

Predisposición a una respuesta pobre al tratamiento con ranibizumab en la degeneración macular asociada a la edad exudativa

Poor-responders to ranibizumab in wet age-related macular degeneration

L. Gutiérrez¹, L. Arias¹, A. Espinal², A. Vázquez²

¹Departamento de Oftalmología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. ²Servicio de estadística aplicada. Universitat Autònoma de Barcelona.

Correspondencia:

Laura Gutiérrez

E-mail: laura.gutierrez.benitez@gmail.com

Resumen

Objetivo: Determinar las características anatómicas y funcionales predictivas de una respuesta pobre (RP) al tratamiento con ranibizumab en pacientes con degeneración macular exudativa asociada a la edad.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 210 ojos (183 pacientes). Se realizó retinografía, angiografía fluoresceínica y tomografía de coherencia óptica. Las variables incluidas fueron: estado del cristalino, localización y subtipo de neovascularización coroidea, grosor coroideo y de retina, fluido intra (FIR) y subretiniano, tracción vitreomacular, desprendimiento del epitelio pigmentario, fibrosis, hemorragia, atrofia, cumplimiento de la dosis de carga y agudeza visual (AV). Los test estadísticos utilizados fueron el análisis bivariado y modelos de regresión logística.

Resultados: De los 210 ojos evaluados, 77 (36,7%) fueron RP. La media de seguimiento fue 32 meses, DS 18. Las características basales predictivas de RP fueron FIR (OR= 4,460) y un grosor coroideo menor (OR=1,006). Durante el seguimiento, los RP presentaron peor AV, mayor grosor retiniano central, menor grosor coroideo, presencia de FIR, fibrosis y peor cumplimiento de la dosis de carga.

Conclusiones: El cumplimiento de la dosis de carga es un indicador importante de la respuesta a ranibizumab. La presencia de FIR y de un menor grosor coroideo pueden estar asociados a una RP a ranibizumab.

Resum

Objectiu: Determinar les característiques anatòmiques i funcionals predictives d'una resposta pobre (RP) al tractament amb ranibizumab en pacients amb degeneració macular exudativa associada a l'edat.

Material i mètodes: Estudi retrospectiu de 210 ulls (183 pacients). Es va realitzar retinografia, angiografia fluoresceínica i tomografia de coherència òptica. Les variables incloses a l'estudi van ser: estat del cristal·lí, localització i subtipus de neovascularització coroidea, gruix coroideu i de retina, fluid intra (FIR) i subretinià, tracció vitreomacular, desprendiment d'epiteli pigmentari, fibrosi, hemorràgia, atrofia, compliment de la dosi de càrrega i agudeza visual (AV). Els test estadístics utilitzats van ser l'anàlisi bivarià i models de regressió logística.

Resultats: Dels 210 ulls avaluats, 77 (36,7%) van ser RP. La mitjana de seguiment va ser 32 mesos, DS 18. Les característiques basals predictives de RP van ser FIR (OR= 4,460) i un gruix coroideu menor (OR=1,006). Durant el seguiment, els RP van tenir pitjor AV, major gruix retinià, menor gruix coroideu, presència de FIR, fibrosi i pitjor compliment de la dosi de càrrega.

Conclusions: El compliment de la dosi de càrrega és un indicador important de la resposta a ranibizumab. La presència de FIR i un menor gruix coroideu pot estar associat amb RP a ranibizumab.

Abstract

Purpose: To determine the functional and anatomical characteristics, at baseline and during follow-up, predictive of poor response to ranibizumab treatment for wet age-related macular degeneration.

Methods: Retrospective study of 210 eyes from 183 patients. Retinography, fluorescein angiography and spectral domain optical coherence tomography, were performed. Study variables included lens status, choroidal neovascularization subtype and location, choroidal and retinal thickness, intraretinal (IRF) and subretinal fluid, vitreomacular traction, retinal pigment epithelial detachment, fibrosis, hemorrhage, atrophy, loading dose compliance (interval between the 1st and 3rd injections) and visual acuity (VA). Statistical tests included bivariate analysis and logistic regression models.

Results: Of the 210 eyes evaluated, 77 (36.7%) were poor responders. Mean follow-up was 32 months, SD 18. The baseline characteristics predictive of poor response were IRF (OR= 4.460) and thinner choroid (OR=1.006). During follow-up, poor responders had a decreased VA, greater central retinal thickness, thinner choroid, higher IRF ratio, more fibrosis, and lower loading dose compliance rate.

Conclusions: Loading dose compliance is an important indicator of response to ranibizumab. The presence of IRF and thinner choroid may be associated with poor response.

Objetivo

Ranibizumab intravítreo es un tratamiento efectivo para la mayoría de pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa (DMAEe); sin embargo, algunos pacientes presentan una respuesta pobre o no existente. El estudio SUSTAIN¹ clasificaba la respuesta al tratamiento con ranibizumab en tres tipos: 1) Buena respuesta, 2) Buena respuesta inicial no mantenida durante el seguimiento, y 3) respuesta pobre. Aunque se han llevado a cabo varios estudios²⁻⁴ para evaluar la respuesta a ranibizumab en DMAEe, no está claro por qué algunos pacientes responden a ranibizumab mientras otros no.

Para investigar este aspecto, desarrollamos este estudio. El objetivo primario fue determinar las características anatómicas y funcionales basales y durante el tratamiento de los pacientes con una respuesta pobre a ranibizumab para identificar –lo antes posible– a los pacientes con mayor probabilidad de ser respondedores pobres (RP).

Material y métodos

El estudio ha seguido los principios descritos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario de Bellvitge en L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (España).

Sujetos

Estudio retrospectivo basado en la revisión de las historias clínicas. Se incluyeron 210 ojos de 183 pacientes afectados por pérdida de visión debido a DMAEe. Todos los pacientes fueron tratados con ranibizumab intravítreo en la sección de retina del departamento de oftalmología del Hospital Universitario de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat, España) entre Diciembre 2007 y Diciembre 2014.

Los criterios de inclusión fueron el diagnóstico de DMAEe, el tratamiento únicamente con ranibizumab y un seguimiento continuo –desde el diagnóstico– en el Hospital Universitario de Bellvitge. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: falta de datos en la historia clínica (por ejemplo, agudeza visual [AV], estado del cristalino o fecha de las inyecciones) o falta de tomografía de coherencia óptica o angiografía fluoresceínica, o falta de visitas basales, a los 4 o los 6 meses del seguimiento, o la presencia de otras enfermedades oftalmológicas que pudieran afectar a la agudeza visual.

Exploraciones oftalmológicas

En cada visita se determinó la agudeza visual (AV) con los optotipos de *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), y se practicó la exploración con lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta bajo midriasis farmacológica con tropicamida al 0,5% a todos los pacientes.

Se seleccionaron las visitas basales, a los 4 meses (1 mes después de la tercera inyección intravítreo), 6 meses, 12 meses y al final del seguimiento (variable e individualizado para cada paciente según sus necesidades clínicas).

Test diagnósticos

La angiografía fluoresceínica se realizó utilizando la cámara retiniana de Topcon TRC50x (Tokyo, Japón) para determinar el subtipo de DMAEe, siendo las siguientes: vasculopatía coroidea polipoidea, proliferación angiomatosa retiniana, neovascularización coroidea clásica y oculta.

La retinografía se utilizó para determinar la presencia de hemorragia. La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT) (Topcon 3D-2000 SD-OCT; Tokyo, Japón) fue utilizada para medir el grosor retiniano central (CRT), fluido intraretiniano (FIR) y subretiniano (FSR), tracción vitreomacular (VMT), desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP), atrofia, fibrosis, y el grosor coroideo. La retinografía y la OCT fueron realizadas en cada visita y revisadas de forma retrospectiva para todos los pacientes y en todas las visitas.

Tratamiento con ranibizumab

Se realizaron inyecciones intravítreas de ranibizumab vía pars plana (0,5mg, 0,05ml) bajo condiciones estériles (povidona yodada al 5%). La dosis de carga consistió en una inyección de ranibizumab administrada mensualmente durante 3 meses. Se realizaron nuevas inyecciones si la AV disminuía más de 5 letras y/o la OCT mostraba la presencia de FIR o FSR, aumento de DEP, o nuevas hemorragias durante el seguimiento. El seguimiento se realizó mensualmente siguiendo el sistema pro re nata (PRN).

Descripción de los respondedores pobres (RP)

Los ojos de los pacientes se clasificaron como RP si la AV disminuía más de 5 letras desde la visita basal a un mes después de la tercera inyección intravítreo de ranibizumab, siguiendo los procedimientos establecidos por los estudios SUSTAIN¹ y COMPASS⁵.

Análisis estadísticos

Para los análisis estadísticos, se utilizó el software SAS v9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC; USA).

El t-test se utilizó para comparar variables cuantitativas con distribuciones normales (Shapiro-Wilks test) y el test de Wilcoxon para distribuciones no normales. Para parejas de variables cualitativas, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o la razón de verosimilitud para comparar los grupos.

Los modelos de regresión logística se utilizaron para analizar la respuesta a ranibizumab con la edad, sexo, estatus del cristalino, afectación del ojo contralateral, el tiempo entre la primera y 3ª inyección, AV, tipo y localización de la neovascularización coroidea (NVC), CRT, FIR, FSR, TVM, DEP, atrofia, fibrosis, y grosor corioideo como covariables a nivel basal y durante las visitas del seguimiento. Los resultados se presentan utilizando odds ratios (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

La significación estadística se definió como $p < 0,05$.

Resultados

En el estudio se incluyeron 210 ojos de 183 pacientes. De estos, 77 ojos (36,7%) fueron clasificados como RP. El seguimiento fue de 6 a 77 meses (mediana, 32 meses; desviación estándar, 18).

A nivel basal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre respondedores y RP en edad, sexo, DMAEe en ojo contralateral, estatus del cristalino, tipo o localización de la CNV, meses de seguimiento o número de inyecciones.

Análisis bivariado

La única diferencia significativa entre los grupos a nivel basal fue FIR ($p = 0,016$) en RP. Se observaron numerosas diferencias significativas durante el seguimiento. En los meses 4, 6, 12 y al final del seguimiento, se observaron las siguientes diferencias entre grupos: los RP presentaron una AV mediana menor ($p < 0,0001$; Figura 1), un menor grosor corioideo ($p < 0,05$; Figura 2), FIR ($p < 0,01$) y fibrosis ($p < 0,01$). Además, RP presentaron un mayor CRT ($p < 0,03$) a los 4, 6 y al final del seguimiento; mayor hemorragia ($p = 0,0011$) a los 6 meses, y un menor ratio de DEP ($p = 0,033$) a los 4 meses. No hubo diferencias significativas entre grupos en FSR, atrofia, o TVM.

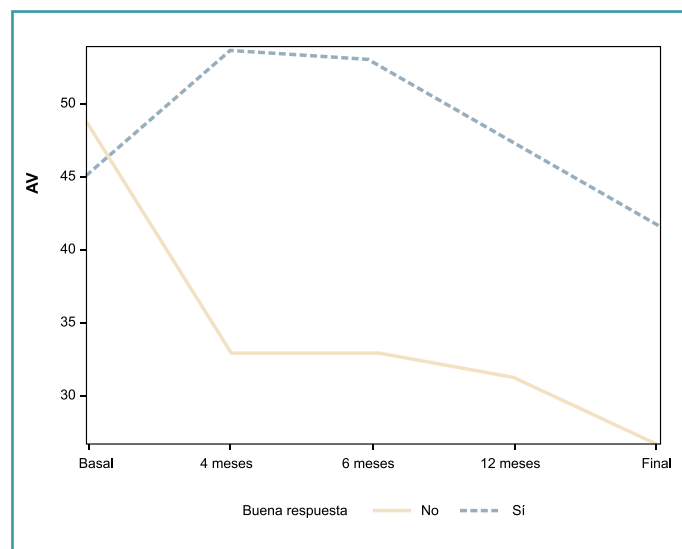


Figura 1. Cambios en la agudeza visual (AV) en ETDRS durante el seguimiento. La línea discontinua corresponde a la mediana de AV en respondedores. La línea continua, corresponde a la mediana de AV en respondedores pobres.

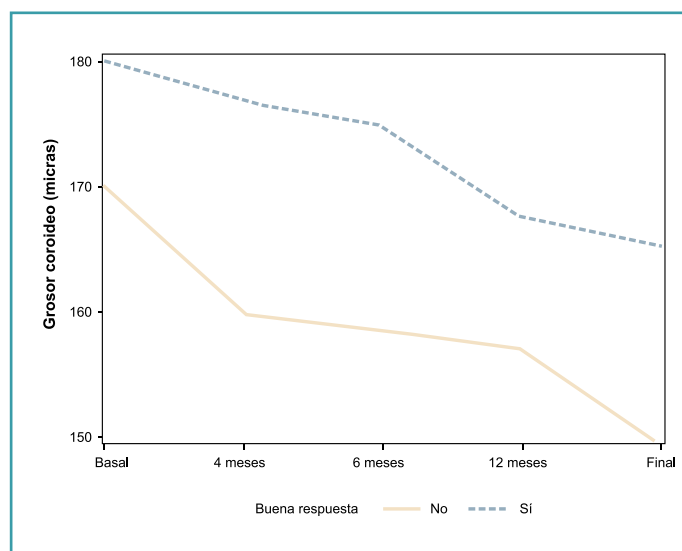


Figura 2. Cambios en el grosor corioideo medido en micras. La línea discontinua corresponde a los respondedores y la continua a los respondedores pobres.

Además, las diferencias en el cumplimiento de las dosis de carga tuvo una asociación significativa con la respuesta al tratamiento: el grupo de pacientes que realizó la dosis de carga (las 3 primeras inyecciones) en > 3 meses, presentó una mayor proporción de RP ($p = 0,03$) que el grupo de pacientes que realizó la dosis de carga en < 3 meses. (Tabla 1).

	Respondedores pobres	Respondedores
Edad media, años (DS)	78 (7)	77 (7,6)
Sexo masculino	47,4%	49,2%
Ojos izquierdos a estudio	50%	47,7%
DMAEe ojo contralateral	64,1%	63,6%
Fáquicos	66,7%	63,6%
CNV subfoveal	84,6%	87,1%
Seguimiento, meses (DS)	30 (15)	33 (19)
Tipo de NVC		
Clásica	50,7%	54,1%
Oculta	21,9%	27,9%
PCV	0%	0,8%
RAP	27,4%	7,2%
Número de inyecciones (DS)		
12 meses	4,2 (1,5)	4,3 (1,4)
Final de seguimiento	5,9 (3,7)	6,1 (3,6)
Tiempo entre la 1ª y la 3ª inyección		
≤3 meses (n)	22% (16)	37% (47)
>3 meses (n)	78% (56)	63% (79)

DS: Desviación estándar; DMAEe: degeneración macular asociada a la edad exudativa; CNV: neovascularización coroidea; PCV: vasculopatía coroidea polipoidea; RAP: proliferación retiniana angiomasosa; n: número de pacientes.

Tabla 1. Características de los pacientes

Modelo de regresión logística

El *odds* de ser un RP fue mayor en aquellos con FIR (OR = 4,460; 95% CI, 1,720 - 11,562), menor grosor coroideo (OR = 1,006; 95% CI, 0,999 - 1,013), o mejor AV (OR = 0,978, 95% CI; 0,959-0,997).

Los datos de *odds ratios* de ser RP durante el seguimiento están resumidos en la Tabla 2. La Figura 3 presenta un ejemplo de RP.

El análisis de regresión logística longitudinal se realizó para evaluar la respuesta al tratamiento en cada visita del seguimiento. Éste análisis consideró los valores basales comparados con las características anatómicas y funcionales del seguimiento. La CNV subfoveal (OR = 0,43; 95% IC, 0,253-0,741) fue un factor protector para una buena respuesta al tratamiento; los factores de riesgo para RP fueron una disminución de la AV (OR = 1,05; 95% IC, 1,039-1,061), la presencia de FSR (OR = 1,537; 95% IC, 1,024-2,306) o la fibrosis (OR = 5,153; 95% IC, 2,710-9,798).

Efectos adversos

Cinco pacientes (2% ojos) sufrieron efectos indeseados: dos desarrollaron un desgarro del EPR a los 6 y 12 meses, respectivamente; un paciente desarrolló endoftalmitis a los 12 meses; un caso de isquemia del nervio óptico ocurrió a los 12 meses; y un paciente desarrolló isquemia cerebral 3 años después de la primera inyección. De estos cinco pacientes, tres fueron RP (3,8% ojos) y 2 fueron respondedores (1,5% ojos).

Discusión

El ranibizumab es uno de los tratamientos para DMAEe más comúnmente administrados, y la mayoría de pacientes responden bien a este tratamiento, aunque los porcentajes publicados en otros estudios pueden variar del 10%⁶ al 47%⁷ (37% en nuestro estudio). La razón para esta gran variación en porcentajes de RP no está clara, aunque puede ser debido a la falta de consenso en como clasificar la respuesta al tratamiento con anti-VEGF. En este estudio se siguió los procedimientos establecidos por los estudios SUSTAIN⁵ y COMPASS⁵, en términos de AV, para clasificar RP y diferenciar a los verdaderos respondedores de RP.



Figura 3. Ojo derecho de un paciente de 81 años con proliferación angiomasosa retiniana, con respuesta pobre a ranibizumab. **A.** En la visita basal, la agudeza visual (AV) era de 70 letras, la tomografía de coherencia óptica (OCT) mostró fluido subretiniano (FSR), 322 micras de grosor retiniano central (CRT) y 107 micras de grosor coroideo. **B.** Después de la dosis de carga, la AV disminuyó a 65 letras, con persistencia de FIR y fluido subretiniano (FSR). **C.** A los 6 meses, la AV era de 60 letras con FIR y FSR. **D.** A los 12 meses, la AV disminuyó a 50 letras y apareció fibrosis subfoveal. **E.** A los 36 meses y después de 8 inyecciones intravítreas de ranibizumab, la AV fue de 28 letras.

Visitas	Características	Estimación	95% intervalo de confianza	
Basal (n=210)	AV	0,978	0,959	0,997
	Fluido intraretiniano (No vs Si)	4,460	1,720	11,562
	Grosor coroideo	1,006	0,999	1,013
4 meses(n=210)	Localización de CNV (No Subfoveal vs Subfoveal)	0,388	0,141	1,072
	AV	1,050	1,027	1,072
	Fluido subretiniano (No vs Si)	2,211	1,032	4,735
6 meses (n=210)	Localización CNV (No Subfoveal vs Subfoveal)	0,321	0,112	0,919
	3ª iny. – 1ª iny. (< 3 meses vs >3 meses)	2,358	1,021	5,449
	AV	1,054	1,031	1,078
	Grosor foveal (Normal vs Patológico)	2,810	1,141	6,919
	Fluido subretiniano (No vs Si)	2,426	1,104	5,331
	Hemorragia (No vs Si)	3,333	1,106	10,040
	Grosor coroideo	1,006	0,999	1,013
12 meses (n=192)	Localización CNV (No Subfoveal vs Subfoveal)	0,395	0,138	1,128
	3ª iny. – 1ª iny. (< 3 meses vs >3 meses)	2,033	0,884	4,676
	AV	1,032	1,012	1,053
	Fluido intraretiniano (No vs Si)	2,483	1,103	5,591
Final de seguimiento (n=210)	AV	1,021	1,001	1,041
	Fluido intraretiniano (No vs Si)	3,090	1,337	7,143

n: número de ojos incluidos; AV: agudeza visual; CNV: neovascularización coroidea; iny: inyección intravítrea de ranibizumab.

Tabla 2. Estimaciones de Odds Ratio.

Krebs *et al*² observaron que ni la localización ni el tipo de CNV tenían ninguna influencia en la respuesta al tratamiento. En este estudio se observó que la localización subfoveal de los CNV se asociaba con una buena respuesta en algunas (meses 4, 6 y 12) pero no en todas las visitas del seguimiento. El grosor coroideo subfoveal fue mayor en respondedores que en RP, aunque el grosor disminuyó durante el seguimiento. Kang *et al* sugirieron que esta característica podría ser un factor predictivo para los resultados visuales y la respuesta al tratamiento en DMAE típica después de las inyecciones intravítreas de ranibizumab⁶.

Respecto a la interfase vitreomacular, no se encontró ningún efecto en la respuesta al tratamiento, aunque su prevalencia disminuyó del 19% al 13% durante el seguimiento, en respondedores y RP. Algunos autores creen que la TVM y la adhesión vitreomacular juegan un rol importante en la respuesta a ranibizumab⁷ en

términos de resultados de AV. Además, se ha observado que los pacientes con esta condición necesitan más inyecciones⁸.

Aunque el ranibizumab intravítreo parece ser efectivo en estabilizar la AV en pacientes con DEP, su respuesta anatómica no puede ser directamente correlacionada con la AV⁹. De acuerdo con Suzuki *et al*, el DEP está asociado a una respuesta pobre al tratamiento³. Los datos del estudio mostraron que los DEP a nivel basal tuvieron poco efecto en los resultados, aunque el análisis estadístico mostró que entre los respondedores a los 4 meses era significativamente más probable presentar DEP.

Aunque no se observaron diferencias a nivel basal en AV entre respondedores y RP, se encontró que —inesperadamente— los pacientes con una mejor AV, eran más probablemente RP. Aunque la razón para esta diferencia no está clara, podría ser explicada por el efecto techo de la AV basal: en estos casos, es difícil presentar

grandes mejorías de AV, mientras que hay una mayor posibilidad de que esta se deteriore¹⁰.

Es importante tener presente que la respuesta pobre a anti-VEGF puede ser debido no solo a características anatómicas o genéticas, pero a factores clínicos como un aumento de los intervalos entre dosis, inicio del tratamiento en un estadio avanzado de la enfermedad, mal acceso a las consultas o visitas tardías¹⁰. Nuestros hallazgos confirman esta asociación entre RP y aumento de los intervalos entre dosis: se encontró que cuando la dosis de carga era administrada en más de 3 meses, la probabilidad de una respuesta pobre era mayor.

De manera similar al estudio COMPASS⁵, la mediana de inyecciones de ranibizumab durante el tratamiento de los pacientes del estudio fue claramente menor que en los ensayos clínicos como ANCHOR¹¹, SUSTAIN¹, TREX-AMD¹² y CATT¹³, donde la mediana de inyecciones intravítreas fue de 20,4 en 2 años, 5,6 en 1 año, 12 en 1 año y 6,5 en 1 año respectivamente comparada con 4,5 en 15 meses en el estudio COMPASS⁵ y 4,03 (DS 0,7) en 1 año y 6 al final del seguimiento en el presente estudio.

Probablemente, un porcentaje de pacientes RP, podrían haber sido respondedores con un tratamiento estricto, tal y como se realiza en los ensayos clínicos. Además, los pacientes de este estudio incluyeron pacientes con algunas características clínicas como grandes hemorragias, fibrosis o atrofia previa al tratamiento, por lo que no hubieran sido seleccionados para participar en un ensayo clínico. La población de la práctica clínica y la de los ensayos clínicos no son completamente comparables debido al hecho que los pacientes de la práctica clínica no son clínicamente o anatómicamente seleccionados.

Finalmente, el porcentaje de efectos adversos en esta muestra fue muy baja (2%), y la mayoría de estos eventos son ya conocidos (por ejemplo, isquemia cerebral, endoftalmitis, desgarro del EPR)^{14,15}, excepto el de la neuropatía óptica isquémica. Este es un raro efecto adverso¹⁶ y debería ser tenido en cuenta, considerando que el ranibizumab intravítreo ha sido recomendado como una opción de tratamiento en ojos con neuropatía óptica isquémica no arterítica por Bajin *et al*¹⁷.

La mayor limitación de este estudio es su naturaleza retrospectiva. Sin embargo, debido a que fue llevado a cabo en la práctica clínica real, los resultados son ampliamente aplicables. Sin embargo, el período de seguimiento tuvo un amplio rango debido a que la co-

horto de pacientes era heterogénea, sobre todo en los diferentes tipos de DMAE. Son necesarios más estudios prospectivos para identificar definitivamente las características de los RP.

En conclusión, las características basales significativamente más asociadas a RP en práctica clínica real, son la presencia de FIR y un menor grosor corioideo. Por otro lado, la localización subfoveal de los CNV parece predecir una buena respuesta. Durante el seguimiento, el cumplimiento de la dosis de carga en menos de 3 meses, fue un importante predictor de la respuesta a ranibizumab. Otros factores de riesgo de RP incluyeron el empeoramiento de la AV, la aparición de FSR y de fibrosis.

Agradecimientos

Agradecemos la ayuda del departamento de estadística aplicada de la Universidad Autónoma de Barcelona y de la Sociedad Catalana de Oftalmología.

Conflicto de intereses

Este estudio ha sido financiado con una beca de la Sociedad Catalana de Oftalmología. Luis Arias presenta acuerdos con Allergan, Bayer, Allimera y Novartis.

Los otros autores no presentan conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, *et al*. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011;118(4):663-71.
2. Krebs I, Glittenberg C, Ansari-Shahrezaei S, Hagen S, Steiner I, Binder S. Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(11):1443-6.
3. Suzuki M, Nagai N, Izumi-Nagai K, Shinoda H, Koto T, Uchida A, *et al*. Predictive factors for non-response to intravitreal ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1186-91.
4. Otsuji T, Nagai Y, Sho K, Tsumura A, Koike N, Tsuda M, *et al*. Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD). *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1487-90.
5. Wolf A, Kampik A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(4):647-55.

6. Kang HM, Kwon HJ, Yi JH, Lee CS, Lee SC. Subfoveal choroidal thickness as a potential predictor of visual outcome and treatment response after intravitreal ranibizumab injections for typical exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(5):1013-21.
7. Krebs I, Glittenberg C, Ansari-Shahrezaei S, Hagen S, Steiner I, Binder S. Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013;bjophthalmol-2013-303513-.
8. Mayr-Sponer U, Waldstein SM, Kundi M, Ritter M, Golbaz I, Heiling U, et al. Influence of the Vitreomacular Interface on Outcomes of Ranibizumab Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013.
9. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Variable response of vascularized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on lesion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2013;33(5):990-7.
10. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015;29(6):721-31.
11. Sadda SR, Stoller G, Boyer DS, Blodi BA, Shapiro H, Ianchulev T. Anatomical benefit from ranibizumab treatment of predominantly classic neovascular age-related macular degeneration in the 2-year anchor study. *Retina*. 2010;30(9):1390-9.
12. Wyckoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2514-22.
13. Daniel E, Shaffer J, Ying G-S, Grunwald JE, Martin DF, Jaffe GJ, et al. Outcomes in Eyes with Retinal Angiomatous Proliferation in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*. 2015.
14. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1868-75.
15. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175-83.
16. Battaglia Parodi M, Iacono P, Cascavilla ML, Zucchiatti I, Kontadakis DS, Vergallo S, et al. Sequential anterior ischemic optic neuropathy and central retinal artery and vein occlusion after ranibizumab for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2015;20(6):1076-8.
17. Bajin MS, Selver OB, Taskin O, Yaman A, Saatci AO. Single intravitreal ranibizumab injection in eyes with acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Clin Exp Optom*. 2011;94(4):367-70.