpienia objawów zamknięcia tętnicy środkowej siatkówki trzeba natychmiast wykonać paracentezę komory przedniej oka.
 7. Po zabiegu wstrzyknięcia do ciała szklistego należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy mogące sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie).

FAZA WSTĘPNA LECZENIA

1. Ranibizumab, aflibercept, brolicizumab, bewacyzumab:
 - 3 comiesięczne iniekcje w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie.
- Farycymab:
 - 4 comiesięczne iniekcje w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie.
2. Przed każdą iniekcją należy wykonać:
 - ocenę BCVA,
 - badanie ciśnienia śródgałkowego,
 - badanie przedniego odcinka w lampie szczelinowej,
 - oftalmoskopię pośrednią po rozszerzeniu źrenic,
 - OCT.
3. Ewentualna angiografia fluoresceinowa zalecana jest w przypadku niewyjaśnionego, znacznego spadku BCVA.

KONTYNUACJA LECZENIA I MONITOROWANIE PACJENTA PO FAZIE WSTĘPNEJ TERAPII

Na każdej wizycie kontrolnej należy wykonać następujące badania:

- BCVA,
- ciśnienie śródgałkowe,
- ocena przedniego odcinka w lampie szczelinowej,
- oftalmoskopia pośrednia po rozszerzeniu źrenic,
- OCT,

- opcjonalnie angiografia fluoresceinowa w przypadku niewyjaśnionego, znacznego spadku BCVA.

Schemat kontynuacji terapii po zastosowaniu fazy wstępnej leczenia uzależniony jest od uzyskanych wyników oraz stosowanego preparatu.

Ranibizumab (Lucentis)

Po podaniu fazy wstępnej leczenia, terapię należy kontynuować do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych typowych dla wysiękowej postaci AMD. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza w zależności od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych.

U części pacjentów można zastosować schemat *treat-and-extend* („lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami”), w którym po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać, aż do momentu określenia czasu nawrotu aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. U pacjentów z AMD interwały między dawkami należy jednorazowo wydłużać o nie więcej niż 2 tygodnie. Jeśli aktywność choroby nawróci wcześniej niż po szacunkowym okresie – odstępy pomiędzy dawkami należy odpowiednio skracać.

Jeśli lekarz stwierdzi na podstawie ocenianej ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych, że kontynuacja leczenia nie przynosi poprawy stanu pacjenta, leczenie produktem leczniczym Lucentis powinno być przerwane lub należy zmienić lek.

Aflibercept (Eylea)

Po trzech inicjujących terapię comiesięcznych iniekcjach, następnie podaje się jedno wstrzyknięcie w schemacie stałym co 2 miesiące. Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony według zasady dawkowania *treat-and-extend*. W tym schemacie leczenia interwały pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2 lub 4 tygodnie, na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć. Nie przeprowadzono badań dotyczących odstępów czasu między wstrzyknięciami dłuższych niż 4 miesiące lub krótszych niż 4 tygodnie.

Jeśli lekarz w dowolnym momencie terapii stwierdzi na podstawie wyniku badania ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych, że kontynuacja leczenia nie przynosi poprawy stanu klinicznego, leczenie produktem leczniczym Eylea powinno być przerwane lub należy zmienić lek.

Brolucizumab (Beovu)

Po 3 dawkach nasycających lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia – u pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące), a u pacjentów z aktywnością choroby – dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). W przeprowadzonych badaniach klinicznych u pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do reżimu 2-miesięcznego lub u których w trakcie obserwacji reżim 3-miesięczny został skrócony do 2 miesięcy, nie uwzględniono możliwości zastosowania lub powrotu do 3-miesięcznych odstępów. Na podstawie wyników *real-life* decyzję o częstotliwości reiniekcji podejmuje lekarz prowadzący na podstawie uzyskanych wyników anatomicznych i czynnościowych. Leku po zastosowaniu fazy wstępnej leczenia nie należy stosować częściej niż co 2 miesiące. Ze względu na opisywane przypadki zapalenia wewnątrzgałkowego (jałowe), w tym okluzyjnego zapalenia naczyń, pacjenci otrzymujący terapię brolucizumabem powinni podlegać szczególnej kontroli.

Farycymab (Vabysmo)

Terapię rozpoczyna się czterema comiesięcznymi iniekcjami. Następnie zaleca się dokonanie oceny aktywności choroby w oparciu o parametry anatomiczne i/lub wyniki ostrości wzroku po 20 i/lub 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. W zależności od uzyskanej odpowiedzi leczenie kontynuuje się w stałych odstępach czasowych. U pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć podawanie farycymabu co 16 tygodni (4 miesiące). U chorych z aktywnością choroby należy rozważyć leczenie co 8 tygodni (2 miesiące) lub co 12 tygodni (3 miesiące). Wizyty w celu monitorowania stanu pacjenta pomiędzy podaniem dawki leku należy wyznaczać w zależności od wyników terapii i według uznania lekarza. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami – obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa skrócenia czasu pomiędzy podaniami leku krótszymi niż 8 tygodni. Jeśli wyniki leczenia dotyczące wzroku i/lub parametrów anatomicznych będą wskazywały, że pacjent nie odnosi korzyści z dalszego leczenia, leczenie należy zakończyć.

SCHEMATY TERAPEUTYCZNE

Współcześnie zalecane jest proaktywne prowadzenie leczenia, co pozwala maksymalizować i długoterminowo utrzymać uzyskaną poprawę widzenia.

W schemacie terapii PRN (*pro re nata*, tj. w zależności od potrzeby) decyzja o reiniekcji podejmowana jest na podstawie badania kontrolnego obejmującego parametry anatomiczne (OCT, badanie oftalmoskopowe dna oka po uzyskaniu mydriazy) oraz czynnościowe (ostrość wzroku). Obecność aktywności choroby jest wskazaniem do terapii. Warunkiem skuteczności prowadzonego leczenia w schemacie PRN są częste kontrole

okulistyczne z szybkim podaniem iniekcji w razie obecności cech aktywności MNV. W codziennej praktyce model PRN często wiąże się z niedostatecznie intensywnym prowadzeniem terapii anty-VEGF, co skutkuje gorszymi efektami leczenia w porównaniu z wynikami badań klinicznych.

W schemacie *treat-and-extend* każdorazowo kontrola powiązana jest z podaniem leku doszklitkowo. W zależności od wyniku badania kontrolnego odstęp do kolejnej iniekcji:

- pozostaje bez zmian, jeżeli próba wydłużenia odstępu wiązała się z nawrotem aktywności choroby i/lub spadkiem ostrości wzroku,
- ulega skróceniu o 2–4 tygodnie – w razie obecności cech aktywności MNV/spadku ostrości wzroku;
- wydłużeniu o 2–4 tygodnie – w przypadku braku cech aktywności MNV, obecność płynu podsiatkówkowego w ilości stabilnej przy intensywnie prowadzonej terapii.

Ten model leczenia pozwala w istotnym stopniu zredukować częstotliwość wizyt przy zachowaniu optymalnej liczby podań leku umożliwiającej utrzymanie uzyskanej poprawy anatomicznej oraz czynnościowej.

KRYTERIA AKTYWNOŚCI CHOROBY BĘDĄCE WSKAZANIEM DO KONTYNUACJI/WZNOWIENIA TERAPII

1. Obecność płynu podsiatkówkowego po fazie wstępnej leczenia – zalecana kontynuacja terapii do momentu uzyskania maksymalnego wycofania się płynu (analiza OCT).
2. Pojawienie się na nowo lub wzrost ilości uprzednio obecnego płynu podsiatkówkowego.
3. Wzrost centralnej grubości siatkówki w badaniu OCT wtórnie do obecności rozlanego obrzęku.
4. Pojawienie się lub narastanie ilości śródsiatkówkowych przestrzeni płynowych niezwiązanych ze zmianami degeneracyjnymi (np. płyn śródsiatkówkowy towarzyszący zanikowi lub procesom bliznowacenia).
5. Pojawienie się lub narastanie ilości płynu pod nabłonkiem barwnikowym (PED).
6. Postępujący spadek ostrości wzroku, który nie wynika z procesów zanikowych lub bliznowacenia siatkówki.
7. Pojawienie się wynaczyń – wskazane podawanie iniekcji co miesiąc do momentu wchłonięcia się krwi.

KRYTERIA ZMIANY TERAPII (SWITCH)

Wskazaniem do zmiany stosowanego preparatu jest brak poprawy lub pogorszenie parametrów anatomicznych i spadek ostrości wzroku pomimo prawidłowo prowadzonej terapii. Oceny należy dokonać nie szybciej niż po 3–6 miesiącach prowadzonego leczenia (według programu lekowego po 7 podaniach doszklitkowo leku). Część chorych na prowadzoną terapię odpowiada z opóźnieniem, tj. po fazie wstępnej leczenia, pomimo uzyskania słabej odpowiedzi, kontynuacja podawania iniekcji skutkuje dalszą poprawą. Stąd rekomendacja oceny efektów terapii nawet po 12 miesiącach.

Po *switch* możliwy jest powrót do uprzednio stosowanego preparatu, jeżeli uzyskane wyniki były najlepsze spośród dostępnych leków.

KRYTERIA ZAWIESZENIA TERAPII

1. Brak nawrotu aktywności choroby leczonej w schemacie PRN przez 6 miesięcy uważany jest za nieaktywną MNV – zalecane kontrole co 3 miesiące. W razie wznowy aktywności lub powstania błony CNV o nowej lokalizacji – leczenie należy wznowić, przy czym schemat leczenia zależy indywidualnie od stanu klinicznego oraz doświadczeń lekarza leczącego.
2. Brak aktywności MNV w schemacie leczenia *treat-and-extend* przez 12 miesięcy (nieaktywne MNV) – zalecane kontrole co 3–4 miesiące bez konieczności kontynuacji terapii. W razie stwierdzenia cech aktywności choroby należy wznowić leczenie.

W Polsce zasady prowadzenia terapii wysiękowej postaci AMD w istotnym stopniu regulują zapisy programu leczenia chorób siatkówki.

KRYTERIA PRZERWANIA TERAPII

1. Brak zgody chorego na dalsze leczenie.
2. Ciężkie działanie niepożądane, które jest związane z podaniem leku. Uwaga: Przerwanie nabłonka barwnikowego siatkówki nie jest wskazaniem do przerwania terapii.

3. Trwałe uszkodzenie struktury siatkówki w obszarze dołka niedające możliwości poprawy ostrości wzroku.

KOMPLIKACJE

1. Zapalenie wewnątrzgałkowe (*endophthalmitis*):
 - ryzyko wystąpienia wynosi 0,02–0,09%/iniekcję,
 - zapobieganie:
 - stosowanie przed iniekcją 5-procentowego roztworu powidonu jodyny,
 - chirurgiczne mycie rąk,
 - użycie jałowych rękawiczek, jałowej rozwórki,
 - wykonanie iniekcji, tak by uniknąć kontaktu igły z brzegami powiek.
2. Zaćma jatrogenna wtórna do uszkodzenia struktury soczewki igłą iniekcyjną. W grupie pacjentów przyjmujących iniekcje doszkliskowe obserwowana jest również często niestabilność więzadełek soczewki.
3. Jaskra – ryzyko wzrasta wraz z kolejnymi podaniami doszkliskowymi. Pacjenci powinni mieć kontrolowane wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Wybrane piśmiennictwo

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE i wsp. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979; 301: 1382-1385.
2. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A i wsp. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120: 844-851.
3. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D i wsp. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology* 2020; 127: 616-636.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Age-related macular degeneration. NICE guideline [NG82]. 2018. National Institute for Health and Care Excellence. Serious eye disorders 2019.
5. Gualino V, Tadayoni R, Cohen SY i wsp. Optical coherence tomography, fluorescein angiography, and diagnosis of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retin* 2019; 39: 1664-1671.
6. Perrott-Reynolds R, Cann R, Cronbach N i wsp. The diagnostic accuracy of OCT angiography in naive and treated neovascular age-related macular degeneration: a review. *Eye (Lond)* 2019; 33: 274-282.
7. Charakterystyka produktu leczniczego ranibizumab.
8. Charakterystyka produktu leczniczego aflibercept.
9. Charakterystyka produktu leczniczego brolicizumab.
10. Charakterystyka produktu leczniczego farycymab.
11. Brown DM, Kaiser PK, Michels M i wsp. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444.
12. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS i wsp. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431.
13. Heier JS, Brown DM, Chong V i wsp. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537-2548.
14. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A i wsp. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1144-1167.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. NICE Guideline NG82. 2022.
16. Gale RP, Mahmood S, Devonport H i wsp. Action on neovascular age-related macular degeneration (nAMD): recommendations for management and service provision in the UK hospital eye service. *Eye (Lond)* 2019; 33 (Suppl 1): 1-21.
17. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye (Lond)* 2016; 30: 1526.
18. Lanzetta P, Loewenstein A, Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 1259-1273.
19. Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2016; 36: 1418-1431.
20. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S i wsp. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 220-226.
21. Rufai SR, Almuhtaseb H, Paul RM i wsp. A systematic review to assess the 'treat-and-extend' dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration using ranibizumab. *Eye (Lond)* 2017; 31: 1337-1344.

22. Silva R, Berta A, Larsen M i wsp. Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND study. *Ophthalmology* 2018; 125: 57-65.
23. Real JP, Granero GE, De Santis MO i wsp. Rate of vision loss in neovascular age-related macular degeneration explored. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 1859-1865.
24. Muehler PS, Hermann MM, Koch K, Fauser S. Delay between medical indication to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration can result in a loss of visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 633-637.
25. Foot B, MacEwen C. Surveillance of sight loss due to delay in ophthalmic treatment or review: frequency, cause and outcome. *Eye (Lond)* 2017; 31: 771-775.
26. Patel PJ, Devonport H, Sivaprasad S i wsp. Aflibercept treatment for neovascular AMD beyond the first year: consensus recommendations by a UK expert roundtable panel, 2017 update. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 1957-1966.
27. The Royal College of Ophthalmologists. The Way Forward. Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Retinopathy. Report 2017. Dostępne na: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/10/RC-Ophth-The-Way-Forward-AMD-300117.pdf>.
28. Yadav S, Parry DG, Beare NAV, Pearce IA. Polypoidal choroidal vasculopathy: a common type of neovascular age-related macular degeneration in Caucasians. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 1377-1380.
29. The Royal College of Ophthalmologists. Age-related macular degeneration: guidelines for management. The Royal College of Ophthalmologists 2013.
30. Koh AHC, Parikh S. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: 24-month results from the EVEREST II study. *Clin Ophthalmol* 2018; 13: 1789-1799.
31. Almuhtaseb H, Kanavati S, Rufai SR, Lotery AJ. One-year real-world outcomes in patients receiving fixed-dosing aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2017; 31: 878-883.
32. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R i wsp. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)* 2015; 29: 1397-1398.
33. Ferris FL 3rd, Maguire MG, Glassman AR i wsp. Evaluating effects of switching anti-vascular endothelial growth factor drugs for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 145-149.
34. Kim JH, Kim CG, Lee DW i wsp. Intravitreal aflibercept for submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258: 107-116.
35. Maggio E, Deiro AP, Mete M i wsp. Intravitreal recombinant tissue plasminogen activator and sulphur hexafluoride gas for submacular hemorrhage displacement in age-related macular degeneration: looking behind the blood. *Ophthalmologica* 2020; 243: 224-235.
36. Kimura S, Morizane Y, Hosokawa MM i wsp. Outcomes of vitrectomy combined with subretinal tissue plasminogen activator injection for submacular hemorrhage associated with polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2019; 63: 382-388.
37. The Royal College of Ophthalmologists. Ophthalmic Service Guidance. Intravitreal injection therapy. The Royal College of Ophthalmologists 2018.
38. Wingard JB, Delzell DA, Houlihan NV i wsp. Incidence of glaucoma or ocular hypertension after repeated anti-vascular endothelial growth factor injections for macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 2563-2572.
39. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stand 15.10.2022.
40. Parolini B, Di Salvatore A, Pinackatt SJ i wsp. Long-term results of autologous retinal pigment epithelium and choroid transplantation for the treatment of exudative and atrophic maculopathies. *Retina* 2020; 40: 507-520.