

PROMJENA INHIBITORA VASKULARNOG ENDOTELNOG FAKTORA RASTA U LIJEČENJU VLAŽNOG OBLIKA SENILNE MAKULARNE DEGENERACIJE: META-ANALIZA I PREGLED LITERATURE

DALIBOR OPAČIĆ¹, ANTE VUKOJEVIĆ², BERNARDA ŠKEGRO³, IVAN ŠKEGRO¹,
KREŠIMIR MANDIĆ¹, MARIJA ŠTANFEL¹, TOMISLAV JUKIĆ¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za očne bolesti i Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet;
²Ordinacija opće medicine Zdenka Vukojević, Zagreb; ³Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice,
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Zagreb; Sveučilište Josip Juraj Strossmayer
u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Cilj: Provesti sustavni pregled i meta-analizu znanstvenih radova koji su analizirali ishod liječenja u bolesnika s eksudativnom degeneracijom makule povezane s dobi nakon terapijskog prelaska s bevacizumaba / ranibizumaba na aflibercept. **Materijali i metode:** Pretražene su proširene baze podataka Pubmed (Medline) i Science Citation Index u posljednjih 5 godina, uz kombinaciju ključnih riječi. Definirani su jasni kriteriji i istražene su najbolje korigirane oštine vida, uz mjerenje središnje debljine makule pomoću koherencijske tomografije očiju prije i nakon promjene lijeka. **Rasprava:** U nedavno objavljenim publikacijama koje su analizirale rezultate liječenja rezistentne senilne degeneracije makule konverzijom na aflibercept objavljene su dvije meta-analize, sa sličnim kriterijima uključivanja, od kojih je najvažniji najmanje šestomjesečno praćenje bolesnika nakon terapijske konverzije. Prva meta-analiza uključivala je 7, a druga 28 studija, prospektivnih i retrospektivnih. Obje meta-analize pokazale su značajno poboljšanje središnje debljine makule nakon prelaska na aflibercept, dok je poboljšanje oštine vida u jednoj skromno, a u drugoj nepromijenjeno. Tako je promjena lijeka značajno poboljšala anatomske ishod; međutim, nije primijećeno značajno poboljšanje vidne funkcije. Razlog je kronicitet bolesti i posljedično oštećenje, što podrazumijeva ograničenu mogućnost za oporavak vida. Naša analiza pokazala je, slično rezultatima prethodno spomenutih meta-analiza, da se promjenom terapije može postići poboljšanje anatomske strukture makule. U završnici je u meta-analizu uključeno jedanaest od dvadeset studija koje su istraživale ishod konverzije jednog lijeka protiv vaskularnog endotelnog faktora rasta na drugi lijek. Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje debljine makule nakon konverzije na aflibercept u svim studijama (ukupna razina značajnosti $p < 0,001$). **Zaključci:** Provedena analiza pokazala je značajno poboljšan anatomske ishod, ali je skromno poboljšanje vida nađeno u samo nekoliko studija. Taj se rezultat vjerojatno može objasniti činjenicom da dugotrajna kronična bolest uzrokuje nepovratna oštećenja i sprečava značajan funkcionalni oporavak. Prospektivne studije s jednako definiranim ulaznim kriterijima omogućile bi bolju usporedbu rezultata liječenja dobivenih nakon promjene lijeka.

Ključne riječi: intravitrealne injekcije, makularna degeneracija, meta-analiza, vaskularni endotelni faktor rasta A

Adresa za dopisivanje: Dalibor Opačić, dr. med.
Klinika za očne bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: dalibor.opacic@gmail.com

UVOD

Senilna makularna degeneracija (SMD) već je odavno prepoznata kao najčešći uzrok oštećenja vidne funkcije iznad 50. godine života. Starenjem populacije raste

rizik i broj oboljelih od ove bolesti, pa je senilna makularna degeneracija veliki medicinski i socioekonomski problem u svijetu. Smatra se da je makularna degeneracija uzrok stečene sljepoće kod starijih od 65 godina u 10 % do 13 % slučajeva, uz značajno smanjenje kva-

litete života oboljelih (1,2). Spoznajom glavnih patogenetskih osnova, otkrivanjem uloge VEGF u neovaskularnom obliku SMD (nSMD) te brzim razvojem i usavršavanjem novih dijagnostičkih metoda, započela je nova era u liječenju SMD. Relativno laganim pristupom blokadi aktivnosti VEGF-a putem intravitrealne primjene (IVT) anti-VEGF lijekova, zaustavljena je progresija bolesti, normalizirana struktura makule te značajno smanjeno oštećenje vidne funkcije kod velikog dijela oboljelih (3). Od 2004. kada je odobren prvi anti-VEGF pripravak za liječenje vlažnog oblika SMD do danas, imamo tri odobrena IVT lijeka koji blokiraju VEGF. To su pegaptanib, ranibizumab i aflibercept, te u masovnoj primjeni uspješni, ali neodobren za tu indikaciju, bevacizumab. Brojne studije su istraživale i pokazale učinkovitost ali i nuspojave navedenih lijekova te ukazale na činjenicu da terapija kod dijela pacijenata nema (ili ima manje) povoljan učinak. S obzirom na veliku razliku u cijeni koja ograničava dostupnost nekih od navedenih lijekova danas je prisutan varijabilan pristup u kliničkom liječenju oboljelih od SMD (4). No i u okolnostima kada su lijekovi dostupni i kod oboljelih je provođeno adekvatno liječenje, često se u realnoj kliničkoj praksi rezultati liječenja ne pokažu tako učinkovitima kao u istraživanjima. Zapaženo je da se kod dijela pacijenata ne dobije očekivani povoljni odgovor, pa u njih nakon povoljnog početnog odgovora bolest napreduje unatoč kontinuiranom liječenju (5). Razumijevanje razloga varijabilnosti odgovora na anti-VEGF terapiju omogućilo bi individualizirani pristup bolesniku, odabir povoljnijeg načina liječenja i optimalizaciju broja i rasporeda primjene intravitrealnih injekcija. Povoljni rezultati individualiziranog pristupa donose optimalni klinički rezultat, smanjenje rizika terapije, smanjenje broja pregleda i konačno troškova liječenja. Nekoliko temeljnih karakteristika bolesnika i bolesti, kao što su trajanje bolesti, dob pacijenata, najbolje korigirana vidna oštrina, karakteristike i veličina lezije, debljina makule i genetske karakteristike povezani su s varijabilnim odgovorom na anti-VEGF terapiju (6,7). Epidemiološki čimbenici kao što su starija dob pacijenta i duljina trajanja simptoma prije početka anti-VEGF terapije povezani su s lošijim ishodom liječenja (8). Lošija početna vidna oštrina prije liječenja anti-VEGF lijekom isto tako je statistički značajno povezana s lošijom prognozom (9). Morfološke karakteristike lezija zbog koroidalne neovaskularizacije (CNV lezije) kao što je veličina i tip, bitno utječu na ishod liječenja. Analizom veličine lezije i ishoda liječenja u studiji MARINA pokazano je da veličina lezije negativno utječe na ishod liječenja ranibizumabom (10). Loš odgovor na anti-VEGF intravitrealnu terapiju evidentan je i kod podtipa makularne degeneracije koji se zove polipoidna koroidalna vaskulopatija (PCV), te je fotodinamska terapija glavna metoda liječenja ove bolesti (11). Nekoliko studija istraživalo je utjecaj vitreoma-

kularnog kontakta na liječenje anti-VEGF lijekovima, te većina radova potvrđuje negativan utjecaj vitreomakularne adhezije u smislu lošijeg odgovora na liječenje, a i većeg broja potrebnih injekcija, ali neke studije nisu potvrdile negativan utjecaj (12-14). Prve studije koje su istraživale ovisnost odgovora na intravitrealnu anti-VEGF terapiju s jednostrukim genskim polimorfizmima (SNPs) čvrsto povezanim s razvojem makularne degeneracije dokazale su povezanost alela CFH, ARMS2, HTRA1 i C3 s makularnom degeneracijom, ali ne i povezanost tih alela s odgovorom na anti-VEGF terapiju (15-17). Istraživanjem SNPs kod VEGF gena i njihovih receptora utvrđen je signifikantni utjecaj VEGFR2/KDR gena i VEGF haplotipa TGA na varijabilnost odgovora na anti-VEGF terapiju, što bi moglo pomoći u kliničkom radu (18,19). U dijagnostici i praćenju pacijenata sa senilnom makularnom degeneracijom koristimo stereoskopsku fundoskopiju na biomikroskopu s nekontaktnom lećom, ispitivanje najbolje korigirane vidne oštrine, dijagnostičke metode SD(SS) OCT, fluoresceinsku angiografiju i „indocyanine green“ angiografiju. Svaki pacijent treba biti liječen i praćen s individualiziranim pristupom prilagođenim s obzirom na njegovu kliničku sliku. Zbog evidentne interindividualne razlike u odgovoru na intravitrealnu anti-VEGF terapiju postavlja se pitanje s kojim parametrima definirati taj odgovor. Većina kliničara i istraživača određuje aktivnost bolesti na osnovi najbolje korigirane vidne oštrine, pregleda fundusa gdje se vidi nazočnost krvarenja i eksudata, OCT analizom intraretinalne (IRF) i subretinalne tekućine (SRF), intraretinalnih cisti (IRC), središnje debljine makule (CRT), postojanja odljepljenja retinalnog pigmentnog epitela (PED), te slikama fluoresceinske angiografije kod klasične koroidalne neovaskularizacije (20). Odgovor bolesnih očiju na terapiju može biti promatran s funkcijske strane ali i morfološke strane. Taj odgovor možemo klasificirati kao dobar, djelomičan, loš i bez odgovora na terapiju. Amoaku i sur. (20) odgovor na anti-VEGF terapiju definiraju kao optimalan, djelomičan, loš i bez odgovora na liječenje. Optimalan odgovor: potpuna odsutnost SRF, IRF, IRC i redukcija CRT >75 % od početne, te poboljšanje najbolje korigirane vidne oštrine >5 slova po *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) ili dosegnuta dobra početna vidna oštrina (≥ 70 slova po ETDRS). Djelomični odgovor: redukcija CRT 25-75 % od početnih vrijednosti, perzistiranje SRF, IRF, IRC ili pojava novog IRC, IRF, SRF, te promjena u vidnoj oštrini 1-5 slova po ETDRS. Loš odgovor: 0-25% redukcije od početne CRT s perzistentnim ili novim IRF, SRF, IRC, te promjena najbolje korigirane vidne oštrine 0-4 slova po ETDRS. Bez odgovora: bez promjene, ili pogoršanje CRT, IRF, SRF i IRC ili PED, s povećanjem hemoragija i eksudata u usporedbi s početnim stanjem, te gubitak >5 slova po ETDRS u usporedbi s početnom vidnom oštrinom. Funkcijski odgovor se

često ne poklapa s morfološkim odgovorom, tako da morfološki neuspjeh terapije često ne prati funkcijski neuspjeh i obratno. Nekoliko važnih studija također potvrđuju da nakon inicijacijske faze od 3 IVT terapije funkcijski rezultat ne prati uvijek morfološke promjene (21-23). Neuspjeh terapije se može verificirati mjesec dana nakon inicijacijske treće doze lijeka i tada ga se smatra primarnim neuspjehom. Kada se nakon faze uspješnog liječenja i poboljšanja morfoloških biomarkera bolesti učinak terapije kasnije smanji, ishod se smatra sekundarnim neuspjehom terapije. Uzroci neuspjeha intravitrealne anti-VEGF terapije su različiti. Uz veće spomenute čimbenike koji utječu na morfološki i funkcijski odgovor i uspjeh terapije, kao što su trajanje bolesti, dob pacijenata, najbolje korigirana vidna oštrina, karakteristike i veličina lezije, debljina makule i genetske karakteristike, treba svakako istaći tahifilaksiju, razvoj neutralizirajućih protutijela na lijek, kronicitet s pridruženom promjenom u citokinskom profilu bolesti, ali i nepravilno davanje lijeka uz refluksa pa i neadekvatan raspored terapije (24-26). Identifikacija mogućeg uzroka nedovoljno dobrog odgovora nužna je za razumijevanje stanja te planiranje sljedećeg koraka u terapiji. Ako su dostupni svi lijekovi, racionalni sljedeći korak je promjena anti-VEGF lijeka, tzv. "switching". S obzirom na različit način djelovanja logično je da se pri promjeni lijeka bira lijek koji nema sličan ili isti način blokade VEGF-a kao već primjenjivani. U recentnoj je literaturi objavljen niz članaka koji opisuju rezultate promjene IVT lijeka kod nAMD. Mali ih broj opisuje konverziju s ranibizumaba na bevacizumab (27-29), bevacizumaba na ranibizumab (30-32) i s aflibercepta na ranibizumab ili bevacizumab (33,34). Međutim, najviše radova, zbog nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora, odnosno perzistiranja intraretinalne (IRF) i/ili subretinalne tekućine (SRF) na OCT-u, opisuju rezultate konverzije na aflibercept s bevacizumaba ili ranibizumaba. Stoga smo u ovom radu proveli meta-analizu članaka s rezultatima terapijske konverzije na aflibercept s bevacizumaba ili ranibizumaba.

CILJ RADA

Meta-analiza znanstvenih radova koji su istraživali ishod liječenja u bolesnika sa senilnom neovaskularnom makularnom degeneracijom nakon prelaska s bevacizumaba/ranibizumaba na terapiju afliberceptom, uz. pregled literature.

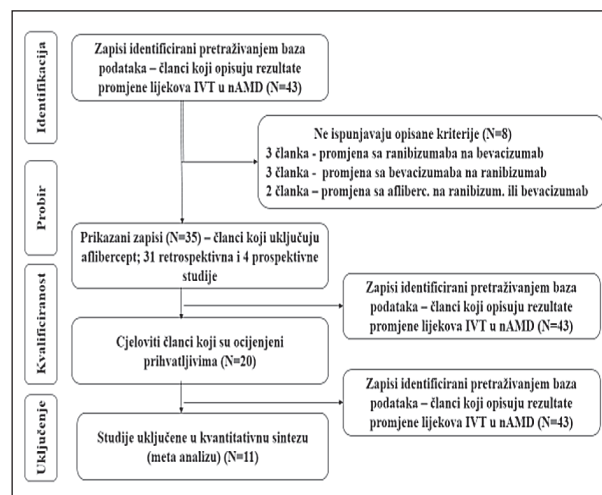
METODE RADA

Pretraživanjem baza znanstvenih radova *Pubmed* (*Medline*), *SCI Expanded* posljednjih 5 godina, uz

kombinaciju ključnih riječi: *macular degeneration, anti-VEGF treatment, resistant, nonresponders, bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, switching, conversion* pronašli smo ukupno 43 studije koje prikazuju rezultate terapijske konverzije na aflibercept s bevacizumaba ili ranibizumaba. Studije su vodili različiti istraživači na uzorcima koje je teško homogenizirati s obzirom na različitu duljinu trajanja bolesti, nedostak podataka o podtipu makularne degeneracije, broju intravitrealnih terapijskih postupaka prije konverzije, pa i ritmu i duljini terapije afliberceptom nakon konverzije. Ključni kriteriji za meta-analizu ovih studija bili su: trajanje anti-VEGF terapije prije konverzije minimalno 4 mjeseca, te minimalno 3 IVT terapije afliberceptom nakon konverzije, evaluacija rezultata liječenja minimalno 4 mjeseca nakon konverzije, evaluacija najbolje korigirane vidne oštrine (*Best Corrected Visual Acuity, BCVA*) prije i nakon konverzije uz statističku značajnost promjene, evaluacija CRT-a na OCT prikazu, te statistička značajnost promjene.

REZULTATI

Pretraživanjem baza nađena su 43 članka među kojima je identificirano ukupno 20 originalnih studija relevantnih za našu analizu, 4 prospektivne i 16 retrospektivnih. Od toga je 9 imalo ili nedostatne statističke podatke ili dizajn koji nije bio usporediv s drugim studijama. Na kraju, 11 studija sa 787 očiju uključeno je u kvantitativnu analizu CRT-a (35-45). Shema tijeka isključivanja studija iz meta-analize prikazana je na sl. 1, a na tablici 1 prikazana je srednja životna dob bolesnika, broj očiju, vrijeme liječenja prije konverzije lijeka i vrijeme prospektivnog praćenja pacijenata u studijama uključenima u našu meta-analizu.



Sl. 1. Shema tijeka isključivanja studija

Tablica 1.

Popis studija uključenih u meta-analizu, uz prikaz srednje životne dobi bolesnika, broja očiju, vremena liječenja prije konverzije lijeka i vremena prospektivnog praćenja

Autor (god.)	Srednja životna dob (god.)	Broj očiju	Vrijeme prije konverzije (mj.)	Prospektivno praćenje (mj.)
Yonekawa (2013.)	79,6	102	30	4
Cho (2013.)	90,69	28	>6	6
Kumar (2013.)	79	34	>6	6
Bakall(2013.)	79	36	>6	6
Gharbiya (2014.)	70,1	31	41,3	6
Chan (2014.)	83,4	189	>6	6
Grewal (2014.)	80,7	21	>6	12
Messenger (2014.)	80	109	12	12
Eadie (2014.)	79,9	111	>4	>4
Fassnacht (2014.)	78,9	96	4	4
Hall (2014.)	80,4	30	>6	12

Prema prikazu u tablici 1, prosječna dob varira od 70 do 91 godine. Vrijeme liječenja proteklo prije konverzije bilo je najmanje 4 mjeseca, dok je trajanje praćenja bilo u rasponu od najmanje 4 mjeseca do najviše 12 mjeseci nakon prve injekcije aflibercepta. Najmanji broj očiju po studiji bio je 21, a najveći 189. Većina bo-

lesnika uključenih u studije imala je dugotrajnu bolest i najdulje praćenje prije konverzije terapije bilo je 41,3 mj., a najkraće 4 mj. Nakon konverzije svi su pacijenti praćeni u kontinuitetu najmanje 4 mjeseca dobivši minimalno 3 mjesečne injekcije aflibercepta, a najviše 12 mjeseci.

Tablica 2.

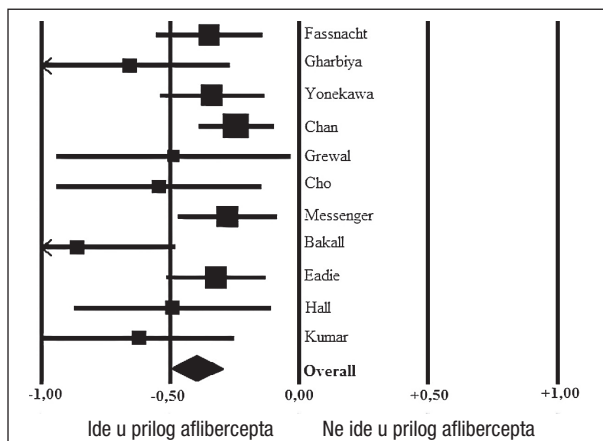
Sveukupni učinak na centralnu debljinu retine nakon prelaska na liječenje afliberceptom

Autor (god.)	Standardna srednja razlika	Standardna pogreška	Donja granica	Gornja granica	P vrijednost	Relativno značenje studije
Yonekawa (2013.)	-0,336	0,102	-0,535	-0,136	<0,001	12,87
Cho (2013.)	-0,541	0,202	-0,938	-0,145	0,008	5,00
Kumar (2013.)	-0,619	0,187	-0,986	-0,252	<0,001	5,67
Bakall (2013.)	-0,859	0,195	-1,242	-0,477	<0,001	5,31
Gharbiya (2014.)	-0,655	0,198	-1,043	-0,267	<0,001	5,19
Chan(2014.)	-0,243	0,074	-0,388	-0,099	<0,001	17,20
Grewal(2014.)	-0,485	0,231	-0,937	-0,033	0,038	4,02
Messenger (2014.)	-0,277	0,098	-0,468	-0,085	0,005	13,44
Eadie(2014.)	-0,321	0,097	-0,512	-0,130	<0,001	13,48
Fassnacht (2014.)	-0,347	0,105	-0,553	-0,141	<0,001	12,43
Hall(2014.)	-0,489	0,193	-0,868	-0,111	0,012	5,39
Sveukupno	-0,396	0,050	-0494	-0298	<0,001	

Kada analiziramo središnju debljinu makule na OCT prikazu (tablica 2, sl. 2), unatoč heterogenim skupinama ispitanika s obzirom na trajanje bolesti prije konverzije, različitu duljinu terapije, broju IVT injekcija, pa i broju injekcija aflibercepta nakon konverzije, vidljivo je da je svaka studija pokazala statistički zna-

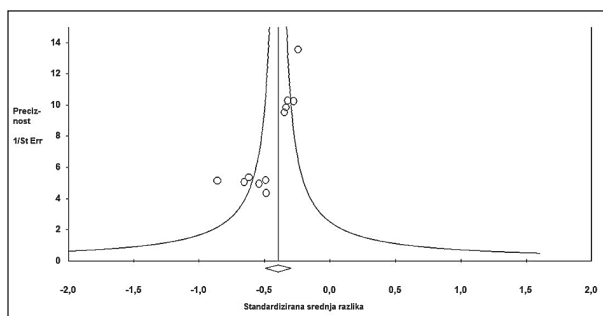
čajnu redukciju CRT-a nakon prelaska na aflibercept (sveukupna značajnost $p < 0,001$). Iz analize je vidljivo da su pacijenti imali značajno poboljšanje, tj smanjenje CRT-a (WMD -0,396, 95 % CI -0,50 do -0,30, $p < 0,001$) u razdoblju od 4 do 12 mjeseci nakon prve injekcije aflibercepta. Analiza promjene vidne oštine

u odnosu na nalaz prije početka liječenja pokazala je znatno lošije rezultate: u samo 4 studije nađeno je statistički značajno poboljšanje vidne oštine.



Sl. 2. Forrest plot za standardnu razliku aritmetičkih sredina i 95 % CI (interval pouzdanosti, gornja i donja granica) za 11 studija i ukupni učinak liječenja

Na kraju je pomoću *funnel plot*-a (sl. 3) testiran *bias*, odnosno tendencija nakladnika/urednika da, ako rad sadrži mali broj ispitanika, mora imati jako velike razlike u razdoblju prije u odnosu na razdoblje poslije primjene nekog lijeka, odnosno, ako je uzorak jako velik, onda te razlike mogu biti izrazito male i bit će prihvatljive. Eggerov test se koristi kada imamo barem 10 studija u meta-analizi i kvantificira vrijednosti *funnel plot*-a. Drugim riječima, kada želimo eksplicitni statistički pokazatelj je li rad pod utjecajem pristranosti uglavnom se koristi Eggerov test. *Funnel plot* analiza pokazala je *bias*, što je potvrđeno Eggerovim testom ($p < 0,001$).



Sl. 3. Funnel plot - pretraživanje postojanja mogućeg bias-a među publikacijama ($N = 11$)

RASPRAVA

U recentnoj su literaturi objavljene dvije meta-analize u kojima se analiziraju studije s rezultatima liječenja rezistentne senilne makularne degeneracije konverzijom na aflibercept (46,47), s međusobno sličnim

uključnim kriterijima, od kojih je najvažniji onaj o minimalno šestomjesečnom praćenju pacijenata nakon konverzije terapije. U meta-analizi Seguin-Greinstein i sur. (46) uključeno je sedam studija od kojih su četiri retrospektivne i tri prospektivne. Ukupni rezultati meta-analize pokazali su malo, ali statistički značajno poboljšanje vidne oštine šest mjeseci nakon prelaska na aflibercept ($p=0,04$), a učinak je bio značajniji u podacima prikupljenima iz prospektivnih studija ($p=0,038$). Došlo je i do značajnog poboljšanja CRT-a nakon prelaska na aflibercept ($p < 0,0001$). Navedena je meta-analiza pokazala da se nakon prelaska na aflibercept može značajno poboljšati CRT, sa stabilizacijom ili čak nekim poboljšanjem vidne oštine. U meta-analizi Spoonera i suradnika (47) uključeno je 28 studija, 8 prospektivnih i 20 retrospektivnih. Rezultati su pokazali malo prosječno poboljšanje vidne oštine 6 i 12 mjeseci nakon prelaska na aflibercept ($p=0,17$ i $p=0,17$). U srednjim vrijednostima CRT-a došlo je do značajnog poboljšanja $p < 0,001$ i $p < 0,001$ u intervalima od 6 i 12 mjeseci nakon prelaska na aflibercept. Analiza je pokazala znatno poboljšani anatomske ishod, ali vizualna funkcija je ostala stabilna, a rezultati očuvanja vida su učinka sličnog drugim anti-VEGF agensima. Problem je kronična bolest u tih bolesnika s ograničenim potencijalom za vizualni oporavak. Naša analiza pokazala je, slično rezultatima ranije spominjanih meta-analiza, da se kod nSMD koja ne reagira na višekratnu terapiju anti-VEGF lijekovima, primjenom lijeka koji se razlikuje po načinu djelovanja od prethodnog lijeka, može postići poboljšanje anatomske strukture makule. Važno je naglasiti da su u većini studija analizirani rezultati konverzije na bolesnicima koji su dulje vrijeme imali i liječili SMD. Dugotrajna nSMD zbog akumulirajućeg učinka CNV, fibroze i atrofije može objasniti nedovoljan funkcijski oporavak.

ZAKLJUČAK

Naša analiza pokazuje da se kod nSMD koja ne reagira na višekratnu terapiju anti-VEGF lijekovima primjenom lijeka koji se razlikuje prema načinu djelovanja od prethodnog lijeka može postići poboljšanje anatomske strukture makule. Velika većina studija nije pokazala statistički značajnu korist u poboljšanju vidne oštine nakon konverzije, jer kao što znamo, morfološki uspjeh terapije ne prati nužno funkcijski uspjeh. Međutim, većina studija analizirala je rezultate konverzije na bolesnicima koji su dulje vrijeme imali i liječili SMD. Dugotrajna nSMD zbog akumulirajućeg efekta CNV, fibroze i atrofije može objasniti nedovoljan funkcijski oporavak. S obzirom na dominantan broj retrospektivnih studija, nameće se potreba novih prospektivnih kliničkih istraživanja. Pri tom je nužna homogenizaci-

ja ispitanika s obzirom na trajanje bolesti, podtip SMD, broj IVT injekcija i režim liječenja. Nakon terapijske konverzije primjena standardiziranog načina liječenja omogućila bi kvalitetniju usporedbu rezultata dobivenih liječenjem nakon promjene terapije.

L I T E R A T U R A

1. Smith W, Assink J, Klein R i sur. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108: 697-04.
2. Klein R, Chou CF, Klein BE i sur. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 75-80.
3. Campbell JP, Bressler SB, Bressler NM. Impact of availability of anti-vascular endothelial growth factor therapy on visual impairment and blindness due to neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 794-5.
4. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A i sur. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1144-67.
5. Ehlken C, Jungmann S, Bohringer D i sur. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye* 2014; 28: 538-45.
6. Fang K, Tian J, Qing X i sur. Predictors of visual response to intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Ophthalmol (Internet)*. 2013: 676049. (cited 2013 Aug 28). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3771417>
7. Tsilimbaris MK, López-Gálvez MI, Gallego-Pinaz RG, Margaron P, Lambrou GN. Epidemiological and Clinical Baseline Characteristics as Predictive Biomarkers of Response to Anti-VEGF Treatment in Patients with Neovascular AMD. *J Ophthalmol (Internet)*. 2016; 4367631. (cited 2016 Mar 17). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814677>.
8. Ying GS, Huang J, Maguire MG i sur. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120: 122-9.
9. Lee JY, Folgar A, Maguire MG i sur. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2014; 121: 2423-31.
10. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC i sur. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114: 246-52.
11. Nomura Y, Yanagi Y. Intravitreal aflibercept for ranibizumab-resistant exudative age-related macular degeneration with choroidal vascular hyperpermeability. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59: 261-5.
12. Waldstein SM, Ritter M, Simader C i sur. Impact of vitreomacular adhesion on ranibizumab mono- and combination therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 328-36.
13. Houston SK, Rayess N, Cohen MN, Ho AC, Regillo CD. Influence of vitreomacular interface on anti-vascular endothelial growth factor therapy using treat and extend treatment protocol for age related macular degeneration. *Retina* 2015; 35: 1757-64.
14. Ciulla TA, Ying GS, Maguire MG i sur. The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Influence of the Vitreomacular Interface on Treatment Outcomes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2015; 122: 1203-11.
15. McKibbin M, Ali M, Bansal S i sur. CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 208-12.
16. Smailhodzic D, Muether PS, Chen J i sur. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 2304-11.
17. Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ i sur. Treatments Trials Research Group. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2013; 120: 593-9.
18. Hermann MM, van Asten F, Muether PS i sur. Polymorphisms in vascular endothelial growth factor receptor 2 are associated with better response rates to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121: 905-10.
19. Habibi I, Kort F, Sfar I i sur. Effect of Risk Alleles in CFH, C3, and VEGF A on the Response to Intravitreal Bevacizumab in Tunisian Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; 233: 465-70.
20. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R i sur. Defining Response to Anti-VEGF Therapies in Neovascular AMD. *Eye* 2015; 29: 721-31.
21. Regillo CD, Brown DM, Abraham P i sur. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239-48.
22. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R i sur. EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011; 118: 831-9.
23. Holz FG, Amoaku W, Donate J i sur. 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.
24. Koh A, Lee WK, Chen LJ i sur. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin PDT in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012; 32: 1453-64.

25. Koh AH, Chen LJ, Chen SJ i sur. Expert PCV Panel. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina* 2013; 33: 686-16.
26. Eghoj MS, Sorenson TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 21-3.
27. Pinheiro-Costa J, Freitas-da-Costa P, Falcão MS i sur. Switch from intravitreal ranibizumab to bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: clinical comparison. *Ophthalmologica* 2014; 232: 149-55.
28. Aslankurt M, Aslan L, Aksoy A, Erden B, Cekiç O. The results of switching between 2 anti-VEGF drugs, bevacizumab and ranibizumab, in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23: 553-7.
29. Küçükerdönmez C, Gelisken F, Yoeruek E, Bartz-Schmidt KU, Leitritz MA. Switching intravitreal anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2015;25:51-56.
30. Kent JS, Iordanous Y, Mao A, Powell AM, Kent SS, Sheidow TG. Comparison of outcomes after switching treatment from intravitreal bevacizumab to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2012; 47: 159-64.
31. Ehlers JP, Spirn MJ, Shah CP i sur. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in eyes previously treated with alternative vascular endothelial growth factor inhibitors. *Ophthalm Surg Lasers Imaging*. 2010; 41: 182-9.
32. Kaiser RS, Gupta OP, Regillo CD i sur. Ranibizumab for eyes previously treated with pegaptanib or bevacizumab without clinical response. *Ophthalm Surg Lasers Imaging*. 2012;43:13-9.
33. Waizel M, Rickmann A, Blanke BR i sur. Response to bevacizumab after treatment with aflibercept in eyes with neovascular AMD. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26: 469-72.
34. Despreaux R, Cohen SY, Semoun O i sur. Short-term results of switchback from aflibercept to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration in clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254: 639-44.
35. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB i sur. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 29-35.
36. Bakall B, Folk JC, Boldt HC i sur. Aflibercept therapy for exudative age-related macular regeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156: 15-22.
37. Gharbiya M, Iannetti L, Parisi F i sur. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Biomed Res Int. (Internet)*. 2014;273754. (cited 2014 May 7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Biomed+Res+Int.+2014%3B2014%3A273754>
38. Messenger WB, Campbell JP, Faridi A i sur. Injection frequency and anatomic outcomes 1 year following conversion to aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1205-7.
39. Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1032-5.
40. Chan CK, Jain A, Sadda S, Varshney N. Optical coherence tomographic and visual results at six months after transitioning to aflibercept for patients on prior ranibizumab or bevacizumab treatment for exudative age-related macular degeneration (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2014; 112: 160-98.
41. Eadie JA, Gottlieb JL, Ip MS i sur. Response to aflibercept in patients with persistent exudation despite prior treatment with bevacizumab or ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ophthalm Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45: 394-7.
42. Fasnacht-Riederle H, Becker M, Graf N, Michels S. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 1705-9.
43. Grewal DS, Gill MK, Sarezky D, Lyon AT, Mirza RG. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eye (Lond)* 2014; 28: 895-9.
44. Hall LB, Zebardast N, Huang JJ, Adelman RA. Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in previously treated patients. *Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30: 346-52.
45. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S i sur. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab inpatients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013; 33: 1605-12.
46. Seguin-Greenstein S, Lightman S, Tomkins-Netzer O. A. Meta-Analysis of Studies Evaluating Visual and Anatomical Outcomes in Patients with Treatment Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration following Switching to Treatment with Aflibercept. *J Ophthalmol. (Internet)*. 2016;4095852. (cited 2016 Mar 6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Ophthalmol.+2016%3B2016%3A4095852>
47. Spooner K, Hong T, Wijeyakumar W, Chang AA. Switching to aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analysis. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 161-77.

SUMMARY

CHANGE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INHIBITOR IN THE TREATMENT OF WET FORM OF SENILE MACULAR DEGENERATION: META-ANALYSIS AND LITERATURE REVIEW

D. OPAČIĆ¹, A. VUKOJEVIĆ², B. ŠKEGRO³, I. ŠKEGRO¹, K. MANDIĆ¹, M. ŠTANFEL¹, T. JUKIĆ¹

¹Zagreb University Hospital Centre, University of Zagreb School of Medicine, Department of Ophthalmology, Zagreb; ²Zdenka Vukojević General Practice, Zagreb; ³Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Rheumatology, Physical Medicine and Rehabilitation, Zagreb and Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia

The aim was to perform a systematic review and meta-analysis of scientific papers that analyzed treatment outcome in patients with exudative age-related macular degeneration after therapeutic switch from bevacizumab/ranibizumab to aflibercept. Pubmed (Medline) and Science Citation Index expanded databases were searched over the last 5 years, with a combination of keywords. Clear criteria were defined, and evaluation of the best corrected visual acuity, with measurement of the central macular thickness by ocular coherence tomography before and after drug conversion was performed. Two meta-analyses have been published in recent literature analyzing studies with the results of treatment of resistant senile macular degeneration by conversion to aflibercept, with somewhat similar inclusion criteria, the most important of which is the minimum six-month follow-up of patients after conversion therapy. The first meta-analysis included 7 and the second 28 studies, prospective and retrospective. Both meta-analyses showed a significant improvement in the central macular thickness after conversion to aflibercept, while the improvement in visual acuity was very modest in one and unchanged in the other. Thus, a change in drug significantly improved the anatomic outcome; however, no significant improvement in visual function was observed. The reason is chronic illness and impairment, which implies a limited potential for vision recovery. Similar to the results of the previously mentioned meta-analyses, our analysis showed that improvement in the anatomic structure of the macula can be achieved by changing therapy. Finally, eleven of twenty studies that investigated the outcome of conversion from one anti-vascular endothelial growth factor drug to another were included in meta-analysis. The results showed a statistically significant decrease in macular thickness after conversion to aflibercept in all studies (overall significance level $p < 0.001$). The analysis performed showed a significantly improved anatomic outcome, but visual improvement was found to be modest in only a few studies. This result could probably be explained by the fact that a long-lasting chronic disease causes irreversible damage and prevents significant functional recovery. Prospective studies with uniformly defined input criteria would allow better comparison of the results obtained after change in the treatment.

Key words: intravitreal injections, macular degeneration, meta-analysis, vascular endothelial growth factor A