

[Diagnostic et prise en charge en 2016](#)

Dégénérescence maculaire liée à l'âge

PD Dr méd. Aude Ambresin, PD Dr méd. Irmela Mantel

Département d'ophtalmologie, Université de Lausanne, Hôpital ophtalmique Jules Gonin, Fondation Asile des aveugles, Lausanne

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est une cause majeure d'atteinte visuelle dans les pays industrialisés. Récemment de nombreux progrès ont été faits dans la compréhension de la pathogenèse de la maladie, des méthodes diagnostiques et de la prise en charge thérapeutique.

Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) peut se révéler à l'examen du fond de l'œil dès la 5^{ème} décennie. La prévalence augmente avec l'âge de 0,8% dans la tranche d'âge 65–74 ans, 3,7% de 75–84 ans pour atteindre 30% de la population qui auront une forme avancée tardive avec atteinte visuelle à 85 ans et plus [1].

La pathogenèse de la maladie de la DMLA n'est pas encore entièrement élucidée, mais en tout cas multifactorielle. Les facteurs de risque reconnus sont d'une part constitutionnels comme la génétique et d'autre part environnementaux comme le tabagisme [2].

Brièvement, il existe deux stades distincts de progression de la DMLA, précoce et tardive, subdivisée en forme atrophique et humide. Dans la forme précoce, le patient est souvent asymptomatique et le diagnostic est posé qu'à l'examen du fond d'œil. Le patient peut remarquer une nécessité d'augmenter les contrastes par exemple en utilisant un éclairage plus intense à la lecture ou pourra décrire typiquement une plus grande difficulté à s'adapter aux changements brusques de luminosité comme par exemple à l'entrée tunnels autoroutiers. Cette atteinte précoce est environ trois fois plus fréquente dans la population que la forme tardive, et elle n'avance pas forcément au stade avancé.

Au stade avancé de la DMLA, la forme atrophique se caractérise par une disparition progressive des cellules rétinienne et de l'épithélium pigmentaire sous-jacent (fig. 1) et la forme humide par le développement d'une complication néovasculaire (fig. 2).

La forme humide représente deux tiers environ des atteintes tardives de DMLA et elle seule bénéficie aujourd'hui de possibilités thérapeutiques en clinique efficaces visant une amélioration de la vision.

A un stade avancé de la maladie, le patient peut présenter un handicap visuel sévère qui l'atteindra dans son quo-



tidien particulièrement dans les tâches précises telles la lecture et écriture mais aussi dans sa vie à l'extérieur. Ceci peut amener à un arrêt de la conduite automobile et à une peine de reconnaissance des visages ressenties comme particulièrement difficile par les patients. Il n'est pas rare que l'entourage proche des patients peinent à se représenter cette difficulté visuelle. Des moyens auxiliaires telles les lunettes loupes, loupes à main ou appareil de lecture et adaptation du domicile peuvent être proposés aux patients après conseil par des services spécialisés.

Les patients ont une tendance à se retirer socialement augmentant le risque de dépression et de déprivation sensorielle globale. Certains d'entre eux développent en conséquence des hallucinations visuelles connues sous le syndrome de Charles Bonnet [3].



Aude Ambresin



Figure 1: Atrophie maculaire (flèches) dans un cas de DMLA atrophique (examen du fond d'œil).

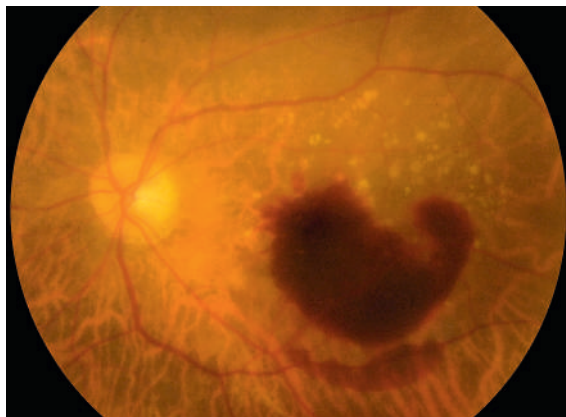


Figure 2: Hémorragie maculaire dans un cas de DMLA néovasculaire (examen du fond d'œil).

Dépistage et prophylaxie

Dans sa forme précoce souvent asymptomatique, la DMLA sera la plupart du temps diagnostiquée lors d'un contrôle chez l'ophtalmologue ou plus rarement lors d'un rendez-vous sollicité par le patient remarquant une difficulté visuelle frustrante. Le patient peut être alors renseigné sur la maladie et sur les symptômes d'appel préoccupants tels que l'apparition de lignes ondulées (métamorphopsies) ou tache fixe (scotome) dans le champ visuel central. Un diagnostic rapide des complications est bénéfique pour le pronostic. Il existe des moyens variés d'autocontrôle qui peuvent être conseillés au patient. Le plus connu est la grille de Amsler qui consiste en une feuille avec un carré composé de lignes multiples horizontales et verticales avec un point de fixation au centre qu'il faut regarder avec un bon éclairage et la correction de près. Néanmoins l'analyse des résultats n'a pas démontré une haute efficacité de dépistage [4].

Plus récemment, d'autres moyens de dépistages ont été développés. En guise d'exemple, la micropérimétrie par

hyperacuité préférentielle (ForeseeHome®) qui peut être effectuée par le patient qui aura préalablement été formé à son utilisation. Ceci a démontré des résultats positifs sur le dépistage des complications néovasculaires *avant* la baisse de vision [5]. Il existe aussi des applications pour téléphones mobiles qui, bien que ne remplaçant pas le contrôle par un ophtalmologue peuvent aider au dépistage précoce des baisses visuelles chez les patients à risque [6]. Le dépistage précoce d'une complication néovasculaire permet un meilleur pronostic fonctionnel après traitement [7].

La prophylaxie proposée en cas de DMLA n'offre pas à ce jour de grands espoirs. La substitution par voie orale de compléments alimentaires par des vitamines à haute dose anti oxydatives E et C associés à des dérivés de la vitamine A, et zinc a démontré une efficacité relative sur la prévention du risque de complications tardives de la maladie l'abaissant de 28% à 21% sur 5 ans [8]. Plus récemment, la substitution avec des pigments xanthophylles telles la lutéine et zéaxanthine a montré un effet bénéfique et moins d'effets secondaires que les dérivés de la vitamine A [9].

Moyens diagnostiques

Actuellement, le diagnostic de la DMLA s'effectue sur une imagerie multimodale qui regroupe les photographies couleurs du fond d'œil, l'autofluorescence en lumière bleue, la tomographie par cohérence optique (OCT) et l'angiographie avec liquide de contraste. La photographie couleur est largement utilisée pour documenter l'atteinte maculaire et la classifier en vue d'études [10]. Elle permet de suivre des signes typiques comme les drusen (fig. 3) qui correspondent à des dépôts en rétine externe constitués de métabolites du cycle visuel ou de modification de la pigmentation maculaire. L'autofluorescence par la lumière bleue est une imagerie non invasive du fond d'œil basé sur la transformation de longueur d'onde de lumière par la lipofuschsine, un fluorophore rétinien distribué dans l'épithélium pigmentaire. Cette image *in vivo* nous informe sur l'intégrité de l'épithélium pigmentaire et sur la progression de la maladie particulièrement pour la forme tardive sèche (fig. 4) [11, 12].

L'OCT est une imagerie non invasive du fond d'œil. Elle permet une imagerie de type «histologie *in situ*» avec des coupes de définition de l'ordre de 10–15 µm. Brièvement, elle utilise une longueur d'ondes proche de l'infrarouge (800 nm) et se base sur le principe de l'interférométrie à faible cohérence. Elle permettra de mettre en évidence des éléments importants de suivi de la DMLA tels les kystes intrarétiniens ou le liquide sous rétinien utilisés comme indicateur de retraitement (fig. 5).

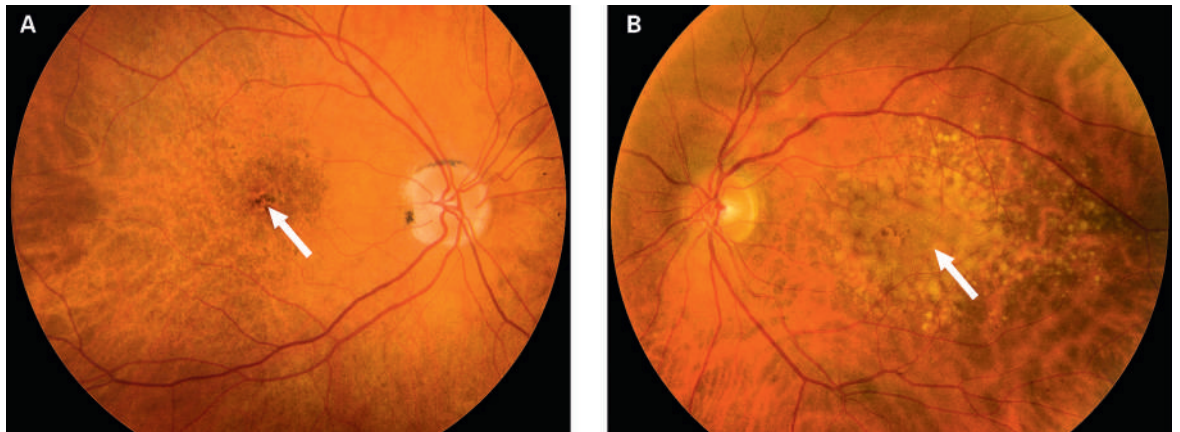


Figure 3: DMLA précoce (examen du fond d'œil).

A: Drusen miliaires et hyperpigmentation maculaire (flèche), **B:** Drusen séreuses coalescentes (flèche).

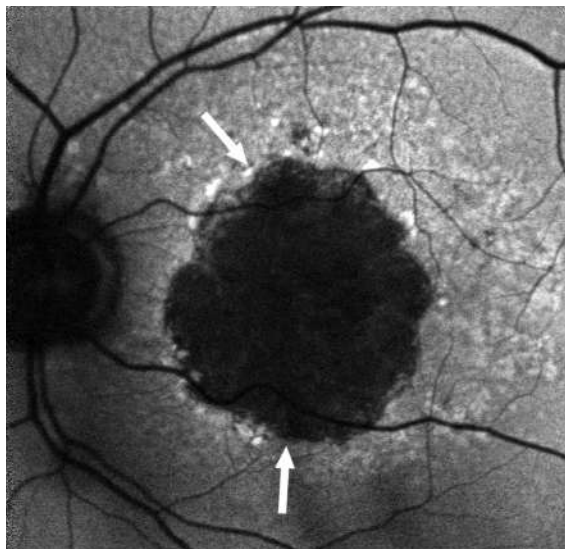


Figure 4: Image en autofluorescence en lumière bleue d'une DMLA atrophique. La zone hypoautofluorescente correspond à la perte de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs sus jacentes (flèches).

L'OCT angiographie est une évolution très récente de l'imagerie OCT qui permet de visualiser l'architecture des vaisseaux rétiniens et choroïdiens de la zone maculaire en profondeur sans injection de produit de contraste. La présence de flux vasculaire dans les néovaisseaux qui semblent indiquer une activité de la maladie exsudative (fig. 6) [13].

L'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine permet l'étude de l'architecture et de la dynamique de perfusion vasculaire et choroïdienne par injection de liquide de contraste. Elle est particulièrement utile au diagnostic de la forme néovasculaire. L'angiographie à la fluorescéine permet de visualiser des zones de remodelage vasculaire, d'étudier l'état de la barrière hémato-rétinienne interne constituée par les parois vasculaires rétiniennes et d'identifier des zones d'occlusions vasculaires, d'ischémie ou de proliférations néovasculaires (fig. 7A). L'angiographie au vert d'indocyanine (fig. 7B) permet d'étudier la circulation choroïdienne selon le même principe.

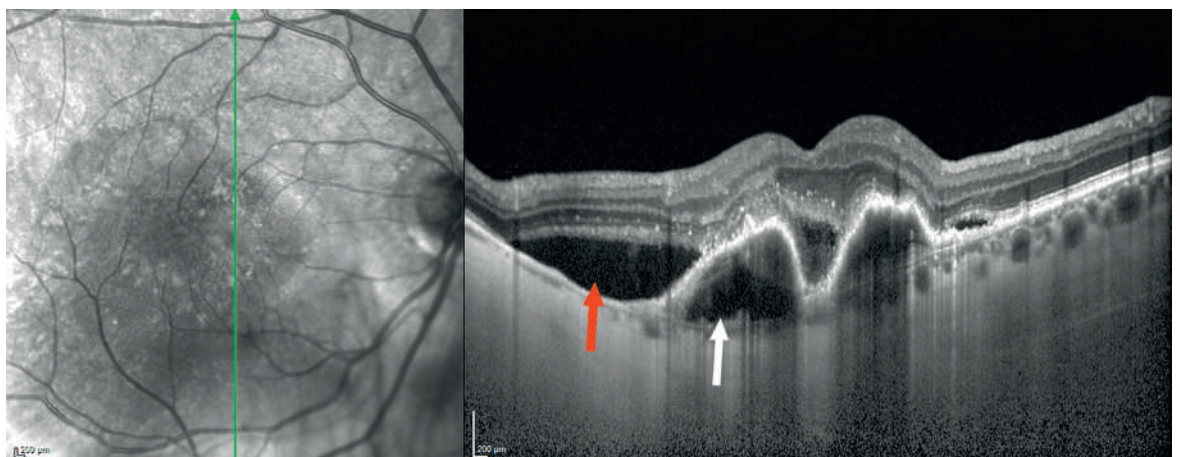


Figure 5: Image en tomographie par cohérence optique (OCT) de DMLA exsudative.

Flèche rouge: liquide sous rétinien, flèche blanche: liquide sous l'épithélium pigmentaire.

Prise en charge

Actuellement, seule la forme tardive humide ou néovasculaire de la DMLA peut bénéficier d'un traitement. Pour la forme atrophique, il existe diverses voies thérapeutiques en phase de recherche clinique.

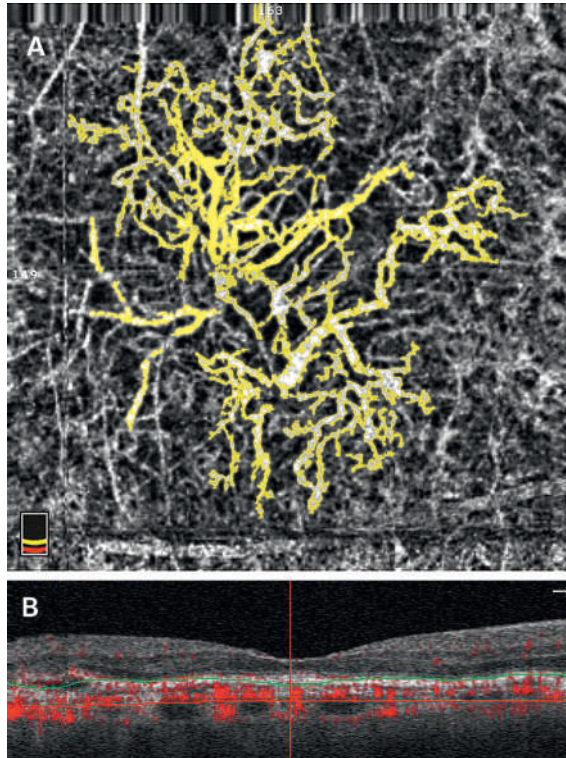


Figure 6: (A) Image en face d'un OCT angiographie d'un complexe néovasculaire (en jaune) choroïdien d'une DMLA néovasculaire. (B) Image coupe OCT (zone de flux vasculaire en rouge). OCT = tomographie par cohérence optique.

La thérapie anti VEGF

Le traitement disponible de la DMLA humide en clinique est basé sur la thérapie anti VEGF (vascular endothelial growth factor). L'anticorps monoclonal ou la protéine de fusion à action anti VEGF sont injectés dans la loge vitréenne des patients sous anesthésie topique dans des conditions d'asepsie. Le blocage de la voie VEGF inhibe le développement des néovaisseaux et permet la régression de l'œdème entraînant parallèlement une amélioration visuelle limitée par les atteintes anatomiques résiduelles telles que la fibrose sous rétinienne ou les atteintes cellulaires rétiniennes particulièrement celles des couches profondes.

L'action des anti VEGF est très rapide et maximal après quelques jours mais diminue rapidement en raison d'une demi-vie très courte. Ainsi, l'intervalle habituel de retraitement est de un mois. Plusieurs médicaments intravitréens visant le blocage de la voie anti VEGF sont utilisés en clinique. Le ranibizumab et l'aflibercept, tous deux enregistrés dans cette indication et le bévacizumab utilisé hors indication dans certaines pratiques.

Différentes études ont comparés l'effet et les risques de ces médicaments dans le traitement de la DMLA [14]. Les études internationales, MARINA et ANCHOR pour le ranibizumab [15, 16], et VIEW pour l'aflibercept [17] ont utilisées des régimes de retraitement fixes avec une injection mensuelle respectivement dans l'étude VIEW deux bras avec injection tous les 2 mois maintenu sur un ans. Ce régime de retraitement a démontré une amélioration visuelle maintenue au cours du temps. Pour de nombreux patients, ce traitement doit être maintenu sur le long terme pour ne pas perdre le bénéfice visuel initial. La régularité des traitements joue ainsi

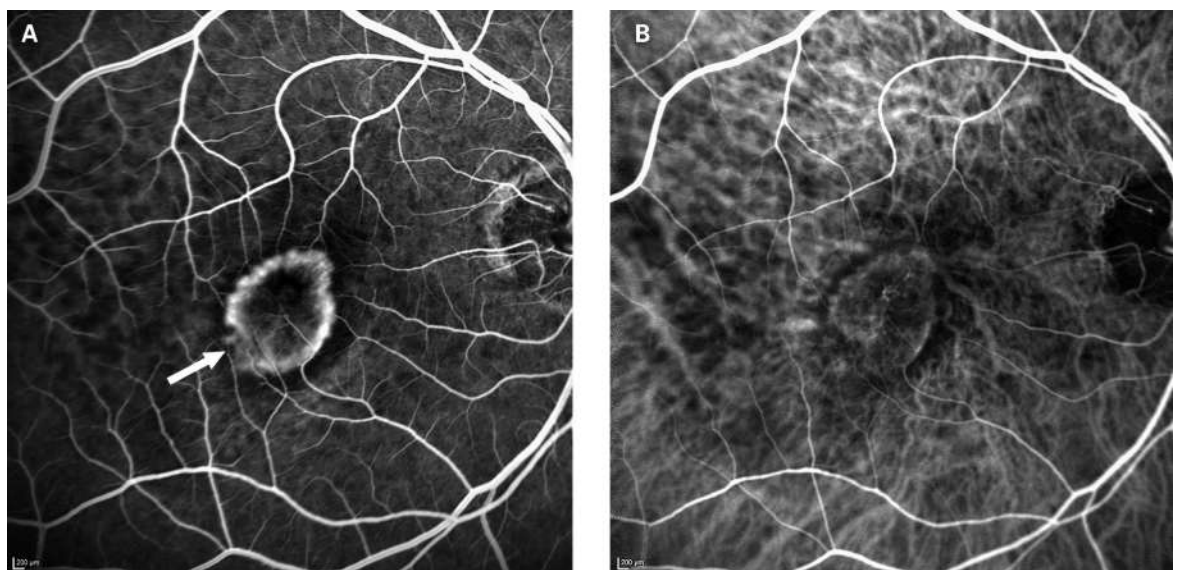


Figure 7: DMLA exsudative. Image en angiographie à la fluorescéine (A) et au vert d'indocyanine (B) de néovaisseaux choroïdiens.

un rôle clé ayant comme but de maintenir la prolifération néovasculaire et l'exsudation intrarétinienne sous contrôle strict. En effet, chaque récurrence exsudative entraîne un risque de baisse de vision irréversible.

En raison de la haute prévalence et incidence de la DMLA exsudative, la prise en charge des contrôles et injections répétées mensuellement s'est rapidement avérée être un défi d'une part pour les institutions prenant en charge cette pathologie (volume de travail) et pour le système de santé (coût) mais aussi pour les patients (nombre de visites et injections). Dès lors, d'autres régimes de traitement ont été développés en évoluant d'un régime strict mensuel vers des stratégies prenant en compte les réponses individuelles au traitement. L'indicateur de récurrence le plus largement accepté est la récurrence d'exsudation maculaire intrarétinienne à l'OCT. Il existe globalement deux régimes de suivi pour les patients qui se basent sur le retraitement «au besoin» c'est-à-dire que le traitement sera administré en cas de récurrence (Pro re nata [18, 19]), ou basé sur le principe d'un intervalle adapté titré qui vise à éviter la récurrence («treat-and-extend regimen» [20, 21]). Cette pratique a permis de diminuer le nombre de retraitement donc une maîtrise partielle des coûts sans préjudice le succès sur l'acuité visuelle. Néanmoins, le nombre de visites restent importants pour les institutions et les patients qui risquent un épuisement. Ceci est dommageable puisque les traitements s'étendent souvent au-delà de deux ans et que la moyenne d'injections nécessaires reconnues à travers diverses études pour maintenir le gain visuel initial est d'environ 8 injections la première année. Du côté des institutions, un important travail organisation et d'adaptation des ressources a été nécessaire en raison de la haute incidence de la complication néovasculaire et la chronicité des traitements qui impliquent une croissance au cours du temps du nombre de patients traités compensés uniquement par un petit nombre de patients sortants.

Notre groupe a activement contribué à la mise en pratique de gestion clinique adapté à cette situation en mettant au point un régime de retraitement basé sur un intervalle individualisé titré préplanifié qui a permis de diminuer le nombre d'injections comme pour le régime de «treat-and-extend» mais qui a aussi divisé par trois le nombre de contrôles nécessaires tout en maintenant efficacement le succès fonctionnel obtenu dans les études de référence de mise sur le marché [22, 23].

Parlant du coût du traitement, le prix des médicaments anti VEGF a été négocié en fonction de leur efficacité pour la vision et le coût indirect évité. Le gain de vision entraîne une importante différence pour la vie quotidienne et l'indépendance des patients et indirectement

diminue le coût global à la charge de la société. Ainsi se comprend le coût très significatif par ampoule de médicament. La diminution du nombre d'injections au minimum nécessaire pour contrôler la maladie est donc une approche très efficace pour diminuer le coût global. Également pour des raisons de coût, certains recommandent l'utilisation de bévacizumab qui est vendu en plus grande ampoule et qui peut être fractionné sous conditions stériles. Ainsi, le coût pour le médicament peut être diminué par un facteur 8-10. Toutefois, l'éthique médicale et de recherche n'est pas entièrement respectée puisqu'il s'agit d'un traitement hors indication officielle.

Certains patients présentent des formes de DMLA exsudative réfractaire au traitement mensuel d'anti VEGF. Des traitements adjuvants de cortisone intravitréenne et/ou de laser (photothérapie dynamique) peuvent être alors discutés. La baisse de l'état général du patient présentant des atteintes motrices ou cognitives ne limitent pas le recours aux injections intravitréennes dans la majeure partie des cas.

Effets secondaires et oculaires de la thérapie anti VEGF

Les injections intravitréennes d'anti VEGF sont localement bien tolérées et ont peu d'effets secondaires systémiques sévères en raison de la barrière physiologique constituée autour de l'espace vitréen. Les accidents thrombo-emboliques et l'hypertension retrouvées en cas d'utilisation intraveineuse des anti VEGF en oncologie n'ont pas été mises en évidence dans les études diverses et les méta-analyses dans son utilisation intravitréenne. Néanmoins, les études à large échelle, qui excluaient les patients à haut risque cardiovasculaire, ont montré un signal d'augmentation non significative d'effets secondaires systémiques (par ex accidents vasculaires cérébraux). Plusieurs études ont analysés la concentration sérique et la demi vie sérique des divers anti VEGF intravitréens dans les heures et jours après injection sur des modèles animaux et chez l'humain [24]. Le bévacizumab et l'aflibercept ont démontré une plus longue exposition systémique et une réduction plus marquée du VEGF plasmatique que le ranibizumab. En pratique clinique, le signal d'effets secondaires potentiels après injection est sérieusement considéré particulièrement pour les patients avec accident vasculaire récent ou à haut risque et l'indication est discutée avec le patient et souvent avec le médecin traitant. En raison du manque d'alternative thérapeutique efficace aux anti VEGF pour la DMLA et au vu du risque de cécité que la maladie implique, le patient se positionne très souvent en faveur du traitement.

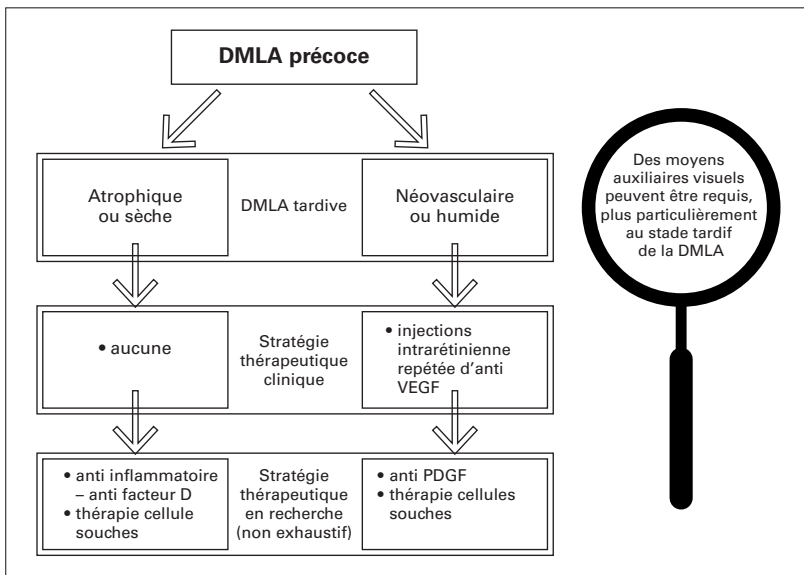


Figure 8: Stades d'évolution de la DMLA et aperçu de la prise en charge thérapeutique clinique et en recherche.

Abréviations: DMLA = dégénérescence maculaire liée à l'âge; VEGF = «vascular endothelial growth factor»; PDGF = «platelet-derived growth factor»

Les effets secondaires oculaires sévères sont très rares. Le plus grave est l'infection intraoculaire par inoculation de germe au moment de l'injection (endophtalmie) qui nécessite alors un traitement antibiotique systémique et intravitréen avec hospitalisation de quelques jours et qui peut entraîner une baisse de vision irréversible. Parfois, nous observons des réactions inflammatoires intraoculaires de sévérité diverse qui répondent le plus souvent favorablement au traitement topiques de stéroïdes. La sensation de corps étranger ou le saignement au site d'injection sont très fréquents et sans gravité.

Correspondance:
Dr Aude Ambresin, PD MER
Département
d'ophtalmologie
Université de Lausanne
Hôpital ophtalmique
Jules Gonin
Fondation Asile des aveugles
CH-1000 Lausanne 7
aude.ambresin[at]fa2.ch

L'essentiel pour la pratique

- La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie oculaire progressive fréquente qui reste une cause majeure de cécité dans les pays industrialisés malgré le bénéfice des traitements actuels.
- La forme précoce de la DMLA est souvent asymptomatique. Un dépistage est recommandé dès l'âge de 50 ans chez l'ophtalmologue. Une anamnèse familiale positive augmente le risque de développer la maladie.
- La forme tardive de la DMLA atrophique (perte cellulaires rétinienne) ou néovasculaire (prolifération des néovaisseaux sous rétinienne) entraîne une baisse de la vision centrale.
- La stratégie thérapeutique par traitement intravitréens d'anti VEGF répété est efficace pour la forme humide de la DMLA. Un dépistage rapide de la forme néovasculaire permet un meilleur résultat fonctionnel.
- La forme tardive atrophique n'a pas de traitement disponible en clinique. La recherche est prometteuse notamment par l'action de blocage de la cascade du complément et par la thérapie de transplantation de cellules souches.

Questions ouvertes et avenir du traitement

La première préoccupation est d'atteindre la meilleure acuité visuelle possible après le début du traitement et de son maintien au long cours (fig. 8). Actuellement, seuls les cas traités très rapidement peuvent atteindre un succès fonctionnel excellent avec retour de l'acuité visuelle préalable. Dans la plupart des cas, ce gain est limité par les modifications structurales maculaires et par la persistance du réseau néovasculaire dans sa composante majoritairement fibreuse. Une étude de phase III est en cours actuellement pour évaluer l'efficacité d'un traitement combiné anti VEGF et anti PDGF («platelet-derived growth factor») dans la DMLA exsudative en visant une régression du tissu fibreux par l'action anti PDGF de pelage des péricytes. L'étude de phase II a démontré un effet bénéfique sur la régression du complexe néovasculaire et un meilleur gain sur l'acuité visuelle.

A plus long terme, les modifications atrophiques ou plus minoritairement fibrotiques participent à une baisse de vue progressive dans les années qui suivent malgré le contrôle de la composante exsudative. Aucune thérapie n'est actuellement disponible contre cette évolution souvent difficile à vivre pour les patients.

Dans la forme purement tardive atrophique de la DMLA, aucun traitement n'est disponible en clinique. Pourtant, de nombreuses pistes étiologiques et thérapeutiques sont en phase de recherche [25, 26].

Une étude de phase III est en cours utilisant un fragment d'anticorps intravitréens (lampalizumab) contre le facteur D de la cascade du complément incriminée comme une des facteurs causaux de la DMLA atrophique. Ce traitement a démontré en phase II une diminution de la progression de la zone d'atrophie particulièrement chez les patients présentant un polymorphisme dans le facteur I du complément.

Des études de phase I/II sont en cours en Europe et aux Etats Unis sur la sécurité et la tolérance de cellules souches embryonnaires humaines de l'épithélium pigmentaire par injection intravitréenne sous rétinienne. Les premiers résultats montrent une survie possible des cellules transplantées et une amélioration de l'acuité visuelle de l'œil traité. Ces thérapies par cellules souches sont un domaine de grand espoir pour le futur du traitement de la DMLA atrophique mais sont encore aujourd'hui éloignée de la pratique clinique.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Crédit photo

Photo p. 733: © Joingate | Dreamstime.com

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Références

- 1 Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102(2):205–10.
- 2 Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, Kifley A, Wang JJ. The Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration over 15 Years: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2015;122(12):2482–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.08.002.
- 3 Schadlu AP, Schadlu R, Shepherd JB, 3rd. Charles Bonnet syndrome: a review. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2009;20(3):219–22. doi: 10.1097/ICU.0b013e328329b643.
- 4 Zaidi FH, Cheong-Leen R, Gair EJ, et al. The Amsler chart is of doubtful value in retinal screening for early laser therapy of subretinal membranes. The West London Survey. *Eye* 2004;18(5):503–8. doi: 10.1038/sj.eye.6700708.
- 5 Chew EY, Clemons TE, Bressler SB, et al. Randomized trial of the ForeseeHome monitoring device for early detection of neovascular age-related macular degeneration. The HOme Monitoring of the Eye (HOME) study design – HOME Study report number 1. *Contemp Clin Trials.* 2014;37(2):294–300. doi: 10.1016/j.cct.2014.02.003.
- 6 Phung L, Gregori NZ, Ortiz A, Shi W, Schiffman JC. Reproducibility and Comparison of Visual Acuity Obtained with Sightbook Mobile Application to near Card and Snellen Chart. *Retina.* 2016;36(5):1009–20. doi: 10.1097/IAE.0000000000000818.
- 7 Lee AY, Lee CS, Butt T, et al. UK AMD EMR USERS GROUP REPORT V: benefits of initiating ranibizumab therapy for neovascular AMD in eyes with vision better than 6/12. *Br J Ophthalmol* 2015;99(8):1045–50. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306229.
- 8 Age-Related Eye Disease Study Research G. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Archives of ophthalmology* 2001;119(10):1439–52.
- 9 Age-Related Eye Disease Study 2 Research G, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA ophthalmology* 2014;132(2):142–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7376.
- 10 Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv. Ophthalmol.* 1995;39(5):367–74.
- 11 Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, et al. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46(9):3309–14. doi: 10.1167/iovs.04-0430.
- 12 Schmitz-Valckenberg S, Sahel JA, Danis R, et al. Natural History of Geographic Atrophy Progression Secondary to Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy Progression Study). *Ophthalmology* 2016;123(2):361–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.036.
- 13 Huang D, Jia Y, Rispoli M, Tan O, Lumbroso B. Optical Coherence Tomography Angiography of Time Course of Choroidal Neovascularization in Response to Anti-Angiogenic Treatment. *Retina* 2015;35(11):2260–4. doi: 10.1097/IAE.0000000000000846.
- 14 Group CR, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N.Engl.J Med.* 2011;364(20):1897–908. doi: 10.1056/NEJMoa1102673.
- 15 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N.Engl.J Med.* 2006;355(14):1419–31.
- 16 Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N.Engl.J Med.* 2006;355(14):1432–44.
- 17 Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537–48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
- 18 Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am.J Ophthalmol* 2009;148(1):43–58.
- 19 Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am.J Ophthalmol* 2007;143(4):566–83.
- 20 Rayess N, Houston SK, 3rd, Gupta OP, Ho AC, Regillo CD. Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *American journal of ophthalmology* 2015;159(1):3–8. e1 doi: 10.1016/j.ajo.2014.09.011.
- 21 Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117(11):2134–40.
- 22 Gianniu C, Dirani A, Ferrini W, et al. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: how to alleviate the clinical burden with maintained functional results. *Eye (London, England)* 2015;29(3):450–1. doi: 10.1038/eye.2014.321.
- 23 Mantel I, Niderprim SA, Gianniu C, Deli A, Ambresin A. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1192–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304556.
- 24 Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014;98(12):1636–41. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305252.
- 25 Querques G, Rosenfeld PJ, Cavallero E, et al. Treatment of dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2014;52(3):107–15. doi: 10.1159/000363187.
- 26 Hanus J, Zhao F, Wang S. Current therapeutic developments in atrophic age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016;100(1):122–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306972.