

FACTORI DE PREDICȚIE
A EVOLUȚIEI DEGENERESCENTEI MACULARE
LEGATE DE VÂRSTĂ ÎN TRATAMENTUL CU INHIBITORII
FACTORULUI ENDOTELIAL DE CREȘTERE VASCULARĂ

Nicolae BOBESCU¹, Valeriu CUȘNIR¹,
Lilia DUMBĂVEANU¹, Cornelia CEBAN²

¹Catedra de oftalmologie și optometrie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

²Spitalul Internațional „Medpark”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).09](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).09)

Rezumat

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) este o patologie dobândită a retinei care provoacă pierderea vederii centrale. În diferite stadii ale patologiei sunt folosite metode terapeutice specifice. Tratamentul formei exudative cu inhibitorii factorului endotelial de creștere vasculară (anti-VEGF), utilizat sub forma diferitor scheme terapeutice, a revoluționat evoluția acestei patologii. Efectul tratamentului poate fi influențat de un șir de factori, precum vârsta, sexul, factori genetici, factori de mediu și factori clinici. Complexitatea factorilor clinici prezintă un interes deosebit, fiindcă ne pot ajuta să prognozăm din start evoluția pacientului sub tratament. Scopul acestei lucrări este studierea factorilor de predicție a evoluției degenerescentei maculare legate de vârstă pentru a înțelege variabilitatea răspunsului la terapia cu agenții terapeutici care inhibă factorul endotelial de creștere vasculară. Acest articol de sinteză a literaturii vine cu informații utile despre efectele anti-VEGF în diferite situații clinice, pentru a aduce un folos real în activitatea practică. Au fost analizate publicațiile de pe portalurile științifice PubMed și Google Scholar, fiind studiate surse relevante pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză. S-a stabilit că factorii genetici, vârsta, sexul și factorii clinici influențează felul în care evoluează degenerescenta maculară legată de vârstă sub influența tratamentului cu anti-VEGF, iar de cele mai multe ori medicul clinician poate prezice din start care va fi evoluția ulterioară a patologiei. Analiza factorilor implicați în variabilitatea răspunsului procesului patologic la tratament cu anti-VEGF permite elaborarea unui algoritm pentru stratificarea pacienților cu degenerescentă maculară legată de vârstă. **Cuvinte-cheie:** DMLV, degenerescentă maculară, evoluția DMLV, tratament DMLV, anti-VEGF

Summary

Predictive factors of age-related macular degeneration evolution in response to anti-vascular endothelial growth factor therapy

Age-related macular degeneration (AMD) is an acquired pathology of the retina that causes loss of central vision. There are specific therapeutic methods that are used at different stages of the pathology. Exudative form is treated with inhibitors of the vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) used in different therapeutic schemes. This work will be focused more on the effect of bevacizumab. The effect of treatment is determined by different factors like age, gender, genetics, environment, and clinical factors. The complexity of the clinical factors is of particular interest because they can help us to predict the evolution of the pathology from the beginning of the treatment. The aim of this work is to study the predictors of AMD in order to understand the variability of response to

anti-VEGF and to develop a mechanism for determining the patients who will not respond to anti-VEGF. This article comes with useful information about the effects of anti-VEGF in different clinical situations intending to bring a real benefit in the practical activity. In this review article were analyzed the scientific portals like PubMed and Google Scholar. Following the study of relevant sources it has been concluded that age, sex, genetics and clinical factors influence to direct the evolution of AMD under anti-VEGF treatment. The analysis of the factors involved in the variability of the pathological process response to anti-VEGF treatment allows the development of an algorithm for the stratification of patients with AMD.

Keywords: AMD, macular degeneration, AMD evolution, AMD treatment, anti-VEGF

Резюме

Прогнозирующие факторы эволюции возрастной макулярной дегенерации в ответ на терапию ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является приобретенным заболеванием сетчатки, которое приводит к потере центрального зрения. В зависимости от стадии патологии используются различные методы терапии. Лечение влажной формы макулодистрофии ингибиторами эндотелиального фактора роста сосудов (анти-VEGF), используемыми в виде различных терапевтических схем, произвело революцию в развитии этой патологии. Золотым стандартом в лечении ВМД является внутривитреальное введение ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста. В данной статье мы сосредоточимся на эффекте бевацизумаба в связи с тем, что он чаще всего используется в клинической деятельности в Республике Молдова. На результат лечения могут повлиять ряд факторов, таких как возраст, пол, генетические факторы, факторы окружающей среды, клинические факторы. Сложность клинических факторов представляет особый интерес, поскольку они могут прогнозировать эволюцию в результате лечения. Целью данного исследования является изучение предикторов прогрессирования ВМД, чтобы понять вариабельность ответа на лечебные вещества, ингибирующие эндотелиальный сосудистый фактор роста, и разработать механизм выявления пациентов, не реагирующих на лечение анти-VEGF, для улучшения терапевтического процесса. Эта обзорная статья содержит полезную информацию об эффектах анти-VEGF в различных клинических случаях, которая принесет реальную пользу в практической деятельности. Были проанализированы публикации на научных порталах

PubMed и Google Scholar, а также изучены соответствующие источники материалов, опубликованные по теме данной статьи. Установлено, что генетические факторы, возраст, пол и клинические факторы влияют на эволюцию макулодистрофии в лечении анти-VEGF препаратами, и чаще всего врач может с самого начала предсказать, как будет развиваться последующее течение болезни. Анализ факторов, участвующих в вариативности ответа патологического процесса на анти-VEGF терапию, позволяет разработать алгоритм стратификации пациентов с возрастной макулодистрофией.

Ключевые слова: ВМД, макулярная дегенерация, эволюция ВМД, лечение ВМД, анти-VEGF

Introducere

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) este o patologie oculară frecventă care afectează zona centrală a maculei și determină pierderea vederii centrale. Aproximativ 288 de milioane de oameni vor suferi de DMLV până în anul 2040, aceasta fiind una dintre cele mai frecvente cauze de orbire și vedere slabă la pacienții în vârstă. Factorii de risc ai DMLV sunt vârsta, sexul, factorii genetici, fumatul, rasa, radiația ultravioletă, hipertensiunea arterială, dezechilibrul lipidic etc. Creșterea patologică a concentrației factorului endotelial de creștere vasculară (VEGF) este implicată în apariția zonelor de neovase, hemoragii, scurgeri și în ultimă instanță orbire. Înțelegerea aprofundată a mecanismelor patogenetice ale bolii a dus la utilizarea pe scară largă a preparatelor anti-VEGF, precum bevacizumab.[1]

Sunt cunoscute două forme ale DMLV - atrofică și exudativă. Clasificarea AREDS este utilizată pentru a evalua severitatea și prognosticul patologiei, fiind diferențiate 5 stadii: absența DMLV, stadiul incipient, intermediar, avansat și terminal. Creșterea concentrației VEGF apare în stadiul avansat al formei exudative (AREDS 4), când este caracteristică dezvoltarea membranei neovasculare coroidiene, prezența proliferării retiniene angiomatoase, acumularea de lichid retinian, dezlipirea seroasă sau hemoragică de epiteliu pigmentar și prezența exudatelor dure. Tratamentul patogenetic cu anti-VEGF a revoluționat pronosticul bolii, stopând evoluția factorilor clinici enumerați anterior.

Scopul lucrării este studierea factorilor de predicție a evoluției degenerescentei maculare de vârstă pentru a înțelege variabilitatea răspunsului la terapia cu agenții terapeutici care inhibă factorul endotelial de creștere vasculară și elaborarea unui mecanism de determinare a pacienților care nu răspund la tratament cu anti-VEGF, pentru eficientizarea procesului terapeutic.

Materiale și metode

Au fost analizate publicațiile de pe portalurile științifice PubMed și Google Scholar, utilizând cuvintele-cheie „degenerescentă maculară legată de vârstă”, „tratamentul degenerescentei maculare legate de vârstă”, „evoluția degenerescentei maculare legate de vârstă”, „efectul anti-VEGF în DMLV”. Analizei au fost supuse surse biografice din perioada 2011-2021. Au fost selectate 83 de surse, dintre care doar 20 relevante pentru materialele publicate la tema acestui articol.

Rezultate

Studiile științifice demonstrează prezența factorului genetic în dezvoltarea DMLV, însă nu precizează deocamdată în ce măsură acesta afectează rezultatul tratamentului, întrucât există rezultate contradictorii. Se speculează mult că există o predispoziție genetică ce poate contribui la crearea rezistenței la terapia cu anti-VEGF. Analiza genomului uman a determinat mai multe gene care pot fi implicate în modificarea răspunsului organismului la tratament[2, 3]. Van Asten și co. au arătat că gena CCT3 este asociată cu creșterea AV cu 1,7 litere după ETDRS, în timp ce C10orf88 și UNC93B1 prezic un rezultat mai slab, pierzând în medie 30,6 litere și respectiv 26,5 litere, în ciuda terapiei cu anti-VEGF [4].

Există ipoteza că anumite gene pot fi implicate în evoluția DMLV după ce sunt detectate anumite mutații la nivelul lor sub influența factorilor de mediu nefavorabili, precum poluarea, fumatul, stresul etc. În această ordine de idei, variațiile genetice precum genele CFH, HTRA1/ARMS2, C3, CFB/C2 și APOE sunt asociate cu un risc mai mare de dezvoltare a DMLV [5]. În baza studiilor efectuate până în momentul de față, dovezile științifice sugerează că genele implicate în patogenia DMLV sau genele VEGF-A au un efect limitat, în timp ce indicatorii clinici par a fi mult mai importanți în condiționarea rezultatelor tratamentului. Rezultatele acestor studii sugerează că anumite variante genetice specifice modifică structura proteinelor pe care le expresează schimbând răspunsul celular la moleculele de anti-VEGF la pacienții cu CNV. Tratamentele elaborate ulterior ar putea fi îndreptate anume spre aceste verigi cu scopul de a individualiza tactica terapeutică [6]. Merită a fi menționat faptul că în prezent Academia Americană de Oftalmologie nu recomandă testarea genetică de rutină pentru patologii genetice complexe precum DMLV.

Dovezile științifice sugerează că pacienții care dezvoltă boala și inițiază tratamentul la o vârstă mai mică au mai apoi acuitatea vizuală maximă cu corecție (AVMC) mai mică, cu un număr mai mare de alele de risc CFH și ARMS2/HTRA1 și polimorfisme în gena VEGF-A [6]. Aceasta devine o problemă majoră în condițiile în care patologiiile legate de procesul de îmbătrânire, printre care și DMLV sunt supuse unui proces de întinerire, având debutul bolii mai devreme. Modul de viață actual va avea un efect tot mai accentuat în această privință. Apariția bolii la o vârstă mai mică va determina începutul precoce al tratamentului și creșterea însemnată a costurilor de tratament cu obținerea în final a unui rezultat mai slab privind acuitatea vizuală [7].

Factorii clinici precum o AV mai bună, vârsta mai înaintată la debutul bolii și dimensiuni mai mari a membranei neovasculare la prima prezentare la medic, precum și creșterea perioadei dintre debutul simptomelor și inițierea tratamentului au impact pozitiv asupra rezultatelor tratamentului. Este curios faptul că AV mai mică la prezentare în mod controversat prezice o creștere mai mare a AV după tratament, spre deosebire de cei care se prezintă din start cu AV mare. Însă, AV nu va crește suficient de mult încât să argumenteze faptul că pacienții nu trebuie să înceapă tratamentul cu anti-VEGF odata ce s-a depistat membrana neovasculară. Per ansamblu, pacienții care se prezintă cu AV bună la primul examen clinic și au indicații de începere a tratamentului, tind să își păstreze vederea sub influența anti-VEGF, ceea ce ne încurajează să continuăm screeningul populației ca să depistăm procesul patogenetic în stadiile incipiente. [6, 7]

DMLV este o patologie întâlnită mai frecvent cu aproximativ 10-15% la sexul feminin. S-a demonstrat că scăderea estrogenului la începutul menopauzei este reponsabil de creșterea riscului de dezvoltare a DMLV. Smith W, Mitchell P și co. au studiat terapia de înlocuire hormonală cu estrogeni la pacientele la început de menopauză și au demonstrat că acești hormoni scad riscul de dezvoltare a DMLV având efect protector. [8]

Studiile nu demonstrează însă influența genului asupra variabilității tratamentului cu anti-VEGF în DMLV, ceea ce este obiectul nostru de studiu. Astfel, genul de unul singur nu este un factor de risc bine definit pentru dezvoltarea DMLV neovascular. Mai bine spus, lipsa estrogenilor este factor de risc pentru dezvoltarea DMLV. Totodata, inechitatea dintre accesul la servicii medicale a persoanelor de gen fe-

minin poate duce la concluzii eronate în lume privind acest factor de risc în dezvoltarea degenerescenței maculare legate de vârstă [8].

Factorii clinici pe care ne propunem să îi studiem sunt: dimensiunile și localizarea membranei neovasculare, tipul membranei neovasculare, prezenta lichidului subretinian, prezenta lichidului intraretinian, caracteristicile druzelor, grosimea retiniană centrală. Acumularea lichidului de orice fel la nivelul retinei este una dintre semnele de activitate a CNV, alături de înrăutățirea AV, prezența druzelor și hemoragiilor. Până la acest moment, s-a demonstrat o corelație slabă între prezența lichidului retinian și îmbunătățirea AV. Rezultatele după doi ani de studiu al CATT au arătat că proporția pacienților care au obținut absorbția totală a lichidului retinian nu echivalează cu proporția pacienților care au obținut AV mai bună după tratament. În mod similar, rezultatele studiului VIEW timp de 96 de săptămâni au evidențiat o diferență nesemnificativă între pacienții care au obținut mai mult de 15 litere și cei la care lichidul patologic de la nivelul retinei s-a absorbit [9]. AV este un factor clinic obiectiv influențat într-un mod complex de o multitudine de indicatori de la nivel retinian, cum ar fi starea zonei elipsoidale și a epiteliului pigmentar retinian, prezența proceselor atrofile retiniene, druzelor, exudatelor dure, hemoragiilor, cicatricelor etc. Respectiv, este dificil ca un singur factor precum acumularea lichidului la nivelul retinei să influențeze de sine stătător AVMC [10].

Unele studii sugerează că resorbția lichidului intraretinian și subretinian nu este un imperativ pentru obținerea rezultatelor terapeutice maxime. Uneori, este posibil ca o cantitate de lichid retinian să rămână pentru a extinde intervalul dintre IIV, fără a cauza un prejudiciu pe termen lung în îmbunătățirea AV. Este posibil ca, în unele cazuri, lichidul subretinian să reflecte topografia retinei și a structurilor adiacente, unde există deja un decalaj între vârfurile druzelor, epiteliul pigmentar retinian și retina suprapusă, iar acesta nu este un indicator de activitate a membranei neovasculare coroidiene.

Un alt studiu pe 214 ochi, care au primit anti-VEGF pentru tratamentul DMLV neovascular a demonstrat că prezența combinată a lichidului intraretinian și subretinian la începutul tratamentului a dus la înrăutățirea AV (20/120) comparativ cu prezența doar a lichidului subretinian (20/72). La sfârșitul a trei doze lunare consecutive de încărcare cu anti-VEGF, ochii cu prezența mixtă a lichidului atât intra-, cât și subretinian au avut o medie a AV de 20/180, în timp

ce ochii la care lichidul s-a absorbit au avut o medie de 20/80 ($p = 0,05$). Acest rezultat este comparabil cu ochii care au doar lichid subretinian ($AV = 20/90$). În timp ce acest studiu sugerează că lichidul subretinian poate fi un predictor pentru un rezultat mai bun al AV la pacienții tratați cu anti-VEGF, nu trebuie ignorat potențialul rol al altor factori, cum ar fi procesele fibrotice, atrofile, prezența țesutului hiperreflectiv subretinian, care pot influența interpretarea eronată a rezultatelor procesului terapeutic [11].

Lipsa completă a lichidului sub- și intraretinian este echivalentă cu creșterea frecvenței ILV, ceea ce se asociază unui risc mai mare de complicații (cum ar fi endoftalmia, cataracta posttraumatică și decolare de retină) sau dezvoltarea precoce a atrofiei geografice. Studiul CATT a demonstrat creșterea cu 59% a riscului de atrofie geografică timp de 2 ani la pacienții cu injecții lunare cu anti-VEGF (în medie 22.5 injecții), în comparație cu pacienții cărora le-a fost administrat anti-VEGF doar la necesitate (în medie 13,1 injecții; $p = 0,003$), după indicatorii clinici [9]. Grunwald și co. au demonstrat că ochii cu lichid subretinian subfoveal au un risc mai mic de a dezvolta atrofie geografică decât cei fără lichid subretinian timp de 2 ani [12].

Multitudinea de întrebări care au apărut în legătură cu acest subiect ar trebui să își găsească răspuns în studiul FLUID (studiu în faza a IV-a, randomizat, controlat), care investighează eficacitatea și siguranța ranibizumabului la 349 de pacienți. Acesta este utilizat fie lunar, într-un mod intensiv de tratament, fie pro re nata (PRN), la necesitate, doar când indicatorii clinici justifică pe deplin administrarea acestuia. Scopul acestui studiu este de a dovedi că administrarea PRN nu este inferioară administrării lunare, ba mai mult, această abordare are anumite avantaje. Orice acumulare a lichidului subretinian este tolerată cu excepția acumulării acestuia subfoveal într-o cantitate mai mare de 200 μm . Aceste două abordări total diferite sunt raportate la acuitatea vizuală maximă cu corecție (BCVA) după 2 ani de tratament [11]. Rezultatele studiului arată o creștere a BCVA medie cu 3,0 litere după ETDRS în grupul care a primit tratament lunar și cu 2,6 litere în grupul PRN, ceea ce demonstrează că pacienții supuși unei tactici de tratament mai relaxate nu au obținut rezultate inferioare, însă au economisit bani și au avut un risc mai mic de complicații după fiecare injecție [13, 14].

Un alt indicator clinic implicat în evoluția DMLV a fost determinarea volumului druzelor. Abdelfattah NS și co. au condus un studiu retrospectiv care a in-

clus 89 de pacienți cu DMLV exdativ, stadiu avansat la un ochi și stadiu intermediar la ochiul contralateral. A fost măsurat volumul druzelor la prezentare și peste 2 ani. Astfel, după 24 de luni, pacienții care au dezvoltat atrofie geografică sau membrană neovasculară aveau volumul druzelor semnificativ mai mare la primul examen clinic. Pacienții cu volumul druzelor mai mare de 0,03 mm^3 au un risc de 4 ori mai mare de a trece la stadiul avansat, decât cei cu un volum mai mic al druzelor, ceea ce demonstrează eficiența acestui biomarker în aprecierea evoluției decolării druzenoide de epiteliu pigmentar în membrană neovasculară coroidiană [15].

Discuții

Ameliorarea acuității vizuale (AV) și modificările structurale asociate tratamentului cu preparate din grupul inhibitorilor factorului endotelial de creștere vasculară (anti-VEGF) a degenerescenței maculare legate de vârstă variază foarte mult de la pacient la pacient. Acuitatea vizuală este un indicator sensibil la tratament, care se poate îmbunătăți cu peste 50% sau viceversa. Există și alți factori bine cunoscuți, care pot stabili din start evoluția bolii, precum vârsta înainte de inițierea tratamentului, durata patologiei până la inițierea tratamentului, factorii genetici, prezența lichidului retinian etc. Totodată, studiile științifice au identificat și o serie de factori a căror influență este încă incertă și necesită studii ulterioare. Importanța cunoașterii lor aprofundate la începutul tratamentului poate schimba totalmente tactica de tratament, crescând în mod radical eficiența actului terapeutic [1, 16].

Cercetările științifice curente demonstrează că structura și caracteristicile membranei neovasculare coroidiene (CNV) pot prezice în mod decisiv răspunsul DMLV la tratament cu anti-VEGF, în timp ce ceilalți factori de evoluție au o influență mai mică sau necesită a fi studiați mai profund [17]. Societatea Americană a Chirurgilor Retinieni a elaborat în anul 2018 *Sondajul de Preferințe și Tendințe*, unde a stabilit biomarkerii de activitate a DMLV, printre care au fost enumerate modificările AV și prezența lichidului subretinian la tomografie în coerență optică (OCT) [20]. Testarea genetică reprezintă o altă abordare pentru a prognoza conversia DMLV din stadiul incipient sau intermediar în cel avansat sau evoluția bolii la tratament cu factori biologici. Această tehnică capătă încredere în ultimii ani, fiind utilizată în Europa și Statele Unite ale Americii (SUA) de 10% din chirurgii vitreoretinieni, cel mai des la pacienții incluși în studii

științifice [18]. Testul RetnaGene analizează impactul a 12 variații genice (polimorfism uninucleotidic) localizate pe gene care sunt asociate riscului de dezvoltare a CNV. Cele mai importante două gene sunt considerate factorul complement H (CFH) și ARMS2/HTRA. În prezent, informația despre structura genetică a pacientului nu modifică tratamentul acestuia, servind doar pentru orientarea medicului, pregătirea psihologică a pacientului sau pentru știință.

Identificarea precoce a pacienților care vor avea un răspuns nesatisfăcător în urma tratamentului este importantă pentru a diminua procentul pacienților care au eșuat în tratarea DMLV [19]. Aceste cercetări ar putea să se potrivească perfect pentru noile preparate cu acțiune prolongată, precum brolucizumab, care par să dea startul unei noi etape în tratamentul DMLV. Stabilirea factorilor implicați în variabilitatea răspunsului la tratament ar putea ajuta la elaborarea unui algoritm de stratificare a pacienților pentru obținerea efectului terapeutic maxim.

Concluzii

Determinarea factorilor implicați în variabilitatea răspunsului procesului patologic la tratament cu anti-VEGF permite elaborarea unui algoritm pentru stratificarea pacienților cu scopul de a obține un efect terapeutic mai bun.

O serie de factori implicați în evoluția DMLV au fost identificați, însă sunt necesare studii ulterioare pentru a putea măsura influența lor asupra procesului terapeutic.

Studiul sugerează că pacienții cu tratament compromis, care nu sunt îndeajuns monitorizați, vor avea rezultate net inferioare, ceea ce reiterează importanța tratamentului eficient a DMLV neovascular.

Apariția noilor metode de tratament cu brolucizumab crește valoarea acestor cercetări, deoarece preparatul are acțiune de lungă durată și necesită o investigație aprofundată a pacientului înainte de a fi administrat.

Autorul nu are niciun conflict de interese.

Bibliografie

1. Lorés-Motta L., Riaz M., Grunin M. et al. Association of genetic variants with response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(8):875-884.
2. Boyer D.S., Antoszyk A.N., Awh C.C., Bhisitkul R.B., Shapiro H., Acharya N.R.; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007;114(2):246-252.
3. Kaiser P.K., Brown D.M., Zhang K. et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):850-857.
4. van Asten F., Rovers M.M., Lechanteur Y.T. et al. Predicting non-response to ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014;21(6):347-355.
5. Yang S., Zhao J., Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1857-1867.
6. Finger R.P., Wickremasinghe S.S., Baird P.N., Guymer R.H. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2014; *Ophthalmic Res.* 2017;58(1):49-55.
7. Holz F.G., Amoaku W., Donate J., Guymer R.H., Kellner U., Schlingemann R.O. et al. SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011;118:663-71.
8. Smith W., Mitchell P., Wang J.J. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1997 May;25 Suppl 1:S13-5. Disponibil pe: doi: 10.1111/j.1442-9071.1997.tb01745.x. PMID: 9267614.
9. CATT Research Group, Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., Ying G.S., Jaffe G.J., Grunwald J.E. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related Macular degeneration. Two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119:1388-98.
10. Frampton J.E. Ranibizumab: A review of its use in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drugs Aging.* 2013;30:331-58.
11. Arnold J.J., Markey C.M., Kurstjens N.P. et al. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration - a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmol.* 2016 Mar 24;16:31. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0207-3>
12. Grunwald J.E., Daniel E., Huang J., Ying G.S., Maquire M.G., Toth C.A. et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatment trials. *Ophthalmology.* 2014;121:150-61.
13. Guymer R.H., Markey C.M., McAllister I.L. et al. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology.* 2019;126(5):723-734. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2018.11.025>
14. Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Fung A.E., Dubovy S.R., Michels S., Feuer W. et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-

- elated macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:43–58.
15. Abdelfattah N.S., Zhang H., Boyer D. et al. Drusen Volume as a Predictor of Disease Progression in Patients With Late Age-Related Macular Degeneration in the Fellow Eye. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2016 Apr;57(4):1839-46. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.15-18572>
 16. Maguire M.G. Understanding variation in response to anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(8):884-885.
 17. Suzuki M., Nagai N., Izumi-Nagai K. et al. Predictive factors for non-response to intravitreal ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:1186-1191.
 18. Hahn P., Elliott D., eds. 2020 Global Trends in Retina Surve: Chicago, IL. American Society of Retina Specialists; 2020.
 19. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S. et al. Identifying predictors of anti-VEGF treatment response in patients with neovascular age-related macular degeneration through discriminant and principal component analysis. *Ophthalmic Res.* 2017;58(1):49-55.
 20. Stone T.W., ed. ASRS 2018 Preferences and Trends membership survey. Chicago: American Society of Retina Specialists; 2018.

Nicolae Bobescu, medic rezident an IV,
specialitatea Oftalmologie, doctorand anul I,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
tel.: +373 62000151
e-mail: bobescunicolae@gmail.com

Aplicat pentru publicare: 22.01.2022
Acceptat spre publicare: 12.04.2022