

Jorge Sánchez Monroy

# Real World Data en degeneración macular asociada a la edad

Director/es

Bartol Puyal, Francisco De Asís  
Pablo Júlvez, Luis Emilio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

# REAL WORLD DATA EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

Autor

Jorge Sánchez Monroy

Director/es

Bartol Puyal, Francisco De Asís  
Pablo Júlvez, Luis Emilio

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Medicina

2024





## Tesis Doctoral

# **REAL WORLD DATA EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD**

Autor

**JORGE SÁNCHEZ MONROY**

Director/es

**FRANCISCO DE ASÍS BARTOL-PUYAL**

**LUIS EMILIO PABLO JÚLVEZ**

Facultad de Medicina. Escuela de doctorado.

Año 2024.



Trabajo de investigación presentado por el doctorando

**JORGE SÁNCHEZ MONROY**

Para optar al Grado de Doctor

DIRECTORES

**Dr. Francisco de Asís Bartol-Puyal**

**Dr. Luis Emilio Pablo Júlvez**

Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía. Área de oftalmología

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi familia;*

*A Pilar, por confiar en mí, por abrirme tantas puertas y por todo su apoyo y ayuda;*

*A Martín, por las muchas horas trabajando juntos, por la paciencia, la ayuda y su inagotable motivación, no podría haber tenido mejor compañero;*

*Al profesor Luis Pablo, por impulsar la investigación en oftalmología en Aragón, y por darme la oportunidad de ser parte de su equipo;*

*Y en especial a Fran, porque ha sido un gran apoyo y sin su ayuda, su trabajo y sus consejos esta tesis no hubiera sido posible.*

## PRESENTACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

La presente tesis doctoral ha sido estructurada siguiendo la normativa de la Universidad de Zaragoza para las tesis por compendio de publicaciones. Asimismo, cumple con el resto de los requisitos establecidos.

Los artículos incluidos en la tesis pertenecen a la misma línea de investigación y han sido publicados previamente. Los artículos que componen la tesis doctoral son los siguientes:

- 1- Sánchez-Monroy J, Nguyen V, Puzo M, et al. **Subretinal fluid may protect against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: 5 years of follow-up from Fight Retinal Blindness registry.** *Acta Ophthalmol.* 2023;101(4):457-464. doi:10.1111/aos.15309
- 2- Teo, Kelvin Y C et al. "Longer treatment intervals are associated with reduced treatment persistence in neovascular age related macular degeneration." *Eye* (London, England), 10.1038/s41433-022-01957-z. 9 Feb. 2022, doi:10.1038/s41433-022-01957-z
- 3- Gabrielle PH, Maitrias S, Nguyen V, et al. **Incidence, risk factors and outcomes of submacular haemorrhage with loss of vision in neovascular age-related macular degeneration in daily clinical practice: data from the FRB! registry.** *Acta Ophthalmol.* 2022;10.1111/aos.15137. doi:10.1111/aos.15137
- 4- Bartol-Puyal F, Sánchez-Monroy J, Puzo M, et al. **Assistance Burden Comparison Between Age-Related Macular Degeneration and Retinal Angiomatous Proliferation Over a Three-Year Follow-up.** *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*, 1-7. 1 Feb. 2024, doi:10.3928/23258160-20240118-01

D. FRANCISCO DE ASÍS BARTOL-PUYAL, Doctor en Medicina, facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesor asociado de la Universidad de Zaragoza.

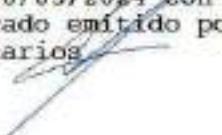
Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado

que presenta JORGE SÁNCHEZ MONROY, Graduado en Medicina, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, se ajusta al proyecto de tesis presentado con anterioridad y doy mi autorización para su defensa como tesis por compendio de publicaciones.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a

Firmado por BARTOL PUYAL  
FRANCISCO DE ASIS - \*\*\*\*5826\*\*  
el día 06/05/2024 con un  
certificado emitido por AC  
FNMT Usuarios



Fdo Dr. Francisco de Asís Bartol-Puyal

D. LUIS EMILIO PABLO JULVEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet y catedrático de oftalmología de la Universidad de Zaragoza.

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado

que presenta JORGE SÁNCHEZ MONROY, Graduado en Medicina, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, se ajusta al proyecto de tesis presentado con anterioridad y doy mi autorización para su defensa como tesis por compendio de publicaciones.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a

PABLO JULVEZ  
LUIS - DNI 17438372W  
17438372W

Digitally signed  
by PABLO  
JULVEZ LUIS -  
DNI 17438372W  
Date: 2024.05.06  
11:58:31 +02'00'

Fdo Dr. Luis E. Pablo Júlvez

## ÍNDICE

ABREVIATURAS	9
RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL	10
INTRODUCCIÓN	15
SITUACION ACTUAL	66
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	70
METODOLOGÍA	71
APORTACIONES DEL DOCTORANDO	84
COMPENDIO DE PUBLICACIONES: RESULTADOS	86
DISCUSIÓN	119
CONCLUSIONES	124
BIBLIOGRAFÍA	125
ANEXOS	137

## ABREVIATURAS

- AG: Atrofia geográfica  
AM: Atrofia macular  
AREDS: Age-Related Eye Disease Study  
AV: Agudeza visual  
CNV: Neovascularización coroidea (del inglés choroidal neovascularization)  
DEP: Desprendimiento del epitelio pigmentario  
DMAE: Degeneración macular asociada a la edad  
DMAEn: Degeneración macular asociada a la edad neovascular  
ECA: Ensayo clínico aleatorizado  
EPR: Epitelio pigmentario de la retina  
FRB: Fight retinal blindness  
HSM: Hemorragia submacular  
IA: Inteligencia artificial  
ICG-A: Angiografía con verde de indocianina (del inglés Indocyanine Green Angiography)  
IOI: Inflamación intraocular (del inglés intraocular inflammation)  
IRFL: Líquido intrarretiniano (del inglés intrarretinal fluid)  
ITV: Inyecciones intravítreas (del inglés Intravitreal Injections)  
MAVC: Mejor agudeza visual corregida  
MNV: Membrana neovascular  
OCT: Tomografía de Coherencia Óptica (del inglés Optical coherence tomography)  
OCT-A: Tomografía de Coherencia Óptica Angiografía (del inglés angiography – Optical coherence tomography)  
PRN: Pro-Re Nata  
RAP: Proliferación angiomatosa retiniana (del inglés retinal angiomatic proliferation)  
Real World Data (Datos del mundo real): RWD  
ROS: Especies reactivas de oxígeno (del inglés radical oxygen species)  
SD-OCT: Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (del inglés Spectral Domain Optical coherence tomography)  
SDD: Depósito drusenoide subretiniano (del inglés subretinal drusenoid deposits)  
SF: Fibrosis subretiniana (del inglés subretinal fibrosis)  
SRFL: Líquido subretiniano (del inglés subretinal fluid)  
T&E: Treat and Extend  
VCP: Vasculopatía polipoidea  
VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial (del inglés vascular endothelial growth factor)

## **RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL**

Ante el nuevo escenario en el que el empleo de Big Data y el uso de Real-World Data (Datos del mundo real, en inglés RWD) ha emergido como una oportunidad fundamental para la investigación y manejo de múltiples enfermedades, como la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). Esta condición, siendo una de las principales causas de pérdida de visión en la población mayor de 65 años a nivel mundial, presenta desafíos significativos en cuanto a su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. El análisis de Big Data permite la integración y análisis de grandes volúmenes de datos de diversas fuentes, mientras que el RWD aporta información valiosa sobre la efectividad de los tratamientos y la progresión de la enfermedad en escenarios clínicos reales. La combinación de estos enfoques ofrece una perspectiva con un valor añadido para la identificación de patrones, riesgos y resultados asociados con la DMAE, facilitando el desarrollo de estrategias de tratamiento más efectivas y personalizadas. Este trabajo doctoral estudia el potencial de estas tecnologías para mejorar la comprensión y gestión de la DMAE.

### **1. Subretinal fluid protects against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: 5 years of follow-up from Fight Retinal Blindness registry.**

Se trata de un estudio observacional multicéntrico cuyo objetivo es evaluar la asociación de atrofia macular (AM) según el estado de actividad de la membrana neovascular (MNV) clasificado como: inactiva, solo líquido subretiniano (SRFL), o activa, (incluyendo cualquiera de las formas clínicas con líquido intrarretiniano [IRFL]) mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con DMAE neovascular durante 5 años de seguimiento.

El periodo de estudio comprendió desde el 1 de enero de 2010 al 30 de septiembre de 2016, abarcando un periodo de seguimiento de 5 años. Se incluyeron ojos sin tratamiento previo con DMAE exudativa sin AM subfoveal o fibrosis subretiniana (SF) al inicio del estudio. Los ojos se agruparon en función

de su estado de actividad predominante como: 1) mayoritariamente inactivos, 2) mayoritariamente activos (IRFL) o 3) mayoritariamente activos con solo SRFL (only-SRFL). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier estimaron el tiempo hasta el desarrollo de MA o SF. Los modelos de riesgos proporcionales de Cox evaluaron predictores de desarrollar AM o SF subfoveal. La principal medida de resultado fue el riesgo de desarrollar AM según la actividad predominante del MNV.

Los resultados incluyeron 973 ojos elegibles para el análisis. Los ojos clasificados como solo-SRFL tenían menor riesgo de desarrollar AM subfoveal (HR [IC 95 %]: 0,56 [0,36, 0,88]; P = 0,024) y AM extrafoveal (HR [IC 95 %]: 0,41 [0,27, 0,61]; P < 0,001) que los ojos con IRFL. Los ojos con IRFL tenían una agudeza visual (AV) más baja (54,5 letras) y la proporción más alta de ojos con una visión ≤ 35 letras (25 %) a los 5 años, mientras que los ojos con solo-SRFL tenían una AV a los 5 años comparable (63,7 letras) a los ojos inactivos (63,7 letras).

Los hallazgos revelaron que los ojos con SRFL tenían un menor riesgo de progresar a AM subfoveal comparado con aquellos con IRFL. Además, la presencia de SRFL se asoció con una mejor agudeza visual a largo plazo, sugiriendo un posible efecto protector del SRFL contra la atrofia macular. Esta investigación subraya la importancia de diferenciar los patrones de líquido retiniano en la gestión de la DMAE exudativa y su impacto en el pronóstico visual.

**2. Teo, Kelvin Y C et al. Longer treatment intervals are associated with reduced treatment persistence in neovascular age related macular degeneration. Eye (London, England), 10.1038/s41433-022-01957-z. 9 Feb. 2022, doi:10.1038/s41433-022-01957-z**

El objetivo de este estudio fue probar la hipótesis de que los pacientes tratados por DMAE neovascular que seguían intervalos de tratamiento más largos tienen más probabilidades de persistir con el tratamiento. Los datos se obtuvieron del registro Fight Retina Blindness, de manera prospectiva.

El intervalo de tratamiento a los 2 años se estratificó en función del intervalo de tratamiento medio durante las tres visitas anteriores e incluida la visita de los 2 años. Se evaluaron las tasas de no persistencia al seguimiento de 2 a 5 años. Se analizó la persistencia del tratamiento y su relación con la agudeza visual y la frecuencia de la enfermedad activa. Se incluyeron datos de 1538 ojos.

La tasa global de no persistencia fue del 51% a los 5 años. Se encontró que los pacientes con intervalos de tratamiento más prolongados (12 semanas) a los 2 años eran menos persistentes en el seguimiento a largo plazo. Se encontró que estos ojos tenían menos visitas por enfermedad activa en los primeros 2 años (40 %) que los ojos tratados en intervalos de 4 semanas (66 %,  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariable, una mejor visión a los 2 años se asoció con un menor riesgo de no persistencia (hazards ratio [HR] [IC 95%]: 0,95 [0,93, 0,97],  $P < 0,001$ ), mientras que los intervalos de tratamiento más prolongados (HR [IC del 95 %]: 1,31 [0,95, 1,8] y 1,54 [1,15, 2,06] para intervalos de 12 semanas y  $>$  12 semanas frente a intervalos de 4 semanas, respectivamente,  $P = 0,002$ ) y pacientes mayores (HR [95 % IC]: 1,03 [1,02, 1,04],  $p < 0,001$ ) tenían mayor riesgo de no persistencia.

Este estudio destaca la importancia de personalizar los regímenes de tratamiento en DMAE neovascular, considerando tanto la frecuencia de tratamiento como los resultados visuales y la actividad de la enfermedad. Los pacientes con intervalos de tratamiento más largos a los 2 años tenían más probabilidades de no ser persistentes con el tratamiento en años posteriores. La investigación sugiere que un seguimiento y manejo más personalizado podría ser beneficioso para mantener la persistencia del tratamiento, especialmente en aquellos con intervalos más largos. Reforzar la necesidad de un tratamiento continuo es importante para los pacientes en intervalos más prolongados que pueden sentirse complacientes o que el tratamiento ya no es efectivo, particularmente si los agentes más nuevos y de mayor duración están ampliamente disponibles.

**3. Gabrielle PH, Maitrias S, Nguyen V, et al. Incidence, risk factors and outcomes of submacular haemorrhage with loss of vision in neovascular age-related macular degeneration in daily clinical practice: data from the FRB! registry. Acta Ophthalmol.**  
**2022;10.1111/aos.15137. doi:10.1111/aos.15137**

El propósito principal del estudio fue estudiar la incidencia estimada, la tasa acumulada, los factores de riesgo y los resultados de la hemorragia submacular (HSM) con pérdida de visión en la degeneración macular neovascular relacionada con la edad que reciben inyecciones intravítreas (IVT) de inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en la práctica clínica habitual. Se realizó un análisis retrospectivo de datos de 7642 ojos (6425 pacientes) durante un período de 10 años, con un total de 135095 IVT. Para ello, se realizó un análisis retrospectivo de ojos sin tratamiento previo que recibieron IVT de inhibidores de VEGF (ranibizumab, afibercept o bevacizumab) para DMAE exudativa desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2020 que fueron seguidos e incluidos en el registro de la plataforma Fight Retina Blindness.

105 ojos desarrollaron HSM con pérdida de visión, resultando en una tasa de 1 por 1283 inyecciones (0,08 %). La incidencia estimada, la tasa acumulada y los índices de riesgo (HR) de HSM con pérdida de visión durante el tratamiento se midieron mediante la regresión de Poisson, se estudiaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se aplicaron modelos de riesgo proporcional de Cox.

Se identificaron 7642 ojos (6425 pacientes) con un total de 135095 IVT durante un período de 10 años. 105 ojos desarrollaron HSM con pérdida de visión con una tasa de 1 por 1283 inyecciones (0,08 %, intervalo de confianza del 95 % [IC del 95 %] [0,06; 0,09]). La incidencia estimada [IC 95%] fue de 4,6 [3,8; 5,7] HSM con pérdida de visión por año por 1000 pacientes tratados durante el estudio. La tasa acumulativa [IC del 95 %] de HSM por paciente no aumentó significativamente con cada inyección sucesiva ( $p = 0,947$ ). Los casos de HSM tuvieron una caída promedio de AV de alrededor de 6 líneas en el momento del diagnóstico, que luego mejoró moderadamente a una pérdida de 4 líneas al año.

La HSM con pérdida de visión es una complicación poco frecuente que puede ocurrir en cualquier momento en ojos tratados por DMAE en la práctica clínica habitual, con una recuperación limitada de la visión al año.

**4. Bartol-Puyal F, Sánchez-Monroy J, Puzo M, et al. Assistance Burden Comparison Between Age-Related Macular Degeneration and Retinal Angiomatous Proliferation Over a Three-Year Follow-up. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*, 1-7. 1 Feb. 2024, doi:10.3928/23258160-20240118-01**

Estudio retrospectivo que compara la carga asistencial entre la degeneración macular neovascular relacionada con la edad (nAMD) y la proliferación angiomatosa retinal (RAP) en tratamiento con anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) siguiendo un régimen de tratamiento y extensión (T&E) en la práctica clínica diaria. El estudio incluyó pacientes tratados entre enero de 2016 y diciembre de 2020, y se analizaron los datos de 285 ojos de 227 pacientes.

Los resultados mostraron que tanto la nAMD como la RAP bajo el régimen de T&E implican una alta carga asistencial durante los primeros tres años. Se encontró que la presencia de atrofia geográfica subfoveal (AG) o fibrosis subfoveal (SF) se asocia con una agudeza visual corregida (BCVA) inferior a 20 letras ETDRS. Estos resultados profundizan en las implicaciones clínicas del tratamiento anti-VEGF bajo el régimen de tratamiento y extensión (T&E), destacando la necesidad de estrategias de manejo personalizadas para mejorar los resultados visuales y reducir la carga asistencial en pacientes con nAMD y RAP.

## INTRODUCCIÓN

### **1. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD**

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad degenerativa de la mácula que causa una pérdida progresiva de la visión central. Se produce una afectación de la retina externa, epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la capa coriocapilar de la coroides. Se caracteriza por la presencia de drusas de tamaño intermedio (63 µm o más de diámetro), alteraciones del EPR como hipopigmentación o hiperpigmentación y la presencia de pseudodrusas reticulares. También se incluyen entre los hallazgos de esta entidad el desarrollo de lesiones neovasculares (formación de membranas neovasculares [MNV] coroideas) o áreas de atrofia geográfica del EPR o fibrosis subretiniana, hemorragias subretinianas o sub-EPR, presencia de fluido retiniano (intrarretiniano o subretiniano). La DMAE avanzada da como resultado la pérdida de la agudeza visual central, lo que conduce a una discapacidad visual severa y permanente y ceguera legal, que tiene un gran impacto en la calidad de vida e independencia funcional de los pacientes. En 2020 se estimó que alrededor de 200 millones de personas en todo el mundo padecían algún grado de esta enfermedad aumentando los pronósticos a casi 300 millones en 2040, aumento debido al envejecimiento poblacional progresivo.<sup>1</sup> Su etiología es multifactorial, interviniendo en su patogénesis la interacción de los cambios derivados del envejecimiento, una base genética predisponente y la existencia de factores de riesgo ambientales y nutricionales. Aunque la DMAE sigue siendo la tercera causa de pérdida de visión grave e irreversible en todo el mundo, el impacto sobre la visión en términos de ceguera legal y discapacidad visual ha disminuido notablemente desde la introducción de tratamientos dirigidos al crecimiento del endotelio vascular (VEGF).<sup>2,3</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La tendencia al alza del envejecimiento poblacional en los países desarrollados supone un nuevo escenario epidemiológico para las enfermedades relacionadas con la edad, entre ellas, la DMAE. Además, la aparición de nuevas tecnologías de imagen, como la angiografía por OCT y la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), han mejorado significativamente la capacidad diagnóstica de esta enfermedad. Se estima que en el año 2050 el 30% de la población será mayor de 65 años. Las enfermedades retinianas asociadas a la edad son una de las principales causas de ceguera y pérdida de agudeza visual severa.<sup>4</sup> Su presencia se asocia a limitación en las actividades de la vida diaria de una población cada vez más activa en la sociedad, a comorbilidad y supone un alto impacto en los sistemas sanitarios, por lo que se requiere una adicional planificación desde el punto de vista económico, epidemiológico y sociosanitario.

El registro de pacientes con DMAE es casi inexistente y parte de la población la padece sin saberlo. Se han realizado varios estudios realizados en diferentes poblaciones y sus resultados variaron entre las diferentes razas y grupos étnicos.

La DMAE es una enfermedad asociada al envejecimiento, existiendo un incremento progresivo con la edad. Datos publicados basados en la población mundial estiman una prevalencia de 8,69% para cualquier grado de DMAE. La prevalencia de DMAE temprana y tardía fue del 8.01% y del 0.37%, respectivamente.<sup>1</sup> La incidencia de DMAE fue mayor en mujeres que en los hombres para todos los grupos de edad. No obstante, los grandes estudios poblacionales pueden mostrar discrepancias que se deberían no solo a las diferencias étnicas sino también por la heterogeneidad entre estudios, especialmente por los distintos sistemas de clasificación para la DMAE.

La prevalencia en la comunidad económica europea y EE. UU. es similar, con 14-15 millones de pacientes que la padecen por región, correspondiéndose 2 millones a estadios avanzados. En Europa, el 26,3% de los europeos mayores de 60 años padecen cualquier grado de DMAE y un 2,2% de los europeos mayores de 60 años padecen DMAE avanzada. Existe una mayor incidencia de DMAE en

Italia y Francia. En España, no existe un registro, aunque los estudios publicados muestran cifras similares.

Existen discrepancias en las cifras de prevalencia de la DMAE si atendemos a diferencias entre las distintas etnias, existiendo una prevalencia casi dos veces mayor de DMAE precoz y de cualquier grado en personas blancas europeas en comparación con personas asiáticas y con los africanos, sin embargo, no se encontraron diferencias en la prevalencia entre asiáticos y africanos.<sup>5</sup> También los blancos europeos tenían una mayor prevalencia de atrofia geográfica que el resto de las etnias. Sin embargo, cuando estudiamos la prevalencia de la DMAE neovascular, obtenemos resultados similares en todos los grupos étnicos, con un grupo prevalencia de 0·46%.<sup>1</sup>

Debido al envejecimiento poblacional, se espera un incremento desde 196 millones de pacientes estimados en 2020 a 288 millones en el año 2040.<sup>1</sup> Se espera un incremento en las próximas décadas debido al envejecimiento poblacional.<sup>1</sup> En Europa, se ha estimado que para 2040, entre 14,9 y 21,5 millones de personas se verán afectadas por la DMAE temprana y entre 3,9 y 4,8 millones por la tardía, respectivamente.<sup>6</sup>

## **Impacto de la enfermedad**

La DMAE supone la segunda causa de ceguera en nuestro medio. A nivel mundial se corresponde con el 5%, mientras que en países desarrollados aumenta hasta el 15-20%. La introducción de los antiangiogénicos como tratamiento de la DMAE se ha acompañado de una reducción de la ceguera secundaria a la misma de hasta un 50%.<sup>3</sup> Además, tras la aprobación de las distintas terapias con fármacos anti-VEGF en 2006, se detectó un descenso en el deterioro visual en pacientes con 80 años o más que padecían DMAE neovascular en comparación con el periodo previo.<sup>7</sup> Sin embargo, el envejecimiento de la población mundial sugiere que el número absoluto de personas con cualquier grado de DMAE crecerá en todo el mundo. Se ha estimado que el efecto de las medidas preventivas como la suplementación con complejos vitamínicos podría reducir el número de pacientes que padecen DMAE avanzada hasta un 25% y que el tratamiento

agresivo precoz podría reducir la incidencia de ceguera en hasta un 30%. No obstante, el desarrollo de nuevos fármacos antiangiogénicos más duraderos y con una mayor efectividad podrían modificar las predicciones actuales. Otras medidas como la reducción del hábito tabáquico o el control de los factores de riesgo cardiovascular podrían reducir aún más esta progresión a estadios avanzados.<sup>8</sup>

El cálculo del coste de la DMAE es complejo, incluye costes directos (coste oftalmológico directo y coste no oftalmológico directo) y costes indirectos. Los costes oftalmológicos directos incluyen el precio de los tratamientos (suplementación nutricional, inyecciones intravítreas, tratamiento con láser, diagnóstico por imágenes, etc.). Los costes directos no oftalmológicos incluyen servicios y equipos especiales, como servicios de rehabilitación, ayudas para la baja visión y servicios de transporte. Los costes indirectos incluyen la pérdida de productividad y los costos del lugar de trabajo.

Se calcula que la DMAE cuesta unos 255.000 millones de dólares directos y 88.000 millones indirectos, siendo el gasto por paciente incluso 20 veces mayor en los países más desarrollados.<sup>9,10</sup> La pérdida anual de PIB debida a DMAE neovascular en un estudio realizado en Canadá se calculó en \$ 5,396 mil millones y \$ 24,395 mil millones para la DMAE seca.<sup>11</sup> Datos publicados sobre España basados en el sistema público de salud cifran el coste medio por paciente y año en  $4.627,6 \pm 2.383,9$  euros. Los exámenes de diagnóstico, particularmente los exámenes OCT y el tratamiento anti-VEGF representaron los elementos de mayor costo.<sup>12</sup>

La mejora de la tecnología y la aparición de nuevos tratamientos, como los antiangiogénicos -que presentan un coste elevado-, han cambiado radicalmente el escenario de esta enfermedad permitiendo un aumento de la prevalencia por mejora del diagnóstico, mantenimiento de la visión y la ralentización de su natural evolución, lo que ha resultado en una cronificación DMAE lo que implica una mayor carga asistencial y un aumento en el presupuesto sociosanitario.

## **FACTORES DE RIESGO**

La DMAE se ha convertido en el paradigma de una condición en la que polimorfismos genéticos específicos que predisponen a la enfermedad interactúan con factores de riesgo modificables, como el tabaco, y no modificables, como la edad o la etnia.<sup>13</sup>

### **Factores genéticos**

Numerosos polimorfismos genéticos, en concreto en la vía del complemento han sido identificados como la posible causa de más de la mitad de los casos de DMAE.<sup>14</sup> Mientras que la asociación más fuerte está con los genes involucrados en las vías del complemento, otros factores genéticos asociados están involucrados con procesos inmunes, el metabolismo lipídico, el colágeno y la matriz extracelular y con las vías de la angiogénesis. Se han identificado más de 50 loci de susceptibilidad genética, de los cuales los más importantes se encuentran en los genes CFH y ARMS2.<sup>15</sup> Los factores genéticos influyen el inicio y la progresión de la DMAE, así como influyen en la diferente respuesta terapéutica a los distintos agentes farmacológicos.

La correcta codificación del gen CFH resulta crucial para la regulación del sistema del complemento mediante la unión al factor C3b siendo un regulador clave de la respuesta inmune innata. La relación entre DMAE y la vía del complemento ha sido ampliamente estudiada, y en concreto, sobre el papel del polimorfismo Y402H del factor H del complemento (CFH Y402H).<sup>16</sup> Este polimorfismo genético está involucrado en la regulación de la vía alternativa del complemento y que cuya alteración resulta en una regulación positiva de la inflamación a las células hospedadoras que están mediadas por el complejo de ataque a la membrana. Tener al menos un alelo de gen con este polimorfismo parece explicar cerca del 50% de la prevalencia de DMAE en la población. Los individuos homocigotos para el alelo de riesgo Y402H de CFH tienen un riesgo incrementado de DMAE de 7,4 veces. No obstante, la bibliografía es inconclusa respecto a si el incremento del riesgo de DMAE en portadores de esta variación alélica es mayor en formas "secas" o exudativas de esta enfermedad.<sup>17,18</sup>

El gen CFH se encuentra en el cromosoma 1, en una región vinculada a DMAE en varios estudios familiares.<sup>19</sup> Estudios publicados informan de una asociación de una variante de CFH (individuos homocigotos) con otros factores para el riesgo de progresión a DMAE avanzada en comparación con individuos no portadores.

<sup>20</sup>

Otros polimorfismos en genes que regulan componentes de la vía del complemento (como el C3, CFB o SERPING1...) pueden estar asociados con el incremento del riesgo de sufrir DMAE<sup>15,16</sup> y con su progresión.

Las variaciones en el gen ARMS2-HTRA1 incluso han conferido más riesgo para el desarrollo de DMAE que a la alteración en la vía del complemento.<sup>21,22</sup> El mecanismo exacto por el que este gen participa en la patogénesis de esta enfermedad no ha sido claramente identificado.

Otras alteraciones genéticas asociadas a la DMAE han sido alteraciones en el gen que codifica el toll-like receptor 3 (TLR3),<sup>23</sup> del receptor del VEGF o GSTM1 también parecen incrementar el riesgo. Recientemente, la desregulación de microARN se ha relacionado con el desarrollo de DMAE, cuya modulación podría proporcionar tratamientos potenciales para la enfermedad.<sup>24</sup>

Una combinación de genes y otros factores de riesgo puede predisponer a un individuo para variar los riesgos de DMAE más que cualquier variante aislada.<sup>25</sup> Un reciente estudio de asociación del genoma ha identificado 19 locus ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), siete de los cuales se han descrito recientemente.<sup>26</sup>

Además de existir una relación genética con el inicio y progresión de la DMAE, parece que las bases genéticas de la DMAE pueden tener implicaciones para el tratamiento.<sup>27</sup> Ciertos loci genéticos se han asociado con efectos variables en la respuesta al tratamiento, como los agentes anti-VEGF intravítreos.<sup>28</sup> Se ha estudiado la relación entre la respuesta al tratamiento a los anti-VEGF y la presencia de polimorfismos en el CFH y otros genes, por lo que el desarrollo de más estudios farmacogenómicos podría orientar los regímenes de tratamiento en el futuro o, al menos, proporcionar una predicción más precisa de la respuesta al tratamiento.<sup>29-31</sup>

## **Historia familiar**

La historia familiar parece relacionarse con un riesgo incrementado de DMAE. El riesgo de DMAE aumenta considerablemente al tener un familiar de primer grado afectado. La asociación es más fuerte en pacientes con DMAE de instauración precoz y enfermedad más severa. Esto parece estar relacionado con los polimorfismos del gen CFH, así como con el número de otras mutaciones asociadas.<sup>32</sup>

## **Edad**

El principal factor de riesgo es la edad. La prevalencia de DMAE se incrementa con la edad, comenzando después de los 50 años, siendo infrecuente en menores de 60 años y pudiendo alcanzar el 40% en pacientes mayores de 80 años.<sup>16</sup> Metaanálisis de estudios realizados en diferentes poblaciones demuestran un incremento exponencial de la prevalencia de la DMAE, especialmente las formas tardías con la edad (odd ratio [OR] de 4.2/década) siendo la incidencia de DMAE de aproximadamente el cuádruple por cada década.<sup>33</sup>

## **Etnia**

La DMAE tiene una mayor prevalencia en personas de etnia caucásica. Los resultados del Barbados Eye Study<sup>34</sup>, el Macular Photocoagulation Study<sup>35</sup> y el Baltimore Eye Study<sup>35</sup> sugieren que las etapas tardías de la DMAE son más frecuentes en personas caucásicas que en personas de raza negra, con una prevalencia intermedia en hispanos y en asiáticos.

## **Tabaquismo**

El tabaco es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de DMAE. Aumenta claramente la probabilidad de desarrollar DMAE y la aparición de formas avanzadas de la misma.<sup>16,36</sup> El hábito tabáquico es un factor de riesgo independiente para la DMAE teniendo un riesgo relativo (RR) de desarrollar DMAE en cualquiera de sus formas entre 2-4 comparado con personas no fumadoras.<sup>37</sup> Una historia de tabaquismo de diez paquetes al año se asocia con un mayor desarrollo de degeneración macular relacionada con la edad exudativa.<sup>5</sup> Parece

existir una relación dosis-respuesta entre el consumo de tabaco y el desarrollo y evolución de la DMAE existiendo un aumento del riesgo relativo con un mayor número de exposición por paquete-año. El riesgo puede persistir incluso después de cesar el hábito tabáquico 15-20 años después.<sup>38</sup> El riesgo es particularmente elevado en fumadores que son portadores homocigotos para el polimorfismo del gen CFH Y402H.<sup>39</sup> Fumar puede aumentar el riesgo de desarrollar DMAE al afectar adversamente el flujo sanguíneo, disminuyendo niveles de lipoproteínas de alta densidad, aumento del fibrinógeno, agregación plaquetaria, estrés oxidativo y peroxidación lipídica, reduciendo los niveles plasmáticos de antioxidantes y elevando niveles de inflamación y citocinas inflamatorias;<sup>40</sup> además, existe evidencia de que la nicotina puede conducir a la vasoproliferación en un modelo de ratón de membranas neovasculares coroideas inducidas por láser. Esto apoya que el vapeo de productos de nicotina es un potencial factor de riesgo.<sup>41</sup>

## **Dieta**

Varios estudios, como los ensayos controlados aleatorios Age-Related Eye Disease Study (AREDS)<sup>42</sup> y AREDS 2<sup>43</sup>, han subrayado la importancia de la dieta en el desarrollo de la DMAE. Un mayor consumo de alimentos que contengan luteína, zeaxantina, vitaminas C, E, D, Zinc, betacarotenos y el aumento del consumo de aceites de pescado o ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, como el ácido docosahexaenoico y ácido eicosapentaenoico, están asociados con disminución del riesgo de DMAE tardía.<sup>44,45</sup> Recientemente, modelos animales han demostrado el papel de las dietas ricas en grasas y azúcares simples en el desarrollo de la DMAE a través de un trastorno del microbiota intestinal que conduce a una inflamación sistémica de bajo grado que, sostenida por la disbiosis -alteración en la estructura de la comunidad microbiana intestinal, que resulta anormal frente a lo que consideramos una microbiota sana y diversa - y por un aumento de la permeabilidad intestinal, podría contribuir al desarrollo de la DMAE.<sup>45</sup> La evidencia reciente indica la existencia de una interacción estrecha entre el microbioma intestinal y la retina que se conoce como el "eje intestino-retina". Las investigaciones recientes sobre la influencia de la

dieta en el eje “intestino-sistema nervioso-retina” apuntan a que la modulación del microbioma intestinal mediante la promoción de hábitos nutricionales saludables y la ingesta adecuada y balanceada de micronutrientes podrían tener efectos beneficiosos al reducir la disbiosis, la permeabilidad intestinal y la absorción sistémica de productos proinflamatorios procedentes de la dieta, y, en consecuencia, el daño retiniano.

### **Actividad física**

La actividad física moderada ha demostrado una reducción de la progresión de la DMAE tanto temprana como tardía. Tres horas de baja a moderada La intensidad de la actividad física por semana se clasificó como un estilo de vida activo, lo que sugiere que pequeñas cantidades de actividad física actividad podría ser suficiente para conferir un efecto beneficioso.<sup>46</sup>

La **patología médica** crónica del paciente parece tener relación con el desarrollo de DMAE. La patología cardiovascular (hipertensión arterial, antecedentes de accidentes cerebro vasculares o patología coronaria)<sup>47</sup> el SIDA<sup>48</sup> o las enfermedades mieloproliferativas crónicas<sup>49</sup> han sido relacionadas con un mayor riesgo de DMAE. Dentro del ámbito oftalmológico, la cirugía de catarata ha sido estudiada. Los últimos metaanálisis publicados afirman que todavía existe una correlación positiva entre la cirugía de cataratas y la progresión de la DMAE, especialmente para los asiáticos. Sin embargo, no es posible sacar conclusiones de los estudios existentes sobre el impacto de la cirugía de cataratas en el desarrollo temprano de AMD.<sup>50</sup>

### **Otros factores de riesgo**

El consumo moderado y excesivo de alcohol podría aumentar el riesgo de DMAE temprana, pero no de DMAE tardía, con una relación dosis-respuesta lineal.<sup>51</sup>

Otros factores de riesgo son la obesidad, el incremento en la proporción cintura/cadera para los hombres, la baja actividad física o las dietas distintas a la mediterránea.<sup>15,16</sup> Los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva pueden estar asociados con un mayor riesgo de progresión de DMAE.

Otros posibles factores cuyo papel no ha sido claramente demostrado son: la exposición a luz ultravioleta, uso de aspirina, el estado hormonal o hipermetropía.

### ***Factores de riesgo de progresión***

Los factores de riesgo para la progresión a enfermedad avanzada incluyen la edad, el tabaquismo, el índice de masa corporal, los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes CFH, ARMS2/HTRA1, C3, C2 y CFB, así como la presencia de DMAE avanzada en un ojo y la presencia de drusas de gran tamaño en ambos ojos se asociaron de forma independiente con la progresión.<sup>52</sup>

### ***Factores de riesgo de bilateralización***

Respecto al riesgo de bilateralización de la DMAE en pacientes afectos, se ha estudiado que uno de cada cuatro a uno de cada cinco casos de DMAE unilateral, y hasta uno de cada dos casos de DMAE tardía unilateral, progresaron a bilateral en 5 años.<sup>53</sup> Los factores de riesgo conocidos de DMAE están significativamente asociados con la progresión a la afectación bilateral. Entre ellos destaca el incremento de edad, presencia de polimorfismos genéticos específicos, el hábito tabáquico y la presencia de drusas de gran tamaño o anomalías en el epitelio pigmentario en el primer ojo.

## **FISIOPATOLOGÍA**

### **Del envejecimiento retiniano a la enfermedad**

En condiciones normales, los retinoides retinianos se degradan generando radicales libres de oxígeno (ROS) que se compensan mediante mecanismos antioxidantes dentro del EPR. Los productos de desecho se transportan a través de la membrana de Bruch y se eliminan en la coriocapilar, donde se eliminan gracias a su paso a la circulación sistémica.

Con el envejecimiento, la retina se convierte en un tejido inmunológicamente activo, los mecanismos compensadores del estrés oxidativo se deterioran, se presentan aumentos en la activación del complemento, en la expresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral [TNF] e interleucina 6, principalmente). Como mecanismo compensador, se activa un estado de leve inflamación conocido como *parainflamación*, que responde con el aumento de factores antiinflamatorios, como las interleucinas 4 y 10. Se produce una activación de la microglía y los macrófagos se polarizan a un estado predominantemente M2 que se acompaña de un aumento de la citoquina antiinflamatoria IL-10.<sup>54</sup> Se produce un acúmulo de lipofuscina en el EPR. Las drusas duras se pueden acumular en la membrana de Bruch (en la periferia, también se produce el acúmulo del daño en el DNA mitocondrial, que no siempre es patológico. Se produce un aumento en la expresión de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), de PEDF y otros factores antiangiogénicos. Se produce una reducción del flujo sanguíneo coroideo a nivel de la coriocapilar que empeora el funcionamiento de la retina externa y el EPR. Sin embargo, no se produce neovascularización coroidea ni atrofia de las capas externas de la retina. Por tanto, se suceden una serie de cambios tisulares que junto con una base genética predisponente (p. ej., alteraciones en el gen CFH, ARMS2...) y la exposición a una serie de factores de riesgo ambientales (tabaquismo, estrés...) favorecerán la aparición de la respuesta inmunitaria crónica que se observa en la DMAE.

Se puede pensar que la DMAE es un cambio relacionado con el envejecimiento exacerbado mediado por la activación inmunitaria. La acumulación de drusas blandas dentro de la membrana de Bruch provoca bloqueos en la eliminación de desechos del EPR. Los macrófagos coroideos y la microglía retiniana se activan pasando de un estado parainflamatorio a uno de inflamación crónica. En el caso de la forma exudativa de la DMAE, la expresión disminuida de factores antiangiogénicos con el aumento de VEGF da como resultado la neovascularización coroidea (NVC), lo que permite el suministro de nutrientes y la difusión de gas al EPR y los fotorreceptores. En la forma atrófica, el transporte de oxígeno es más lento, la atrofia del EPR cargada de lipofuscina resulta en la

degeneración y atrofia de los fotorreceptores y la coriocapilar La microglía activada se asocia con RPE y muerte de células fotorreceptoras, polarización de macrófagos a un desequilibrio destructivo de los fenotipos M1 o M2, y se observa una mayor expresión de citoquinas inflamatorias como los reguladores del inflamasoma, IL-17 e IL-22.<sup>54</sup>

Muchos de los polimorfismos genéticos identificados apoyan el papel de la inflamación local y la activación del sistema complemento en la etiología de la DMAE. Una asociación entre los biomarcadores de la inflamación y DMAE se ha sugerido en varios estudios<sup>55</sup>, aunque no se ha demostrado una correlación clara entre la presencia de estos biomarcadores y la severidad de esta enfermedad.

Se ha sugerido que el inicio de la DMAE podría ser el resultado de un deterioro en los mecanismos de control inmunitario que normalmente regulan a la baja la activación inmunitaria en el ojo. Un modelo teórico propuso que las drusas suponen un estímulo antigénico que estimula la actividad de los macrófagos, las quimiocinas y la activación del complemento en los ojos del huésped con disfunción inmune subyacente debido a la edad y/o polimorfismo genético.

<b><i>Alteraciones fisiopatológicas en la degeneración macular asociada a la edad</i></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Activación del complemento.</li><li>• Cambio en la polarización de los macrófagos y desplazamiento de coroides al EPR.</li><li>• Activación de la microglía.</li><li>• Activación de vías de señalización y acúmulo de productos de glicación avanzados.</li><li>• Acúmulo de mitocondrias mutadas, con depósitos lipídicos y de lipofuscina.</li><li>• Aparición de depósitos extracelulares (drusas) y cambio de éstas pasando de duras a blandas.</li><li>• Cambios en la membrana de Bruch, EPR y fotorreceptores.</li><li>• Aparición de membranas neovasculares si se altera la angiogénesis.</li></ul>

Tabla 1 – Alteraciones fisiopatológicas en la DMAE. *Elaboración propia.*

## **CLASIFICACIÓN**

Se utilizan varios sistemas de clasificación para delinear y caracterizar la DMAE con fines clínicos y de investigación. Actualmente, no existe un consenso universalmente aceptado sobre definiciones específicas, aunque clásicamente se han distinguido dos tipos dos tipos principales de degeneración macular conocidos como DMAE seca y húmeda.

La forma seca o no exudativa de la DMAE es el tipo más común y comprende hasta un 90% de todos los casos diagnosticados. Incluye la aparición de depósitos drusenoides, áreas de atrofia focales o dispersas del EPR y acumulo o alteraciones de pigmento a nivel subretiniano. La atrofia geográfica es la etapa más avanzada de DMAE seca. El hallazgo de grandes drusas blandas o aglomeraciones de pigmento del EPR subretiniano aumenta el riesgo de desarrollar DMAE húmeda.

La forma húmeda o exudativa de esta enfermedad se caracteriza por el crecimiento de vasos anormales en el espacio subretiniano, generalmente de la circulación coroidea -conocido como neovascularización coroidea (NVC) - y, con menos frecuencia, de la circulación retiniana. Estos vasos sanguíneos anormales se filtran, produciendo acumulaciones de líquido retiniano (subretiniano e intrarretiniano) y/o hemorragias. Los desprendimientos del epitelio pigmentario (DEP) también son característicos de esta forma de la enfermedad.

La forma exudativa es más común que la forma seca entre los pacientes con DMAE avanzada. Aunque la DMAE húmeda se encuentra en un 10-15% de los pacientes con DMAE, supone el 80% de los casos con perdida severa de visión o de ceguera legal. En contraste con la forma seca, en la que la pérdida de visión es lenta y progresiva, la forma exudativa se caracteriza por la rápida distorsión y disminución de la visión central. El ojo contralateral de un paciente con DMAE exudativa tiene un alto riesgo de desarrollar NVC con una incidencia aculada estimada del 10, 28 y 42% al año, a los tres y cinco años, respectivamente.

Los estudios y ensayos clínicos utilizan con frecuencia la clasificación del Age-Related Eye Disease Study (AREDS)<sup>56</sup> y su versión simplificada, que fue validado

en un estudio poblacional.<sup>42</sup> El estudio AREDS fue un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico prospectivo realizado entre 1992 y 2006 diseñado para evaluar el curso natural y factores de riesgo para el desarrollo de DMAE. En esta clasificación las drusas se clasificaron como pequeñas (<63 µm de diámetro), intermedias (63–124 µm) o grandes (>125 µm). Las categorías ARED de DMAE se definieron como:<sup>42</sup>

- 1) sin DMAE (AREDS categoría 1) si había menos de cinco drusas pequeñas;
- 2) DMAE precoz (AREDS categoría 2) basada en la identificación de múltiples drusas pequeñas o al menos una drusa de tamaño intermedio;
- 3) DMAE intermedia (AREDS categoría 3) clasificada por cualquiera de las siguientes características: presencia de numerosas drusas de tamaño intermedio, presencia de al menos una drusa grande o presencia de AG no central.
- 4) DMAE avanzada (AREDS categoría 4) determinada por la presencia de una o más de las siguientes características en un ojo en ausencia de otras causas que lo expliquen: presencia de AG central o maculopatía neovascular que incluya: NVC, desprendimiento seroso y/o hemorrágico de la retina neurosensorial o del EPR, exudados duros retinianos, proliferación fibrovascular subretiniana y sub-EPR o presencia de cicatriz disciforme (fibrosis subretiniana). Estos hallazgos causarán pérdida de visión (definida como agudeza visual [AV] inferior a 20/32) en el ojo afecto.

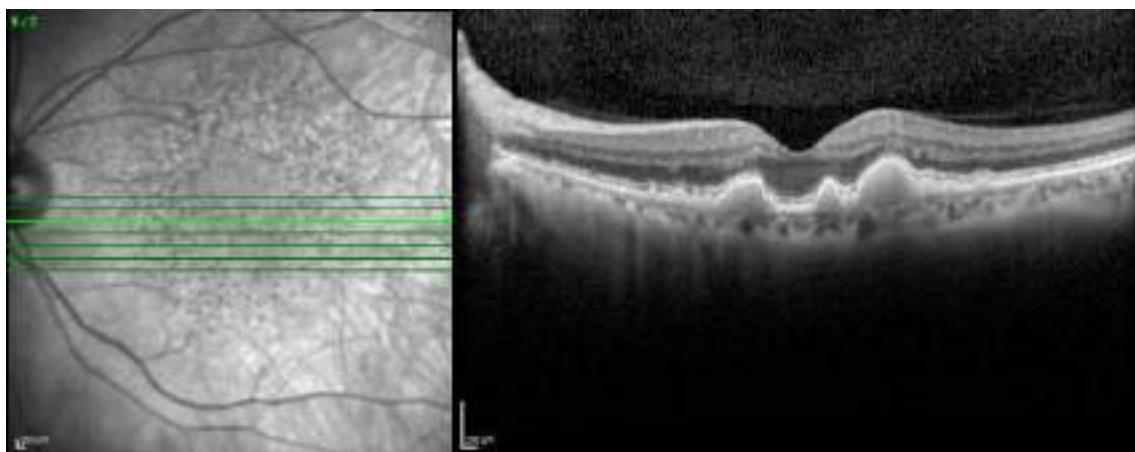


Figura 1 – Drusas en paciente con DMAE. *Fuente propia.*



Figura 2 – Fondo de ojo de paciente con DMAE con drusas. *Fuente propia.*

La clasificación más actual para la DMAE fue publicada en 2013 por Ferris y colaboradores (Iniciativa Beckman para la clasificación de la investigación macular Comité).<sup>57</sup> Para evaluarla se precisan analizar los hallazgos presentes en los dos diámetros de disco, centrados en la fóvea. Esta clasificación, donde se incluyen pacientes de más de 55 años, propone 5 categorías y establece un riesgo de progresión a formas avanzadas. Para la evaluación del tamaño de las drusas se recomienda usar como referencia el tamaño de la salida de la vena principal del nervio óptico (125 µm). Los depósitos drusenoides subretinianos (SDD) no se incluyeron en este sistema de clasificación. En esta clasificación, el término DMAE seca solo se emplea para la AG y no para las primeras etapas de la DMAE.

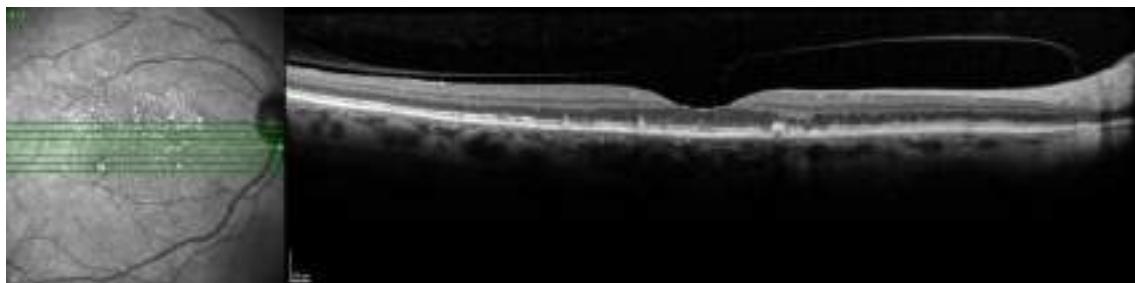


Figura 3 – Depositos drusenoides subretinianos. *Fuente propia.*

**Clasificación de Beckman<sup>1</sup>:**

• **Sin patología**

- **Cambios atribuibles al envejecimiento:** Aquellos pacientes sin drusas ni otras alteraciones pigmentarias.
- **Cambios atribuibles al envejecimiento:**

Existen una serie de hallazgos propios del envejecimiento como son la presencia de drusas de pequeño tamaño o drupas (drusas  $\leq 63 \mu\text{m}$ ). Las drusas pequeñas se pueden observar en personas mayores de 50 años sin tener implicaciones patológicas en la DMAE. Sin alteración pigmentaria relativa a DMAE. Esta fase incluye las drusas en arcadas vasculares.

• **Degeneración macular asociada a la edad:**

- **DMAE precoz:** Se ha definido por la presencia de drusas de pequeño tamaño (drusas  $\leq 63 \mu\text{m}$ ) o intermedias (64-125  $\mu\text{m}$ ). Por tanto, las drusas intermedias son más específicas para la DMAE. En este estadio no se incluye la presencia de alteraciones pigmentarias relativas a DMAE.
- **DMAE intermedia:** Se define por la afectación macular que presente drusas de pequeño, intermedio y/o gran tamaño ( $>125 \mu\text{m}$ )<sup>2</sup> además de asociar una alteración pigmentaria relativa a DMAE.
- **DMAE avanzada:** Se define por la presencia de cualquier grado de atrofia o por la presencia de membrana neovascular coroidea (así como las complicaciones de esta: hemorragia macular, fluido subretiniano, fluido intrarretiniano, desarrollo de fibrosis subretiniana).<sup>5,57</sup>

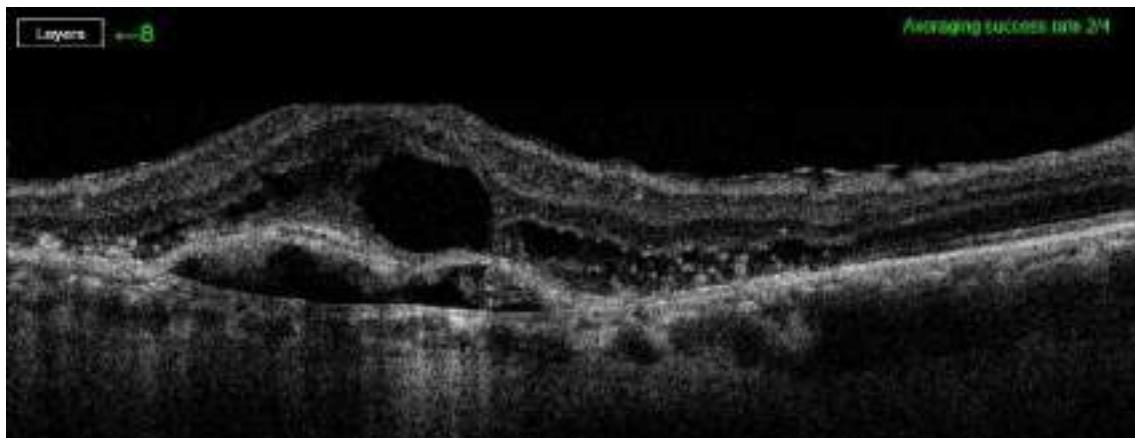


Figura 4 – DMAE exudativa. *Fuente propia.*

Se ha estudiado el riesgo de progresión en función de las características del fondo de ojo. Estableciéndose un sistema de puntuación por el que se otorga 1 punto por la presencia de drusas blandas en cada ojo y otro punto por la presencia de alteraciones pigmentarias, pudiendo ser la puntuación de 0 a 4. El riesgo de progresión a fases tardías es el siguiente:

- 0 puntos: 0,5%.
- 1 punto: 3%.
- 2 puntos: 12%.
- 3 puntos 25%.

La presencia de DMAE avanzada en un ojo implica que la probabilidad de alcanzar un estadio avanzado en el ojo contralateral es del 40% a 5 años. El riesgo se modifica por la presencia de los mismos factores de riesgo, así como por otros sistémicos como el tabaco.

### Nuevas subclasificaciones

Las clasificaciones de la DMAE más tradicionales se basaron fundamentalmente en el examen oftalmoscópico, dado el desarrollo actual de los sistemas de imagen oftalmológica surge la necesidad de disponer de clasificaciones que incluyan los hallazgos de estas exploraciones.

Un ejemplo de ello es el cambio de usar el término “neovascularización coroidea” (NVC) a MNV. En la DMAE, la neovascularización también puede originarse en

otras capas, como la retina externa. Es el caso de la proliferación angiomatosa retiniana o denominada 'MNV tipo 3'. Por ello, el desarrollo de los sistemas de tomografía de coherencia óptica (OCT) han favorecido nuevas clasificaciones de la forma exudativa de la DMAE atendiendo a los criterios tomográficos y su relación con el EPR. La clasificación propuesta por Freund<sup>58</sup> distingue 3 tipos de NVC en la DMAE exudativa:

NVC tipo 1: Este tipo de NV es el tipo más frecuente. La NVC se encuentra situada por debajo del EPR. Consiste en un crecimiento neovascular procedente de la capa coriocapilar que se desarrolla en el espacio comprendido entre la membrana de Bruch (MB) y el EPR.

NVC tipo 2: La NVC se encuentra localizada por encima del EPR. La membrana neovascular se origina en la capa coriocapilar, atraviesa el EPR y se sitúa en el espacio subretiniano.

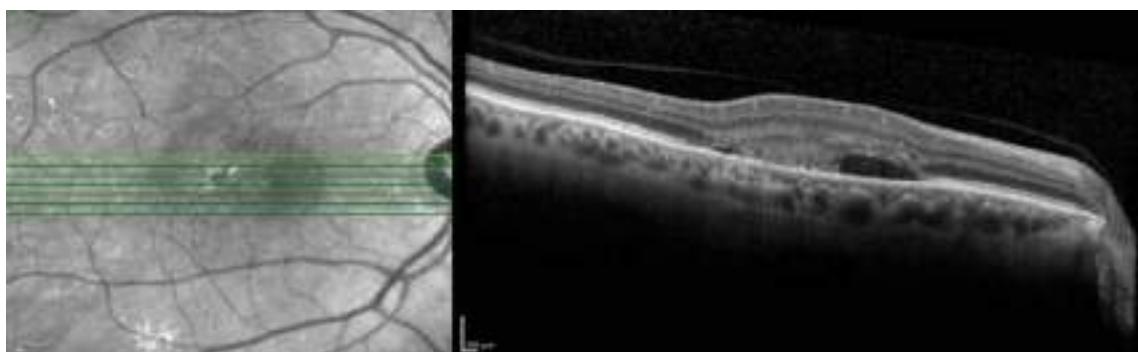


Figura 5 – Imagen de MNV tipo 2. *Fuente propia.*

NVC tipo 3 o proliferación angiomatosa retiniana (RAP): Se origina por encima del EPR a nivel intrarretiniano, próximo a la capa plexiforme externa de la retina para crecer horizontal y verticalmente hacia el EPR (a diferencia de la NVC tipo 2 que lo hace inmediatamente a continuación del EPR).

En relación con esta clasificación, se propone un cuarto supuesto que aglutina los patrones mixtos, en los que se pueden apreciar complejos neovasculares sub-EPR (tipo 1) con tejido hiperreflectivo vascularizado por encima del EPR (tipo 2), que podrían tratarse de lesiones tipo 1 evolucionadas.

En base a los hallazgos de la OCT y la OCT-A, el Grupo de Consenso sobre la Nomenclatura de la DMAE Neovascular (CONAN)<sup>59</sup> publicó un marco de una nomenclatura de consenso para definir y subclasificar la DMAE neovascular. Los hallazgos de OCT y OCT-A no se correlacionan directamente con las clasificaciones tradicionales de angiografía fluoresceína (clásica, oculta o mixta).

La clasificación de la Atrophy Meeting Group (CAM), un panel de especialistas en retina, histopatólogos de retina, expertos en centros de lectura de imágenes e ingenieros ópticos que sugirieron una definición de consenso de DMAE 'atrófica' basada en imágenes de OCT de alta resolución. Este consenso propone cuatro términos y correlatos histológicos: RPE completo y externo atrofia retinal (cRORA), RPE incompleto y retina externa atrofia (iRORA), atrofia retiniana externa completa (cORA) y atrofia incompleta de la retina externa (iORA).<sup>60,61</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

### **Síntomas**

Los primeros signos de cambios en la función visual que ocurren en las primeras etapas de la DMAE apenas son sintomáticos y suelen afectar a las tareas realizadas a bajos niveles de luminancia, como leer. Síntomas más comunes motivan la consulta oftalmológica son la distorsión visual (metamorfopsias), deterioro de la visión (visión borrosa), y/o un defecto del campo visual central (escotoma positivo). La pérdida de visión central está típicamente relacionada con las etapas tardías de la DMAE asociadas con la pérdida de fotorreceptores que supone la pérdida de la capacidad para leer, reconocimiento de caras o actividades como coser que requieran un alto grado de detalle. La DMAE avanzada puede evolucionar y progresar rápidamente en semanas o meses (DMAE neovascular) o más lentamente (años) en la forma atrófica.

## **Imagen multimodal**

Tradicionalmente la DMAE se diagnosticaba en base a la clínica referida del paciente y a la imagen funduscópica. El examen del fondo de ojo puede mostrar cambios patológicos asociados a DMAE como son las drusas, alteraciones pigmentarias del EPR, áreas de atrofia, así como signos exudativos debidos a la aparición de una MNV como líquido retiniano, exudados duros, hemorragias o fibrosis.<sup>62</sup> Actualmente la incorporación de la imagen multimodal ha cambiado el diagnóstico de esta enfermedad. La imagen OCT aporta imágenes de alta resolución y es fundamental para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con DMAE. La angiografía con fluoresceína es el *gold standar* para detectar y diferenciar el tipo de MNV, así como su localización y grado de actividad. Entre otras técnicas de imagen adicionales para el diagnóstico de DMAE encontramos la autofluorescencia (AF) de fondo de ojo, las imágenes de infrarrojo (IF), la angiografía con verde indocianina (ICG-A) o la angiografía con OCT (OCT-A).

## **Tomografía de coherencia óptica.**

Las imágenes de OCT permiten la adquisición rápida de imágenes transversales (*cross-sectional*) y frontales (*en face*) de las estructuras oculares. El principio de las imágenes de OCT es que la luz infrarroja de baja coherencia (longitud de onda de 800 a 1100 nm) se divide y se proyecta igualmente sobre la retina y un espejo de referencia. Esta la luz es reflejada de manera diferente por las diversas capas de la retina, lo que resulta en un patrón de interferencia que es detectado por un fotodiodo y evaluado electrónicamente como una señal. Define la arquitectura transversal de la retina, lo que no es posible con ninguna otra prueba de imagen.

Además de ayudar al diagnóstico, su aplicación en el entorno clínico es monitorizar la respuesta a la terapia anti-VEGF en individuos con MNV exudativa. En la OCT, la actividad exudativa típicamente se presenta con líquido intrarretiniano y/o subretiniano.<sup>63</sup> Actualmente, OCT también se usa ampliamente para monitorizar la progresión de la DMAE no exudativa.

Debido a la alta resolución de las imágenes de OCT, somos capaces tanto de detectar aquellos cambios microestructurales asociados a DMAE como caracterizar los diferentes tipos de drusas y SDD, y la hiperpigmentación del EPR de alto riesgo (que se correlaciona con focos hiperreflectantes en OCT). Otros cambios más sutiles también son capaces de detectarse en la imagen OCT como una elevación irregular poco profunda del RPE, conocido como el signo SIRE, en OCT sin signos de exudación parece indicar la existencia de una lesión del MNV no exudativa.<sup>64</sup> Las diferencias en la reflectividad de los subtipos de drusas sugieren una composición variable y podrían implicar patogénesis y progresión diferenciales de distintas drusas.<sup>65,66</sup> Las imágenes de OCT también permiten la visualización directa de la pérdida de fotorreceptores y, por lo tanto, permiten realizar el seguimiento in vivo de la neurodegeneración en ojos con DMAE.<sup>67</sup>

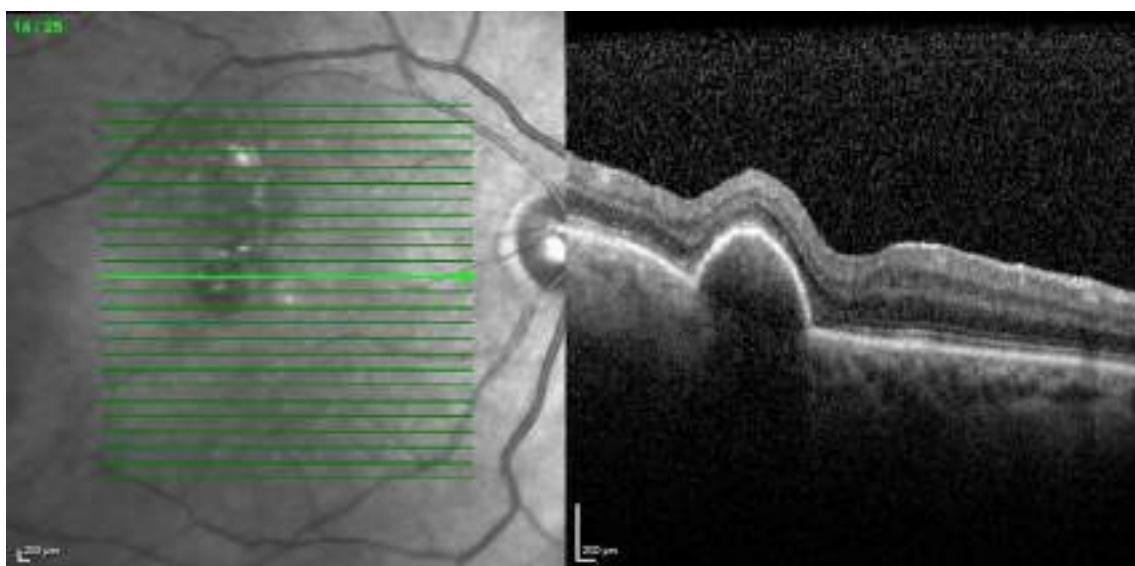


Figura 6 – OCT de paciente con DMAE con DEP. *Fuente propia.*

## Retinografía

Las fotografías de polo posterior son una herramienta útil para encontrar puntos de referencia, evaluar DEP serosos de la retina neurosensorial, evaluar cambios en el EPR y determinar cambios a lo largo del tiempo. Es una herramienta útil para valorar cambios en pacientes con DMAE no neovascular avanzada y en el seguimiento de pacientes tratados.

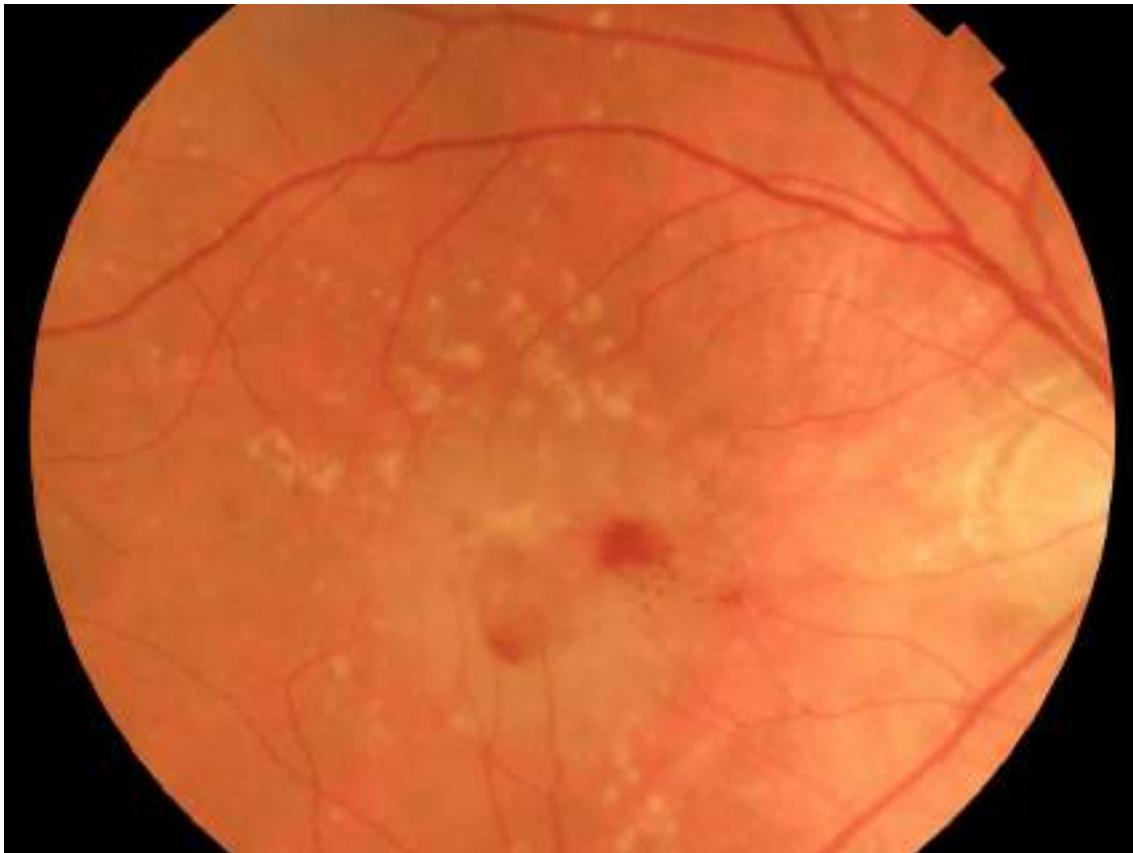


Figura 7 – Fondo de ojo de paciente con DMAE. *Fuente propia.*

### **Imagen de autofluorescencia de fondo de ojo (FAF)**

Las imágenes FAF permiten la visualización in vivo de los fluoróforos retinianos intrínsecos, como los componentes de la lipofuscina y la melanolipofuscina en el RPE. El estímulo con luz azul (488 nm) es actualmente el modo más utilizado para la obtención de imágenes FAF. Proporcionan imágenes retinianas de alto contraste que son particularmente valiosas para el diagnóstico y la evaluación de la AG, ya que la pérdida de RPE y fluoróforos en áreas atróficas se asocia con una disminución de la señal FAF.<sup>68</sup> Sin embargo, la señal FAF que usa como estímulo la luz azul se reduce fisiológicamente en la mácula principalmente debido a la absorbancia de la señal por los pigmentos maculares de luteína y zeaxantina. Por lo que la atrofia en estas áreas puede no ser visible por imágenes FAF. Por lo tanto, se recomiendan imágenes OCT o imágenes de IR simultáneas, particularmente en pacientes con sospecha de afectación foveal. Se ha demostrado que las imágenes FAF son útiles con respecto a la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la patología de la retina, el diagnóstico, la

correlación fenotipo-genotipo, la identificación de marcadores pronósticos para la progresión de la enfermedad, y nuevos parámetros de resultado para evaluar la eficacia de las estrategias de intervención en enfermedades coriorretinianas.<sup>68</sup>

El contraste entre el EPR conservado y la atrofia del EPR suele permitir la cuantificación semiautomática reproducible de las áreas de AG basada en imágenes de FAF.<sup>69</sup> Además, la pérdida de EPR en pacientes con AG detectada en FAF se ha correlacionado con la pérdida de fotorreceptores observada en OCT.<sup>70</sup> Varios estudios han demostrado la relevancia pronóstica de las imágenes FAF; distintos patrones de FAF y la extensión de los cambios observados alrededor de las lesiones de AG están asociados con la tasa de ampliación de atrofia.<sup>68</sup>

### **Imágenes de reflectancia infrarroja (NIR)**

Las imágenes NIR utilizan longitudes de onda del infrarrojo cercano (787–820 nm), que son mínimamente absorbidas por las opacidades de los medios, las capas neurosensoriales y los pigmentos maculares. Contribuye al diagnóstico de las lesiones asociadas a DMAE y, en combinación con las imágenes FAF, puede facilitar la visualización de áreas atróficas foveales, aunque en ojos con coroides más adelgazadas pueden dar lugar a imágenes isorreflectantes de menor validez.<sup>71</sup> Además, permiten la detección de la existencia de drusas reticulares con mayor sensibilidad que otros métodos exploratorios.<sup>72</sup>

### **Angiografía con fluoresceína**

La angiografía con fluoresceína supone el gold standar para detectar y clasificar la DMAE exudativa. Con base a los patrones angiográficos de fluorescencia, la lesión neovascular puede clasificarse como clásica u oculta. La MNV clásica se caracteriza por mostrar hiperfluorescencia temprana brillante y uniforme que exhibe fugas en la fase tardía y oscurecimiento de los límites de la lesión. La MNV oculta se reconoce angiográficamente por uno de los siguientes patrones: DEP fibrovascular o fuga tardía de una fuente indeterminada. El DEP fibrovascular se caracteriza por un área de elevación irregular del EPR (que no es ni tan brillante ni tan discreta como en la MNV clásica), a menudo con hiperfluorescencia

punteada presente en la fase media del angiograma y fuga o tinción en la fase tardía.

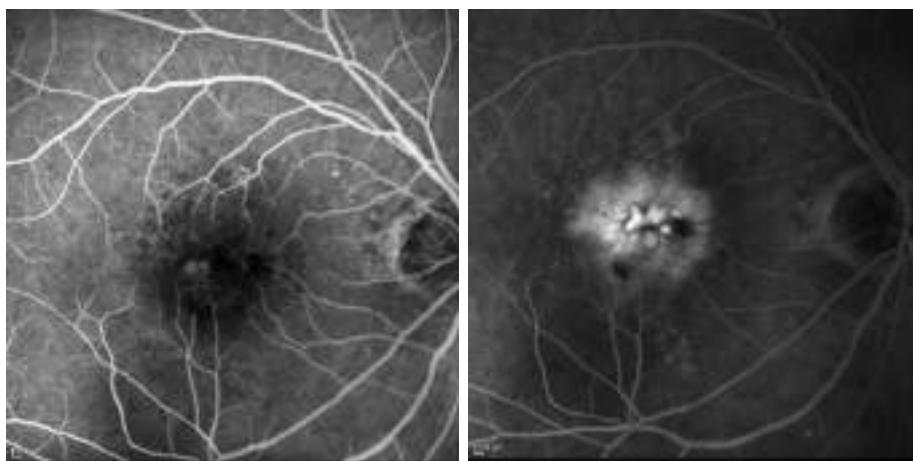


Figura 8 – angiografía en paciente con degeneración macular. *Fuente propia.*

### **Angiografía con verde de indocianina**

El verde de indocianina tiene una mayor afinidad de unión a las proteínas plasmáticas que la fluoresceína y se asocia con una fuga mínima de la coriocapilar fenestrada, lo que permite una visualización más detallada de los vasos coroideos. Asimismo, la longitud de onda utilizada (mayor de 800 nm) permite su paso a través del EPR. Por lo tanto, ICG-A es útil para identificar subtipos específicos de MNV, a saber, anastomosis retinocoroideas y vasculopatía coroidea polipoidea (VCP). Las desventajas de la fluoresceína angiografía e ICG-A incluyen su naturaleza invasiva, los tiempos de examen relativamente largos (5-20 minutos) para adquirir las imágenes de fluorescencia de fase tardía y el riesgo de reacción adversa al colorante administrado por vía intravenosa.<sup>73</sup> La facilidad y las ventajas de la OCT se asocian cada vez más con un interés decreciente en la angiografía ICG. Una población más envejecida, la eficacia de los fármacos anti-VEGF y la rareza relativa de la VCP en Europa son factores que contribuyen a nuestro aumento proporcional de pacientes con AMD.<sup>74</sup>

### **Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A)**

El principio de la OCT-A se basa en la posibilidad de distinguir, en un ojo fijo, el movimiento de las células sanguíneas que fluyen dentro de los vasos de las

distintas capas de la retina y la coroides. El movimiento de las células sanguíneas se puede mostrar como una imagen en escala de grises calculando la diferencia de la amplitud de la señal entre escaneos B consecutivos tomados en la misma ubicación de la retina: de esta manera se genera un contraste entre tejido estático y no estático.<sup>75</sup> La OCT-A solo visualiza el flujo por encima de un umbral de detección y no se puede obtener información sobre la integridad de la pared vascular (similar a la fuga en la angiografía con fluoresceína). En consecuencia, la OCT-A permite una caracterización y detección detalladas del MNV, ya que la estructura del vaso no queda oscurecida por la fuga de colorante o la tinción con colorante de las drusas.<sup>75</sup>

Las imágenes de OCT-A no solo tienen aplicabilidad para detectar la existencia de MNV exudativas sino también es útil para detectar lesiones de MNV no exudativas asociadas con un signo SIRE (elevación irregular del epitelio pigmentario de la retina) en OCT convencional.<sup>64</sup> Aunque las MNV no exudativas parecen ser un precursor de las MNV exudativas, y su presencia conlleva un alto riesgo de conversión a MNV exudativas, existe evidencia de que la presencia de lesiones neovasculares no exudativas en ojos con AG se asocia con una progresión más lenta de la enfermedad, apoyando un posible mecanismo protector para el desarrollo de MNV. Este concepto está respaldado por una correlación clínico-patológica que demuestra que el SIRE se correlaciona con MNV tipo 1 en las que el espesor de la capa nuclear externa se conserva y muestra menos degeneración de fotorreceptores en áreas de MNV no exudativa.<sup>76</sup> Estos hallazgos son de gran importancia y podrían tener implicaciones en el manejo de los pacientes.<sup>77,78</sup>

El uso de OCT-A en la DMAE ha revelado además una reducción en la señal del flujo de la coriocapilar, que ya puede comenzar en la DMAE temprana (en ausencia de atrofia del EPR). Estos hallazgos se confirmaron en un estudio histopatológico.<sup>79</sup> En un estudio realizado en pacientes con AG, las imágenes de OCT-A revelaron una señal de flujo coriocapilar atenuada en comparación con los ojos de los controles, incluso en áreas no afectadas por AG. Además, el área que rodeaba el margen del área de atrofia mostró un deterioro de flujo significativamente mayor que las áreas más distantes en el mismo ojo.<sup>80</sup> Estos

hallazgos apuntan a la idea de que la AG se desarrolla en un contexto de microvasculopatía y subrayan el valor pronóstico potencial de OCT-A para monitorear la progresión futura de AG.

## **TERAPEÚTICA DE LA DMAE**

Respecto al manejo de la DMAE, en primer lugar, es fundamental asesorar a los pacientes sobre la importancia de mantener un estilo de vida, incluido el abandono del hábito tabáquico, el cumplimiento de una alimentación sana y la promoción del ejercicio físico. Además, en pacientes con DMAE tardía unilateral o intermedia bilateral se recomienda tomar la suplementación nutricional con AREDS2.

### **Suplementación nutricional**

Los estudios AREDS<sup>81</sup> y AREDS2<sup>82</sup> estudiaron el efecto de la suplementación con vitaminas y minerales antioxidantes en un grupo de pacientes con DMAE. Fueron evaluadas las dosis diarias de vitamina C (500 mg), vitamina E (400 UI), betacaroteno (15mg), zinc (80 mg como óxido de zinc), y cobre (2 mg como óxido cúprico, para reducir el riesgo de anemia por deficiencia de cobre inducida por zinc).

En el AREDS 2, se incluyeron pacientes con un alto riesgo de progresión a etapas más avanzadas – presencia de drusas grandes bilaterales o con drusas grandes en un ojo y enfermedad avanzada en el otro - (ya identificados en el estudio AREDS) y se exploró el reemplazo del betacaroteno por luteína (10 mg) y zeaxantina (2 mg), junto con una dosis menor (25 mg) de óxido de zinc. Los resultados finales respaldaron la recomendación de sustituir el betacaroteno por luteína (10 mg) y zeaxantina (2 mg).

Tanto AREDS como AREDS2 concluyeron que los participantes que se beneficiaron de la suplementación fueron los que tenían DMAE intermedia o DMAE avanzada en un ojo. La utilización de vitaminas antioxidantes y minerales no redujo la progresión de DMAE precoz a intermedia. No hay evidencia que apoye el uso de suplementos nutricionales en pacientes con etapas iniciales de la enfermedad. Los pacientes con DMAE precoz (AREDS categoría 2) solo

presentan un 1.3% de progresión a DMAE avanzada en 5 años. Sin embargo, se observó una reducción de la progresión de la DMAE en los pacientes con DMAE intermedia que recibieron suplementación con vitaminas y minerales antioxidantes.<sup>81</sup> En estos pacientes, se redujo la tasa de desarrollo de DMAE avanzada a los 5 años en un 25% cuando usaban el tratamiento combinado de vitaminas antioxidantes más zinc y cobre. El riesgo de perder tres o más líneas de AV se redujo en un 19% con el tratamiento combinado. En pacientes con DMAE neovascular, el tratamiento con suplementos del AREDS2 redujo la progresión a DMAE avanzada en el ojo adelfo.

### **Terapia láser: fotocoagulación y terapia fotodinámica**

Inicialmente, se realizaba la fotocoagulación con láser térmico para provocar la ablación de los nuevos vasos. Sin embargo, sólo se aplicó a una pequeña proporción de ojos con pequeñas lesiones bien delimitadas fuera de la fóvea central. Las complicaciones del tratamiento láser incluyen la pérdida severa de visión tras el tratamiento, pudiendo ser esta permanente; rupturas de la membrana de Bruch con hemorragia subretiniana o vítreo y efectos secundarios foveales en las MNV yuxtafoveales.

Posteriormente, la introducción de la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfin amplió las opciones terapéuticas para la DMAE neovascular. Se utilizó el un fármaco intravenoso fotosensible, el verteporfin, en combinación con un láser, para causar daño directo a los vasos anormales, preservando el resto del tejido retiniano. Aunque los ensayos demostraron su eficacia, se demostró una pérdida sustancial de la visión después de TFD. Sin embargo, todavía puede tener un papel en el tratamiento de la vasculopatía coroidea polipoidea. La TFD utilizada en combinación con la terapia anti-VEGF puede proporcionar un beneficio adicional en este subgrupo de pacientes.<sup>83</sup>

Como complicaciones del tratamiento con TFD se incluye el descenso severo de AV central dentro de la primera semana de tratamiento, la extravasación del fármaco en el sitio de infusión, lumbalgia idiosincrática tras la inyección del fármaco y reacciones de fotosensibilidad los 5 días posteriores al tratamiento.

## **Tratamientos antiangiogénicos**

El surgimiento de los fármacos antiangiogénicos en 2006 supuso un cambio sustancial en el tratamiento de la DMAE. La terapia anti-VEGF ha transformado los resultados visuales en la DMAE neovascular con una reducción de más del 50 % en la tasa de ceguera legal en numerosos países.<sup>84</sup>

Existen varios agentes antiangiogénicos disponibles con diferencias en su mecanismo de acción. Estos fármacos se administran de manera intravítreo repetidos en intervalos individualizados (entre 4 y 16 semanas) durante un periodo prolongado.

### **Tipos de fármacos antiangiogénicos**

#### **Ranibizumab**

El ranibizumab (Lucentis, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, EE. UU.) es un fragmento de anticuerpo monoclonal murino humanizado recombinante de alta afinidad (Fab) que se dirige a VEGF-A. Este fármaco actúa bloqueando la actividad de VEGF-A, la proteína clave en la promoción de la angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular. Al inhibir VEGF-A, reduce la formación de vasos sanguíneos anormales y el consiguiente edema, factores que contribuyen a la pérdida de visión en la DMAEn. Fue aprobado en 2006 por la FDA para el tratamiento de la AMD neovascular.

Dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) pivotales de fase III demostraron resultados de visión superiores medidos como agudeza visual en grupos tratados con ranibizumab cada mes en comparación con inyecciones simuladas o TFD durante 12 meses. <sup>85,86</sup>

En ambos ECA, >90 % de los pacientes que recibieron ranibizumab perdió <15 letras de visión a los 12 meses en comparación con un 60% de los pacientes que recibieron las inyecciones simuladas.

Además, entre el 25 y el 40 % de los pacientes tratados con ranibizumab lograron ganancias de MAVC de 15 o más letras a los 12 meses en comparación con sólo el 5% de pacientes que recibieron las inyecciones simuladas. Las ganancias en

AV se mantuvieron a los 24 meses en los pacientes que recibieron ranibizumab, mientras que la AV siguió disminuyendo en los pacientes que recibieron TFD.<sup>87</sup> La FDA aprobó ranibizumab en 2006, con aprobación posterior por otros organismos internacionales.

### **Aflibercept.**

El aflibercept (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, EE. UU.) es una proteína de fusión recombinante con los receptores VEGF-A, VEGF-B y PIGF (factor de crecimiento placentario) fusionados al fragmento Fc de IgG1 humano. Fue aprobado para su uso en la DMAE neovascular por la FDA en 2011.

Dos ECA pivotales de fase III evaluaron la no inferioridad de aflibercept en comparación con ranibizumab para el tratamiento de la DMAE neovascular. En ambos ensayos, aflibercept fue no-inferior a ranibizumab mensual en términos de número de pacientes que pierden <15 letras de AV y el cambio medio en la MAVC desde el inicio. Aflibercept fue aprobado por la FDA en 2011.

**Bevacizumab.** El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado completo. Fue aprobado para su uso en procesos oncológicos, como el cáncer de colon, se ha utilizado *off-label* en el tratamiento de la DMAE exudativa desde 2005. Datos prospectivos de ensayos aleatorizados documentan la no inferioridad de bevacizumab frente a ranibizumab.<sup>88</sup> La diferencia en la ganancia media de agudeza visual fue similar para ambos fármacos entre los pacientes que siguieron el mismo régimen durante 2 años.

**Brolucizumab.** Recientemente, a los anti-VEGF tradicionales se añadió el brolucizumab (Beovu, Novartis International AG, Basilea, Suiza). Es el agente anti-VEGF más nuevo disponible comercialmente. Fue aprobado por la FDA en octubre de 2019 para su uso en la AMD neovascular. Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo de cadena única que se dirige a todas las formas de VEGF-A. Este medicamento se desarrolló para reducir la carga del tratamiento de los agentes anti-VEGF, ya que su alta solubilidad y bajo peso molecular de 26 kDa permiten la administración de equivalentes molares aumentados en comparación con los agentes anteriores, lo que a su vez puede permitir intervalos

más largos entre dosis. Se demostró que brolucizumab es no inferior frente a afibercept en términos de AV a 2 años.<sup>89</sup> Su potencial para una duración más sostenida para reducir la carga de tratamiento de los pacientes con MNV es prometedor. Sin embargo, se han notificado casos de uveítis grave y vasculitis retiniana oclusiva en asociación con brolucizumab.<sup>90</sup>

**Faricimab.** Otro de los fármacos emergentes es el Faricimab (Roche, Genentech, South San Francisco, CA, EE. UU.), es el primer anticuerpo biespecífico para uso intravítreo que neutraliza tanto VEGF-A como la vía de Ang-2/Tie-2. La inhibición simultánea de ambas vías ofrece un enfoque novedoso y prometedor para el tratamiento de estas enfermedades. Este fármaco ha demostrado no ser inferior en términos de resultados de agudeza visual en comparación con afibercept en los ensayos clínicos de fase III TENAYA y LUCERNE para AMD exudativa, así como en los ensayos YOSEMITE y RHINE para DME. Los eventos adversos oculares observados fueron comparables a los de afibercept. En los estudios YOSEMITE y RHINE en DME, faricimab mostró ganancias promedio de visión de +11.6 y +10.8 letras en las pruebas de la vista después de un año en los brazos de tratamiento y extensión, y +10.7 y +11.8 letras en los brazos de dos meses, respectivamente. Es importante destacar, el 53% de los pacientes en el brazo de tratamiento y extensión de YOSEMITE y el 51% de los pacientes en RHINE alcanzaron dosificación cada cuatro meses al final del primer año. Además, el 21% en YOSEMITE y el 20% en RHINE lograron dosificación cada tres meses. Más del 70% de los pacientes en los brazos de tratamiento y extensión pudieron extender sus tratamientos a tres meses o más al final del primer año. Los estudios TENAYA y LUCERNE en nAMD evaluaron faricimab administrado a intervalos fijos de dos, tres o cuatro meses, en comparación con afibercept administrado cada dos meses.<sup>91-94</sup> En estos estudios, faricimab también demostró reducciones en el grosor subfóveal central comparables a afibercept.

La elección de qué agente anti-VEGF usar a menudo depende tanto del costo como de las diferencias percibidas en eficacia, y diferentes países tienen diferente disponibilidad a las diversas drogas. Nuevas terapias anti-VEGF que pueden ser más eficaces o tener una mayor duración de acción son inminentes, y su lugar

en el tratamiento de DMAE neovascular se aclarará como médicos adquirir experiencia en su uso.

### **Efectos adversos de los fármacos antiVEGF.**

El empleo de fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) a nivel intravítreo no solo desempeña un papel central en el manejo de la degeneración macular neovascular relacionada con la edad (nAMD) sino que también son empleados en la retinopatía diabética y la enfermedad oclusiva venosa de la retina. Dentro de los ensayos clínicos, las tasas de eventos adversos graves sistémicos después del tratamiento anti-VEGF han sido bajas. Sin embargo, el perfil de seguridad sistémico comparativo de los agentes anti-VEGF comunes sigue siendo incompletamente comprendido. Analizando los eventos sistémicos severos asociados al uso de anti-VEGF, no se encontraron diferencias entre los distintos fármacos en el riesgo de infarto agudo de miocardio, enfermedad cardiovascular, sangrado mayor u hospitalización por cualquier causa después de iniciar el tratamiento con bevacizumab, ranibizumab o afibercept en la práctica clínica rutinaria.<sup>95</sup> Otros estudios afirman que no hay pruebas claras que demuestren un aumento riesgo de los eventos antes mencionados en comparación con aquellos pacientes que no reciben tratamiento.<sup>96</sup>

A nivel oftalmológico se han notificado efectos adversos en el uso de antiangiogénicos intravítreos como son el desarrollo de endoftalmitis, desprendimiento de retina, cataratas y aumento presión intraocular.<sup>97</sup> Sin embargo, los ensayos clínicos y varios años de práctica rutinaria confirman que estos son eventos raros e infrecuentes. La tasa de endoftalmitis se informó que era 0,06% (es decir, 1 en 1.700 inyecciones).<sup>98</sup> Los recientes hallazgos que asocian fenómenos de inflamación intraocular (IOI) y anti-VEGF señalan especialmente al papel de brolucizumab y abicipar,<sup>99</sup> previamente se describieron episodios de IOI estéril asociados a afibercept y ranibizumab.<sup>100,101</sup> Específicamente, se ha informado que brolucizumab causa vasculitis retiniana oclusiva en el contexto de IOI, lo que no se ha observado con otros

medicamentos anti-VEGF. Además, parece que abiciar causa IOI en un mayor porcentaje de pacientes que otros agentes anti-VEGF previamente.<sup>102</sup>

## **Protocolos de tratamiento**

### Protocolo PRO-RE NATA:

Los protocolos de tratamiento que utilizan un régimen pro-re nata (PRN) consisten en un tratamiento reactivo administrado en revisión mensual solo cuando se observa actividad de la enfermedad, ha demostrado ser eficaz como dosis fija con una inyección intravítreas mensual.

### Protocolo TREAT AND EXTEND:

El protocolo de Treat and Extend (T&E) es un régimen ampliamente extendido que consiste en una estrategia de tratamiento proactiva mediante la cual el tratamiento se administra en cada visita. En ausencia de signos de actividad de la enfermedad, el intervalo de revisión se aumenta gradualmente y si la actividad de la enfermedad reaparece, el intervalo se acorta. Esta estrategia ha arrojado resultados similares a los ensayos de dosis fija y ha sido ampliamente adoptada internacionalmente.<sup>103</sup>

Los estudios de seguimiento a largo plazo han identificado que las ganancias visuales logradas en los primeros 2 años no se mantienen a largo plazo.<sup>104</sup> En muchos casos, esta pérdida se puede atribuir al tratamiento insuficiente por numerosas razones, incluida la incapacidad de acceder a un tratamiento regular continuo, protocolos de tratamiento inapropiados o problemas de seguimiento por la carga asistencial que supone esta enfermedad para el médico y para el paciente. La evidencia muestra que la atrofia y la fibrosis son causas importantes de pérdida de visión a pesar de los buenos resultados iniciales. Actualmente el estudio de la relación entre estos eventos finales y su relación con el tratamiento anti-VEGF son temas de intensa investigación. Los problemas relacionados con la carga del tratamiento y la pérdida durante el seguimiento del tratamiento en curso también son obstáculos importantes que se deben superar para garantizar

que los pacientes reciban el tratamiento con la frecuencia requerida durante muchos años.

### **Opciones de tratamiento en la DMAE atrófica**

La DMAE atrófica supone un reto en su manejo por la falta de opciones terapéuticas disponibles y por las irreparables consecuencias en la visión que supone.

La inhibición del sistema de complemento se ha identificado como una importante intervención terapéutica potencial para la DMAE atrófica.<sup>105</sup> Los fármacos dirigidos a la vía del complemento, como eculizumab<sup>106</sup> y lampalizumab,<sup>107</sup> se han probado en ensayos clínicos de fase 2 y fase 3. En el ensayo de fase II MAHALO<sup>107</sup>, en comparación con un control simulado, el tratamiento con lampalizumab produjo una reducción del 20 % en la progresión del área de atrofia geográfica y una reducción mayor del 44 % en los portadores del alelo de riesgo CFI (alrededor de la mitad de la muestra del ensayo). Sin embargo, los hallazgos de los ensayos de fase III Chroma y Spectri<sup>108</sup> mostraron que lampalizumab no redujo el agrandamiento de la atrofia geográfica en comparación con un control simulado durante 48 semanas de tratamiento. Además, en el estudio COMPLETE<sup>106</sup>, eculizumab no mostró ningún efecto sobre el crecimiento de la atrofia geográfica.

Otros agentes, como el colirio de tandospirona<sup>109</sup>, no afectaron a la progresión de la atrofia geográfica. La tandospirona es un agonista parcial del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A, un mecanismo considerado potencialmente neuroprotector en la lesión del SNC similar al observado en la atrofia geográfica.

No obstante, aún no disponemos de un tratamiento efectivo para esta forma de la enfermedad.

### **FUTUROS TRATAMIENTOS**

Es esperable que las estrategias terapéuticas para el manejo de una enfermedad compleja como la DMAE combinen múltiples factores, incluidos la dieta, el estilo

de vida y las intervenciones farmacológicas además de tener en cuenta los aspectos genéticos individuales para cada paciente.

Actualmente existe un interés creciente en las intervenciones para retrasar la progresión de las etapas tempranas a las tardías. Un área de investigación es la terapia con estatinas en dosis altas, que en algunos estudios pequeños se ha demostrado que está asociada con la regresión de las drusas.<sup>110</sup> Dado el alto contenido de lípidos de las drusas, existe una plausibilidad biológica razonable para tal mecanismo de acción y la opción de que tratamientos como las estatinas podrían trasladarse fácilmente a la práctica clínica. Sin embargo, la evidencia sigue siendo mixta, ya que una revisión Cochrane no encontró ningún beneficio del uso de estatinas para retrasar la progresión de la DMRE.<sup>111</sup>

En el área de la genética, se han propuesto terapias génicas que implican la expresión de proteínas antiangiogénicas mediante la administración de genes para la DMAE neovascular a fin de reducir la terapia intravítreo, con ensayos preclínicos realizados en modelos animales;<sup>112</sup> los modos de administración propuestos son inyección intravítreo en clínica o inyecciones subretinianas en el quirófano. Los primeros datos de estudios en humanos con DMAE neovascular sugirieron seguridad y eficacia temprana de la inyección subretiniana de rAAV.sFLT-1, un vector viral recombinante adenovírico asociado que codifica el receptor soluble VEGF-1.<sup>113</sup>

También se han presentados datos sobre el empleo de terapias basadas en células madre, particularmente para el tratamiento de la DMAE atrófica avanzada para reemplazar potencialmente el EPR muerto o disfuncional con EPR sano.

<sup>112,114</sup>

Otra de las áreas que en el futuro pueden contribuir a la mejora de la calidad de vida de los pacientes con DMAE son los avances en electrónica que proponen hacer posible la visión artificial mediante el uso de prótesis de retina.

Se han probado dos dispositivos comerciales en múltiples ensayos clínicos en humanos: el dispositivo epirretiniano electrónico Argus II (Second Sight Medical Products, CA, EE. UU.) y el dispositivo subretiniano electrónico Alpha-IMS (Retina

Implant AG, Alemania).<sup>115,116</sup> Estos dispositivos fueron originalmente diseñados para pacientes con retinosis pigmentaria avanzada, una forma de degeneración retiniana hereditaria que generalmente es mucho más grave que la DMAE. Las prótesis brindan discriminación entre la luz y la oscuridad y, en algunos pacientes, el reconocimiento de objetos grandes y una función visual mejorada. El costo y la longevidad de estas prótesis limitan su uso en la práctica clínica en la actualidad. No obstante, el desarrollo en un futuro de estos dispositivos abre una ventana terapéutica en el manejo de las consecuencias de esta enfermedad.

## **2. Real World Data, big data y proyecto Fight Retinal Blindness**

### **REAL WORLD DATA (DATOS DEL MUNDO REAL)**

El término Real-Word-Data (RWD) alude al conjunto de información en condiciones reales sobre la atención médica que se recoge fuera del entorno controlado de los ensayos clínicos, en la práctica habitual, convirtiéndose en una parte fundamental de la investigación médica y la práctica clínica en los últimos años. Tales datos de entornos del mundo real se han vuelto cada vez más importantes con la transición del sistema de atención médica hacia la práctica basada en la evidencia. Las fuentes de información son principalmente historias clínicas o registros de salud electrónicos, aunque pueden ser muy heterogéneas incluyendo bases de datos internas, estudios observacionales, incluso encuestas de salud. El incremento del uso de RWD en la medicina actual también resalta el papel cada vez más relevante de las tecnologías de la información en el manejo de datos de salud. La digitalización de los registros médicos y la capacidad de interconectar distintas bases de datos han facilitado el acceso a información crucial para la investigación clínica. Esto no solo agiliza la identificación de tendencias y patrones en grandes poblaciones, sino que también facilita estudios multicéntricos a gran escala, brindando una robustez estadística sin precedentes a las observaciones clínicas. Este avance representa un cambio paradigmático en cómo se recopila, analiza e interpreta la información médica, promoviendo una mayor colaboración y transparencia en la investigación. La creciente aceptación

de RWD por parte de reguladores y autoridades sanitarias subraya su potencial para influir en la toma de decisiones de políticas de salud pública y regulatorias. A través de la integración de RWD en sus evaluaciones, agencias como la FDA y la EMA están comenzando a complementar los datos de ensayos clínicos con evidencia del "mundo real", ofreciendo una perspectiva más amplia sobre la seguridad y eficacia de las intervenciones médicas. Este enfoque no solo puede acelerar el proceso de aprobación de nuevos tratamientos, sino que también contribuye a una monitorización más efectiva de la seguridad de los medicamentos post-comercialización, garantizando que las decisiones de salud pública estén informadas por un conjunto de datos más representativo de la población general.

Los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) siguen siendo el gold standard en la investigación médica debido a su estructura rigurosa, diseñada para minimizar el sesgo y controlar las variables de confusión, fundamentales en la evaluación de nuevas intervenciones terapéuticas. Sin embargo, estos estudios tienen una serie de limitaciones intrínsecas relacionadas con su diseño restrictivo, como la necesidad de aleatorización y monitorización estricta de los grupos, y criterios de selección precisos que limitan la generalización de sus resultados a poblaciones más amplias, incluidos segmentos críticos como niños, mujeres embarazadas, ancianos y personas con comorbilidades, comprometiendo así su validez externa.

Por contra, los estudios basados en RWD son una herramienta clave para vencer las limitaciones que presentan los ECA. Los estudios basados en RWD tienen como principales ventajas que reflejan la práctica clínica del mundo real y proporcionar un gran tamaño muestral, lo que les confiere una mayor validez externa y relevancia clínica. Estos estudios reflejan más fielmente la diversidad y complejidad de las prácticas clínicas cotidianas. La gran amplitud de los tamaños muestrales que el RWD facilita, junto con el menor costo asociado a la recogida de datos, optimiza la detección de eventos adversos poco comunes y permite una evaluación más exhaustiva de la seguridad y eficacia a largo plazo de las intervenciones, aspectos muchas veces inaccesibles para los ECA debido a sus inherentes limitaciones temporales y de escala.<sup>117,118</sup>

La relevancia del RWD ha sido reconocida progresivamente por autoridades sanitarias y organismos regulatorios, que valoran su aplicación en el estudio de efectos de medicamentos bajo condiciones no exploradas suficientemente por los ECA, como durante el embarazo. Este enfoque ha sido integrado como parte fundamental de la vigilancia de seguridad post-comercialización y en la investigación de la eficacia comparativa, ampliando significativamente el espectro de evidencia disponible para la toma de decisiones clínicas y regulatorias.

Además, el RWD está impulsando avances notables en la medicina de precisión, permitiendo identificar con mayor claridad subgrupos específicos de pacientes que podrían beneficiarse de forma diferenciada de ciertas intervenciones terapéuticas. Este nivel de personalización del tratamiento, basado en el análisis detallado de grandes conjuntos de datos clínicos y demográficos, promueve una atención más adaptada y eficiente, alineándose con las necesidades y características particulares de cada paciente.

Sin embargo, existen algunas limitaciones en el empleo de RWD, incluidas aquellas relacionadas con la calidad de los datos, la estandarización de la recopilación de estos y la presentación de informes, la falta de campos estandarizados, y la falta de aleatorización en los análisis comparativos que pueden originar como resultado un sesgo de selección. Adicionalmente, la naturaleza heterogénea de las fuentes de RWD, que varían desde registros electrónicos de salud hasta informes de pacientes y encuestas, puede introducir variabilidad en la calidad y especificidad de los datos recopilados. Esta variabilidad puede complicar la comparación directa entre estudios y la consolidación de datos para análisis más amplios. Además, la interpretación de RWD requiere un enfoque cuidadoso para distinguir entre correlación y causalidad, dado que los diseños de estudio observacional son más susceptibles a sesgos y factores confundidores no controlados. Es crucial, por tanto, el uso de metodologías estadísticas avanzadas y modelos analíticos para ajustar estos factores y obtener conclusiones válidas. Por último, aunque los RWD ofrecen una visión amplia de la práctica clínica real, la falta de detalles específicos sobre el contexto clínico y las intervenciones puede limitar la profundidad del análisis. Es

importante destacar que dichos datos no se recopilan con el fin de responder a hipótesis específicas o preguntas de investigación, lo cual puede restringir su utilidad para ciertos tipos de indagaciones científicas.<sup>118</sup>

El empleo de RWD tiene el potencial de complementar y enriquecer la investigación clínica tradicional al proporcionar datos completos sobre la prestación y los resultados de la atención médica en el mundo real. Los datos del mundo real se han convertido en una parte integral de la investigación médica y la práctica clínica debido a su capacidad para reflejar la práctica clínica del mundo real, proporcionar un tamaño de muestra grande y diverso y tener el potencial de mejorar la atención al paciente a través de la medicina de precisión.

## **REAL WORLD DATA, BIG DATA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL: UN NUEVO ESCENARIO.**

El avance tecnológico y el surgimiento de herramientas digitales ha propiciado un cambio significativo en el modelo de la recolección y análisis de datos en múltiples campos, siendo la medicina uno de los más impactados. La emergencia del RWD ha marcado el inicio de esta transformación, proporcionando una base de información sobre la atención médica en condiciones reales, a diferencia de los entornos controlados de los ensayos clínicos. Este salto metodológico no solo enriquece la evidencia existente, sino que también plantea nuevas preguntas de investigación, ampliando el horizonte del conocimiento médico. Gracias a estas herramientas que permiten recopilar datos para estudios de RWD está emergiendo un nuevo escenario en el que se generan grandes conjuntos de datos clínicos a gran escala, comúnmente conocidos como Big Data, lo que ha llevado a la creciente necesidad de emplear herramientas analíticas avanzadas.

El Big Data en el ámbito de la salud se caracteriza por su capacidad para integrar y analizar una vasta cantidad de información de diversas fuentes, incluidos los registros electrónicos de salud, resultados de laboratorio, y datos genómicos, entre otros. Esta integración conduce a una medicina basada en evidencia más robusta, donde la toma de decisiones clínicas puede ser sustentada por análisis

de datos de alta precisión y relevancia. Además, el Big Data facilita la identificación de tendencias epidemiológicas, la eficacia de nuevos tratamientos, y posibles eventos adversos, antes inaccesibles por la limitación de los datos de los ensayos clínicos tradicionales. Este enfoque más amplio y diversificado contribuye a una mejor comprensión de las enfermedades y sus tratamientos, impulsando el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas.

Estas herramientas de Big Data, integradas con sistemas de procesamiento de inteligencia artificial (IA) son las responsables del futuro -y actual- escenario de la investigación en medicina. La IA, mediante algoritmos de aprendizaje automático y profundo, es capaz de analizar los extensos conjuntos de datos generados, identificando patrones y correlaciones que el análisis humano no podría discernir. Esta capacidad de análisis avanzado no solo mejora la precisión diagnóstica y la personalización del tratamiento, sino que también abre nuevas vías para la investigación médica, facilitando el descubrimiento de terapias innovadoras y el mejoramiento continuo de los protocolos clínicos. El empleo de la IA en el análisis de Big Data proveniente de RWD está permitiendo a los profesionales de la salud anticipar la progresión de las enfermedades y optimizar los tratamientos, basándose en la identificación de patrones específicos de la enfermedad. Este enfoque predictivo y personalizado promete mejorar significativamente los resultados para los pacientes, alineando los tratamientos con las necesidades individuales de cada uno.<sup>119</sup>

El campo emergente de la inteligencia artificial tiene un potencial académico significativo para el desarrollo de la investigación y la práctica médica. Facilita diagnósticos más rápidos y precisos, al tiempo que identifica nuevas terapias y tratamientos, y mejora los resultados de los pacientes. El análisis de Big Data a través de la IA permite descubrir tendencias y correlaciones en los datos de RWD, lo que abre nuevas vías para la investigación médica y el descubrimiento de tratamientos. La aplicación práctica del Big Data y la IA implica la utilización de algoritmos de aprendizaje automático para analizar extensos conjuntos de datos de fuentes como los registros médicos electrónicos, las reclamaciones de seguros de salud, así como la información generada por los pacientes. El empleo del Big

Data a partir de datos clínicos obtenidos de RWD y su procesamiento con herramientas de IA van a ayudar a los profesionales médicos a entender mejor la evolución de la enfermedad, a predecir los resultados del tratamiento a través de la identificación del patrón de enfermedad y poder proporcionar a los pacientes terapias óptimas, lo que conduce a mejores resultados tanto para los investigadores como para los pacientes por igual y se traduce en el perfeccionamiento de la medicina actual.<sup>120</sup>

Sin embargo, se deben superar ciertos desafíos para la aplicación efectiva de los datos del mundo real, los macrodatos y la inteligencia artificial en la investigación médica y la práctica clínica. Uno de los desafíos clave es la necesidad de calidad y estandarización de los datos, particularmente con los datos del mundo real, donde hay limitaciones en la integridad y la coherencia de los datos. Otro desafío es garantizar que el uso de estas herramientas analíticas se adhiera a consideraciones éticas y legales, en particular en lo que respecta a la privacidad y confidencialidad del paciente. La creación de marcos regulatorios y éticos robustos es esencial para sortear estos desafíos, asegurando que los avances tecnológicos se utilicen de manera responsable.<sup>121</sup>

El manejo de RWD, junto con el análisis de BigData y la IA en el contexto médico es un campo emergente con un gran potencial que promete mejorar y elevar la calidad de la atención sanitaria. Al superar los desafíos actuales y garantizar un manejo ético y efectivo de la tecnología y los datos, la medicina puede avanzar hacia un futuro donde la atención sea más precisa, personalizada y preventiva, transformando radicalmente la salud y el bienestar a nivel global. La integración efectiva de estos elementos no solo facilitará una mayor comprensión de las complejidades inherentes a diversas condiciones de salud, sino que también acelerará la innovación en tratamientos y en la práctica médica, asegurando que cada paciente reciba la atención más informada y adecuada posible. Este nuevo escenario, marcado por el análisis avanzado y la aplicación práctica de grandes volúmenes de datos, destaca la sinergia entre la tecnología y la medicina como la piedra angular de la próxima revolución en la salud.

## **REAL WORLD DATA EN DEGENERACIÓN MACULAR**

Los estudios de RWD sobre la DMAE han proporcionado información significativa más allá de la evidencia que aportan los ECA, han identificado posibles áreas de intervención y mejora, además de haber ayudado a optimizar los enfoques de tratamiento, reducir la carga de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento para la degeneración macular se ha basado convencionalmente en grandes ensayos clínicos aleatorizados que se llevan a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de las intervenciones. Si bien los ensayos clínicos son esenciales para determinar la seguridad y la eficacia de las intervenciones para la degeneración macular, a menudo hay una discrepancia entre los resultados obtenidos de dichos ensayos y los obtenidos de estudios de datos del mundo real. Esta discrepancia se puede atribuir a factores como las diferencias en las poblaciones de pacientes, los protocolos de ensayos clínicos y las características del sistema de atención médica.<sup>122</sup>

Un ejemplo de la relevancia del RWD en la DMAE son las discrepancias observadas entre los ensayos clínicos y los estudios del mundo real en la degeneración macular neovascular relacionada con la edad respecto al empleo de anti-VEGF. Aunque la terapia intravítreo revolucionó el tratamiento de la DMAE exudativa, los estudios del mundo real mostraron que los resultados no coinciden en la magnitud de la mejora de la visión con los logrados en los ensayos clínicos.<sup>123,124</sup> Posteriores estudios de RWD mostraron que los pacientes tendían a recibir menos inyecciones anti-VEGF, especialmente después del primer año de tratamiento, lo que conducía a una menor AV. Además, estos estudios incluían una diversidad de poblaciones de pacientes, que incluye a los pacientes que fueron excluidos de los ensayos clínicos, como aquellos con comorbilidades, lo que se suma aún más a la diferencia entre los resultados de los ensayos clínicos y los estudios de datos del mundo real. Estas discrepancias impulsaron un cambio hacia regímenes de tratamiento individualizados como PRN y el régimen T&E que reducían la carga del tratamiento sin sacrificar los resultados visuales.<sup>125</sup> Los factores que contribuyen a estas discrepancias en los resultados del tratamiento

de la DMAE son relativamente complejos y multifactoriales, incluidas las diferencias en las poblaciones de pacientes, la adherencia y la no adherencia al tratamiento, y las variaciones en la gravedad de la enfermedad, el acceso a la atención médica y el nivel socioeconómico también pueden afectar significativamente los resultados del tratamiento en la práctica clínica habitual. Por lo tanto, es muy importante desarrollar métodos rigurosos y científicamente sólidos para cerrar o disminuir la brecha entre los resultados de los ensayos clínicos y sus aplicaciones en el mundo real. Se ha propuesto la creación de estrategias más efectivas que puedan ayudar a reducir las disparidades en la eficacia del tratamiento entre diferentes contextos y poblaciones de pacientes fomentando las colaboraciones interdisciplinarias entre médicos e investigadores facilitando el intercambio de conocimientos y realizando prácticas de toma de decisiones basadas en la evidencia. No solo se mejorará la comprensión de los mecanismos de la enfermedad, sino que también conducirán a mejores resultados de salud para los pacientes a nivel global.<sup>121,122</sup>

En esta línea, actualmente contamos con la aplicación de sistemas informáticos para la digitalización de los datos relativos al curso clínico de los pacientes con DMAE en muchos centros del mundo. Existen 3 grandes sistemas de recogida de datos electrónicos en Oftalmología a nivel mundial. El sistema IRISò (Intelligent Research in Sight) de Estados Unidos, las bases de datos nacionales de Reino Unido basadas en el programa Medisoft® (United Kingdom National Ophthalmology database) y la plataforma online Fight Retinal Blindness del Save Sight Institute de Sydney de Australia. Estos sistemas nos permiten la regida de grandes volúmenes de datos -Big Data- en condiciones reales y nos permiten su uso para auditar resultados y realizar investigaciones facilitando el diseño de los estudios a partir de bases de datos estructuradas. La aparición de estos sistemas digitales de recogida de datos presenta una serie de ventajas frente a los estudios tradicionales como son recogida de datos con carácter multicéntrico a nivel nacional e internacional con un coste mínimo, fomentar la cooperación entre especialistas de distintos centros y digitalizar la práctica clínica haciéndola más ágil y rápida y estandarizando el proceso. No obstante, existen una serie de inconvenientes como son las posibles pérdidas de datos (*missing data*), las

adherencias subóptimas a los tratamientos (como ocurre en la vida real) o el inevitable sesgo de selección que puede existir ya que estos centros son hospitales de referencia y pueden no ser representativos de la práctica común más extendida en el país o continente aplicado, pudiendo existir diferencias entre países de distinto nivel socioeconómico.

### **FIGHT RETINAL BLINDNESS! PROJECT**

El proyecto Fight Retinal Blindness (FRB) es una iniciativa internacional en el área de la oftalmología que tiene como objetivo estudiar y conocer las pautas de tratamiento y los resultados de la terapia intravítreo en condiciones del mundo real relativos a enfermedades de la retina, principalmente la DMAE, neovascularización coroidea (CNV) distinta de DMAE, el edema macular diabético y la trombosis.

El proyecto FRB está dedicado a avanzar en nuestra comprensión de las enfermedades de la retina mediante la realización de estudios de RWD que generen grandes volúmenes de datos -Big Data- a través de una plataforma digital. Este proyecto promueve la realización de estudios clínicos rigurosos y fomentar la colaboración entre médicos e investigadores de todo el mundo para identificar a las personas que están en mayor riesgo de desarrollar estas patologías de la retina, monitorizar la progresión de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. El proyecto subraya la relevancia que tiene emplear resultados del mundo real relacionados con las enfermedades de la retina para conseguir el mejor manejo posible y en condiciones reales de la enfermedad.

El proyecto fue iniciado en 2009 por el “Save Sight Institute” (SSR; <http://savesightregistries.org/>) de Sydney, el “Centre for Eye Research Australia”, Melbourne y el “Lions Institute” de Perth, Australia. Fue diseñado como una herramienta en línea basada en una web para recopilar datos precisos, estandarizados y de alta calidad de la práctica clínica habitual, distinguiéndose así de otras fuentes de datos del mundo real.<sup>126</sup> Otros módulos del SSR incluyen *Fight Corneal Blindness!*, *Fight Glaucoma Blindness!* y *Fight Tumor Blindness!*, que generalmente siguen la misma estructura.

Se basa, por tanto, en una plataforma online desarrollada por el Save Sight Institute de la Universidad de Sydney (Australia) que incluye a numerosos participantes de centros de todo el mundo. En dicha página web, cada médico participante recibe unas credenciales confidenciales para acceder al sistema y llenar de forma codificada los datos clínicos de cada paciente tratado por cualquier motivo oftalmológico con terapia intravítreo tanto en la primera visita (caracterización del tipo de lesión, agudeza visual de inicio, etc.) como en las visitas sucesivas (número de tratamientos y tipo de fármaco administrado, etc.). Los datos se ingresan cuando se inicia el tratamiento y luego en cada visita clínica por parte del médico tratante o su asistente. Las decisiones de tratamiento, incluida la elección del fármaco, el régimen y los criterios de retratamiento quedan a discreción del médico en consulta con el paciente, sin intervención alguna de los investigadores del registro, reflejando la práctica clínica habitual.

El estudio FIGHT RETINAL BLINDNESS realizado en Australia lleva varios años registrando datos y ya ha publicado numerosos estudios sobre diversas patologías tratadas con anti-VEGF intravítreos aportando una evidencia altamente sólida sobre el manejo de estas enfermedades. En España, hasta su implantación, no existía ninguna base de datos nacional de oftalmología, lo que hace que este proyecto sea de gran interés para poder llegar a conocer la realidad de la práctica clínica habitual en el manejo de estas patologías. Esta herramienta online y accesible desde cualquier dispositivo permite al médico poder hacer una auditoria de los resultados de forma automática en el periodo de selección (p.ej. a los 12, 24 o 36 meses de inicio de actividad), para conocer los resultados obtenidos en su práctica clínica habitual (prevalencia de cada enfermedad en la carga total de trabajo en la unidad, agudeza visual inicial y final, número y tipo de tratamientos recibidos, incidencia y frecuencia de efectos adversos, etc.). El interés reside en poder comparar los resultados obtenidos con los ensayos clínicos y los estudios de vida real, para así poder identificar puntos de mejora que redunden en una mejor atención a los pacientes.

La plataforma FRB ofrece un interfaz sencillo e intuitivo a través del cual se pueden registrar los datos clínicos de los pacientes a estudio (más detallado en metodología).

La plataforma nos permite obtener de una manera visual y rápida toda la información clínica relativa al proceso del paciente generando de cada uno tablas y gráficos que resumen tanto el estado actual como el histórico de los aspectos más relevantes de su enfermedad (AV, respuesta al tratamiento, estado de actividad de la CNV, tipo de tratamiento...)

#### MACULAR DEGENERATION HISTORY

	RIGHT EYE				LEFT EYE		
Date	Geographic Atrophy	Subretinal Fibrosis	Pigment Epithelial Detachment	Geographic Atrophy	Subretinal Fibrosis	Pigment Epithelial Detachment	
30/11/2000	Not present	Subfoveal	Pred Solid - EF	Not present	Not present	Not Present	
04/12/2001	Not present	Subfoveal	Pred Solid - EF	Not present	Not present	Not Present	
10/12/2009	Not present	Subfoveal	Pred Solid - EF	Not present	Not present	Not Present	
10/01/2011	Not present	Subfoveal	Pred Solid - EF	Not present	Not present	Not Present	

Figura 9 – Resumen histórico de la evolución de un paciente con DMAE en la plataforma FRB. *Tomada de plataforma FRB.*



Figura 10 - Gráfico de entrada de datos con la plataforma online Fight Retinal

Blindness (FRB). Gráfico referente a los datos recogidos en una única visita del paciente anterior. En la visita tipo se recogen los datos: fecha, agudeza visual, presión intraocular, actividad de la lesión, tratamiento administrado, efectos adversos, procedimientos adicionales realizados (p.ej. cirugía de cataratas) y tratamientos finalizados (por buena evolución o cese de tratamiento). Estos datos pueden ser extraídos de forma codificada a una hoja de cálculo en un análisis posterior para hacer auditorias de tratamientos en condiciones de vida real.

*Tomada de plataforma FRB.*

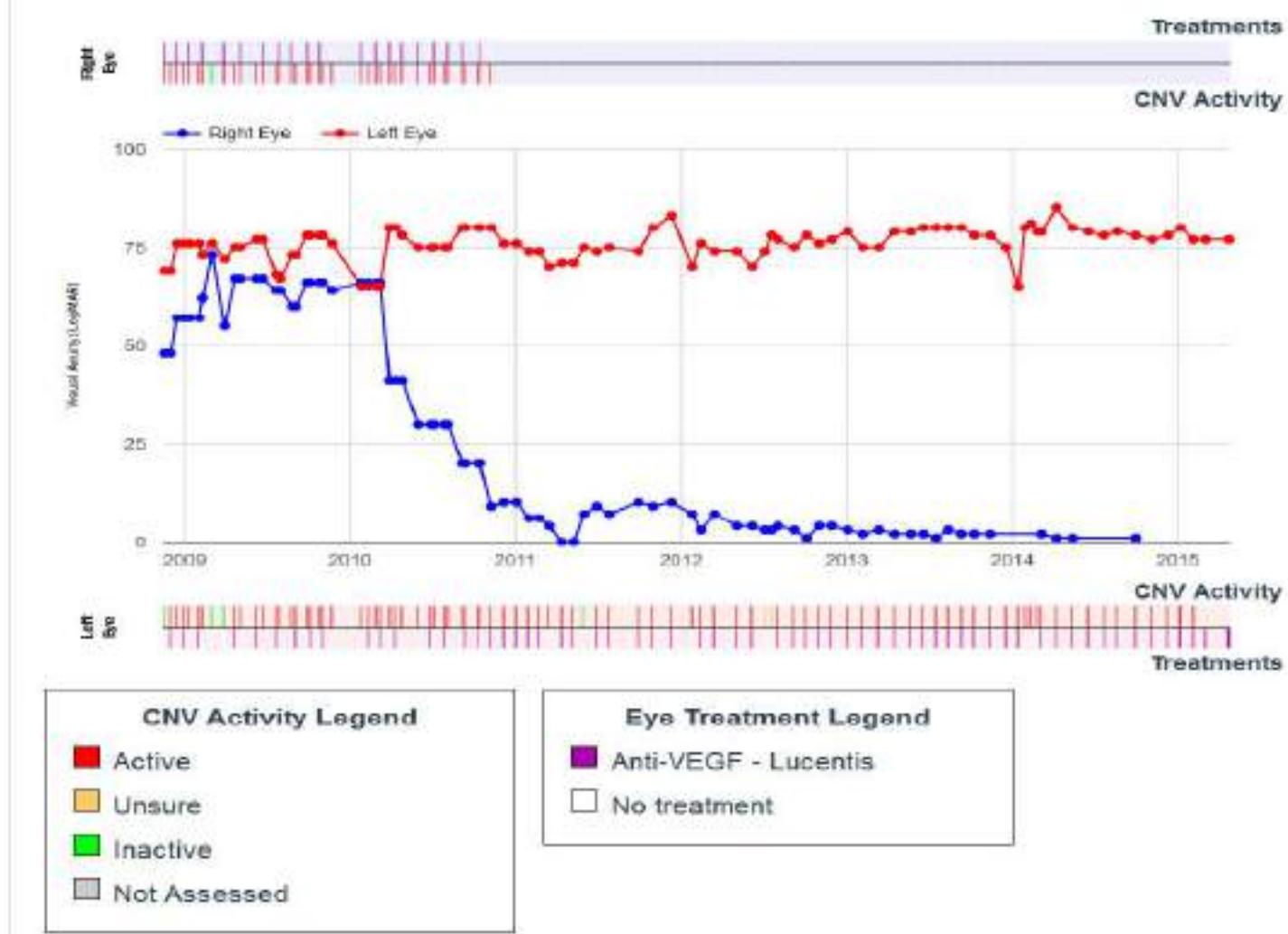


Figura 11 - Gráfico de evolución con la plataforma online Fight Retinal Blindness (FRB). Gráfico de evolución de agudeza visual, actividad de las lesiones, número

y frecuencia de inyecciones en ambos ojos del mismo paciente con DMAE neovascular, un ojo con buena evolución y estabilidad con las inyecciones (curva roja, ojo izquierdo) y otro con mala evolución y perdida irreversible de la visión por progresión a cicatriz disciforme (curva azul, ojo derecho). *Tomada de plataforma FRB.*

El gráfico de *Natural History* (NHG) es una excelente herramienta de educación para el paciente que muestra al paciente y al médico cómo está respondiendo la agudeza visual del paciente al tratamiento. La línea verde indica cómo estaría respondiendo si el paciente no estuviera recibiendo tratamiento.

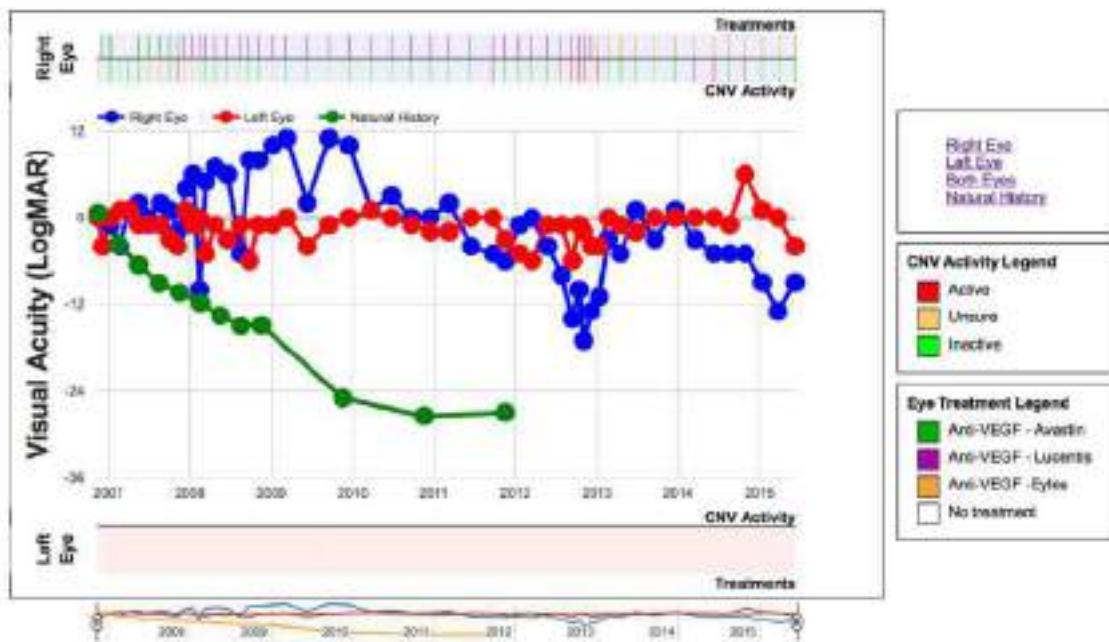


Figura 12 - Gráfico de la evolución (*natural history*) de un paciente con DMAE en la plataforma online FRB. *Tomada de plataforma FRB.*

Una de las funcionalidades relevantes es la capacidad de la plataforma de generar informes a partir de los datos de los propios pacientes. El sistema cuenta con un *backend* estadístico y los informes se generan de forma anónima. Los informes son generados por el sistema FRB y se envían por correo electrónico en formatos PDF o CSV a la dirección de correo electrónico del médico solicitante que se utiliza

para iniciar sesión en el sistema FRB. No se pueden generar informes de pacientes que no sean los propios. Además, genera gráficos que facilitan la comparación del rendimiento entre médicos para fines de referencia y evaluación de desempeño.

Treatment outcomes:	①	2014		2015		2016		2017		2018		2019	
		Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs
Patients Treated	1	9	35.2	26	37.8	51	38.9	79	39.3	131	39.4	144	34.0
Eyes Treated	1	9	42.0	28	45.3	60	45.0	95	47.3	156	48.2	174	41.5
Eyes Starting Treatment	1	7	11.7	18	13.9	34	15.8	36	12.5	69	12.4	28	5.4
Visits Total	1	48	229.0	117	239.2	269	239.0	369	257.5	688	260.9	359	151.1
Injections Total	1	35	210.1	101	226.7	222	224.5	370	238.9	704	244.5	388	142.6
Visits with Injections (%)	1	72.9%	86.4%	79.5%	88.4%	77.3%	87.7%	88.6%	85.9%	91.0%	85.3%	92.8%	85.2%
Interventions:	①	2014		2015		2016		2017		2018		2019	
		Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs
Anti-vegf - avastin	0	25.0	0	30.4	0	46.9	0	54.0	0	47.2	0	24.4	
Anti-vegf - eylea	0	103.2	3	111.7	30	99.7	127	113.3	218	118.7	90	69.7	
Anti-vegf - lucentis	35	81.9	98	84.7	192	78.0	243	71.6	486	78.0	299	48.2	
Anti-vegf - Ziv-Aflib(1.25mg and 2.00mg)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.6	0	0.4	
Laser	0	0.2	0	0.1	0	0.1	0	0.1	0	0.0	0	0.0	
PDT	0	0.2	0	0.4	0	0.2	0	0.2	2	0.0	0	0.0	
Steroid (Triamcinolone and Ozurdex)	0	0.1	0	0.1	0	0.1	0	0.1	0	0.1	0	0.1	
Adverse events for the period: 2014 to 2019					My patients				Other doctors' patients				
Infectious endophthalmitis					0.05%				0.02%				
Non-infectious endophthalmitis					0.00%				0.01%				

Figura 13 - Gráfico de resultados emitido por la plataforma. En cualquier momento el investigador puede descargar un informe de sus propios resultados. Plataforma FRB. Tomada de *plataforma FRB*.

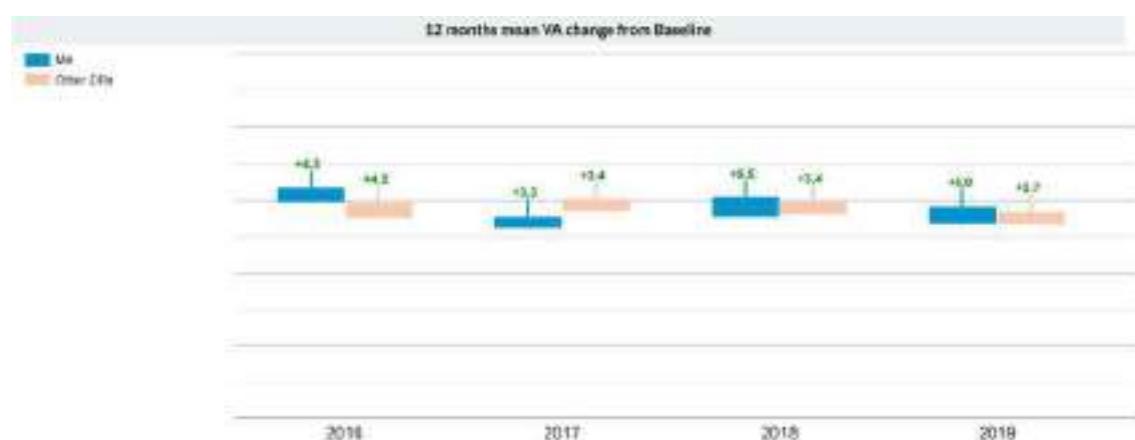


Figura 14 – Grafico comparativo del rendimiento entre médicos para fines de referencia. Plataforma FRB. Tomada de *plataforma FRB*.

En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) clasificó el proyecto como Estudio Postautorización de seguimiento prospectivo y actualmente está en activo en más de 30 centros. Constituye la primera base de datos nacional española de DMAE y ha permitido realizar la primera extracción de datos acerca del manejo de esta patología en nuestro país concluyendo que los resultados del análisis representaron una medida adecuada de la calidad de la atención brindada a nivel nacional y comparan el manejo clínico de la DMAE exudativo a nivel de país con otras cohortes internacionales del mundo real.<sup>127</sup>

El avance tecnológico y el desarrollo de plataformas como FRB no solo es válido para la investigación, sino que supone una herramienta muy útil para monitorizar nuestra actividad clínica, estandarizar el seguimiento de estos pacientes y optimizar el seguimiento de nuestros pacientes.

Su integración en la práctica habitual no solo agiliza conocer la historia del paciente (múltiples datos en un solo gráfico) sino poder registrar su información facilitando enormemente la investigación clínica.

Su empleo es rápido, sistematizado y ordenado, ayudando a reducir o evitar errores humanos. Nos permite, también, extraer nuestros datos de manera pormenorizada pudiendo tanto auditar nuestros resultados clínicos como compartir esa información con otros profesionales y así obtener datos clínicos de interés, evaluar la adherencia a las guías de tratamiento y comparar nuestros resultados con las diversas series publicadas.

El desarrollo de estas plataformas es el ejemplo de cómo la integración de la tecnología en las consultas y fomentar la digitalización y la compartición de la información entre profesionales es fundamental para el desarrollo de la medicina actual.

### **CRIBADO EN EL FUTURO**

Actualmente no existen programas de detección temprana de DMAE integrados en la atención clínica. Para que estos fueran eficaces deben detectar la enfermedad en una etapa asintomática con buena sensibilidad y especificidad

para que el inicio de una terapia pueda prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad.<sup>128</sup> Existen varios motivos que complican la instauración de programas de screening en esta enfermedad, entre ellos: En primer lugar, la falta de una población de riesgo bien definida y la progresión variable de la enfermedad a etapas tardías que, además, puede ser de años en cada paciente; en segundo lugar, el estudio AREDS demostró que la suplementación con antioxidantes retraza la progresión a la DMAE neovascular exudativa en el ojo contralateral en personas con DMAE avanzada en un ojo o en aquellos con DMAE intermedia bilateral (incluidos aquellos con AG no central,<sup>42</sup> no lo hace en personas con DMAE temprana bilateral. En tercer lugar, ningún estudio ha demostrado aún un efecto preventivo en términos de retrasar el desarrollo de AG. Sin embargo, el estilo de vida los cambios y un seguimiento más estrecho de los pacientes de alto riesgo podrían ser beneficiosos. En cuarto lugar, se han realizado estudios que pretendían investigar la efectividad y rentabilidad de la detección de DMAE y la subsiguiente intervención. No obstante, los resultados fueron dispares.

La evidencia sugiere que la detección sistemática de la DMAE podría mitigar la carga futura de la enfermedad y podría ser rentable, particularmente cuando se realiza simultáneamente en pacientes ya sometidos a cribado de retinopatía diabética basado en fotografía de fondo de ojo.<sup>129</sup>

Dada la limitada disponibilidad de oftalmólogos especialistas en retina y el creciente envejecimiento de la población, se plantea un nuevo escenario en el que son necesarios sistemas automáticos, rápidos y rentables, pero altamente sensibles y métodos específicos para la detección de trastornos oftalmológicos.

El desarrollo de sistemas de IA basada en técnicas de aprendizaje profundo (*deep learning*) ha adquirido un creciente interés a nivel mundial durante la última década. La aplicación de la IA y *deep learning* sin duda están revolucionando el campo de la medicina, y en nuestro caso concreto, el de la patología retiniana, sobre todo debido al número prácticamente ilimitado de imágenes digitales que se pueden generar y procesar empleando grandes conjuntos de datos (*big data*). Hallazgos en imagen como las drusas, SDD, líquido retiniano y la presencia de

áreas de atrofia se pueden detectar de manera confiable mediante algoritmos de *deep-learning* en exploraciones con OCT. Las aplicaciones automatizadas más efectivas en estos estudios demostraron una precisión, sensibilidad y especificidad relativamente altas para la detección de DMAE.<sup>130,131</sup>

Existen modelos validados para la detección de DMAE y la predicción del riesgo de desarrollar DMAE tardío que ya están listos para su posible implementación clínica y el posible despliegue de la telemedicina, sin embargo, la implementación de métodos de *deep-learning* en la práctica clínica aún tiene un largo camino por recorrer.<sup>132</sup> Recientes estudios confirman que las herramientas de IA lograron diferenciar con precisión a los controles y pacientes con DMAE, alcanzando una exactitud de hasta el 87%, y predecir la respuesta a la terapia anti-VEGF en pacientes con DMAEn.<sup>133, 134</sup> Estos son algunos ejemplos de cómo la utilización de modelos de IA podría informar la toma de decisiones pronósticas y diagnósticas en un entorno clínico. Las vías identificadas ofrecen oportunidades para futuros estudios sobre el desarrollo de la DMAE y podrían ser valiosas en el avance de nuevos tratamientos. Aún se necesita la validación en poblaciones de la vida real, las pruebas clínicas a gran escala en ensayos prospectivos, la aprobación regulatoria, la existencia de un sistema de financiación y la incorporación adecuada en las dinámicas médico-paciente.<sup>134-136</sup>

## SITUACIÓN ACTUAL

La medicina hoy en día se encuentra en un momento de transformación, impulsada por la digitalización, la interconectividad y el desarrollo tecnológico. El uso de bases de datos de RWD junto con la integración del Big Data en la investigación clínica ha permitido analizar extensos conjuntos de datos proporcionando evidencia sólida y relevante para la toma de decisiones médicas. Mediante el empleo de la plataforma digital del proyecto FRB, realizamos varios estudios multicéntricos empleando un gran volumen de datos del mundo real obteniendo una respuesta mucho más robusta y basada en la práctica clínica habitual. A pesar de los numerosos estudios y ensayos clínicos realizados en el ámbito de la DMAE, aún existe una carencia de evidencia proveniente de grandes muestras poblacionales que se basen en la práctica clínica diaria. Esta brecha en la evidencia puede ser efectivamente abordada mediante la implementación del empleo de grandes bases de datos de RWD que pudieran ser procesados con técnicas de Big Data consiguiendo analizar datos extensos y variados de diferentes aspectos de la DMAE. Esta necesidad de una comprensión más profunda y amplia de la DMAE en contextos clínicos reales es lo que ha motivado el tema central de esta tesis.

### **Relación entre el fluido subretiniano y el desarrollo de la atrofia macular.**

El fluido retiniano se ha identificado como un biomarcador de actividad en la DMAE, constituye uno de los más importantes determinantes a la hora de plantear la necesidad de tratamiento y tiene una estrecha relación con las cifras de AV. En numerosos estudios se ha propuesto la relación existente entre el fluido retiniano a nivel subfoveal y el desarrollo de atrofia macular y fibrosis subfoveal, que implicarían un resultado visual de consecuencias muy negativas y difícilmente recuperables para los pacientes. Las diferentes formas clínicas de presentación del fluido retiniano – analizadas con imágenes de OCT – se han asociado con el desarrollo de estos eventos adversos con disparidad en sus resultados. Existe un

creciente y actual interés en estudiar cómo se comporta y qué efectos tienen los distintos tipos de fluido retiniano y en establecer cuál es su relación con el desarrollo de AM o FS. Existe una inconsistencia en la literatura sobre si la relación entre ambas variables es positiva o negativa. En el ensayo clínico CATT se informó que el fluido subretiniano se asociaba con menos desarrollo de AM, mientras que el fluido intrarretiniano era un factor de riesgo.<sup>137</sup> Sin embargo estudios realizados con RWD presentaban resultados dispares.<sup>117,138</sup>

Otro aspecto relevante sería esclarecer si el grado de actividad de la MNV influye en el desarrollo de AM y FS. Estudios previos detectaron que las MNV que permanecían inactivas más tiempo desarrollaban más AM.<sup>139</sup> Estudios anteriores han relacionado el desarrollo de atrofia macular con el empleo de un anti-VEGF relacionado o con un mayor número de inyecciones.<sup>140</sup>

Todos estos hallazgos podrían suponer un importante cambio en el paradigma terapéutico actual de esta enfermedad ya que conocer cómo se comporta el fluido subretiniano y sus implicaciones en la visión y en la necesidad de tratamiento podría conducir a un manejo más individualizado de esta patología.

### **Incidencia, factores de riesgo y resultados de la hemorragia submacular con pérdida de visión en la degeneración macular neovascular relacionada con la edad**

La hemorragia submacular (HSM) es una de las complicaciones más graves que pueden sufrir los pacientes con DMAE exudativa. Puede generar una perdida severa e irreversible de la AV. Algunos autores han asociado el desarrollo de una HSM con el empleo de fármacos anti-VEGF, entre otras causas. Se trata de una complicación poco común y muy pocos estudios han expuesto con exactitud su incidencia a lo largo del tiempo, factores predictores o los resultados de su tratamiento. De los pocos datos publicados, un estudio escocés informó una incidencia de 5,4 por cada 1000 pacientes.<sup>141</sup> No obstante, no existen estudios con datos RWD con un largo periodo de seguimiento. Tampoco disponíamos

datos sobre la tasa acumulada de HSM por paciente ya que es fundamental determinar si con cada inyección sucesiva de anti-VEGF aumentaba el riesgo de esta complicación.

Respecto a los factores de riesgo para desarrollar una HSM, estudios anteriores han informado de que los ojos con una lesión más grande de MNV tratados con anti-VEGF tenían más probabilidades de desarrollar SMH.<sup>142</sup> No disponíamos en la literatura de si el riesgo de HSM estaba relacionado con el tipo de anti-VEGF empleado.

Es fundamental determinar el pronóstico visual de esta complicación ya que, en estudios más antiguos, pequeños y con menor periodo de seguimiento se notificó como muy negativo.<sup>143</sup>

**Los intervalos de tratamiento más largos se asocian con una menor persistencia del tratamiento en la degeneración macular relacionada con la edad neovascular**

Los resultados para los pacientes tratados por DMAE exudativa con anti-VEGF en la práctica clínica son consistentemente peores que los tratados en ECA. Tanto la no adherencia al tratamiento como la no persistencia son las principales causas de esta brecha.

Los pacientes estudiados en los ECA reciben una alta carga de tratamiento con dosis frecuentes y fijas. Esto da como resultado AV mejores que los estudios en la vida real especialmente en los casos que tienen actividad persistente de la enfermedad a pesar del tratamiento.<sup>144</sup> Dada la alta carga terapéutica tanto para el paciente como para los sistemas sanitarios surgieron diferentes regímenes de tratamiento que buscaron equiparar los resultados visuales a los ECA que sea ajusten a la realidad de la práctica clínica habitual. Los pacientes tratados bajo un régimen de *treat and extend* (T&E) tienen intervalos de tratamiento variables basados en la actividad de la enfermedad, con intervalos más cortos para la enfermedad altamente activa y viceversa.

Comprender en condiciones reales qué factores influyen en la no adherencia y en la no persistencia al régimen terapéutico de los pacientes es clave para obtener la mejor AV posible.

Estudios previos han informado que una alta carga de tratamiento en el inicio de la enfermedad puede afectar a la persistencia del tratamiento a largo plazo por lo que se estudió el papel que ejerce la carga del tratamiento como el principal factor de asociación con la no persistencia a largo plazo en condiciones reales.

**Comparación de la carga de asistencia entre la degeneración macular relacionada con la edad y la proliferación angiomatosa de la retina para un seguimiento de tres años.**

El Big Data y la digitalización ofrecen nuevas perspectivas para estudiar el manejo de enfermedades oculares. No solo son importantes los aspectos clínicos, sino que disponemos de información valiosa sobre cómo los regímenes de tratamiento afectan a los pacientes y a los sistemas de salud, destacando la necesidad de un enfoque individualizado en la práctica clínica. La investigación llevada a cabo en este artículo se centra en la comparación de la frecuencia y la intensidad de los tratamientos y visitas clínicas requeridas para pacientes con DMAE neovascular y RAP, bajo un régimen de T&E con anti-VEGF. Este enfoque pone de manifiesto la variabilidad y la demanda que dichos regímenes imponen, tanto desde la perspectiva del paciente como del sistema de salud. La necesidad de tratamientos frecuentes y visitas periódicas implica un desafío significativo, no solo en términos de la carga física y emocional para el paciente, sino también en lo que respecta a la logística y la eficiencia del sistema de salud. La importancia de este estudio radica en su capacidad para informar y guiar la toma de decisiones clínicas, buscando un equilibrio entre la eficacia del tratamiento y el bienestar del paciente, así como la sostenibilidad de los recursos de salud. El análisis de la carga asistencial en el tratamiento de esta patología es, por lo tanto, un componente esencial para comprender de una manera global las implicaciones y los desafíos del manejo de estas condiciones en la práctica clínica diaria.

## HIPÓTESIS

### **Hipótesis:**

El análisis de datos del mundo real y Big Data a través de la plataforma Fight Retinal Blindness proporciona una comprensión más profunda y aplicable de la Degeneración Macular Asociada a la Edad neovascular, mejorando significativamente la estrategia de tratamiento y manejo de la enfermedad en un entorno global y basado en la práctica clínica habitual.

## OBJETIVOS

1. Evaluar cómo afecta la presencia de fluido subretiniano a la atrofia macular y a los resultados del tratamiento a largo plazo.
2. Identificar la incidencia y los factores de riesgo de la hemorragia submacular en DMAE neovascular.
3. Investigar cómo influyen los intervalos de tratamiento más largos en la adherencia del paciente y los resultados del tratamiento.
4. Comparar la carga asistencial entre DMAE y proliferación angiomatosa retiniana (RAP).

## METODOLOGÍA

### **Diseño y configuración del estudio**

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen pacientes recopilados de la base de datos FRB con diagnóstico de DMAE exudativa.

### **Criterios de inclusión y exclusión generales:**

Se incluyó a pacientes con DMAE exudativa en tratamiento con antiVEGF registrados en la plataforma FRB!. Se excluyeron aquellos casos con datos incompletos o con patologías oculares concomitantes que pudieran interferir en el análisis. La selección de sujetos se ajusta a las necesidades concretas de cada estudio descritas a continuación.

### **Criterios de selección de pacientes ajustados por objetivos:**

Los criterios de inclusión y exclusión concretos para cada uno de los objetivos fueron los siguientes:

- 1) **Primer objetivo.** Evaluar cómo afecta la presencia de fluido subretiniano a la atrofia macular y a los resultados del tratamiento a largo plazo.

Se incluyeron ojos de pacientes sin tratamiento previo para DMAE exudativa, excluyendo casos con atrofia macular o fibrosis subretiniana al inicio.

El período de estudio fue desde enero de 2010 hasta septiembre de 2016, con un seguimiento mínimo de 12 meses y al menos 3 inyecciones en el primer año.

Los sujetos a estudio se clasificaron en base a las imágenes de OCT. Los grupos incluyeron:

- 1) en su mayoría inactivos (ausencia de líquido retiniano),
- 2) en su mayoría activa (cualquier combinación de líquido intrarretiniano [IRFL], líquido subretiniano [SRFL] o hemorragia, es decir, excluyendo solo SRF)" o
- 3) en su mayoría solo fluido subretiniano (SRFL).

Si había un empate entre dos o tres estados de actividad, se daba prioridad principalmente a aquellos clasificados como “sólo SRFL”, seguido de IRFL, recibiendo la última posición aquellos clasificados como en su mayoría inactivos.

**2) Segundo objetivo.** Identificar la incidencia y los factores de riesgo de la hemorragia submacular en DMAE neovascular.

Se incluyeron ojos de pacientes con DMAE exudativa sin tratamiento previo, que empezaron monoterapia con un inhibidor de VEGF entre enero de 2013 y diciembre de 2015. Los requisitos incluyeron un mínimo de 4 inyecciones y un tratamiento de al menos 2 años. Se excluyeron los ojos con intervalos de más de 365 días entre tratamientos.

La clasificación de los grupos se basó en la carga de tratamiento a los 2 años, usando un régimen Treat and Extend. La carga del tratamiento se determinó por el promedio de 3 intervalos de tratamiento en el punto de 2 años: intervalo de 4 semanas (0–34 días), intervalo de 6 semanas (35–48 días), Intervalo de 8 semanas (49–62 días), intervalo de 10 semanas (63–76 días), intervalo de 12 semanas (77–90 días) e intervalo de > 12 semanas (90–365 días).

**3) Tercer objetivo.** Investigar cómo influyen los intervalos de tratamiento más largos en la adherencia del paciente y los resultados del tratamiento.

Se incluyeron pacientes naïve con DMAE en tratamiento con terapia intravítreo con inhibidores de VEGF desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2020.

Los ojos con HSM se categorizaron según el manejo inicial: conservador, desplazamiento neumático o quirúrgico. El manejo conservador se definió como ojos manejados inicialmente con inyección intravítreo de inhibidor de VEGF únicamente. El manejo de la HSM con desplazamiento neumático se definió como ojos manejados inicialmente con una combinación de inyecciones intravítreas de inhibidor de VEGF y tPA asociado con desplazamiento neumático. El manejo quirúrgico se definió como ojos manejados inicialmente con una combinación de

vitrectomía, tPA subretiniano y un inhibidor de VEGF intravítreo con desplazamiento neumático. No había protocolos de manejo específicos, por lo que la decisión de manejo en HSM la determinaba el médico en función de los síntomas, la AV y las imágenes multimodales en consulta con el paciente.

Se empleó una cohorte emparejada que constaba de 5 controles (definidos como ojos que no desarrollaron HSM con pérdida de visión durante el tratamiento) por caso emparejado en las siguientes características: edad inicial, sexo, AV inicial, duración del seguimiento, AV anterior a HSM, tipo basal de lesión de CNV y el número de IVT antes de la HSM.

**4) Cuarto objetivo.** Comparar la carga asistencial entre DMAE y proliferación angiomatosa retiniana (RAP).

Se incluyeron pacientes tratados con antiVEGF intravítreo entre enero de 2016 y diciembre de 2020. El seguimiento máximo fue de tres años, considerando un evento final una BCVA inferior a 20 letras ETDRS. Los criterios de exclusión fueron hemorragia subretiniana extensa o tratamiento intravítreo previo.

Según la neovascularización coroidea (CNV), se establecieron tres diferentes grupos de estudio: tipo 1, tipo 2 y tipo 3 de CNV. Adicionalmente, se realizó una combinación de los dos primeros grupos (tipos 1 y 2 de CNV) para comparar la DMAE neovascular (nAMD) con la proliferación angiomatosa retiniana (RAP).

### ***Aspectos éticos***

Este proyecto y las investigaciones que se derivan del mismo se realizan siempre en cumplimiento de la Declaración de Helsinki (versión en vigor; actualmente Fortaleza, Brasil, octubre 2013) y de las normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Se exigió la codificación de los datos para realizar los análisis estadísticos respetando el anonimato de los pacientes que participan en él. Todos los participantes fueron informados debidamente y firmaron el consentimiento informado pertinente.

En este trabajo se incluyeron pacientes de Australia, Francia, Irlanda, Italia, Países Bajos, Nueva Zelanda, Reino Unido, Singapur, España y Suiza. Se obtuvo la aprobación ética del Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists, el French Institutional Review Board (IRB) (Société Française d'Ophtalmologie IRB), el Mater Private Hospital IRB, el IRCCS Cà Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital Milan, the Caldicott Guardian at the Royal Free London NHS Foundation Trust, SingHealth Singapore, el Clinical Comité de Ética en Investigación del Hospital Clínico, Barcelona, España y Comité de Ética Cantonal de Zúrich. La aprobación del uso del registro en los Países Bajos no fue necesaria según el Comité de Ética Médica del Centro Universitario Médico

## **Fuentes de datos y mediciones**

El proyecto se basa en realizar una recogida de datos estructurada en la plataforma online Fight Retinal Blindness del Save Sight Institute de Sidney, relativos a la asistencia de la DMAE exudativa dada según práctica clínica habitual. El registro FRB! realiza un seguimiento de los resultados clínicos de los pacientes con DMAE exudativa en diferentes centros y recoge las prácticas clínicas que se dan en una consulta bajo circunstancias reales.

El proyecto FRB cumple con el conjunto estándar mínimo de resultados del tratamiento para la DMAE neovascular relacionada con la edad del Consorcio Internacional de Medición de Resultados de Atención Médica (ICHOM, por sus siglas en inglés).<sup>19</sup> La elección de los campos de datos fue determinada por un Comité Directivo de expertos en retina y guiada por la experiencia clínica, la validez y el enfoque en el seguimiento de los resultados relevantes y los tratamientos emergentes en la práctica clínica habitual. Se tuvo en cuenta el estándar de medidas de resultado para la DMAE exigido por el ICHOM.<sup>145</sup> La lista completa de datos se incluye a continuación en la tabla 2.

El Registro tiene medidas de garantía de calidad integradas en el sistema para garantizar que los datos se verifican y son de alta calidad. Para grabar los datos en el registro de la plataforma han de constar todos los datos considerados obligatorios, eliminándose la posibilidad de que falte información, además existe

un proceso de validación que confirma que todos los valores están dentro de rangos predeterminados. Solo los datos finalizados están disponibles para el análisis.

<b>Field</b>	<b>Description</b>	<b>Visit type</b>	<b>Mandatory</b>
<b>Gender</b>	Gender of patient	Baseline only	Yes <sup>a</sup>
<b>Year of birth</b>	Patient year of birth	Baseline only	Yes
<b>Ethnicity</b>	Ethnicity of patient	Baseline only	No <sup>a</sup>
<b>Smoking status</b>	Smoker, ex-smoker, or non-smoker	Baseline only	No <sup>a</sup>
<b>Postcode</b>	Postcode of patient	Baseline only	No
<b>Angiographic lesion type</b>	Lesion classification using fluorescein angiography and/or optical coherence tomography, judged by treating clinician	Baseline only	Yes <sup>a</sup>
<b>Previous treatment</b>	Pre-treatment status of the patient	Baseline only	Yes
<b>Ocular conditions</b>	Other relevant ocular conditions that may affect vision such as glaucoma or cataract	Baseline only	Yes
<b>Date of visit</b>	Date of patient visit	Baseline and follow-up	Yes
<b>Treatment</b>	Treatment administered for that visit if any	Baseline and follow-up	Yes
<b>Visual acuity</b>	Number of letters read on a logMAR scale. Best of uncorrected, corrected or pinhole. May be entered in Snellen	Baseline and follow-up	Yes
<b>Intraocular pressure</b>	Intraocular pressure in mmHg	Baseline and follow-up	No
<b>CNV activity</b>	Lesion activity status graded as inactive, active with subretinal fluid only, or active with any combination of fluid excluding subretinal fluid only	Baseline and follow-up	Yes
<b>Macular atrophy</b>	Presence/absence and location of macular atrophy	Baseline and follow-up	Yes
<b>Subretinal fibrosis</b>	Presence/absence and location of subretinal fibrosis	Baseline and follow-up	
<b>Adverse events</b>	Treatment complications	Follow-up only	Yes
<b>Ocular events</b>	Other procedures given not directly related to treatment for nAMD such as cataract extraction or vitrectomy	Follow-up only	Yes
<b>Discontinuation</b>	Reason for discontinuation of patient from database, including non-treatment related reasons such as death	Follow-up only	No

Tabla 2 – Resumen de variables incluidas en el proyecto FRB. *Elaboración propia.*

Los principales datos que permite recoger la plataforma son los siguientes:

- Identificación del paciente – proceso anonimizado.
- Datos demográficos: Edad, sexo, lateralidad.
- Datos exploración oftalmológica: Indicación para tratamiento, agudeza visual y presión intraocular en cada visita, estado fáquico, tratamientos oculares, cirugías oculares.
- Datos de terapias intravítreas administradas (fármaco, número de inyecciones, etc.).
- Datos derivados de exploraciones complementarias rutinarias
  - o SD-OCT y SS-OCT
    - Parámetros cuantitativos
      - o Grosor central de la retina (micras)
    - Parámetros cualitativos
      - o Presencia de quistes intrarretinianos (líquido intrarretiniano)
      - o Presencia de líquido subretiniano
      - o Presencia de atrofia y su localización (subfoveal / extrafoveal)
      - o Presencia de fibrosis subretiniana y localización (subfoveal / extrafoveal)

Los investigadores no intervinieron en ningún momento durante el estudio, lo que refleja la práctica clínica habitual. Por lo tanto, las decisiones de tratamiento, como la elección del tratamiento y el momento de la repetición del tratamiento, quedaban a discreción del médico tratante en consulta con el paciente. Las visitas siempre siguieron la misma franja horaria establecida por cada centro.

### **Protocolo de recogida de datos a través de la plataforma FRB**

La plataforma FRB permite realizar un seguimiento en tiempo real de parámetros clave como la agudeza visual, el tratamiento y la CNV a lo largo del tiempo, proporcionando datos analíticos tanto a nivel de paciente como a nivel del médico

tratante, además de analizar los resultados en el contexto del proyecto completo. Es un sistema seguro y anonimizado basado en un sistema web, y su implementación global lo hace accesible en diversas ubicaciones y plataformas digitales. Además, facilita la comparación de rendimiento entre profesionales de la salud y la realización de auditorías de los propios resultados clínicos.

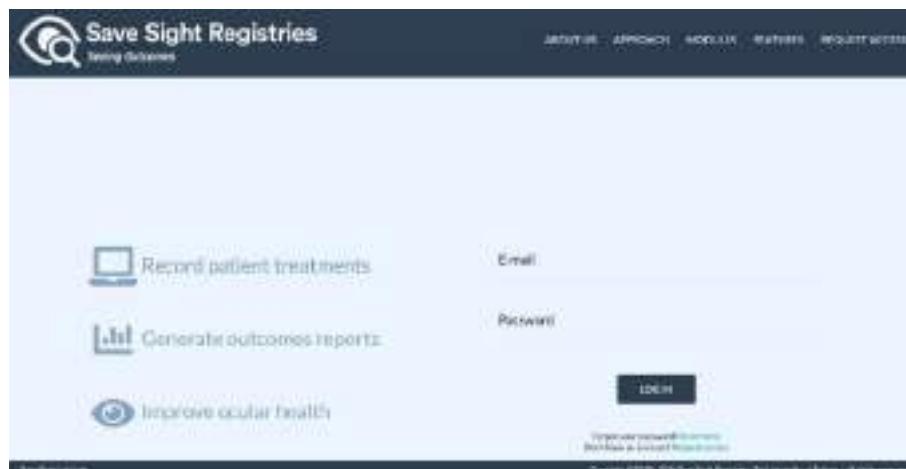


Figura 15 – Interfaz de la plataforma FRB. *Tomada de plataforma FRB.*

Una vez dentro de la plataforma, disponemos de un listado de los pacientes incluidos en los diferentes módulos del proyecto.

Patients (Displaying 1 - 10 of 252 in total)						
Identifier	Ethnicity	Gender	Year of Birth	Visits	Saved/Final	Actions
00001111	White/Caucasian	Male	1940	6	4 / 2	
00002222	Black/African	Male	1938	9	5 / 4	
00003333	White/Caucasian	Female	1940	14	4 / 10	
00004444	White/Caucasian	Female	1940	8	3 / 5	
00005555	Asian	Male	1990	0	0 / 0	
00006666	Asian	Male	1969	1	0 / 1	
00007777	White/Caucasian	Female	1940	1	0 / 1	
00008888	Asian	Male	1940	0	0 / 0	
1100WQ	White/Caucasian	Male	1940	2	0 / 2	
1100	Pacific Islander	Male	1957	0	0 / 0	

← Previous 1 2 3 4 5 6 7 8 9 ... 25 26 Next →

Figura 16 - Plataforma FRB. Listado de pacientes. Los pacientes son codificados

y anonimizados. En la imagen se puede visualizar el listado de pacientes con DMAE incluidos en la plataforma. *Tomada de plataforma FRB.*

La plataforma FRB permite generar 3 tipos diferentes de visitas: nueva visita, visita de seguimiento con o sin tratamiento y la visita de solo tratamiento.

Para incluir un nuevo paciente dentro de la plataforma es obligatorio introducir una serie de datos comunes (figura 1). Todos los pacientes fueron codificados con un identificador propio basado en una combinación de letras y números.

The screenshot shows the 'New Patient' creation screen of the FRB platform. At the top, there's a header bar with the hospital name 'Hospital Universitario Miguel Servet', a search bar labeled 'Search patient', and various navigation icons. Below the header, a message says 'New Patient - All fields are mandatory (excluding postcode and smoking status)'. There are three dropdown menus: 'Audit Group' (set to 'Please select'), 'Primary Clinician' (set to 'Please select'), and 'Secondary Clinician(s)' (set to 'No secondary clinician(s) selected'). Under 'PATIENT INFORMATION', there are five dropdown menus: 'Identifier' (set to 'Identifier'), 'Ethnicity' (set to 'Please select'), 'Gender' (set to 'Select gender'), 'Birth' (set to 'Select birth date'), 'Postcode' (set to 'Postcode'), and 'Smoking status' (set to 'Please select')). At the bottom left is a large blue button labeled 'Create patient'.

Figura 17 – Plataforma FRB. Datos obligatorios al introducir un nuevo paciente.  
*Tomada de plataforma FRB.*

La visita inicial, también conocida como "*Baseline visit*", es la primera visita en la que se realiza un diagnóstico para la afección que se está siguiendo a través de la plataforma FRB. Esta visita inicial es la primera que se ingresa en el sistema y requiere variables adicionales que no se recopilarán en las visitas de seguimiento. Ingresar toda la información requerida en la visita inicial lleva unos pocos segundos y es posible ingresar datos retrospectivamente. Cuando se ingresan datos de manera retrospectiva, es imprescindible introducir las visitas en un orden secuencial, comenzando con la visita inicial de referencia. Una vez que se ha creado una visita de referencia inicial se pueden ingresar la visita de seguimiento. Toma menos tiempo completarla puesto que se requieren menos

datos. Se puede crear una visita solo de tratamiento cuando un paciente acude recibiendo solo tratamiento, por ejemplo, cuando únicamente tiene programada una ITV.

**NEW VISIT FORM FOR PATIENT 09871**

Please select the following fields BEFORE entering any other data

Date: 17 September 2015 Treatment audit for: Wet Age-Related Macular Degeneration

**Right Eye details**

- Include in audit:  Tick to include in audit
- Ocular conditions:  Yes  No
- Pre treatments:  Yes  No
- Greatest linear dimension:  μm
- Angiography lesion criteria: Please select
- Visual acuity:
- IOP (Intra Ocular Pressure): Please select
- Geographic Atrophy: Please select
- Subretinal Fibrosis:  Checked
- PED: Please select
- CNV Activity:  Active  Inactive  N/A
- Treatment types:  Yes  No

**Left Eye details**

- Include in audit:  Tick to include in audit
- Ocular conditions:  Yes  No
- Pre treatments:  Yes  No
- Greatest linear dimension:  μm
- Angiography lesion criteria: Please select
- Visual acuity:
- IOP (Intra Ocular Pressure): Please select
- Geographic Atrophy: Please select
- Subretinal Fibrosis: Please select
- PED:  Checked
- CNV Activity: Please select
- Treatment types: Please select

**Buttons:** Save visit, Finish visit

Figura 18 - Plataforma FRB. Formulario para la inclusión de un nuevo paciente a la plataforma. *Tomada de plataforma FRB.*

NEW VISIT FORM FOR PATIENT 09671

[Back to patient](#)

Please select the following fields BEFORE entering any other data Date: 19 October 2011 Treatment audit for: Wet Age-Related Macular Degeneration Treatment only: No

**Right Eye details:**

Visual acuity	<input type="text" value="100"/>
IOP (Intra Ocular Pressure)	<input type="text" value="Not present"/>
Geographic Atrophy	<input type="checkbox"/> Subfoveal
Subretinal Fibrosis	<input type="checkbox"/> Pred. Solid
PED	<input type="checkbox"/> MD Grading
CNV Activity	<input type="radio"/> Active <input type="radio"/> Inactive   NA
Treatment types	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Adverse Events	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Procedures	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Discontinued treatment?	<input type="checkbox"/>

Right Eye Visual Acuity (LogMAR):  
100  
75  
50  
25  
17 Oct 2011 19 Oct 2011

**Left Eye details:**

**Include Eye in audit:**

Visual acuity	<input type="text" value="100"/>
IOP (Intra Ocular Pressure)	<input type="text" value="Not present"/>
Geographic Atrophy	<input type="checkbox"/> Please select
Subretinal Fibrosis	<input type="checkbox"/> Not Present
PED	<input type="checkbox"/> MD Grading

Left Eye Visual Acuity (LogMAR):  
100  
75  
50  
25  
17 Oct 2011 19 Oct 2011

**Save visit** **Finalize visit**

Figura 19 - Plataforma FRB. Formulario de visitas de seguimiento. Tomada de plataforma FRB.

NEW VISIT FORM FOR PATIENT 89037NJ

[Back to patient](#)

Please select the following fields BEFORE entering any other data Date: 19 July 2011 Treatment audit for: Wet Age-Related Macular Degeneration Treatment only: Yes

**Right Eye details:**

Treatment types	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Adverse Events/Procedures	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Discontinued treatment?	<input type="checkbox"/>

Right Eye Visual Acuity (LogMAR):  
100  
75  
50  
25  
11 Jun 2011 25 Jun 2011

**Left Eye details:**

Treatment types	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Adverse Events/Procedures	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Discontinued treatment?	<input type="checkbox"/>

Left Eye Visual Acuity (LogMAR):  
100  
75  
50  
25  
11 Jun 2011 25 Jun 2011

**Save visit** **Finalize visit**

Figura 20 - Plataforma FRB. Formulario de visitas de seguimiento. Tomada de plataforma FRB.

En aquellos pacientes que llevan un año de datos de seguimiento en el sistema se requerirá automáticamente indicar si ha habido algún cambio en las condiciones oculares en la próxima visita ingresada en el sistema

■ Right Eye details

Visual acuity	<input checked="" type="checkbox"/>
IOP (Intra Ocular Pressure)	<input type="checkbox"/>
Ocular Conditions changes?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
	Dry AMD <input checked="" type="checkbox"/> Wet AMD <input type="checkbox"/>
Geographic Atrophy	<input type="checkbox"/> Not present <input checked="" type="checkbox"/> Subfoveal
Subretinal Fibrosis	<input checked="" type="checkbox"/> Checked
PED	<input type="checkbox"/> Pred Solid - EF
CNV Activity	<input type="radio"/> Active <input type="radio"/> Inactive <input type="radio"/> NA
Treatment types	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Adverse Events	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Procedures	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Discontinued treatment?	<input type="checkbox"/>

Figura 21 - Plataforma FRB. Comprobación anual de condiciones oculares.  
Tomada de plataforma FRB.

## Medidas de resultado

En la siguiente tabla se disponen de las medidas resultado de cada uno de los estudios:

Estudio	Medida de resultado primaria	Medidas de resultado secundarias
<b>Subretinal fluid protects against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration</b>	Riesgo de desarrollar atrofia macular durante el período de seguimiento de 5 años	Riesgo de desarrollar fibrosis subretiniana, resultados visuales, frecuencia de inyecciones, identificación de otros factores de riesgo asociados
<b>Longer treatment intervals are associated with reduced treatment persistence in neovascular age related macular degeneration</b>	Proporción de pacientes que no persistieron en el seguimiento de 2 a 5 años	Resultados visuales a los 2 años, proporción de visitas con lesión activa
<b>Incidence, risk factors and outcomes of submacular haemorrhage with loss of vision in neovascular age-related macular degeneration in daily clinical practice</b>	Incidencia estimada de HSM con pérdida de visión durante el período de estudio	Tasa acumulada de HSM, factores predictores de HSM, resultados visuales y de tratamiento a 12 meses, comparaciones entre casos y controles, entre tipos de tratamiento
<b>Assistance burden comparison between age-related macular degeneration and retinal angiomatic proliferation for a three-year follow-up</b>	Agudeza visual mejor corregida (BCVA), evento final si < 20 letras ETDRS	Actividad de enfermedad (OCT/fundoscopia), edad, sexo, tipo de CNV, número de visitas e inyecciones, tipo de tratamiento antiVEGF, eventos adversos

Tabla 3 – Resumen de las medidas resultados estudiadas en cada uno de los artículos conformantes de la tesis. *Elaboración propia.*

## Análisis estadístico

Todos los análisis Los se realizaron en R versión 4.1.2 (R Project, The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) con el paquete de supervivencia (V 3.2-13) para las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y el paquete coxme (V 2.2-16) para modelos de riesgos proporcionales de Cox.<sup>146,147</sup>

Inicialmente, se verificó la normalidad de los datos utilizando pruebas apropiadas. En los casos de distribuciones normales, se aplicaron pruebas t de Student de dos colas o ANOVA para comparaciones de grupos, seguidas de análisis post-hoc cuando fue necesario. Para datos no normales, se utilizaron pruebas de Mann-Whitney U o Kruskal-Wallis.

Las diferencias entre porcentajes y medidas cualitativas se evaluaron mediante la prueba  $\chi^2$ . En situaciones donde las variables correlacionadas seguían una distribución normal, se calcularon correlaciones de Pearson. Para todos los análisis, un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

En los estudios específicos, se emplearon análisis adicionales adaptados a sus objetivos particulares. Esto incluyó el uso de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la evaluación de la progresión de la enfermedad y los resultados del tratamiento, y modelos de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores de riesgo y analizar la eficacia del tratamiento. Las comparaciones significativas entre grupos se ajustaron utilizando correcciones adecuadas, como la de Holm-Bonferroni, para controlar el error tipo I.

## **APORTACIONES DEL DOCTORANDO**

La presente tesis doctoral, a través de cuatro artículos científicos relacionados, se enfoca en analizar aspectos fundamentales de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) utilizando Big Data y Datos del Mundo Real (RWD). Este trabajo contribuye significativamente a la comprensión de la DMAE, especialmente en su forma neovascular, abordando desde características clínicas hasta complicaciones y la gestión del tratamiento.

El primer artículo revela un aspecto innovador: el fluido subretiniano en la DMAE neovascular podría tener un rol protector contra la atrofia macular. Este hallazgo, emergente de un seguimiento riguroso de cinco años, plantea la necesidad de revisar los enfoques terapéuticos actuales, orientándolos hacia una estrategia más diferenciada y personalizada en el tratamiento de DMAE neovascular.

El segundo estudio se centra en la hemorragia submacular, una complicación grave de la DMAE neovascular. Al identificar la incidencia y los factores de riesgo asociados, esta investigación proporciona una base sólida para el desarrollo de estrategias preventivas más eficientes y ajustadas a cada paciente. Estos hallazgos son fundamentales para mejorar los resultados clínicos en pacientes con DMAE neovascular.

El tercer artículo examina la relación entre los intervalos de tratamiento y la persistencia de este en pacientes con DMAE neovascular. Los resultados indican que intervalos de tratamiento más largos pueden reducir la adherencia al tratamiento, una información crucial para optimizar los regímenes de tratamiento y mejorar la gestión de la enfermedad a largo plazo.

Finalmente, el cuarto manuscrito aporta una perspectiva comparativa única entre la carga asistencial de la DMAE y la proliferación angiomatosa retinal. Al analizar y comparar estas dos condiciones, el estudio proporciona *insights* valiosos para la planificación y ejecución de estrategias de atención más efectivas y eficientes.

Cada uno de los cuatro estudios incluidos en la tesis destaca por su empleo de RWD y Big Data, gracias al empleo de la plataforma Fight Retinal Blindness, permitiendo no solo una mejor comprensión de la DMAE y sus complicaciones, sino también la optimización de estrategias de tratamiento y manejo de la enfermedad. La colaboración internacional y el análisis exhaustivo de datos reales han generado resultados clínicos relevantes, que reflejan de manera más precisa la diversidad de situaciones y pacientes en el campo de la oftalmología.

En lo referente a mi contribución particular en esta tesis doctoral, he participado de forma activa en todas las etapas de este proyecto de tesis doctoral, desde el diseño inicial, recogida de datos hasta el análisis final de los resultados y elaboración de los manuscritos. He llevado a cabo líneas de trabajo como investigador principal dentro del proyecto Fight Retinal Blindness, colaborando con centros y profesionales del ámbito internacional además de realizar una estancia de investigación en otro centro de referencia perteneciente al proyecto. Este esfuerzo conjunto nos ha permitido desarrollar y promocionar este proyecto en el ámbito internacional. Participar en este proyecto nos permitió ser uno de los primeros centros en España en poder emplear esta plataforma FRB y ser un centro referente dentro del proyecto FRB España. Dicha iniciativa ha sido clave para la realización de estudios con alcance internacional, gestionando grandes volúmenes de datos, permitiendo la colaboración y conexión entre profesionales y haciendo uso de la tecnología.

Estos estudios son relevantes en cuanto a la manera en que el análisis de datos a gran escala puede influir y mejorar la práctica clínica actual. Esta tesis, por lo tanto, no solo aporta a conocimientos específicos sobre la DMAE, sino que también demuestra el potencial y la importancia de los enfoques interdisciplinarios e internacionales en la investigación médica contemporánea.

## COMPENDIO DE PUBLICACIONES: RESULTADOS

- 1- Sánchez-Monroy J, Nguyen V, Puzo M, et al. **Subretinal fluid may protect against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: 5 years of follow-up from Fight Retinal Blindness registry.** *Acta Ophthalmol.* 2023;101(4):457-464. doi:10.1111/aos.15309
- 2- Teo, Kelvin Y C et al. "Longer treatment intervals are associated with reduced treatment persistence in neovascular age related macular degeneration." *Eye* (London, England), 10.1038/s41433-022-01957-z. 9 Feb. 2022, doi:10.1038/s41433-022-01957-z
- 3- Gabrielle PH, Maitrias S, Nguyen V, et al. **Incidence, risk factors and outcomes of submacular haemorrhage with loss of vision in neovascular age-related macular degeneration in daily clinical practice: data from the FRB! registry.** *Acta Ophthalmol.* 2022;10.1111/aos.15137. doi:10.1111/aos.15137
- 4- Bartol-Puyal F, Sánchez-Monroy J, Puzo M, et al. **Assistance Burden Comparison Between Age-Related Macular Degeneration and Retinal Angiomatous Proliferation Over a Three-Year Follow-up.** *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*, 1-7. 1 Feb. 2024, doi:10.3928/23258160-20240118-01

## Subretinal fluid may protect against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: 5 years of follow-up from Eight Retinal Blindness registry

Jorge Sánchez-Monroy<sup>1</sup> | Vuong Nguyen<sup>2</sup> | Martín Pazo<sup>3</sup> | Pilar Calvo<sup>1</sup> |  
 Carolina Arrasbarrena<sup>3</sup> | Pietro Monaco<sup>4</sup> | Michael Chilov<sup>5</sup> | David Keegan<sup>6</sup> |  
 Daniel Barthelmes<sup>2,7</sup> | Mark Gillies<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, West Eye Institute, The University of Sydney, Sydney Medical School, Sydney, Australia

<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, University Hospital of Alcalá de Henares, Madrid, Spain

<sup>4</sup>Department of Ophthalmology, San Matteo Hospital, Belluno, Italy

<sup>5</sup>Department of Ophthalmology, Concord Repatriation Hospital, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>6</sup>Moore Private Hospital, Dublin, Ireland

<sup>7</sup>Department of Ophthalmology Zurich, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland

**Correspondence:**

Jorge Sánchez-Monroy, Ophthalmology Department, Miguel Servet University Hospital, Paseo Isabel la Católica 1-3, CP 50009, Zaragoza, Spain.  
Email: jgsanchezmonroy@azs.es

### Abstract

**Purpose:** The purpose of the study was to assess the association of macular atrophy (MA) according to the activity of macular neovascularization (MNV) (inactive, only subretinal fluid [SRFL], or active, i.e. including intraretinal fluid [IRFL]) using optical coherence tomography (OCT) in patients with neovascular age-related macular degeneration in AMD.

**Methods:** Multicentric observational study. Treatment-naïve nAMD eyes without subfoveal MA or subretinal fibrosis (SF) at baseline were included since 1st January 2010 and 30th September 2018 to allow up to 5 years of treatment follow-up. Eyes were grouped based on their predominant activity status as: (1) mostly inactive, (2) mostly active non-SRFL only (IRFL) or (3) mostly active-SRFL only (onlySRFL). Kaplan–Meier survival curves estimated the time to development of MA or SF. Cox proportional hazards models evaluated predictors of developing subfoveal MA or SF. The main outcome measure was the risk of developing MA according to predominant MNV activity.

**Results:** A total of 973 eyes were eligible for analysis. OnlySRFL eyes had lower risk of developing subfoveal MA (HR [95% CI]: 0.56 [0.36, 0.86];  $p = 0.024$ ) and extrafoveal MA (HR [95% CI]: 0.41 [0.27, 0.61];  $p < 0.001$ ) than IRFL eyes. IRFL eyes had lower visual acuity (VA) (34.5 letters) and the highest proportion of eyes with vision  $\leq 35$  letters (25%) at 5 years while onlySRFL eyes had comparable 5-year VA (63.7 letters) to inactive eyes (63.7 letters).

**Conclusion:** Subretinal fluid appears to protect against MA. Distinguishing the compartment of retinal fluid and understanding its relationship with MA and SF can guide the management of nAMD.

### KEY WORDS

intraretinal fluid, macular atrophy, neovascular age-related macular degeneration, subretinal fibrosis, subretinal fluid

## 1 | INTRODUCTION

Retinal fluid has been identified as a biomarker of activity in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and, because of its association with vision loss, is one of the physician's main guides when treating patients (Arnold et al., 2016; Chakravarthy et al., 2020; Kodjikian et al., 2021). The presence of fluid on optical coherence

tomography (OCT) images is an important marker of disease activity and usually requires treatment with intravitreal vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors (Chaudhary et al., 2022). Understanding the effects of different types of retinal fluid could have implications for current treatment protocols.

There is growing interest in establishing a relationship between the role of retinal fluid and the development of

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial license, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.  
© 2023 The Authors. Acta Ophthalmologica published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation.

macular atrophy (MA) and subretinal fibrosis (SF), which are strongly associated with poor long-term visual outcomes in eyes treated with nAMD. (Gabrielle et al., 2021; Gillies et al., 2015; Nguyen et al., 2019). The presence of subretinal fluid (SRFL) has been associated with lower development of MA and better visual acuity (VA) outcomes in patients with nAMD. (Sharma et al., 2016; Wickremasinghe et al., 2016; Zarbin et al., 2020) whereas intraretinal fluid (IRFL) has been associated with higher rates of MA, lower baseline VA and delayed response to treatment. (Danjal et al., 2017; Grunwald et al., 2017; Sharma et al., 2016; Srinivas et al., 2018). Recently, it has been shown that this association between fluid location and visual outcome is strictly dependent on the type of NVM. (Sharma et al., 2022; Yoon et al., 2020).

Real-world data studies are needed to provide evidence beyond that available from clinical trials. The Fight Retinal Blindness! (FRB) project has previously reported that eyes with mostly active lesions have a lower risk of developing MA. However, the influence of the location of the fluid on the risk of developing MA was not studied. (Nguyen et al., 2021). Studies from this database reported that eyes with predominantly inactive lesions were much more likely to develop MA (Duijn et al., 2020; Nguyen et al., 2021), while a higher risk of SF has been reported in patients with greater lesion activity (Kelvin Yi Chong et al., 2020). Other authors have found no significant association between SF and the presence of retinal fluid (Duijn et al., 2020; Nguyen et al., 2021). In a recent study, SRFL halved the risk of developing MA and SF (Llorente-González et al., 2022).

Clarifying the role of retinal fluid in developing MA and SF may support the hypothesis that completely drying the macula increases the risk of development of MA and that tolerating SRF will not damage VA and will protect against the development of atrophy (Chaudhary et al., 2022; Llorente-González et al., 2022; Zarbin et al., 2021). The present study aimed to analyse the risk of development MA and SF according to the activity of the MNV (inactive, only SRFL, IRFL) in patients with nAMD over 5 years in routine clinical practice.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Study design and setting

Data were obtained from the web-based Fight Retinal Blindness! (FRB) registry of outcomes from routine clinical practice (Gillies et al., 2014). The FRB registry tracks clinical outcomes of patients with nAMD and is compliant with the International Consortium of Healthcare Outcome Measurements's (ICHOM) minimum standard set of treatment outcomes for neovascular age-related macular degeneration (Rodrigues et al., 2016).

Patients from Australia, France, Ireland, Italy, Netherlands, New Zealand, Spain and Switzerland were included in this study. Ethics approval was obtained from the Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists, the French Institutional Review Board (IRB) (Société Française d'Ophthalmologie IRB), the Mater Private Hospital IRB, the IRCCS

Cà Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital Milan, the Clinical Research Ethics Committee of the Clinic Hospital, Barcelona, Spain and the Cantonal Ethics Committee Zurich. Approval of the use of the registry in the Netherlands was not needed according to the Medical Ethics Committee of the Academic Medical University Centre due to its non-interventional nature. This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

### 2.2 | Data sources and measurements

Data were recorded into the FRB registry at each clinical visit by the treating practitioner and included the number of letters read on a logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR) visual acuity chart (best of corrected, uncorrected or pinhole), treatment given (if any) and ocular adverse events. The activity of the macular neovascularization (MNV) was also recorded at each visit assessed by the treating physician based on OCT images. As of January 2017, lesion activity was graded as 'inactive' (absence of any retinal fluid), 'active' (any combination of intraretinal fluid (IRFL), subretinal fluid (SRFL) or haemorrhage, i.e., excluding SRF only, hereafter referred to as 'IRFL' or 'active SRFL only' (only SRFL)). MA and SF were diagnosed based on fundus image and OCT. Both variables were recorded at each visit and graded by the treating practitioner without reference to a reading centre depending on its presence and location as either 'not present', 'extrafoveal' or 'subfoveal'.

The investigators did not intervene at any point during the study, reflecting routine clinical practice. Thus, treatment decisions such as the choice of treatment and timing of re-treatment were at the discretion of the treating physician in consultation with the patient. The visits always followed the same time slot established by each centre.

### 2.3 | Study population and definitions

Treatment-naïve eyes with nAMD without extrafoveal/subfoveal MA or SF at baseline and whose entire visit history contained the new lesion activity gradings distinguishing between SRFL only and other retinal fluid were identified from the FRB database. Eyes starting treatment with anti-VEGF between 1st January 2010 and 30th September 2016 were included to allow the possibility of having 5 years of treatment follow-up. Eyes were also required to have at least 12 months of follow-up and a minimum of three injections within the first 12 months to establish appropriate initiation of treatment and a minimum sample of lesion activity gradings for classification.

Eyes were classified based on their most common lesion activity status experienced either throughout 5 years of follow-up or until diagnosis of MA or SF, independent of location. The groups included (1) mostly inactive, (2) mostly IRFL or (3) mostly only SRFL. If there was a tie between two or three activity statuses, priority was given

to *mostly onlySRFL*, followed by *mostly IRFL*, with *mostly inactive* receiving the lowest priority since *onlySRFL* and *IRFL* both include fluid.

#### 2.4 | Outcome measures

The primary outcome measure was the risk of developing MA during the 5-year follow-up period. Other outcome measures included the risk of developing SF, visual outcomes, injection frequency and identifying other risk factors associated with the development of MA and SF.

#### 2.5 | Statistical analyses

Descriptive statistics included the mean, standard deviation (SD), median, first and third quartiles (Q1 and Q3) and percentages where appropriate. Baseline characteristics were compared between the activity groups using ANOVA and chi-square tests.

The development of MA and SF over the 5-year follow-up period based on the three activity groups was visualized using Kaplan-Meier survival curves and tested for significance using the log-rank test. Mixed-effects Cox proportional hazards models were used to calculate hazard ratios and identify variables associated with the development of MA or SF and included activity group, age, baseline VA, angiographic lesion type, initial anti-VEGF agent and nesting of outcomes within eyes from the same patient and patients treated by the same practitioner.

A *p*-value of  $<0.05$  was considered statistically significant. Significant comparisons between the three activity groups were followed by pairwise comparisons and were adjusted using the Holm-Bonferroni correction. All analyses were conducted in R version 4.1.2 (R Project, The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) with the *survival* package (V 3.2-13) for Kaplan-Meier survival curves and the *coxme* package (V 2.2-16) for Cox proportional hazards models (Therneau TM. A package for survival analysis in R n.d., Therneau TM. *coxme: Mixed effects Cox models* n.d.).

### 3 | RESULTS

A total of 973 eyes from 851 patients meeting the inclusion criteria were identified from the FRB registry and eligible for the current analysis. This included 442 eyes that were *mostly inactive*, 281 eyes that were *mostly IRFL* and 251 eyes that were *mostly onlySRFL* over 5 years of potential follow-up. The VA (mean [SD]) at baseline was worse in *mostly IRFL* eyes (66.2 [21.3] letters) compared with *mostly onlySRFL* (63.6 [17.7] letters; *p* < 0.001) and *mostly inactive* eyes (61.7 [17.7] letters; *p* < 0.001). Baseline characteristics are summarized in Table 1.

There were 564/973 (58%) eyes that completed 5 years of follow-up. The VA (mean [SD]) at 5 years remained worse in *mostly IRFL* eyes (54.5 [24.5] letters) than *mostly onlySRFL* (63.7 [18.9] letters; *p* < 0.001) and *mostly inactive* eyes (63.7 [18.9]; *p* < 0.001). Outcomes for 5-year completers can be found in Table 2.

**TABLE 1** Demographic and clinical characteristics of baseline with global *p*-values comparing subgroups based on predominant activity status and pairwise *p*-values when the global *p*-value was significant.

	All eyes	anyFLUID	onlySRFL	Inactive	Global	<i>p</i> -Values		
						anyFLUID versus onlySRFL	anyFLUID versus Inactive	onlySRFL versus Inactive
Eyes	973	281	251	442				
Patients	851	282	256	418				
Gender, % Female	63%	63%	62%	64%	0.769			
Age, mean (SD)	71.1 (8.3)	71 (8.9)	73.7 (7.7)	77.9 (8.5)	<b>0.005</b>	0.129	0.193	<b>0.003</b>
VA, mean (SD)	66.6 (19)	56.2 (21.3)	63.6 (17.7)	61.7 (17.7)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.218
<30 letters, n (%)	121 (12%)	51 (18%)	26 (10%)	44 (10%)	<b>0.002</b>	<b>0.044</b>	<b>0.006</b>	1.000
>30 letters, n (%)	752 (78%)	97 (35%)	123 (49%)	178 (40%)	<b>0.003</b>	<b>0.003</b>	0.430	0.095
Angiographic lesion type, n (%)								
Type 1	136 (35%)	81 (29%)	107 (43%)	148 (33%)	<b>0.005</b>	<b>0.044</b>	0.075	0.218
Type 2	145 (38%)	51 (19%)	76 (30%)	59 (13%)				
Type 3	81 (20%)	21 (8%)	18 (7%)	44 (10%)				
Other	17 (4%)	24 (9%)	12 (5%)	21 (5%)				
Unknown	154 (36%)	101 (36%)	80 (32%)	173 (39%)				
Initial injection, n (%)								
Aflibercept	224 (23%)	57 (20%)	49 (20%)	118 (27%)	0.399	1.094	0.265	0.177
Bevacizumab	213 (22%)	59 (21%)	33 (13%)	99 (22%)				
Ranibizumab	535 (55%)	164 (59%)	149 (59%)	221 (51%)				

Note: Significance *p*-values are highlighted in bold.

Abbreviations: SD, standard deviation; SRFL, subretinal fluid; VA, visual acuity.

TABLE 2 Visual acuities for eyes completing 5 years of treatment follow-up and pairwise *p*-values when the global *p*-value was significant.

Eyes	All eyes	mostly ID	subSRFL	Baseline	<i>F</i> -Value		mostly ID versus mostly SRFL, <i>p</i> -value	mostly ID versus inactive, <i>p</i> -value
					Global	SubSRFL		
Baseline VA, mean (SD)	56.4 (2.8 [0.7])	62.1 (2.2)	63.5 (0.9)	21.0	<0.001	<0.001	<0.001	0.190
VA 5 years, mean (SD)	61.12 (2.2)	56.5 (2.5)	61.2 (0.9)	61.7 (21.6)	<0.001	<0.001	<0.001	0.981
CS lesions, % (mostly% / final%)	0.62 (0.6)	1.02 (2.5)	0.50 (0.5)	75.0 (45%)	<0.001	<0.001	0.023	0.264
CS lesions, % (mostly% / final%)	0.62 (0.6)	1.02 (2.5)	0.50 (0.5)	75.0 (45%)	<0.001	<0.001	0.023	0.264
CS lesions, % (mostly% / final%)	0.62 (0.6)	1.02 (2.5)	0.50 (0.5)	75.0 (45%)	<0.001	<0.001	0.023	0.264
Type 3 lesions, % (mostly% / final%)	1.48 (1.34, 3.20)	2.04 (0.68, 4.0)	1.26 (0.61, 4.8)	10.1 (3.5, 2.0)	0.002	0.002	0.002	0.002
Type 3 lesions, median (Q1, Q3)	37 (31, 43)	30 (19.2, 39.8)	32 (23, 43)	21 (6.2, 35)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
VIFs, median (Q1, Q3)	43 (33, 52)	46 (34, 52)	48 (44, 57)	36 (0.9, 47)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Data: Significant *p*-values in highlighted cells.

Abbreviations: CI, confidence interval; SD, standard deviation; SF, subretinal fibrosis; VA, visual acuity.

p-Values compare final versus eye.

### 3.1 | Macular atrophy

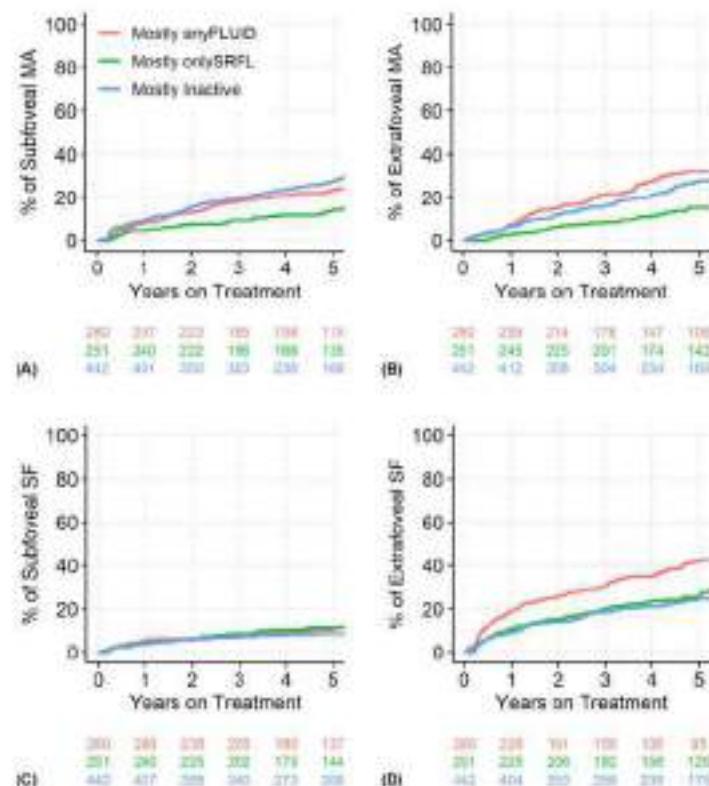
Eyes that were *mostly onlySRFL* had the lowest rates of subfoveal and extrafoveal MA compared with *mostly inactive* and *mostly IRFL* eyes (Figure 1A,B). Multivariate Cox proportional hazards models showed older age ( $p = 0.047$ ), lesion type (global  $p = 0.017$ ) and predominant activity status (global  $p = 0.005$ ) were other significant risk factors for developing subfoveal MA (Table 3). Eyes that were *mostly onlySRFL* were at lower risk of developing MA (HR [95% CI]) than *mostly IRFL* eyes (HR = 0.56 [0.36, 0.88] for *mostly onlySRFL* vs. *mostly IRFL*;  $p = 0.024$ ) and *mostly inactive* eyes (HR = 0.47 [0.32, 0.71] for *mostly onlySRFL* vs. *mostly IRFL*;  $p = 0.001$ ). Type 3 lesions had a higher risk (HR [95% CI]) of developing subfoveal MA compared with Type 1 (HR = 2.1 [1.26, 3.52];  $p = 0.042$ ) and Type 2 (HR = 2.41 [1.34, 4.53];  $p = 0.034$ ) lesions.

The predominant activity status was also significantly associated with development of extrafoveal MA (global  $p < 0.001$ ). As with subfoveal MA, *mostly onlySRFL* eyes had a lower risk (HR [95% CI]) of developing extrafoveal MA than *mostly IRFL* eyes (HR = 0.41 [0.27, 0.61] for *mostly onlySRFL* vs. *mostly IRFL*;  $p < 0.001$ ) and *mostly inactive* eyes (HR = 0.50 [0.34, 0.74] for *mostly onlySRFL* vs. *mostly IRFL*;  $p = 0.001$ ). Higher baseline vision was also associated with lower risk (HR [95% CI]) of extrafoveal MA (HR = 0.91 [0.88, 0.94] per five-letter increase in baseline VA;  $p < 0.001$ ). As with subfoveal MA, Type 3 lesions had a greater risk (HR [95% CI]) of developing extrafoveal MA than Type 1 (HR = 2.29 [1.39, 3.77];  $p = 0.01$ ) and Type 2 lesions (HR = 2.34 [1.35, 4.07];  $p = 0.023$ ).

### 3.2 | Subretinal fibrosis

There was no difference in the development of subfoveal SF between predominant activity status groups, however, there was a higher rate of extrafoveal SF in *mostly IRFL* eyes (Figure 1C,D). The only risk factor that was significantly associated with the development of subfoveal SF was the angiographic lesion type (global  $p = 0.004$ ) with Type 3 and other (disciform scar, polypoidal choroidal vasculopathy and juxtapapillary) lesions at greater risk (HR [95% CI]) than Type 1 lesions (HR = 2.15 [1.41, 5.74];  $p = 0.028$  for Type 3 vs. Type 1 lesions and HR = 3.45 [1.59, 7.47];  $p = 0.015$  for other vs. Type 1 lesions). Type 2 lesions also had a higher risk (HR [95% CI] = 1.77 [0.95, 3.32]), but this was not statistically significant ( $p = 0.381$ ).

Higher baseline vision was associated with a lower risk (HR [95% CI]) of developing extrafoveal SF (HR = 0.9 [0.87, 0.93];  $p < 0.001$ ). Predominant activity status was also significantly associated with extrafoveal SF (global  $p < 0.001$ ), with both *mostly onlySRFL* and *mostly inactive* eyes having a lower risk (HR [95% CI]) than *mostly IRFL* eyes (HR = 0.65 [0.47, 0.91];  $p = 0.032$  and HR = 0.49 [0.36, 0.66];  $p < 0.001$ , for *mostly onlySRFL* and *mostly inactive* vs. *mostly IRFL*, respectively).



**FIGURE 1** Kaplan-Meier survival curve of time to development of (A) subfoveal MA, (B) extrarefoveal MA, (C) subfoveal SF and (D) extrarefoveal SF by predominant activity status. The number of eyes still at risk is shown below each plot. MA, macular atrophy; SF, subretinal fibrosis; SRFL, subretinal fluid.

#### 4 | DISCUSSION

The present study provides strong evidence that SRFL protected against the development of subfoveal and extrarefoveal MA over 5 years in real-world practice. More evidence on the role of retinal fluid in the development of MA is required due to the current evidence of a possible protective role of SRFL in nAMD (Dai et al., 2020; Razavi et al., 2015). Both the 2- and 5-year CATT studies reported that SRFL was associated with less MA, while eyes with IRFL had higher rates of MA. Previous real-world studies of the relationship between MA and retinal fluid have not distinguished between SRFL and IRFL (Kelvin Yi Chong et al., 2020). Recently, Nguyen et al. (2021) found a lower risk of MA in onlySRFL and IRFL groups during the first year of treatment. Llorente-González et al. (2022) reported that SRF halved the risk of developing MA (basal and 36 months) and the risk of progression of atrophy. The present study has provided further evidence that onlySRFL protects against the development of MA (HR: 0.56 for mostly onlySRFL vs. mostly IRFL,  $p = 0.024$ ). It is essential to confirm in

future studies not only the possible protective association of SRFL and lower MA, but also to establish the ideal amount of SRF that could be tolerated to try to prevent the development of MA.

Previous analyses support that the strongest risk factor for developing MA was a high proportion of visits graded as inactive (Dai et al., 2020) but they did not differentiate activity into SRFL and IRFL. We found in the present study that mostly inactive eyes had a higher risk of MA than mostly onlySRFL but the same risk as eyes with IRFL, indicating that the protective effect of lesion activity is driven by eyes with onlySRFL. There are several possible explanations for this. SRFL could act as a spatial buffer between photoreceptors and toxic metabolites that affect ellipsoid zone integrity (Chaudhary et al., 2022). SRFL might alleviate hypoxia and exert a protective effect that facilitates access to nutrients, oxygen and neuroprotective substances by the photoreceptors and the outer retina (Zurbin et al., 2021).

The current evidence concerning the role of retinal fluid related to SF is controversial. Presence of SRFL

TABLE 3. Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) for the risk of developing subfoveal MA or SF

Variable (reference group)	Subfoveal MA		Extrafoveal MA		Subfoveal SF		Extrafoveal SF	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age, per year	1.02 (1.01, 1.04)	<b>0.047</b>	1.03 (0.99, 1.03)	0.174	0.99 (0.95, 1.02)	0.467	1.03 (1.01, 1.05)	0.399
Baseline VA, per 5 letters	1.00 (0.97, 1.06)	0.648	0.91 (0.88, 0.94)	<b>&lt;0.001</b>	0.98 (0.95, 1.04)	0.558	0.9 (0.87, 0.93)	<b>&lt;0.001</b>
Angiographic lesion type (Type 0)								
Type 2	0.88 (0.56, 1.27)	<b>0.007</b>	0.80 (0.63, 1.25)	<b>0.015</b>	1.77 (1.95, 3.32)	<b>0.004</b>	1.28 (1.04, 1.92)	0.369
Type 3	2.1 (1.26, 3.52)		2.29 (1.39, 3.77)		2.83 (1.41, 3.74)		1.22 (0.74, 2.09)	
Other	0.73 (0.36, 1.49)		0.9 (0.44, 1.50)		3.45 (1.59, 7.47)		1.16 (0.6, 2.38)	
Not Done	0.98 (0.64, 1.53)		1.26 (0.85, 1.67)		1.23 (0.68, 2.19)		1.64 (1.36, 2.39)	
Initial injection (Aflibercept)								
Bevacizumab	1.52 (0.81, 2.87)	0.176	1.6 (0.88, 2.89)	0.245	0.76 (0.39, 1.57)	0.647	1.14 (0.7, 1.83)	0.777
Ranibizumab	1.36 (0.76, 2.46)		1.29 (0.76, 2.2)		0.75 (0.42, 1.36)		1.15 (0.75, 1.77)	
Predominant activity (Mealy anyPLUID)								
Mostly onlySRFL	1.56 (0.36, 0.81)	<b>&lt;0.001</b>	0.41 (0.27, 0.61)	<b>&lt;0.001</b>	1.18 (0.68, 2.05)	0.457	0.65 (0.47, 0.81)	<b>&lt;0.001</b>
Mostly inactive	1.19 (0.85, 1.71)		0.81 (0.58, 1.13)		0.86 (0.51, 1.44)		0.48 (0.36, 0.66)	

Note: Significance p-values are highlighted in bold.

Type 1 versus Type 2 ( $p < 0.001$ ); Type 1 versus Type 3 ( $p = 0.042$ ); Type 1 versus Other ( $p = 1.000$ ); Type 1 versus Not Done ( $p = 1.000$ ); Type 2 versus Type 3 ( $p = 0.034$ ); Type 2 versus Other ( $p = 1.000$ ); Type 2 versus Not Done ( $p = 1.000$ ); Type 3 versus Other ( $p = 0.075$ ); Type 3 versus Not Done ( $p = 0.049$ ); Other versus Not Done ( $p = 1.000$ ).

Type 1 versus Type 2 ( $p = 1.000$ ); Type 1 versus Type 3 ( $p = 0.010$ ); Type 1 versus Other ( $p = 1.000$ ); Type 3 versus Not Done ( $p = 1.000$ ); Type 2 versus Type 3 ( $p = 0.025$ ); Type 2 versus Other ( $p = 1.000$ ); Type 3 versus Not Done ( $p = 0.038$ ); Type 3 versus Not Done ( $p = 0.250$ ); Other versus Not Done ( $p = 1.000$ ).

Type 1 versus Type 2 ( $p = 0.380$ ); Type 1 versus Type 3 ( $p = 0.020$ ); Type 1 versus Other ( $p = 0.015$ ); Type 1 versus Not Done ( $p = 0.935$ ); Type 2 versus Type 3 ( $p = 0.729$ ); Type 2 versus Other ( $p = 0.364$ ); Type 2 versus Not Done ( $p = 0.800$ ); Type 3 versus Other ( $p = 0.490$ ); Type 3 versus Not Done ( $p = 0.120$ ); Other versus Not Done ( $p = 0.036$ ).

Mostly anyPLUID versus mostly onlySRFL ( $p = 0.024$ ); Mostly anyPLUID versus mostly inactive ( $p = 0.250$ ); Mostly onlySRFL versus mostly inactive ( $p = 0.000$ ).

Mostly anyPLUID versus mostly onlyIRFL ( $p = 0.035$ ); Mostly anyPLUID versus mostly inactive ( $p = 0.000$ ); Mostly onlyIRFL versus mostly inactive ( $p = 0.186$ ).

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SD, standard deviation; MA, macular atrophy; SF, subretinal fibrosis; SRFL, subretinal fluid; VA, visual acuity.

has been suggested to confer a lower risk for developing SF (Ashraf et al., 2018; Guymer et al., 2019). Another study found a higher proportion of visits with active MNV was associated with an increased risk of SF (Kelvin Yi Chong et al., 2020). However, these studies did not distinguish between IRFL and SRFL. An analysis from the FRB registry did not find a significant association between fluid and subretinal fibrosis over 12 months (Nguyen et al., 2021). A recent report from the same database suggested that SRFL not only does not increase the risk of developing SF but also reduces its progression (Llorente-González et al., 2022). The present study found no significant differences between the development of subfoveal SF and the activity of the MNV grading over 5 years which is consistent with the most recent results published (Nguyen et al., 2021). We found angiographic lesion type to be significantly associated with subfoveal SF, with Type 3 and other (disciform, polypoidal choroidal vasculopathy and juxtapapillary) lesion types more likely to develop it than Type 1 lesions. That could be because Type 1 lesions may provide more tropic support to the retina more than other types (Chaudhary et al., 2022). Type 2 angiographic lesions also had a higher risk of extrafoveal SF than Type 1 lesions (HR 1.77 [1.95, 3.32]), but this was not statistically significant after adjustment for multiple comparison. Previous reports have found that Type 2 lesions have a

greater risk of developing subfoveal SF (Cho et al., 2021; Gabrielle et al., 2021). Evidently, Type 2 MNVs disrupt the RPE and cause major structural damage to retina.

Eyes that were mostly IRFL in the present study had lower VA at 3 years (54.5 letters) and had the highest proportion of eyes with vision  $\leq 35$  letters (25%). Conversely, mostly onlySRFL eyes had better VA at 5 years (63.7 letters), comparable with mostly inactive eyes (63.7 letters), and a higher proportion of eyes with VA  $\geq 70$  letters (31%). These data are consistent with other studies regarding the tolerability of SRFL, in terms of VA (Chaudhary et al., 2022; Grunwald et al., 2017; Guymer et al., 2019; Nguyen et al., 2021; Zarbin et al., 2021).

We did not find significant differences in the development of MA and SF according to the initial VEGF inhibitor used. This result is consistent with previous reports which found no relationship between drug and the development of SF (Kelvin Yi Chong et al., 2020) or MA (Gillies et al., 2020).

The number of injections was not included in the Cox proportional hazards model for risk of development of MA or SF since follow-up time is inherently part of the model and is highly correlated with injection frequency. Eyes that were mostly onlySRFL followed by mostly IRFL eyes received the highest number of injections and the highest number of visits while mostly inactive eyes received fewer injections and fewer visits. This may reflect

actual behaviour in clinical practice basing physician's decisions not only on VA decline but also on the presence of fluid on OCT (Chakravarthy et al., 2020; Kodjikian et al., 2021).

The strengths of this study include the availability of an observational cohort of 973 treatment-naïve patients during 5 years of follow-up in routine clinical practice. Data quality is uniquely high for a registry, since the FRB database only accepts data that are 100% complete and within prespecified limits. There are still some limitations. Treatment decisions (drug choice, treatment regimen and retreatment criteria) were strictly dependent on the judgement of the treating physician. The classification of IRFL activity (any combination of IRFL, SRFL or haemorrhage, i.e. excluding SRFL only) did not distinguish between IRFL only and SRFL only. While haemorrhage without IRFL is possible, it is rare and treated in the same way as IRFL. Grading of MA and SF was unable to be verified by a reading centre so determining the presence of atrophy or fibrosis depended on the skill of the physician. The presence or absence of atrophy in a sample of the FRB database was reported as accurate in 80% of cases by an independent reading centre analysis (Kelvin Yi Chong et al., 2020). There may be differences in the definition of atrophy and fibrosis and in imaging techniques between studies and physicians participating in the FRB registry (Daien et al., 2020; Grunwald et al., 2017; Kelvin Yi Chong et al., 2020; Nguyen et al., 2021) and there could be difficulties when comparing our results with previously published research. However, our statistical models have attempted to account for inter-doctor variation and the FRB registry has implemented the ICHOM classification grading MA and SF to standardize the diagnosis of these features and to compare results between reports.

In conclusion, our data suggest that eyes with MNV with mostly SRFL only were less likely to develop both subfoveal and extrafoveal MA and extrafoveal SF. Understanding the protective role of retinal fluid against MA, its tolerance in terms of VA and, consequently, treating it in a more individualized and precise manner can provide better results in eyes with AMD.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

Eight Retinal Blindness investigators: Auckland District Health Board, New Zealand (Dr D Squires); Arnhem Ziekenhuis, Breda, Netherlands (Dr C Broekmans, Dr O Tigchelaar-Besling); Auckland Eye, New Zealand (Dr A McGeorge); CHU de Dijon, France (Dr P Gabriele); Camberwell Retina Specialists, Victoria (Dr S Wickremasinghe); Canberra Hospital, Australian Capital Territory (Dr J Wells); Centre Ophthalmologique de l'Ecole Militaire, France (Dr G Miamou); Centro de Ojos de La Coruña, Spain (Dr P Carnota, Dr C Torres Boerrego); Clinica Oftalmista Valencia, Spain (Dr R Gallego-Pinazo); Clinica Universidad de Navarra, Spain (Dr A Garcia Layana); Crest Eye Associates, New Zealand (Dr J Ah-Chan); Eye Associates, New South Wales (Dr M Gillies); Eye Doctors Mona Vale, New South Wales (Dr P Beaumont); Eye Surgeons Mirandal,

New South Wales (Dr A Hunt); Fundació Privada Hospital Asil de Granollers, Spain (Dr L Saracols, Dr J Suarez); Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Italy (Dr F Viola); HUPA, Spain (Dr R Montejane Milner, Mrs e arrubarrena); Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Spain (Dr F Ascaso, Dr A Bonet Martínez, Mr. G Pérez Rivás); Hospital Clínico de Barcelona, Spain (Dr S Alfonja Castiella, Dr R Casaroli-Marano, Dr M Figueras-Roca); Hospital Costa del Sol, Spain (Dr A González Escobar); Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Spain (Dr P Casalín Muñoz); Hospital Tor Vergata Roma, Italy (Dr L Cerri, Professor F Ricci); Hospital Universitario Fundación Jiménez Diaz, Spain (Dr E Carreño, Mrs N Muñoz Sanz, Mr N Ventura Abreu); Hospital Universitario La Paz, Spain (Dr M Asensio Duran); Hospital Universitario Miguel Servet, Spain (Dr P Calvo, Dr J Sanchez); Hospital Universitario Puerta de Hierro, Spain (Dr I Flores Moreno, Dr M García Zamora); Hospital Universitario Virgen del Rocío, Spain (Dr M Rodríguez Maqueda); Hospital Universitario de Canarias, Spain (Dr L Cordovés); Hospital Universitario del Henares, Spain (Dr A Fernández Horcada); Hospital do Mérito, Spain (Dr A Campo Gestor); Isala, Zwolle, Netherlands (Dr T Ponsen); Luigi Sacco Hospital - University of Milan, Italy (Dr A Invernizzi); Maisin image Ophthalmologic center, France (Dr L Casselnov); Mizer Private Hospital, Ireland (Dr L O'Toole); Mona Vale Eye Centre, New South Wales (Dr C Cheng); Montpellier CHU, France (Professor V Daien); Nepean Valley Eye Surgeons, New South Wales (Dr G Banerjee); Retina & Macula Specialists (Mirandal), New South Wales (Dr M Chilon, Dr S Nothling); Retina Associates, New South Wales (Dr S Fraser-Bell, Dr A Fung); San Martino Hospital, Italy (Dr P Monaco); Sydney Eye Hospital, New South Wales (Dr M Chilon, Dr S Fraser-Bell); University Hospital Zurich, Switzerland (Dr D Barthelmes); Unidad de Gestión Clínica de Oftalmología, Hospital de Txagorritxu, Spain (Dr B Díaz De Durana Santa Coloma, Dr G Garay-Aramburu); University Hospital Maggiore della Carità, Italy (Dr S Vuosevic); Vall de Hebron University Hospital, Spain (Dr H Brosa Morros).

#### FUNDING INFORMATION

The Eight Retinal Blindness Project was supported by a grant from the Royal Australian NZ College of Ophthalmologists Eye Foundation (2007–2009), a grant from the National Health and Medical Research Council, Australia (NHMRC 2010–2012) and a grant from the Macular Disease Foundation, Australia. Mark Gillies is a Sydney Medical Foundation Fellow and is supported by an NHMRC practitioner fellowship. Daniel Barthelmes was supported by the Walter and Gertrud Siegenthaler Foundation Zurich, Switzerland, and the Swiss National Foundation. Funding was provided by Bayer and Novartis. Novartis made non-binding comments on the design of the study. The funding organization had no role in the design or conduct of this research.

#### CONFLICT OF INTEREST

No conflicting relationship exists for any author.

## ORCID

Jorge Sánchez-Monroy  <https://orcid.org/0000-0001-3743-1520>  
 Carolina Arraiz-Berrenrroa  <https://orcid.org/0008-0002-5312-8900>

## REFERENCES

- Arnold, J.J., Markey, C.M., Kurnijati, N.P. & Guymer, R.H. (2006) 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 Ophthalmology*, 16, 31.
- Ashraf, I., Sozzi, A. & Adelroth, E.A. (2018) Age-related macular degeneration: Using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmologica*, 96, 120–123.
- Chakravarthy, U., Pillai, N., Synder, A., Barclay, L., Best, C. & Sagikarla, A. (2020) Association between visual acuity, lecithin-cholesterol and retreatment decisions in neovascular age-related macular degeneration. *Eye (London, England)*, 34, 2349–2358.
- Chandhary, V., Mitotic, F., Zarzana-Ventura, J. & Stewart, M.W. (2022) Impact of fluid compartments on functional outcomes for patients with neovascular age-related macular degeneration: A systematic literature review. *Retina*, 42, 589–608.
- Cho, H.E., Park, S.M., Kim, J., Nah, S.K., Lee, J., Lee, D.W. et al. (2020) Progression of macular atrophy in patients undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica*, 99, e540–e548.
- Daiua, V., Nguyen, T., Liou, R.W., Guymer, R., Arnold, J.J., Mark, M. et al. (2020) Prevalence and characteristics of macular atrophy in eyes with neovascular age-related macular degeneration: A study from a long-term observational dataset: the light retinal blindness Project. *The British Journal of Ophthalmology*, 104, 3004–3009.
- Daniel, E., Geissfeld, J.E., Kim, B.I., Maguire, M.G., Jaffe, G.L., Seth, C.A. et al. (2007) Visual and morphologic outcomes in eyes with hard exudates in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology Review*, 1, 25–31.
- Gabouilla, P-H., Nguyen, V., Arnold, J.J., Blasdan, S., Viola, F., Tichelaar-Belding, O.A.M. et al. (2020) Three-year outcomes of Neovascular age-related macular degeneration in eyes that do not develop macular atrophy or subretinal fibrosis. *Translational Vision Science & Technology*, 10, 1.
- Gillis, M.C., Campain, A., Barthélémy, D., Siegman, J.M., Arnold, J.J., Guymer, R.H. et al. (2013) Long-term outcomes of treatment of Neovascular age-related macular degeneration: data from an observational study. *Ophthalmology*, 122, 1837–1845.
- Gillis, M.C., Hurton, A.P., Arnold, J.J., Guymer, R.H., Wolf, S., Paschut, F.E. et al. (2020) Macular atrophy in Neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL study). *Ophthalmology*, 127, 198–208.
- Gillis, M.C., Weston, B., Liou, J., Arnold, J.J., McAllister, L., Merkt, N. et al. (2014) Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: The light retinal blindness Project. *Review*, 34, 183–195.
- Gruenwald, J.E., Pienta, M., Daniel, E., Ying, G.S., Pan, W., Jaffe, G.L. et al. (2007) Incidence and growth of geographic atrophy during 5 years of comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 114, 97–104.
- Guymer, R.H., Markey, C.M., McAllister, L.L., Gillies, M.L., Hurton, A.P. & Arnold, J.J. (2009) Tolerating subretinal fluid in Neovascular age-related macular degeneration treated with Ranibizumab using a treat-and-extend regimen: FLUID study 24-month results. *Ophthalmology*, 116, 723–734.
- Kelin Yi Cheng, T., Azor, W.J., Visog, N., Alessandro, L., Jennifer, J.A., Daniel, E. et al. (2020) Prevalence and risk factors for the development of physician-grade subretinal fibrosis in eyes treated for neovascular age-related macular degeneration. *Review*, 48, 2285–2295.
- Koljatic, L., Parhami, M., Chotnis, A., Dole-Matus, R., Holt, F.G., Mark, M.R. et al. (2020) Fluid as a critical biomarker in neovascular age-related macular degeneration management: Literature review and consensus recommendations. *Eur*, 35, 219–225.
- Llorente-González, S., Hernández, M., González-Zamora, J., Ballester-Matave, V., Fernández-Rodríguez, P., Suárez-de-Villar, M. et al. (2022) The role of retinal fluid location in atrophy and fibrosis evolution of patients with neovascular age-related macular degeneration long-term treated in real-world. *Acta Ophthalmologica*, 100, e521–e531.
- Nguyen, C.L., Gillis, M.C., Nguyen, V., Dakin, V., Cohn, A., Banerjee, G. et al. (2009) Characterization of poor visual outcomes of Neovascular age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology*, 116, 735–742.
- Nguyen, V., Pazo, M., Borschette-Morales, J., Gabrielle, P.H., Ondré, C.C., Baudin, F. et al. (2021) Association between anatomical and clinical outcomes of neovascular age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Retina*, 41, 1448–1454.
- Perez, H., Arnold, J. & Guymer, R. (2015) To dry or not too dry? Should we be more tolerant of stable subretinal fluid in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular degeneration? *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 43, 787–790.
- Rodriguez, J.A., Spritznitzer, S.M., Barthélémy, D., Bhambhani, M., Chang, G., Heller, J. et al. (2016) Defining a minimum set of standardized patient-centered outcome measures for macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, 168, 1–12.
- Sharma, A., Cheung, C.M.G., Ariss-Beschet, L., Ondré, S., Panschot, N., Kumar, N. et al. (2022) Fluid-based visual prognosis in type 3 macula neovascularization-FLIP-3 study. *Retina*, 42, 107–113.
- Sharma, S., Toth, C.A., Daniel, E., Grunwald, J.E., Maguire, M.G., Ying, G.S. et al. (2010) Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 117, 865–875.
- ShiuYan, K-S., Liou, L.T., Bailey, D., Aron, H. & J. Hill, H. (2010) Macular atrophy in the HARBOR study for Neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 115, 878–886.
- Therneau, T.M. A package for survival analysis in R version 3.2.3. R package W. site: <https://CRAN.R-project.org/web/packages/survival/index.html>. P 2020. A 3rd M 2021 (n.d.). No Title.
- Therneau, T.M. coxme: Mixed effects Cox models R package version 2.2-10. R package W. site: <https://cran.r-project.org/web/packages/glknet/index.html>. P 2020. A 3rd M 2021 (n.d.). No Title.
- Wickramasinghe, S.S., Jaisankar, V., Sandhu, S.S., Arefi-Ullah, F.M., Abedi, F. & Guymer, R.H. (2006) Implication of recurrent or retained fluid in optical coherence tomography for visual acuity during active treatment of NEOVASCULAR age-related macular degeneration with a treat-and-extract protocol. *Review*, 26, 1208–1229.
- Yoo, W., Yoo, J., Na, S.K., Lee, J., Kim, J., Kim, J.W. et al. (2021) Impact of macular fluid features on outcomes of anti-vascular endothelial growth factor treatment for type 3 macular neovascularization. *Scientific Reports*, 11, 2360.
- Zarbin, M.A., Hill, L., Murray, A., Ghosh, M. & Sofio, L. (2020) Anti-VEGF-resistant subretinal fluid is associated with better vision and reduced risk of macular atrophy. *British Journal of Ophthalmology*, 104, 156–158.

**How to cite this article:** Sánchez-Monroy, J.,  
 Nguyen, V., Pazo, M., Calvo, P., Arraiz-Berrenrroa, C., Monzó, P. et al. (2023) Subretinal fluid may protect against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: 5 years of follow-up from Light Retinal Blindness registry. *Acta Ophthalmologica*, 101, 457–464. Available from: <https://doi.org/10.1111/aos.15369>



## ARTICLE

Check for updates

# Longer treatment intervals are associated with reduced treatment persistence in neovascular age related macular degeneration

Kelvin Y. C. Teo<sup>1,2,3\*</sup>, Vuong Nguyen<sup>4</sup>, Louise O'Toole<sup>4</sup>, Vincent Dahlen<sup>5</sup>, Jorge Sanchez-Monroy<sup>6</sup>, Federico Ricci<sup>7</sup>, Theodorus Leonidas Pansiosi<sup>8</sup>, Helena Brosa Morros<sup>9</sup>, Chui Ming Gemmy Cheung<sup>10</sup>, Jennifer J. Arnold<sup>10</sup>, Daniel Barthelmes<sup>5,11</sup> and Mark C. Gillies<sup>3</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to The Royal College of Ophthalmologists 2022

**AIMS:** To test the hypothesis that patients treated for neovascular age related macular degeneration (nAMD) with longer treatment intervals are more likely to persist with treatment.

**METHODS:** Data were obtained from the prospectively-defined Fight Retinal Blindness! registry. Treatment interval at 2 years was stratified based on the mean treatment interval over the three visits prior to and including the 2-year visit. Rates of non-persistence to follow-up were assessed from 2 to 5 years.

**RESULTS:** Data from 1538 eyes were included. The overall rate of non-persistence was 51% at 5 years. Patients on longer treatment intervals (12-weeks) at 2 years were found to be less persistent to long-term follow-up. These eyes were found to have fewer active disease visits in the first 2 years (40%) than eyes treated at 4-weekly intervals (66%,  $p < 0.001$ ). In the multivariable analysis, better vision at 2 years was associated with a lower risk of non-persistence (hazard ratio [HR] [95% CI]: 0.95 [0.93, 0.97],  $P < 0.001$ ), while longer treatment intervals (HR [95% CI]: 1.31 [0.95, 1.8] and 1.54 [1.15, 2.06] for 12-week and > 12-week intervals vs. 4-week intervals, respectively,  $P = 0.002$ ) and older patients (HR [95% CI]: 1.03 [1.02, 1.04],  $p < 0.001$ ) were at higher risk of non-persistence.

**CONCLUSIONS:** We found that patients on longer treatment intervals at 2 years were more likely to be non-persistent with treatment in later years. Reinforcing the need for ongoing treatment is important for patients on longer intervals who may feel complacent or that treatment is no longer effective, particularly if newer, longer lasting agents become widely available.

Eye: <https://doi.org/10.1038/s41433-022-01957-z>

## INTRODUCTION

Outcomes for patients treated for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors in clinical practice are consistently worse than those treated in registration randomized clinical trials (RCT) [1–4]. Non-adherence (defined as not following the prescribed treatment regimen, for example, deviation from planned re-treatment intervals), and non-persistence (defined as complete withdrawal from treatment) are major causes for the discrepancy in treatment outcomes between clinical practice and RCTs [5, 6].

The high treatment burden of the frequent, fixed dosing imposed by RCTs are one possible cause of non-adherence or non-persistence [6]. It is, however, unequivocal that frequent and regular treatments result in better outcomes, especially in cases that have persistent disease activity despite treatment [7–11]. Recognizing the high treatment burden for the patient and healthcare system, several less intensive, variable treatment

strategies have evolved that can produce outcomes comparable to fixed treatment regimens [8, 10, 12–14].

Patients treated under a treat-and-extend (TAE) regimen have variable treatment intervals based on disease activity, with shorter intervals for highly active disease and vice versa. It is plausible that patients with more active disease receiving more frequent treatment may suffer from "treatment fatigue" resulting in non-persistence later. Alternatively, patients receiving frequent treatment may be more likely to persist as the benefits of treatment for controlling the disease activity are much more apparent. Here we have studied the association between the treatment interval and injection frequency at 24-months and the 5-year non-persistence to follow-up.

## METHODS

Data were obtained from the Fight Retinal Blindness (FRB) Registry cohort which prospectively tracks treatment outcomes of nAMD in clinical

\*Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Centre, Singapore, Singapore. <sup>2</sup>Duke-NUS Medical School, National University of Singapore, Singapore, Singapore. <sup>3</sup>The University of Sydney, Save Sight Institute, Discipline of Ophthalmology, Sydney Medical School, Sydney, NSW, Australia. <sup>4</sup>Mater Private Hospital, Dublin, Ireland. <sup>5</sup>Department of Ophthalmology, Gérald Chauvel Hospital, Montpellier, France. <sup>6</sup>Department of Ophthalmology, Miguel Servet University Hospital Zaragoza, Spain. <sup>7</sup>University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy. <sup>8</sup>Department of Ophthalmology, Isala Clinic, Zwolle, The Netherlands. <sup>9</sup>Department of Ophthalmology, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. <sup>10</sup>MacLeod Eye Specialists, Sydney, NSW, Australia. <sup>11</sup>University Hospital Zurich and University of Zurich, Zurich, Switzerland.  
✉Email: kelvin.y.c.teo@singhealth.com.sg

Received: 6 September 2021; Revised: 22 December 2021; Accepted: 20 January 2022  
Published online: 09 February 2022

practice [15]. This was a multisite study and included consented patients from Australia, France, Ireland, Italy, Netherlands, New Zealand, Singapore, Spain, and Switzerland. Institutional ethics approval was obtained from each of these country sites; the Human Research Ethics Committees of the University of Sydney, the Royal Victorian Eye and Ear Hospital, the Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists, the French Institutional Review Board (IRB) Société Française d'Ophtalmologie (SFO), the Mater Private Hospital IRB, the IRCCS Cà Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital Milan, SingHealth, Singapore Clinical Research Ethics Committee of Aragon, Spain, and the Cantonal Ethics Committee Zurich, Switzerland. The research described adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

#### Registry variables

The detailed methodology of the FRB registry has previously been published [15]. Briefly, the registry collects data from every clinical visit. Parameters collected and analyzed for the purpose of this analysis include visual acuity (VA) (expressed as the number of letters read on a logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) VA chart and recorded whichever reading was best: uncorrected, corrected, or pinhole), lesion subtype, lesion activity, treatments administered and interval between treatments.

#### Clinical characteristics

Different AMD subtypes and disease activity were determined by the treating physician using all available imaging tools alone or in combination. These include clinical examination, fluorescein or indocyanine green angiography, and optical coherence tomography (OCT). This reflects the real-world nature of these data.

Lesion subtypes were classified by the treating physician into type 1, 2, or 3 macular neovascularization (MNV) or others. If the lesion subtype was ambiguous, an "unknown" grading was used. Lesion activity was graded as "active" or "inactive" at each visit. All physicians entering data into the FRB registry agreed with the following statement: "Lesions were graded as active if there were features such as sub- or intra-retinal fluid, or new haemorrhage that suggested that the MNV lesion was active" [16].

#### Disease management

Treating physicians determined all management decisions in consultation with the patient including frequency of visits, intended treatment dosing, and agent type.

#### Inclusion and selection criteria

We included eyes that were treatment-naïve at baseline (the visit of the first injection) initiating VEGF inhibitor monotherapy from 1st January 2013 to 31st December 2015. This allowed for the possibility of completing 5 years of follow-up after their first injection. All eyes had to have at least received a minimum of 4 injections and treated for at least 2 years (730 days). Eyes with large gaps of more than 365 days between treatments were excluded.

#### Patient groups and definitions

The baseline visit was defined as the visit of the first injection. As most patients in this cohort were treated with a TAE regimen, treatment burden was determined by the average of 3 treatment interval at the 2 year point: 4-week interval (0–34 days), 6-week interval (35–48 days), 8-week interval (49–62 days), 10-week interval (63–76 days), 12-week interval (77–90 days) and >12-week interval (91–365 days). The two-year time point was used to define treatment interval groups as this allowed sufficient time for patients under a treat-and-exclude regimen to settle on a regular treatment interval.

A secondary sensitivity analysis was performed where patients were grouped according to increasing treatment frequency in the first 24 months of treatment: 4–8 treatments, 9–13 treatments, 14–18 treatments, 19–23 treatments, and 24–28 treatments.

#### Outcomes

The main outcome was the proportion of patients that were non-persistent to follow-up from 2 to 5 years. Non-persistence was defined as patients that discontinued treatment of their own choice (if formally recorded in the registry) or those who did not have a visit recorded within the last 6 months of data extraction. Otherwise, patients that were formally discontinued within the FRB registry using one of the following reasons provided (deceased, further treatment futile, medically contraindicated,

patient goes to another doctor, or treatment successful) were censored but considered as persisting with treatment. Secondary outcomes included the visual outcomes at 2 years, and the proportion of visits in which the lesion was graded as active.

#### Statistical Analysis

Data were summarised using the mean, standard deviation (SD), median, 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles (Q1, Q3), and percentages as appropriate. Baseline characteristics were compared between groups using ANOVA, Kruskal-Wallis, Chi-square or Fisher's exact tests where appropriate.

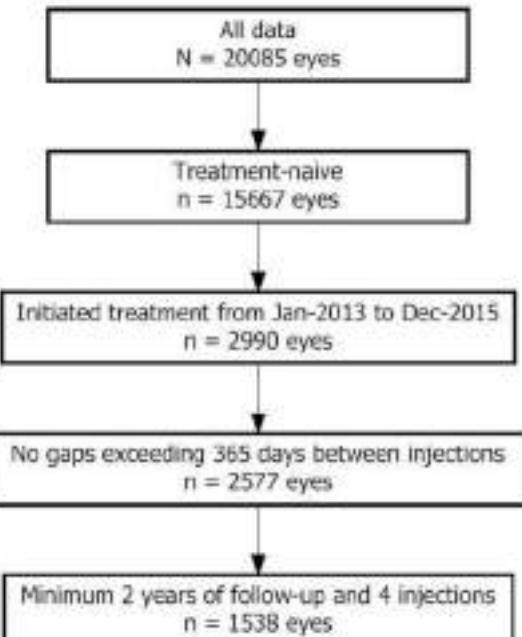
The proportion of non-persistent eyes was analysed using Kaplan-Meier survival curves with log-rank tests to compare survival curves. Hazard ratios for the risk of non-persistence were calculated using Cox proportional-hazards regression analysis with the main predictors being the treatment interval or treatment frequency group, gender, age, VA at 2 years, injection type at 2 years, and lesion type (fixed effects), with adjustment for nesting of outcomes within practice and eyes from the same patient (random effects).

A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. All analyses were conducted using R version 4.0.5 with the survival package (v 3.2-10) for Kaplan-Meier survival curves and coxme package (v 2.2-16) for Cox proportional hazards models.

## RESULTS

#### Baseline characteristics

There were a total of 1538 eyes from 1414 patients eligible for the present analysis (Fig. 1) with most eyes treated at 8-week intervals ( $n = 307$ , median [Q1, Q3] average interval = 63 [46,84] days). The baseline visit was defined as the first treatment commenced and recorded in the FRB registry. These baseline characteristics are summarized in Table 1. Eyes treated at 4-week intervals were younger (mean 77.4 years) compared with the other treatment interval groups (mean age ranging from 78.8 to 79.8 years; global  $P = 0.04$ ). Mean baseline visual acuity was not significantly different between groups with the lowest baseline VA in eyes



**Fig. 1 Selection criteria for inclusion to this study.** Flowchart showing the number of eyes remaining following each inclusion or exclusion criteria.

**Table 1.** Characteristics of eligible eyes at baseline and at 2 years, grouped by the average treatment interval over the three visits prior to and including the 2-year visit.

	Eligible cohort	4-Weeks	6-Weeks	8-Weeks	10-Weeks	12-Weeks	> 12-Weeks
Eyes	1558	140	254	307	362	260	305
Patients	1496	136	249	296	256	241	298
Gender, % female	62%	63%	64%	62%	61%	64%	63%
Age, mean (SD)	79.2 (3.4)	77.4 (8)	79.1 (7.6)	78.8 (8.7)	79.6 (7.6)	79.8 (9.6)	79.7 (8.3)
MNV type, n (%)							
Type 1	54%	54%	54%	57%	55%	55%	52%
Type 2	20%	17%	16%	21%	23%	22%	20%
Type 3	5%	0%	4%	5%	4%	8%	7%
Other <sup>a</sup>	7%	8%	9%	6%	5%	6%	7%
Unknown	14%	21%	17%	12%	13%	11%	14%
Baseline injection type, n (%)							
Bevacizumab	431 (28%)	72 (52%)	81 (32%)	83 (27%)	65 (25%)	50 (20%)	50 (28%)
Aflibercept	509 (33%)	37 (27%)	74 (29%)	97 (32%)	94 (35%)	100 (40%)	107 (35%)
Ranibizumab	598 (39%)	51 (37%)	99 (39%)	127 (41%)	103 (39%)	100 (40%)	118 (39%)
Baseline VA, mean (SD)	60.3 (17.7)	62.1 (16.8)	61.3 (16.7)	60.6 (17.6)	60.5 (18.3)	59.7 (18.5)	58.7 (18)
≤ 35 letters, n (%)	170 (11%)	13 (8%)	23 (9%)	34 (11%)	32 (12%)	27 (11%)	41 (13%)
≥ 70 letters, n (%)	571 (37%)	68 (42%)	94 (37%)	122 (40%)	106 (40%)	82 (33%)	99 (32%)
Injection type 24 months, n (%)							
Bevacizumab	264 (17%)	41 (26%)	51 (20%)	48 (16%)	38 (15%)	37 (15%)	49 (16%)
Aflibercept	801 (52%)	83 (52%)	130 (51%)	160 (52%)	141 (54%)	130 (52%)	157 (51%)
Ranibizumab	473 (31%)	36 (22%)	73 (29%)	99 (32%)	83 (32%)	83 (33%)	99 (32%)
VA 24 months, mean (SD)	64.4 (19.6)	64.9 (17.1)	66.2 (17.1)	65.9 (18.6)	64.3 (20.6)	63.7 (20.5)	61.7 (21.5)
≤ 35 letters, n (%)	169 (11%)	18 (11%)	19 (7%)	30 (10%)	31 (12%)	28 (11%)	43 (14%)
≥ 70 letters, n (%)	857 (56%)	83 (52%)	149 (59%)	191 (62%)	145 (55%)	131 (52%)	158 (52%)
ΔVA, mean (95% CI)	4 (3.2, 4.9)	2.8 (-0.1, 5.7)	4.9 (2.9, 6.9)	5.2 (3.2, 7.2)	3.8 (1.6, 6)	4 (2.1, 5.9)	3 (0.8, 5.2)
Active MNV 24 months, % visits	57%	75%	60%	60%	52%	44%	53%

CI Confidence interval, MNV Macular neovascular, SD Standard deviation, VA Visual acuity

<sup>a</sup>Other includes juxtapapillary and polypoidal choroidal vasculopathy.

treated at >12-week intervals (58.7 letters) and only a 3-letter difference with the shortest treatment intervals (global  $P = 0.388$ ).

Similarly, the mean VA of the groups at 2 years was similar (61.7 letters for >12-week group, 63.7 letters for the 12-week group, 64.3 letters at the 10-week group, 65.9 letters at the 8-week group, 66.2 letters for the 6-week group and 64.9 letters for the 4-week group ( $P = 0.08$ )). The proportion of visits with active MNV over the first 2 years, however, was significantly different amongst treatment interval groups, showing a clear trend of increase from the long interval to short interval groups from 44% of visits in the 12-week group to 75% in the 4-week group, although the >12-week group had a higher proportion of active visits than the 12-week group (52%; global  $P < 0.001$ ).

**Rate of non-persistence after the first 24 months of treatment**  
The overall rate of non-persistence was 43% ( $n = 659$ ) from the first 24 months to 5 years. When divided by treatment interval groups, significantly more eyes were found to be non-persistent in the longer versus the shorter treatment interval groups ( $P < 0.001$ , Fig. 2).

The relationship between various factors and subsequent non-persistence after multivariate adjustment is summarized in Table 2. A longer treatment interval at 2 years was significantly associated with subsequent non-persistence, with eyes with treatment intervals of 12 or >12 weeks having 53% higher risk of non-persistence than eyes with treatment intervals of 4 weeks (HR 1.53,  $P = 0.002$ ). In addition, younger patients and those

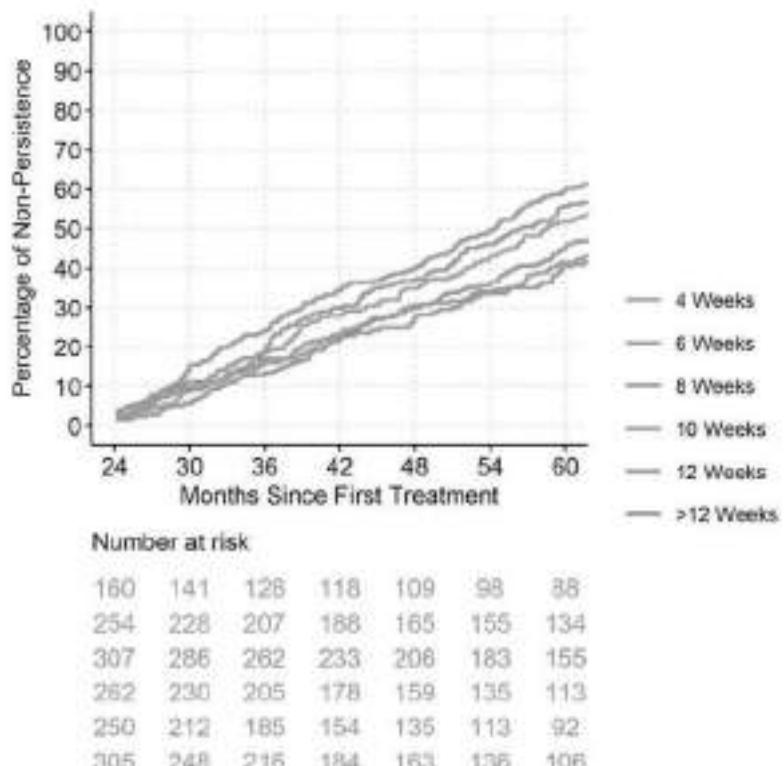
with better visual acuity at 2 years were less likely to be non-persistent independent of their treatment intervals at 2 years. The hazards ratios for risk of non-persistence are summarised in Table 2.

Sensitivity analyses using the average injection frequency over 2 years yielded similar results (Table S1 and Fig. S1 in Supplementary Material). Eyes that received more injections (i.e., shorter average treatment intervals) had the lowest rate of non-persistence while those receiving fewer injections had greater rates of non-persistence ( $P = 0.004$ ).

Reasons for discontinuation from the study were provided in 210 of 781 eyes. These included 55 patient deaths, 62 patients with further treatment deemed futile, 3 patients with medical contraindications, 26 patient who declined further treatments, 36 patients visited another doctor, and 28 patients with successful treatments with the remaining 571 eyes unaccounted for. The reasons partitioned by treatment interval category are provided in Table S2 in the Supplementary materials.

#### Clinical outcomes at 5 years

There was a mean (95% CI) loss of -0.6 (-2.1, 0.1) letters from baseline to 5 years in the entire cohort that completed 5 years of follow up. The outcomes for this 5 year completer cohort, stratified by treatment interval group, are reported in Table 3. The change in VA from baseline to 5 years varied across the treatment interval groups. The 12-week group had the largest loss with a -4.4 letters, followed by the 4-week group with a loss of -2.3 letters.



**Fig. 2** Kaplan-Meier survival curve of time until non-persistence by average treatment interval over the three visits prior to and including the 2-year visit. The survival curve begins at 24 months as a minimum of 24 months of follow-up was required to be eligible for analysis; however, some eyes may have dropped out immediately thereafter. The number at risk are displayed below the plot.

**Table 2.** Hazards ratios for risk of non-persistence to long-term treatment estimated from Cox-proportional hazards models. Cox models included adjustment for nesting of outcomes within patients treated in both eyes and patients treated by the same clinician. Significant p-values are indicated in bold.

Variable (reference group)	Hazards ratio (95% CI)	P-value
Gender (female)	1.06 (0.91, 1.25)	0.445
Age, per year	1.02 (1.01, 1.04)	<b>&lt;0.001</b>
VA, 24 months, per 5 letters	0.95 (0.93, 0.97)	<b>&lt;0.001</b>
Type 1 MNV		
Type 2 MNV	1.11 (0.91, 1.36)	0.593
Type 3 MNV	1.02 (0.72, 1.44)	
Other	1.19 (0.87, 1.63)	
Injection type 24 months (Bevacizumab)		
Aflibercept	0.90 (0.62, 1.32)	0.334
Ranibizumab	1.08 (0.73, 1.60)	
Treatment interval group (4-weeks)		
6 weeks	1.02 (0.75, 1.39)	<b>0.002</b>
8 weeks	1.00 (0.74, 1.34)	
10 weeks	1.05 (0.77, 1.44)	
12 weeks	1.32 (0.96, 1.82)	
>12 weeks	1.53 (1.14, 2.04)	

Bold values indicate statistical significance  $p < 0.05$ .

The 6-week group had the best outcomes with a gain of 1.6 letters. Only the change in VA from baseline to 5 years in the 12-week group was significant ( $P = 0.027$ ). Shorter treatment intervals at 2 years also corresponded to more injections and higher levels of activity throughout the 5-year study period. The disease activity over time was also activity remained highest in the shorter treatment interval groups throughout the entire 60-month study period.

## DISCUSSION

In this analysis we found no evidence that longer treatment intervals were more compliant with treatment, in fact we found the reverse. Patients receiving less frequent treatment at 2 years in the present analysis were more likely to be non-persistent, which occurred in about half the cohort, up to 5 years. Our findings are consistent with other studies that have found that treatment burden is not a key driver of non-persistence, with only 8–19% of all cases citing treatment burden as a reason for non-persistence or non-adherence to treatment [6, 17].

We suggest several reasons for this observation. Our data show that higher treatment frequency at shorter intervals was also associated with more disease activity. Many of these patients likely experience a drop in vision immediately prior to their treatments and subsequent improvement; hence continue to be motivated to receive regular treatments for fear of losing vision. Patients have been reported to perceive treatment as necessary, even if administered monthly, and were willing to tolerate it if positive visual outcomes could be expected [18, 19]. Up to 73% of patients in one study were influenced by a change in visual acuity

**Table 3** Clinical outcomes for 5-year completions ( $\pm 3$  months), by group of injection interval at 2 years

Eligible cohort	4 weeks		6 weeks		8 weeks		10 weeks		12 weeks		> 12 weeks	
	Eyes	n										
Eyes	757	95	147	169	125	103	116	116	117	65.3 (19.6)	65.3 (19.6)	65.3 (19.6)
VA 24 months, mean (SD)	67.4 (15.9)	65.4 (16.3)	69.4 (12.6)	68.3 (15.6)	68.1 (14.7)	66.4 (17.1)	66.4 (17.1)	66.4 (17.1)	66.4 (17.1)	65.3 (19.6)	65.3 (19.6)	65.3 (19.6)
VA 5–35 letters, n (%)	47 (6.2%)	9 (9.3%)	3 (2%)	11 (6.5%)	6 (4.8%)	6 (5.8%)	6 (5.8%)	6 (5.8%)	6 (5.8%)	12 (10.2%)	12 (10.2%)	12 (10.2%)
VA ≥ 70 letters, n (%)	454 (60%)	51 (53.7%)	95 (64.6%)	113 (66.9%)	70 (59.8%)	53 (51.5%)	53 (51.5%)	53 (51.5%)	53 (51.5%)	72 (61%)	72 (61%)	72 (61%)
VA 60 months, mean (SD)	61.9 (20.5)	61.2 (23.5)	65.1 (17.5)	62.7 (19.9)	63.2 (17.8)	57.6 (23.2)	57.6 (23.2)	57.6 (23.2)	57.6 (23.2)	60 (21.6)	60 (21.6)	60 (21.6)
VA ≤ 35 letters, n (%)	102 (13.3%)	17 (17.9%)	11 (7.9%)	22 (13%)	12 (9.6%)	21 (20.4%)	21 (20.4%)	21 (20.4%)	21 (20.4%)	19 (16.1%)	19 (16.1%)	19 (16.1%)
VA ≥ 70 letters, n (%)	373 (49.3%)	47 (49.5%)	78 (53.1%)	87 (51.5%)	60 (48.8%)	44 (42.7%)	44 (42.7%)	44 (42.7%)	44 (42.7%)	57 (48.3%)	57 (48.3%)	57 (48.3%)
VA from first injection, mean (95% CI)	-0.6 (-2.1, 0.8)	-2.3 (-7.5, 2.9)	1.6 (-1.4, 4.5)	-0.5 (-3.6, 2.5)	1.1 (-2.2, 4.3)	-4.4 (-8.3, -0.5)	-4.4 (-8.3, -0.5)	-4.4 (-8.3, -0.5)	-4.4 (-8.3, -0.5)	-0.7 (-4.6, 3.2)	-0.7 (-4.6, 3.2)	-0.7 (-4.6, 3.2)
VA from 24 months, mean (95% CI)	-5.4 (-6.5, -4.4)	-4.2 (-7.9, -0.5)	-4.3 (-6.4, -2.3)	-5.6 (-7.7, -3.5)	-4.8 (-6.9, -2.7)	-8.8 (-12, -5.6)	-8.8 (-12, -5.6)	-8.8 (-12, -5.6)	-8.8 (-12, -5.6)	-5.3 (-8.3, -2.3)	-5.3 (-8.3, -2.3)	-5.3 (-8.3, -2.3)
Injections 60 months, median (Q1, Q3)	31 (25, 39)	47 (38.5, 54)	39 (32, 45)	33 (28, 37)	28 (24, 32)	26 (21.5, 30)	26 (21.5, 30)	26 (21.5, 30)	26 (21.5, 30)	25 (19, 28)	25 (19, 28)	25 (19, 28)
Visits 60 months, median (Q1, Q3)	36 (28, 47)	51 (41.5, 57)	43 (37.5, 49)	36 (31, 42)	31 (27, 41)	28 (24.5, 34)	28 (24.5, 34)	28 (24.5, 34)	28 (24.5, 34)	28 (24, 35)	28 (24, 35)	28 (24, 35)
Active MNW, %	33.3%	69.9%	57.2%	51.1%	48%	35.4%	35.4%	35.4%	35.4%	44.3%	44.3%	44.3%

© Confidence Interval, MNW Macular macropusle, SD Standard deviation, VA Visual acuity

outcomes when it came to tolerating treatments and they were also willing to accept additional time spent per visit (including travel, waiting, and treatment time) for VA improvement [20]. Patients have also been reported to be more compliant to treatment regimens that allowed for better planning of appointments (fixed or treat and extend) rather than regimens that had monitoring visits (PRNI) [5].

Conversely, patients treated on longer intervals at 24 months were likely to be non-persistent later in their treatment journey. This may be because they have become complacent with their treatments due to longer treatment intervals, lower disease activity and lack of a subjective improvement with treatment that will no longer occur once the lesion has become inactive. This is supported by our data where patients with longer treatment intervals had correspondingly fewer active visits. A previous study suggested that non adherence was due to complacency with treatment as 40% of these patients were found to have recurrent disease after a period of disease quiescence in the first 12 months of treatment [9]. Non persistence to treatment is risky with studies reporting the disease recurrence rate of up to 50% in the first 12 months from the cessation of treatment [21]. Vision may be rescued in cases of prompt retreatment for early recurrence of disease but there is significant long term detriment to vision with recurrence of disease. Recurrence of disease has been shown to result in irreversible vision loss in the second year data from the VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration (MEW) and Lucentis Compared to Avastin Study (LUCAS) trials [22, 23]. A large, long term real world study also reported 41% reactivating in the first year after suspending treatment in eyes with 3 month treatment intervals and 79% at 5 years. Eyes that reactivated also lost 4.3 letters and only managed to recover 1.2 letters with the recommencement of treatment [24].

In this analysis we attempted to examine treatment burden as the main factor of association with long term non-persistence. A major confounder is the effect of treatment futility on non-persistence. Several aspects of the methodology and results help to correct for this. Firstly, treatment interval at 2 years was used to ensure that the cohort studied were still receiving treatment at that time or would not have been included in this analysis. Secondly, baseline and final VA at 2 years was similar across all groups suggesting that all patients were treated as necessary to achieve their best possible outcomes. Another possible confounder is the disruption to ophthalmic services and subsequent lockdowns due to the COVID-19 pandemic in 2020 which might have increased non-persistence rates. However, this would only have affected the 5-year non-persistence of patients that started treatment in 2015 and were still continuing treatment in 2020. Since we did not investigate non-persistence rates beyond 5 years, we believe any disruption caused by COVID-19 would be negligible in our cohort.

The reasons for non-persistence are multi-factorial. While treatment interval at 2-year had a strong effect on non-persistence, other factors identified in a prior study include patient-related factors such as increased comorbidities, lack of care assistance, longer distance from home to clinics and poorer baseline visual acuity. On the other hand, patients who experienced greater visual gains have been reported to be more likely to persist with treatment [25]. We believe that this also applies to our cohort.

A strength of this study is the analysis of a large multi-centred cohort of patients with outcome data that were prospectively collected. All data analysed by FRBI are 100% complete and within prespecified ranges hence, we believe that the results presented are robust and representative of routine clinical practice. This study also addressed a specific and clinically important question, the effect of treatment burden on long-term non-persistence, that may be difficult to answer with any other study design. A

significant limitation of this study was the lack of data on the reasons for non-persistence for most of our patient cohort. Discontinuation might have been due to futility of treatment, if this were the case we would expect to find that patients that discontinued had worse vision but in fact this was not the case.

Overall, these findings suggest that patients are able to tolerate a high treatment burden if they get better outcomes. These findings should encourage physician to continue to treat patients in accordance to their disease activity without worry that patients will 'burn out'. In addition, awareness and education of the disease is important in patients with more stable disease to ensure that they are not lulled into a sense of complacency once the underlying neovascular lesion has been deactivated. A modification to the treat and extend regimen should include a final step of maintain and remind patients and physicians regarding the need for regular treatment or at the very least timely monitoring.

### Summary table

What was known before

- Early treatment burden related to neovascular age-related macular degeneration (nAMD) may affect long term persistence to treatment. Persistence is defined as continuing treatment shorter treatment intervals, hence higher treatment burden is thought to contribute to reduced persistence to treatment.

What this study adds

- Contrary to prior findings, we found that patients on longer treatment intervals at 2 years were more likely to be non-persistent with treatment in later years. This suggests that physicians should treat patients according to disease activity and not be apprehensive of a high treatment burden. Patients appear to value improvement in vision and hence persist with treatment even in the long term.

### REFERENCES

- Cohen SY, Minami G, Dubraam H, Zuiderveld A, Maltiel C, Baeten S, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*. 2013;33:474–81.
- Gilles MC, Walton RJ, Arnold JJ, McAllister IL, Simpson JM, Hungry AP, et al. Comparison of outcomes from a phase 3 study of age-related macular degeneration with a matched observational cohort. *Ophthalmology*. 2014;121:670–61.
- Radic JM, Leyte A, Brie H, Denhaerynck K, Pocheco C, Vancayzeele S, et al. Real-world variability in ranibizumab treatment and associated clinical, quality of life, and safety outcomes over 24 months in patients with neovascular age-related macular degeneration: The HELIOS study. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1849–58.
- Rao P, Lam F, Wood K, Salman C, Iliongpolik B, Hall R, et al. Real-world vision in age-related macular degeneration patients treated with single anti-VEGF drug type for 1 year in the IRIS Registry. *Ophthalmology*. 2018;125:522–8.
- Ehiken C, Ziemssen T, Eter N, Lanzl I, Kaynak H, Lommatsch A, et al. Systematic review: Non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258:2077–90.
- Okuda M, Mitchell P, Finger RP, Eldem B, Tello S, Hiet C, et al. Nonadherence or nonpersistence to intravitreal injection therapy for neovascular age-related macular degeneration: A mixed-methods systematic review. *Ophthalmology*. 2021;128:234–42.
- Adrian SD, Chull S, Ramkumar H, Finszt A, Grant S. Consistent long-term therapy of neovascular age-related macular degeneration managed by 50 or more anti-VEGF injections using a 'treat-and-extend' protocol. *Ophthalmology*. 2019;126:1047–53.
- Barthelmes D, Nguyen V, Dales V, Campain A, Wilson R, Guymer R, et al. Two-year outcomes of 'treat and extend' intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2018;38:20–8.
- Cheng Teo KY, Sohma N, Gan A, Wong TY, Gillies MC, Chiknawathy U, et al. Differential effect of delayed re-treatment of active disease on outcomes in neovascular age-related macular degeneration: The RAWPS study. *Ophthalmol Retin*. 2020;4:871–80.
- Emes RW, Nguyen V, Walton RJ, Arnold JJ, McAllister IL, Guymer RH, et al. Treatment patterns and visual outcomes during the maintenance phase of treat-and-extend therapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123:293–400.
- Gilles MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, et al. Long-term outcomes of treatment of neovascular age-related macular degeneration: Data from an observational study. *Ophthalmology*. 2015;122:1837–45.
- Schmidt-Erfurth U, Cheng V, Soewarno A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1148–63.
- Siva R, Bern A, Larsen M, MacLennan W, Feller C, Mones J, et al. Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: Results with ranibizumab from the TRENDS study. *Ophthalmology*. 2018;125:57–65.
- Wykoff 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: TRENDS 1-year results. *Ophthalmology*. 2015;122:2514–22.
- Gilles MC, Walton R, Liang J, Arnold JJ, McAllister IL, Merlet N, et al. Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: The Right Retinal Bleeding Project. *Retina*. 2014;34:1086–95.
- Barthelmes D, Walton R, Campain AE, Simpson JM, Arnold JJ, McAllister IL, et al. Outcomes of persistently active neovascular age-related macular degeneration treated with VEGF inhibitors: observational study data. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:359–64.
- Mones J, Singh RP, Sandelin F, Souied E, Liu X, Gale R. Under-treatment of neovascular age-related macular degeneration after 10 years of anti-vascular endothelial growth factor therapy in the real world: The need for a change of mindset. *Ophthalmologica*. 2020;245:1–8.
- Boyle J, Vulicevic M, Kokkinis K, Islopoulos C. Experiences of patients undergoing anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration: A systematic review. *Psychol Health Med*. 2015;20:296–310.
- Boyle J, Vulicevic M, Kokkinis K, Islopoulos C, Rees G. Experiences of patients undergoing repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. *Psychol Health Med*. 2018;23:127–40.
- Eloge KM, Mueller PS, Hermans MM, Calamay A, Vielsahn U, Kiechhof B, et al. Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life: Goodies Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;25:1281–4.
- Adairis S, Amorn U, Lindberg C, Epelman D. Recurrent neovascular age-related macular degeneration after discontinuation of vascular endothelial growth factor inhibitors managed in a treat-and-extend regimen. *Ophthalmol Retina*. 2016;6:15–20.
- Richard G, Mones J, Wolf S, Kombehnk JF, Guymer R, Goldstein W, et al. Scheduled versus pro re nata dosing in the VIEW trial. *Ophthalmology*. 2015;122:2497–503.
- Berg K, Hadzalic E, Gjersund L, Forsius Y, Berger LH, Krueger S, et al. Ranibizumab or Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the Juventi compared to avonix study treat-and-extend protocol: Two-year results. *Ophthalmology*. 2016;123:51–9.
- Nguyen V, Yau A, Frasier-Bell S, Arnold J, Eason RW, Barthelmes D, et al. Outcomes of suspending VEGF inhibition for neovascular age-related macular degeneration when lesions have been inactive for 3 months. *Ophthalmol Retin*. 2019;93:623–32.
- Okuda M, Candamay R, Cheng EW, McGuiness M, Guymer RH. The treat-and-extend injection regimen versus alternate dosing strategies in age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:184–97.

### ACKNOWLEDGEMENTS

Eight Retinal Bleeding Investigators: Auckland District Health Board, New Zealand (Dr D Sparrell); Arphia Ziekentuin, Breda, Netherlands (Ms C Broekmans); Dr G Elghelwe-Beling); Armandt Eye Clinic, Victoria (Dr A Cohen); Auckland Eye, New Zealand (Dr A McGeorge); Bergman Clinics, Velp, Netherlands (Dr P Peters); Bundaberg Eye Clinic, Queensland (Dr I McLean); Cairns Eye Surgery, Queensland (Dr A Field); Canberra Eye Specialists, Victoria (Dr S Wilkinson); Canberra Hospital, Australian Capital Territory (Dr C Dayalmehta, Dr R Eason, Dr J Willis); Case Foresight, New South Wales (Dr A Dunlop); Central Coast Eye Specialist, New South Wales (Dr S Young); Centre for Eye Research Australia, Victoria (Professor R Guymer); Centro de Ojos de La Coruña, Spain (Dr P Carretero, Dr C Torres Barragan); Clínica Olávalit Valencia, Spain (Dr R Gallego-Pinazo); Coastwide Eye Surgery, New South

K.Y.C. Teo et al.

Wales (Dr H Farmer); Coast Eye Associates, New Zealand (Dr J Ah-Chard); Domestic Eye Center, Victoria (Dr L Chow); Dr Alex Armit's Practice, Victoria (Dr A Armit); Dr Clark's Practice, New South Wales (Dr G Clark); Dr Nisha Witten's Practice, South Australia (Dr N Witten); Dr Philip Whittle, Queensland (Dr P Whittle); Dr Russell Phillips Practice, South Australia (Dr R Phillips); Erasmus Medical Center – Dept. Ophthalmology, Netherlands (Professor J Visserling); Eye Associates, New South Wales (Dr M Gillies); Dr A Hunt; Eye Doctors More Vale, New South Wales (Dr P Beaumont); Eye Specialists Greenvale, Victoria (Dr L Chow); Eye Surgeons Minnabarrie, New South Wales (Dr A Hunt); EyeMedics, Wayville, South Australia (Dr K Billing); Dr J Chen; Dr S Lake; Dr J Landers; Dr M Perks; Dr D Qutubeh; Dr N Sehal; Fundació Privada Hospital Asil de Granollers, Spain (Dr L Sanzoli); Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Italy (Dr F Violini); Gladysville Eye Specialists, New South Wales (Dr S Young); Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Spain (Dr R Moreno); Mrs. C Amatllerens; Hornbostel Eye Clinic, Victoria (Dr L Chow); Hornbostel Eye Specialists, New South Wales (Dr S Loh); Hospital Clínico Universitario Lusitano Braga, Spain (Dr A Boned Muñoz); Mr G Perez Ibarrosa; Hospital Clínico de Barcelona, Spain (Ms S Allora Castells); Dr R Casaroli Marano; Dr M Figueras Roca; Hospital Costa del Sol, Spain (Dr A Chinchuena Capote); Hospital Tor Vergata Roma, Italy (Professor F Ricci); Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Spain (Dr E Camino; Mrs N Munoz Sanc); Ms N Ventura Abreu; Hospital Universitario La Paz, Spain (Dr M Asencio Duran); Hospital Universitario Miguel Servet, Spain (Dr P Colino); Dr J Sanchez; Hospital Universitario Puerta de Hierro, Spain (Dr I Flores Moreno; Mrs M Garcia Zamora); Hospital Universitario Virgen del Rocío, Spain (Dr M Rodríguez Maquaid); Hospital Universitario del Henares, Spain (Dr A Fernández Horcajadas); Ms Zivkovic, Netherlands (Dr D Ponsonen); Mr Manning, Queensland (Dr L Manning); Luigi Sacco Hospital – University of Milan, Italy (Dr A Invernizzi); Maltese rouge Ophthalmologic center, France (Dr L Castelnovo); Masden Eye Specialists, New South Wales (Dr J Arnold); Mater Private Hospital, Ireland (Dr L O'Toole); Midwest Ophthalmology, New South Wales (Dr K Tang); Mona Vale Eye Centre, New South Wales (Dr C Chung); Montpellier CHU, France (Professor X Dairet); Nepean Valley Eye Surgeon, New South Wales (Dr G Banerjee); Oogziekenhuis AMC, Zonnestrail, Netherlands (Dr F Verbraak); Oogziekenhuis Zonnestraal - Hilversum, Netherlands (Dr F Verbraak); Park Street Eye Clinic Tauranga, New Zealand (Dr A Thompson); Port Macquarie Eye Centre, New South Wales (Dr J Game; Dr C Thompson); Retina & Macula Specialists (Miranda), New South Wales (Dr M Chilov; Dr S Nothling); Retina Associates, New South Wales (Dr S Fraser-Bell; Dr A Fung; Dr C Tsourani); Retina Specialists, New Zealand (Dr B Barnes; Dr A Vincente Romao); Eye Clinic, New Zealand (Dr N Murray); Singapore National Eye Centre, Singapore (Dr S Cheung); Specialist Eye Group, Victoria (Dr L Chow; Dr A Kohin); St. Elisabeth ziekenhuis, Tilburg, Netherlands (Dr M van Heek); Smithfield Retina Clinic, New South Wales (Dr C Chung; Dr J Wong); Sydney Eye Hospital, New South Wales (Dr R Chong; Dr S Fraser-Bell; Dr M Gillies); Tamworth Eye Centre, New South Wales (Dr P Hindle); USZ, AUG, Switzerland (Dr D Barthelmes); Unidad de Gestión Clínica de Oftalmología, Hospital de Tugores, Spain (Dr E Díaz De Durana).

Santa Coloma; Dr G Gisay-Armstrong; Vall de Hebron University Hospital, Spain (Dr H Bross Morris); Victoria Parade Eye Consultants, Victoria (Dr M Daniel; Professor R Guymer; Dr A Harper; Dr J O'Day); Victorian Eye Surgeons, Victoria (Dr A Cuthb; Voluntary Eye Specialist, New South Wales (Dr C Hooper).

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

KYCT, VN, and MCG conceived the study. KYCT, VN, and MCG planned the study. KYCT, LD, VD, JSM, FR, TLP, HBM, CMGC, JIA, DB, and MCG were involved in data collection. KYCT, VN, and MCG undertook data analysis and interpretation. KYCT, VN, CMGC, and MCG wrote the paper. LD, VD, JSM, FR, TLP, HBM, JIA, and DB reviewed and added to the final paper.

## FUNDING

Supported by a grant from the Royal Australian NZ College of Ophthalmologists Eye Foundation (2007–2009), a grant from the National Health and Medical Research Council, Australia (NHMRC, 2010–2012), and a grant from the Macula Disease Foundation, Australia. Mark Gillies is a Sydney Medical Foundation Fellow and is supported by an NHMRC practitioner fellowship. Daniel Barthelmes was supported by the Walter and Gertrud Stenzenbacher Foundation Zurich, Switzerland, and the Swiss National Foundation. Kelvin Teo and Germany Cheung are supported grants by a grant from the National Medical Research Council, Open Fund Large Collaborative grant, no. NMRC/LCG/001/2010 and TA19Nov-00002. Funding was also provided by Novartis. Novartis made non-binding comments on the design of the study.

## COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Supplementary information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41433-022-01957-c>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to Kelvin Y. C. Teo.

**Reprints and permission information** is available at <http://www.nature.com/reprints>.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

# Incidence, risk factors and outcomes of submacular haemorrhage with loss of vision in neovascular age-related macular degeneration in daily clinical practice: data from the FRB! registry

Pierre-Henry Gabrielle,<sup>1,2</sup> Samuel Maitrias,<sup>1</sup> Vuong Nguyen,<sup>2</sup> Jennifer J Arnold,<sup>3</sup> David Squirrell,<sup>4</sup> Louis Arnould,<sup>2</sup> Jorge Sanchez-Monroy,<sup>5</sup> Francesco Viola,<sup>6,7</sup> Louise O'Toole,<sup>8</sup> Daniel Barthelmes,<sup>2,9</sup> Catherine Creuzot-Garcher,<sup>1</sup> Mark Gillies<sup>2</sup> and for the Fight Retinal Blindness! Study Group

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Dijon University Hospital, Dijon, Burgundy, France

<sup>2</sup>The University of Sydney, Sydney Medical School, Discipline of Ophthalmology, Save Sight Institute, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>3</sup>Marsden Eye Specialist, Sydney, Australia

<sup>4</sup>Department of Ophthalmology, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

<sup>5</sup>Department of Ophthalmology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

<sup>6</sup>Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

<sup>7</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy

<sup>8</sup>Department of Ophthalmology, Mater Private Hospital, Dublin, Ireland

<sup>9</sup>Department of Ophthalmology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland

## ABSTRACT.

**Purpose:** The main purpose of the study was to report the estimated incidence, cumulative rate, risk factors and outcomes of submacular haemorrhage (SMH) with loss of vision in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) receiving intravitreal injections (IVT) of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor in routine clinical practice.

**Methods:** Retrospective analysis of treatment-naïve eyes receiving IVTs of VEGF inhibitors (ranibizumab, afilbcept or bevacizumab) for nAMD from 1 January 2010 to 31 December 2020 that were tracked the Fight Retinal Blindness! registry. Estimated incidence, cumulative rate and hazard ratios (HR) of SMH with loss of vision during treatment were measured using the Poisson regression, Kaplan–Meier survival curves and Cox proportional hazard models.

**Results:** We identified 7642 eyes (6425 patients) with a total of 135 095 IVT over a 10-year period. One hundred five eyes developed SMH with loss of vision with a rate of 1 per 1283 injections (0.08% 95% confidence interval [95% CI] [0.06; 0.09]). The estimated incidence [95% CI] was 4.6 [3.8; 5.7] SMH with loss of vision per year per 1000 treated patients during the study. The cumulative [95% CI] rate of SMH per patient did not increase significantly with each successive injection ( $p = 0.947$ ). SMH cases had a mean VA drop of around 6 lines at diagnosis, which then improved moderately to a 4-line loss at 1 year.

**Conclusion:** Submacular haemorrhage (SMH) with loss of vision is an uncommon complication that can occur at any time in eyes treated for nAMD in routine clinical practice, with only limited recovery of vision 1 year later.

**Key words:** AMD – database study – incidence – macular haemorrhage – neovascular age-related macular degeneration – real-world study – risk factors – submacular haemorrhage – VEGF inhibitors

Fight Retinal Blindness! Investigators: Auckland District Health Board, New Zealand (Dr D Squirrell); Armadale Eye Clinic, Victoria (Dr A Cole); Auckland Eye, New Zealand (Dr A McGeorge); Australian Eye Specialists (Southus Marsh), Victoria (Dr N Jarvis); Blink, Australian Capital Territory (Dr R Barry); Bundaberg Eye Clinic, Queensland (Dr I McLean); Centre Hospitalier de Saint Brieuc, France (Dr T Guillaumin, Dr A Mir); CHU de Bordeaux, France (Professor J Kornblith); CHU de Dijon, France (Dr P Gabella); Centre Ophtalmologique Vincennes Vision, France (Dr S Tick); Cairns Eye Surgery, Queensland (Dr A Field); Canberra Retina Specialists, Victoria (Dr S Wikramasinghe); Canberra Hospital, Australian Capital Territory (Dr C Dayaewa, Dr J Wells, Dr R Ester); Care Foresight, New South Wales (Dr A Dunkley); Canfield Eye Clinic, Victoria (Dr C Ng); Central Coast Eye Specialist, New South Wales (Dr S Young); Centre Ophtalmologique de l'Ecole Militaire, France (Dr G Monari); Centre for Eye Research Australia, Victoria (Professor R Geymer); Centre de Ojos de La Coruña, Spain (Dr P Camota, Dr C Torres Borneo); Clínica Oftálmica Valencia, Spain (Dr R Gallego-Pinazo); Clínica Universitaria de Navarra, Spain (Dr A García Layza, Dr M Serrano-Villar); Clinique Mathilde, France (Dr J Lutz); Coastwide Eye Surgery, New South Wales (Dr R Ferrier); Cranbourne Eye Surgery, Victoria (Dr K

Miculova); Coast Eye Associates, New Zealand (Dr J Ah-Chan); Doncaster Eye Center, Victoria (Dr L Chow); Dorset Consultant Center, Victoria (Dr H Steiner); Dr Alex Anini's Practice, Victoria (Dr A Anini); Dr Chris Practice, New South Wales (Dr G Clark); Dr Nadia Wittles Practice, South Australia (Dr N Wittles); Dr Philip Windle, Queensland (Dr P Windle); Eye Associates, New South Wales (Dr M Giles, Dr A Hart); Eye Doctors Mona Vale, New South Wales (Dr P Beaumont, Dr I Cotter); Eye Specialists (Kotara), New South Wales (Dr K Lee); Eye Specialists (Nelson Bay), New South Wales (Dr K Lee); Eye Specialists (Greensborough, Victoria (Dr L Chow); Eye Surgeons Miranda, New South Wales (Dr A Hunt); Eye Wide Bay, Queensland (Dr Z Low); Eyesafe (Wayville), South Australia (Dr K Billing, Dr J Chen, Dr J Leathers, Dr M Perks, Dr R Phillips, Dr N Saha, Dr S Lake, Dr D Qureshi); Fundació Privada Hospital All de Granollers, Spain (Dr L Saracol); Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Italy (Dr F Visoli); Gladysville Eye Specialists, New South Wales (Dr S Young); Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Spain (Dr R Montejano Milner, Dr C Arribalzaga); Hawthorn Eye Clinic, Victoria (Dr L Chow); Hospital Cochin, France (Dr E Bonnefond); Hornsby Eye Specialists, New South Wales (Dr S Li); Hospital Carretero, Spain (Dr A Iglesias); Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Spain (Dr F Arcas, Dr A Bernal Murillo, Mr G Pérez Rivas); Hospital Clínica de Barcelona, Spain (Dr R Casares-Munoz, Dr M Figueras-Rae, Dr A Moll Urdan, Dr J Zarzosa-Ventura); Hospital Des de Maig, Spain (Dr J Escobar); Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Spain (Dr P Catalán Muñoz, Dr M Tena Semper); Hospital Tor Vergata Roma, Italy (Dr L Cenni, Professor F Rossi); Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Spain (Dr L Broc Kornelde, Dr P Campos Figueras); Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Spain (Dr N Muñoz Sanz, Dr N Venturo Abreu); Hospital Universitario La Paz, Spain (Dr M Avello Duran); Hospital Universitario Miguel Servet, Spain (Dr P Calvo, Dr J Sanchez); Hospital Universitario Puerta de Hierro, Spain (Dr M García Zamora); Hospital Universitario Ramón y Cajal, Spain (Dr E Gómez, Dr P Hernández Martínez); Hospital Universitario Virgen del Rocío, Spain (Dr M Rodríguez Maquieira); Hospital Universitario de Bellvitge, Spain (Dr E Cabo); Hospital Universitario de La Princesa, Spain (Dr M Arboix); Hospital Universitario del Henares, Spain (Dr A Fernández Huidobro); Hospital Universitario del Vinalopó, Spain (Dr A Pérez Sánchez); Hospital de Cuenca, Spain (Dr P Almansa-Varela); Hospital de Torrevieja, Spain (Dr L García García, Dr E Salinas Martínez); Hospital do Minho, Portugal (Dr M Rodriguez-Núñez); Los Manning, Queensland (Dr L Manning); Lions Eye Institute, Western Australia (Professor F Chen, Dr T Isaac, Professor J McAllister); Luigi Sacco Hospital - University of Milan, Italy (Dr A Invernizzi); Maison Rouge Ophthalmologic Center, France (Dr L Castelnau, Dr G Michel, Dr B Wolff); Marsden Eye Specialists, New South Wales (Dr J Arnold, Dr H Cao, Dr D Chan, Dr T Tan); Mater Private Hospital, Ireland (Dr L O'Toole); Melbourne Retina Associates, Victoria (Dr A Cohen); Midwest Ophthalmology, New South Wales (Dr K Tang); Mona Vale Eye Centre, New South Wales (Dr C Chang); Montpellier CHU, France (Dr H Beyleman, Professor V Dajani); Nepean Valley Eye Surgeons, New South Wales (Dr G Banerjee); New England Eye Centre, New South Wales (Dr M Morgan); North Queensland Retina, Queensland (Dr I Roddick); Ospedale di Campagnano - ULSS 6 Euganei, Italy (Professor S Piermarocchi); Port Macquarie Eye Centre, New South Wales (Dr J Gurne, Dr C Thompson); Retina & Macula Specialists (Hurstville), New South Wales (Dr A Fung, Dr S Notting); Retina & Macula Specialists (Miranda), New South Wales (Dr M Chakravarti, Dr S Notting); Retina Associates, New South Wales (Dr R Cheng, Dr S Fraser-Bell, Dr A Fung, Professor A Haynor, Dr C Younan); Retina Consultants, New South Wales (Dr S Young); Retina Specialists, New Zealand (Dr R Barnes, Dr D Sharp, Dr A Vincent); San Martino Hospital, Italy (Dr P Monaco); Southern Eye Centre, Victoria (Dr D Lewis); Southern Eye Specialists (NZ), New Zealand (Dr S Every); Specialist Eye Group, Victoria (Dr L Chow, Dr A Cohen); St John of God Hospital Geelong, Victoria (Dr P Lucie); Stratfield Retina Clinic, New South Wales (Dr C Chung, Dr J Wong); Sydney Eye Hospital, New South Wales (Dr M Chakravarti, Dr R Cheng, Dr S Fraser-Bell, Dr M Giles, Professor J Grigg, Dr J Wong); Tamworth Eye Centre, New South Wales (Dr P Hinchliffe); University Hospital Zurich, Switzerland (Dr D Barthelmes); Unidad de Gestión Clínica de Oftalmología, Hospital de Traumatología, Spain (Dr E Diaz De Durana); Santa Coloma, Dr G Gargi-Aramburu); University Hospital Maggiore della Carità, Italy (Dr S Vujosevic); Vall de Hebron University Hospital, Spain (Dr H Rossy Moens); Victoria Parade Eye Consultants, Victoria (Dr M Daniels, Professor R Guymer, Dr A Hooper, Dr I Lim, Dr J O'Day); Victorian Eye Surgeons, Victoria (Dr A Cole); Viloria Clinic, Spain (Dr D Velasco Viloria); Visionary Eye Specialists, New South Wales (Dr C Hooper).

P-H. Gabreil is a member of the medical advisory boards for Horus, Novartis, Zeiss and Beyer. J. J. Arnold has received honoraria from Novartis, Beyer and Allergan and is a member of the medical advisory boards for Allergan, Novartis and Beyer. D. Barthelmes has received research grants and travel expenses by Beyer and Novartis, acts as consultant for Alcon and is an inventor of the software used to collect the data for this analysis. C. Chauhan-Garchar has received grants from Horus and Beyer, honoraria from Novartis and Beyer and is a member of the medical advisory boards for Novartis, Beyer, Thea, Horus, Alcon and Allergan. M. C. Gillies has received grants from NHMRC, grants from RANZCO Eye Foundation, grants and others from Novartis and grants and others from Beyer and is an inventor of the software used to collect the data for this analysis. F. Viela is a medical advisor consultant for Beyer, Novartis, Roche. The remaining authors have no conflict of interest to disclose.

Gabreil P-H is supported by an educational grant from *La Fondation de France* research fellowship programme. The FRB registry project was supported by a grant from the Royal Australian NZ College of Ophthalmologists Eye Foundation (2007–2009), a grant from the National Health and Medical Research Council, Australia (NHMRC 2000–2012) and a grant from the Macular Disease Foundation, Australia. Funding was also provided by Novartis and Beyer. These supporting organizations had no role in the design or conduct of the research.

All authors declare that they meet the current ICMJE criteria for authorship. PHG, VN, MG, DB contributed to conception and design; PHG, SM, VN, CCG, MG drafted the article; PHG, SM, VN, DS, LA, JSM, FV, LD, CCG, MG, JA, DB contributed to data acquisition and final approval of the version to be published.

#### Acta Ophthalmol.

© 2022 The Authors. *Acta Ophthalmologica* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

doi: 10.1111/aos.15137

## Introduction

Submacular haemorrhage (SMH), a complication of neovascular age-related macular degeneration (nAMD), can cause severe visual impairment if the fovea is involved (Bennett et al. 1990). It seems to be relatively uncommon, though few studies have reported its incidence over time (Stanescu-Segall et al. 2016). A few studies have

investigated risk factors for the development of SMH and have reported favourable outcomes with a range of different treatments, such as intravitreal VEGF (vascular endothelial growth factor) and with pneumatic displacement or surgical vitrectomy with subretinal tPA and pneumatic displacement (Hossan et al. 1999; Haupert et al. 2001; Sandhu et al. 2010;

Tognetto et al. 2011; Kapran et al. 2013; Shienbaum et al. 2013; Kim et al. 2014; Shin et al. 2015). More data on incidence, predictors and outcomes of SMH may indicate better ways to prevent and treat them. We aimed to assess the estimated incidence of SMH with loss of vision secondary to nAMD treated with VEGF inhibitors in routine clinical practice. The secondary

objectives were to report baseline risk factors for developing SMH in nAMD-treated eyes, evaluate the 1-year treatment outcomes of SMH eyes compared with matched control eyes and look for predictors of recovery of vision 12 months later.

## Methods

### Design and setting

This was a retrospective analysis of treatment-naïve eyes that had received intravitreal VEGF inhibitors for nAMD in routine clinical practice tracked in the prospectively designed observational database – the Fight Retinal Blindness registry (Gillies et al. 2014). Patients participating in this analysis were from Australia, France, Ireland, Italy, Netherlands, New Zealand, Spain, Singapore, Switzerland and United Kingdom. Institutional approval was obtained from the Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists Human Research Ethics Committee, the Southern Eastern Sydney Local Health District Human Research Ethics Committee, the French Institutional Review Board (IRB) (Société Française d'Ophtalmologie IRB), IRB of the Mater Private Hospital in Dublin, the IRCCS Cà Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital Milan IRB, the Caldicott Guardian at the Royal Free London NHS Foundation Trust, the SingHealth Singapore, the Clinical Research Ethics Committee of Aragon (Spain) and the Cantonal Ethics Committee Zurich. Due to its non-interventional character, approval of the use of the registry was not needed according to the Medical Ethics Committee of the Academic Medical University Centre, the Netherlands. All patients gave their informed consent. Informed consent ('opt-in consent') was sought from patients in France, Ireland, Italy, Netherlands, Spain, Singapore, Switzerland and United Kingdom. Ethics committees in Australia and New Zealand approved the use of 'opt-out' patient consent. This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

### Data sources and measurements

We analysed data from the AMD module of the FRB! outcomes registry.

Data were obtained from each visit, including the VA (best of corrected uncorrected and pinhole), the activity of the underlying choroidal neovascularization (CNV) lesion, treatment given, procedures and ocular adverse events. VA scores were converted as the number of letters read on a logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) VA standard ETDRS chart (Dong et al. 2003). The activity of the CNV lesion (active or inactive) was graded by the treating physician based on findings from clinical examination according to a definition provided in the data collection screen from optical coherence tomography (OCT) and dye-based fundus fluorescein angiography, alone or in combination, at each visit. Demographic characteristics (age and gender), the type and greatest linear diameter of the CNV (based on baseline dye-based angiography) and whether the eye received prior treatment for the condition being audited were recorded at baseline visit. Treatment decisions, including the choice of VEGF inhibitor and visit schedule, were at the discretion of the physician in consultation with the patient, thereby reflecting daily clinical practice.

'Hemorrhage reducing VA>15 letters' can be chosen when appropriate from the drop-down menu of the forced choice (yes/no) adverse event field that appears at each visit in the FRB! nAMD module. Each case was audited by sending a questionnaire to participating ophthalmologists. Eyes were excluded if any other cause of haemorrhage were present such as vitreous haemorrhage or other retinal cause such as retinal arterial microaneurysm, diabetic retinopathy, vasculitis or other vascular abnormalities. We also asked participating ophthalmologists to report the clinical and multimodal imaging characteristics of the SMH at diagnosis, initial management and time to procedure.

The VA at SMH was defined as the VA during the visit SMH was recorded while the VA prior SMH was defined as the VA in the visit immediately before the SMH visit. The VA loss (change) at SMH, which indicated the immediate impact of the SMH, was calculated as the VA at SMH minus the VA prior SMH. The 1-year VA loss (change) from prior SMH was defined as the VA 1 year after the SMH (or last

recorded visit if they did not complete 1 year of follow-up) minus VA prior SMH to calculate the permanent vision loss, if any, resulting from the SMH. The 1-year VA loss (change) from SMH was considered as the VA 1 year after the SMH (or last recorded visit) minus VA at SMH to assess the recovery from the SMH.

### Patient selection and groups

Treatment-naïve eyes tracked by the FRB! outcome registry that started intravitreal therapy (IVT) with VEGF inhibitors (ranibizumab [0.5 mg Lucentis, Genentech Inc/Novartis], aflibercept [2 mg Eylea, Regeneron Inc/Bayer] or bevacizumab [1 mg Avastin, Genentech Inc/Roche]) for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) from 1 January 2010 to 31 December 2020 were considered for the analysis.

Eyes with SMH were partitioned according to the initial management at the time of SMH diagnosis. *Conservative management* was defined as eyes initially managed with intravitreal injection of VEGF inhibitor alone. *Pneumatic displacement management* was defined as eyes initially managed with a combination of intravitreal injections of VEGF inhibitor and tPA associated with pneumatic displacement. *Surgical management* was defined as eyes initially managed with a combination of vitrectomy, subretinal tPA and an intravitreal VEGF inhibitor with pneumatic displacement. There were no specific management protocols, so the management decision at SMH was determined by the physician based on symptoms, VA and multimodal imaging in consultation with the patient.

We used a matched cohort consisting of 5 controls (defined as eyes that did not develop SMH with loss of vision during treatment) per case matched on the following characteristics: baseline age, gender, baseline VA, time duration of follow-up, VA prior to SMH, baseline type of CNV lesion and the number of IVTs before SMH.

### Outcomes

The main outcome was the estimated incidence of SMH with loss of vision over the study period. Secondary outcomes were the cumulative rate of

SMH and factors that predicted the development of SMH. Other outcomes of interest were the visual and treatment outcomes at 12 months after SMH, including comparisons between cases versus matched controls and between types of initial management. We also assessed baseline clinical and imaging functional predictive factor of prior SMH VA recovery at 1 year.

All cases of SMH with loss of vision were recorded regardless of their follow-up in order to study the estimated incidence, cumulative rate and hazard ratios. For outcomes after diagnosis of SMH, SMH had to have occurred before 31 December 2019 to allow at least 1 year of follow-up. Eyes that completed at least 335 days of follow-up after SMH were defined as 'completers'. The 'non-completers' were defined as eyes who did not complete at least 335 days of follow-up after SMH.

#### Statistical analysis

Descriptive data were summarized using the mean (standard deviation), median (first and third quartiles) and percentages where appropriate. The estimated incidence of SMH per year per 1000 patients and per 10 000 injections during the study period were evaluated using the Poisson test. Kaplan-Meier curves were used to visualize the cumulative rate of SMH by number of injections received and length of follow-up. Cox proportional hazards models were used to relate SMH development to the following covariates: baseline age, gender, baseline VA, type and size of CNV lesion at baseline and the type of VEGF inhibitor.

Locally weighted scatterplot smoothing (LOESS) regression was used to visualize longitudinal visual outcomes over 12 months between SMH case eyes and matched control eyes. Visual and treatment outcomes were compared between SMH case eyes and matched control eyes using ANOVA, t-tests and chi-square tests where appropriate.

The proportion of eyes recovering their pre-SMH vision at 12 months was analysed using logistic mixed-effects regression. The main predictors investigated using univariate analysis were age, gender, baseline SMH clinical and OCT imaging characteristics

and type of initial management. The final multivariate regression model was adjusted for significant univariate factors as fixed effects and nesting of outcomes within practitioners and patients with bilateral disease as random effects.

A p-value of 0.05 was considered statistically significant. p-values from pairwise comparisons were adjusted for using the Holm-Bonferroni correction method. All analyses were conducted using R software version 4.1.0 (<http://www.R-project.org/>).

## Results

#### Study population

This study included 7642 eyes (6425 patients) treated between 1 January 2010 and 31 December 2020 receiving 135095 IVTs overall. The number of eyes at each selection criterion is shown in Fig. S1. Nineteen per cent of eligible eyes completed at least 5 years of follow-up. One hundred five eyes developed SMH with loss of vision during the study period, of which 95 eyes developed it before 31 December 2019 and were therefore able to have at least 12 months of follow-up from the onset of SMH. Seventy-three eyes (76%) completed 12 months follow-up after the SMH. Audit questionnaires were obtained for 55 out of 95 (58%) SMH cases.

#### Incidence and rate of SMH

The estimated incidence of SMH with loss of vision (95% confidence interval [95% CI]) per year per 1000 patients and per 10 000 injections was 4.6 (3.8, 5.6) and 7.8 (6.4, 9.4) respectively (Table 1). SMH with loss of vision tended to be more frequent in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy than eyes with other types of CNV (Table 1).

Kaplan-Meier curves showing the cumulative rate of SMH with loss of vision by length of follow-up and number of injections are shown in Fig. 1A,B. The cumulative rate of SMH was 1.1% at 2 years, 1.7% at 4 years, 2.5% at 6 years, 3.2% at 8 years and 4.4% at 10 years of follow-up (Fig. 1A). The cumulative rate of SMH was 0.95% at 10 injections, 1.62% at 20 injections, 2.12% at 30 injections, 2.59% at 40 injections

and 3.01% at 50 injections. We did not find any clinically significant increase in the probability of SMH with each successive injection, even after more than 50 injections ( $p = 0.947$ ). Thus, each successive injection without a SMH did not seem to increase the risk of developing a SMH at the next injection (Table 1 and Fig. 1B). The median (Q1, Q3) time and injections until SMH were 890 (395, 1573) days and 13 (7, 23) injections (Table 1).

Cox proportional hazards model was used to identify baseline covariates that predicted development of SMH with loss of vision in eyes receiving VEGF inhibitors for aAMD (Table 2). Males (hazard ratio [HR] [95% CI] = 1.71 [1.26, 2.16] versus females;  $p = 0.019$ ) were more likely to develop SMH over the study (Table 2). That is, the likelihood of developing SMH increased by 71% if the patient was male at the start of the treatment. Age, presenting VA and baseline angiographic size of the CNV lesion were not significantly associated with SMH development, nor was the type of VEGF inhibitor prior to SMH (HR = 0.89 [0.15, 1.93] for afibbercept and 1.06 [0.09, 2.03] for ranibizumab versus bevacizumab [reference];  $p = 0.87$ ) (Table 2). Baseline type of CNV tended to be significantly associated with SMH development (Global  $p = 0.047$ ); however, after adjustment for multiple comparisons, only eyes with disciform scars at baseline had a significantly increased risk of SMH (HR = 12.35 [10.76, 13.94];  $p = 0.002$ ) than eyes with type I CNV (Table 2).

Treatment and CNV activity characteristics before SMH diagnosis were similar between SMH with loss of vision and their matched controls (Table 3). Sixty per cent of SMH cases and controls had their last injection less than 60 days before the development of SMH with loss of vision. The CNV lesions of eyes that developed SMH tended to be more frequently graded as active at the last visit before it developed than their matched controls (48% versus 36%;  $p = 0.10$  respectively) (Table 3).

#### One-year outcomes of SMH compared to controls

The visual outcomes of SMH cases compared with matched control eyes

**Table 1.** Incidence and cumulative rate of submacular haemorrhage over the study period.

	Submacular haemorrhage
Cases, n	105
Study period, year	10
Injections over the study period, n	135 095
Patients, n	6425
Females, n (%)	3915 (61)
Age, mean year (SD)	60 (9)
Incidence per year per 1000 patients (95% CI)*	4.6 (3.8, 5.6)
Incidence per 10 000 injections (95% CI)*	7.8 (6.4, 9.4)
Cases and rate by type of VEGF inhibitors, case/injections (%)†	
Bevacizumab	28/13 775 (0.21)
Ranibizumab	56/63 067 (0.08)
Aflibercept	26/58 253 (0.04)
Cumulative rate per patient following number of injections %‡	
10th injection	0.95
20th injection	1.63
30th injection	2.12
40th injection	2.59
50th injection	3.01
Case and rate by type of choroidal neovascularization lesion, case/injections (%)§	
Type 1	56/38 499 (0.07)
Type 2	19/29 903 (0.06)
Type 3	7/63 044 (0.08)
Polypoidal choroidal vasculopathy	15/48 669 (0.31)
Peripapillary choroidal neovascularization	3/26 69 (0.11)
Disciform scar	2/471 (0.43)
Time (days) to SMH, median (Q1, Q3)	890 (395, 1579)
Number of injections until submacular haemorrhage, median (Q1, Q3)	13 (7, 23)
Time between last injection and SMH days, mean (SD)	17 (43)
Last injection ≥90 days before SMH, n (%)	6 (5.7)

CI = confidence interval, n = number, Q1 = first quartile, Q3 = third quartile, SD = standard deviation, VEGF = vascular endothelial growth factor.

\* Calculated using the Poisson test.

† Type of VEGF inhibitor received before diagnosis of submacular haemorrhage (SMH) ( $p < 0.01$ ). Pairwise comparisons with false discovery rate adjustment for multiple comparisons: Bevacizumab versus Ranibizumab ( $p < 0.01$ ), Ranibizumab versus Aflibercept ( $p = 0.023$ ), Bevacizumab versus Aflibercept ( $p < 0.01$ ).

‡ The cumulative rate of SMH per patient did not increase significantly with each successive injection ( $p = 0.947$ ).

§ p-value among the type of choroidal neovascularization lesion ( $p < 0.01$ ); pairwise comparisons with false discovery rate adjustment for multiple comparisons: Type 1 versus polypoidal choroidal vasculopathy ( $p < 0.01$ ), Type 2 versus polypoidal choroidal vasculopathy ( $p < 0.01$ ), Type 3 versus polypoidal choroidal vasculopathy ( $p = 0.017$ ), other group comparisons ( $p > 0.05$ ).

are described in Fig. 2 and Table 3. Mean (95% CI) change in VA from prior SMH was  $-20$  ( $-26$ ,  $-15$ ) letters 12 months after SMH. Sixty and fifty-three per cent of SMH eyes had at least a 2-line and 3-line loss of vision from prior SMH at 12 months respectively. A quarter of SMH eyes recovered their VA prior SMH at 12 months, while half of matched control eyes maintained their vision during the same period ( $p < 0.01$ ) (Table 3). There was no significant difference in the median number of treatments and visits between cases and matched controls at 12 months (Table 3).

#### Predictors of visual recovery and visual outcomes according to initial management

An audit questionnaire of 55 SMH cases (58% of the SMH cohort) collecting baseline clinical and imaging SMH characteristics and initial management (conservative, pneumatic displacement or surgery) was obtained. Table 4 summarizes the predictive factors for visual recovery at 12 months. SMH cases with better VA at the last visit prior SMH tended to be less likely to recover their prior VA at 1 year (univariate odds ratio [OR] [95% CI] = 0.98 [0.95, 1.00] per letter;  $p = 0.040$ ), though this was not found statistically significant by the multivariate logistic regression model (OR [95% CI] = 1.02 [1.00, 1.05] per letter;  $p = 0.0504$ ) (Table 4). Eyes that had additional initial treatment, such as pneumatic displacement or surgery, did not seem to have better outcomes at 1 year than eyes that continued with

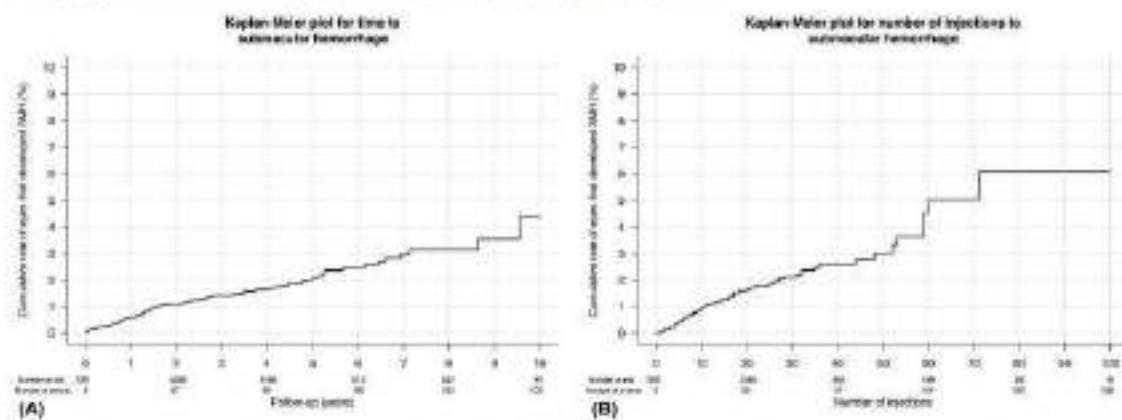


Fig. 1. Kaplan-Meier curve of the cumulative rate of submacular haemorrhage by (A) length of follow-up and (B) number of injections received.

**Table 2.** Mixed-effects Cox proportional hazard regression model for development of submacular haemorrhage.

Covariates (reference if categorical)	Development of submacular haemorrhage	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Gender (female)		0.019
Male	1.71 (1.26, 2.16)	
Age at baseline (every 10 years of age)	1.17 (0.90, 1.45)	0.26
Vision acuity at baseline (every 10-letter score)	0.97 (0.85, 1.10)	0.63
Angiographic CNV lesion size at baseline (small [ $<500 \mu\text{m}$ ])		0.49
Medium ( $500 \mu\text{m}$ and $\leq 1000 \mu\text{m}$ )	2.82 (0.77, 4.88)	
Large ( $>1000 \mu\text{m}$ )	2.58 (0.58, 4.58)	
Type of CNV lesion size at baseline (type 1)		0.047*
Type 2	0.81 (0.17, 1.46)	
Type 3	0.75 (0.02, 1.75)	
Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV)	2.19 (1.35, 3.04)	
Peripapillary choroidal neovascularization (PCN)	1.41 (0.19, 2.62)	
Disciform scar	12.35 (10.76, 13.94)	
Type of VEGF inhibitors (bevacizumab)		0.87
Aflibercept	0.89 (0.15, 1.93)	
Ranibizumab	1.06 (0.08, 2.05)	
Model random effects	Standard deviation	Variance
Practitioner/Patient	0.68	0.46
Practitioner	0.93	0.87

95% CI, 95% confidence interval.  
p-values are highlighted in bold.

\* Global p-value. Pairwise comparisons with Holm-Bonferroni adjustment for multiple comparisons: Type 1 versus Type 2 ( $p = 0.53$ ), Type 1 versus Type 3 ( $p = 0.58$ ), Type 1 versus PCV ( $p = 0.067$ ), Type 1 versus PCN ( $p = 0.58$ ), Type 1 versus Disciform scar ( $p = 0.002$ ).

intravitreal VEGF inhibitor monotherapy (Table 4 and Table S1).

## Discussion

This FRB! observational database analysis assessed the incidence, cumulative rate, risk factors and 12-month outcomes of SMH with loss of vision over 10 years in nAMD eyes treated with VEGF inhibitors in daily practice. The estimated incidence of SMH with loss of vision was approximately 8 per 10 000 IVTs and 5 per year per 1000 nAMD patients treated with VEGF inhibitors in routine clinical practice.

Few studies have investigated the incidence and rate of this uncommon and potentially severe complication of nAMD. A nationwide prospective observational study using SOSU (Scottish Ophthalmic Surveillance Unit) found an overall incidence of 5.4 SMH (defined as all newly diagnosed cases of fovea-involving SMH of size  $>2$  disc diameters) per million per annum (Al-Hity et al. 2019). In relation to the number of patients with exudative AMD (about 1.4% of the

population of Europe), this rate (about 5.4 per 14 000 versus 64 per 14 000 in our study) is somewhat lower than in our study (Li et al. 2020). A retrospective study of eyes treated with ranibizumab IVT for nAMD found a relatively higher rate with 8% of newly developed or increased macular haemorrhage (retinal and subretinal, defined as a new macular haemorrhage greater than 200 mm within 1 disc diameter of the foveal centre or an increase in size greater than 200 mm within the temporal vascular arcades) at 1 month of the first injection (Moon et al. 2013). Neither study considered VA in their definition as we did.

It is important to describe the cumulative rate per patient when evaluating the risk of a complication and to compare results between reports since treatment frequency and length of follow-up may vary between patients and in different studies. The cumulative rate of SMH per patient increased linearly with time and the number of injections in our study. We were reassured to find there was no exponential increase in the rate of SMH with each

successive injection, even after more than 50 injections ( $p = 0.95$ ), but nor did the risk of SMH decrease with time.

Of clinical interest, we found that men and eyes with disciform scar CNV type at baseline were much more likely to develop SMH in our study. Previous studies have reported that eyes with larger CNV lesion treated with VEGF inhibitors were more likely to develop SMH (Goverdhan & Lochhead 2008; Krishnan et al. 2009). The multiple transient CNV membrane contractions and extensions when treated with VEGF inhibitors could lead to an increased risk of new vessels rupturing and bleeding, especially in large fibrotic CNV lesions. No previous study has reported that men were at an increased risk of SMH. This finding should be taken cautiously and warrants replication in further studies. Several studies have already shown that PCV is an important cause of SMH, notably in Asian patients (Corvi et al. 2022; Kunavasarat et al. 2018; Shio et al. 2003). Our study had relatively few eyes with PCV since our population was mostly of Caucasian ethnicity (97% versus 2% of Asian). Interestingly, the risk of SMH did not seem to be influenced by the type of VEGF inhibitors confirming that all type of VEGF inhibitors have similar treatment outcomes for nAMD in routine clinical practice (Gillies et al. 2015; Bhandari et al. 2020; Lestable et al. 2020). Additionally, treatment and activity characteristics at the visit before SMH developed were similar between SMH cases and their matched controls. SMH cases more often had active CNV lesions at the last visit prior to SMH than their controls, but this difference was not statistically significant. The last IVT interval was similar between both groups with more than 20% of eyes having their last IVT more than 3 months in each group, which also suggests that the time interval between IVT did not seem to influence the risk of SMH with loss of vision. Under-treatment did not appear to be a significant cause of SMH with loss of vision in this analysis, which corroborate recent data (Matsunaga et al. 2020). Although the mechanism remains unknown, it has been hypothesized that SMH could develop independently of VEGF suppression level by vascular rupture due to tangential

**Table 3.** Treatment and visual outcomes before and after submacular haemorrhage compared with matched control group without submacular haemorrhage.

	SMH case	Matched control*	p
Eyes, n	95	473	
Treatment and CNV activity characteristics before SMH			
Time since last injection days, median (Q1, Q3)	50 (29, 84)	49 (35, 83)	0.29
Last injection < 60 days, %	58	60	0.11
Last injection ≥ 60 days, %	42	40	0.74
Last injection ≥ 90 days, %	24	20	0.50
CNV Activity graded as active at last visit before SMH, %	48	36	0.10
Time since last visit graded as active days, mean (SD)	171 (238)	134 (261)	0.23
Visual acuity letters, mean (SD)			
Baseline	59 (17)	60 (16)	0.64
Prior SMH	61 (19)	63 (18)	0.32
At SMH	30 (22)	63 (18)	<0.01
Final (at 12 months from SMH)*	43 (27)	63 (18)	<0.01
Visual acuity change at SMH letters, mean (95% CI)	-31 (22)	-	<0.01
Visual acuity change from SMH at 12 months letters, mean (95% CI)	11 (6, 15)	0 (-1, 1)	<0.01
Visual acuity gain from SMH at 12 months, %			
≤5 letters	25	27	<0.01
≥10 letters	47	14	<0.01
≥15 letters	42	7	<0.01
Visual acuity change from prior SMH at 12 months letters, mean (95% CI)	-20 (-26, -15)	0 (-1, 1)	<0.01
Visual acuity loss from prior SMH at 12 months, %			
<5 letters	31	71	<0.01
≥5 letters	70	29	<0.01
≥10 letters	60	14	<0.01
≥15 letters	53	7	<0.01
Visual acuity recorded prior SMH recovered at 12 months, %	23	54	<0.01
Injections 12 months after SMH, median (Q1, Q3)	7 (3, 9)	6 (4, 8)	0.98
Visits 12 months after SMH, median (Q1, Q3)	9 (7, 11)	9 (7, 11)	0.93

95% CI = 95% confidence interval, n = number, Q1 = first quartile, Q3 = third quartile, SD = standard deviation, SMH = submacular haemorrhage.

Significant p-values are highlighted in bold.

\* Control groups are matched for age, gender, time of follow-up, VA prior SMH, number of injections at SMH, baseline type of CNV.

\* Last observation carried forward for non-completers.

stress following CNV contraction, which had been similarly described in acute RPE tears occurring after injection (Matsunaga et al. 2020).

Our report emphasizes the poor visual prognosis of eyes developing SMH secondary to nAMD, with only a quarter of cases recovering their VA prior to SMH at 12 months. Although the mean VA improved with treatment by two lines at 1 year from the time of SMH diagnosis, most cases lost ≥3 lines of VA from VA prior to SMH at 1 year in our study, which is consistent with previous reports (Bennett et al. 1990; Avery et al. 1996; Hassan et al. 1999). Additionally, eyes with better VA prior to developing SMH tended to be less likely to recover their prior SMH VA at 1 year.

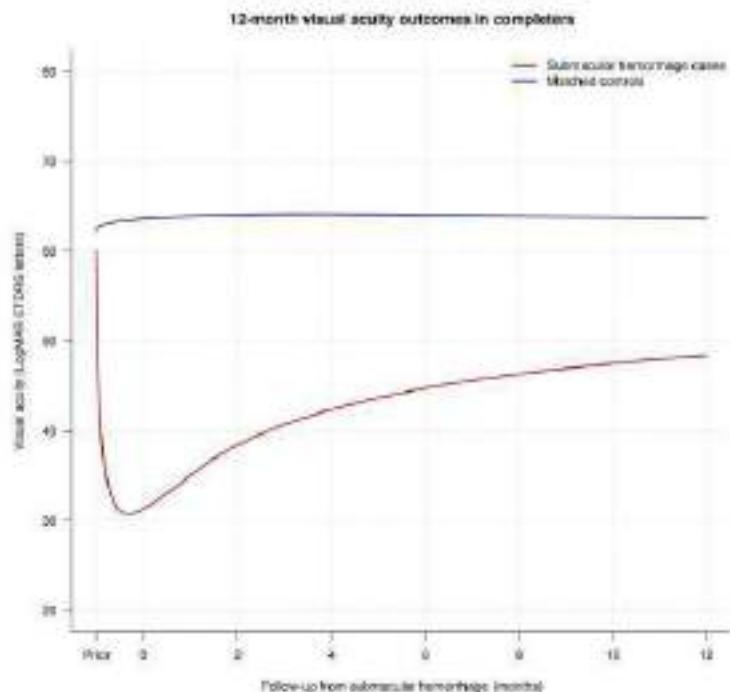
Several treatments and surgical procedures combined with VEGF inhibitors have been developed that aim to enhance visual recovery after SMH by removing or displacing the blood (Hassan et al. 1999; Sandhu et al. 2010). Physical displacement of the SMH out of the fovea using gas may speed visual recovery and prevent irreversible blood-induced damage to the outer retina. Several studies show that anti-VEGF monotherapy alone was effective in treating SMH secondary to nAMD (Shienbaum et al. 2013; Kim et al. 2014). However, there have been reports of an additional benefit of pneumatic gas displacement with intravitreal tPA or vitrectomy with subretinal tPA and pneumatic displacement, notably for extensive or thicker

SMH (Haupert et al. 2001; Tognetto et al. 2011; Kapur et al. 2013). The cases that had additional pneumatic displacement or surgery in the present study did not seem to have better outcomes 1 year later than eyes treated with VEGF inhibitors alone. It is difficult to conclude whether there was any additional benefit of pneumatic displacement or surgical vitrectomy for the initial management of SMH from our retrospective analysis without randomized management allocation.

The strength of this study is that it provides additional real-world data on the incidence, risk factors and long-term outcomes of SMH with loss of vision in nAMD. The FRB system includes quality assurance measures that eliminate out-of-range and missing data (Gillies et al. 2014). Our study reported treatment outcomes of SMH up to 12 months compared with matched controls.

We acknowledge some weaknesses that are inherent in observational studies. First, the estimated incidence may be underestimated due to information bias since cases were self-reported. Second, there was a lack of randomization of initial management and treatment decisions were made without a study protocol. The selection of cases and management may differ among physicians and the reasons cannot be known from our data. Furthermore, we were only able to obtain these additional data on initial SMH management for 58% of our cases. The FRB system did not collect systemic conditions and medications, notably antithrombotic agents, which may have influenced SMH development and outcomes. Duration of symptoms was also not collected in the FRB database, which is a significant visual prognosis factor in the treatment of SMH. Nevertheless, we reported outcomes of SMH with loss of vision as it is being managed in daily practice.

To conclude, SMH is an uncommon complication in eyes treated with VEGF inhibitors for nAMD in routine clinical practice. Men and eyes with disiform scar CNV type at baseline were at a greater risk of developing SMH on treatment. Although they improved with treatment from the time of SMH, visual outcomes were poor with half of the cases losing at least 3 lines of vision 1 year later.



**Fig. 2.** Locally weighted scatterplot smoothing (Loess) curves regression of mean visual acuity (VA) after onset of submacular haemorrhage (SMH). Matched cohort consisting of 5 controls per case matched with their respective cases on the following characteristics: baseline VA, baseline age, gender, time duration before SMH, last VA recorded before SMH, the number of intravitreal injections before SMH and baseline type of choroidal neovascularization lesion.

**Table 4.** Results from univariate and multivariate logistic regression models for the proportion of eyes that recovered visual acuity prior SMH at 12 months.

Predictors (reference group for categorical variables)	Recovered VA prior SMH at 12 months			
	Univariate analysis		Multivariate analysis*	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age, per year	1.01 (0.96, 1.06)	0.77	1.02 (0.97, 1.08)	0.39
Gender (female)				
Male	1.43 (0.55, 3.73)	0.46	1.80 (0.65, 4.98)	0.25
VA at last visit prior SMH, per letters	0.98 (0.95, 1.00)	0.040	1.02 (1.00, 1.05)	0.0564
VA at SMH diagnosis, per letters	1.02 (1.00, 1.04)	0.08	—	
Fundus characteristics of the SMH				
Foveal involvement (extrafoveal)			0.66	
Subfoveal	0.59 (0.05, 6.35)	0.30	—	
Extension of SMH, (small, ≤ 5-disc area)	0.83 (0.21, 3.29)	0.17	—	
Large (>5-disc area)	—	—	—	—
Imaging characteristics of the SMH				
Central macular thickness, per microns	1.00 (0.39, 1.00)	0.59	—	
Thickness of the clot (small, <500 μm)				
Medium (500–1000 μm)	1.69 (0.34, 8.31)	—	—	
Large (>1000 μm)	0.50 (0.05, 4.73)	—	—	
Retinal layer involvement, (Subretinal)			0.28	
SubRPE	3.00 (0.18, 57.36)	—	—	
Mix of subretinal and subRPE	0.41 (0.10, 1.77)	—	—	
Type of CNV (Type 1)		0.88	—	
Type 2	0.63 (0.36, 2.33)	—	—	
Type 3	0.53 (0.06, 4.78)	—	—	

Table 4 (Continued)

Predictors (reference group for categorical variables)	Recovered VA prior SMH at 12 months			
	Univariate analysis		Multivariate analysis*	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Polypoidal choroidal vasculopathy	1.18 (0.27, 5.12)		—	
Peripapillary CNV	1.58 (0.13, 18.83)		—	
Diabetic scar	3.15 (0.18, 54.04)		—	
Initial management (conservative management)		0.76		
Pneumatic or surgical management	0.77 (0.14, 4.20)		—	

CI = confidence interval, OR = odds ratio, SMH = submacular hemorrhage.

Pairwise comparison with Holm-Bonferroni adjustment for multiple comparisons.

\*Calculated from logistic mixed-effects regression model adjusting for age, gender and VA at last visit prior SMH.

## Ethics Approval

Institutional approval was obtained from the Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists Human Research Ethics Committee, the Southern Eastern Sydney Local Health District Human Research Ethics Committee, the French Institutional Review Board (IRB) (Société Française d'Ophthalmologie IRB), IRB of the Mater Private Hospital in Dublin, the IRCCS Ca Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital Milan IRB, the Caldicott Guardian at the Royal Free London NHS Foundation Trust, the SingHealth Singapore, the Clinical Research Ethics Committee of Aragon (Spain) and the Cantonal Ethics Committee Zurich. Due to its non-interventional character, approval of the use of the registry was not needed according to the Medical Ethics Committee of the Academic Medical University Centre, the Netherlands. All patients gave their informed consent. Informed consent ('opt-in' consent) was sought from patients in France, Ireland, Italy, Netherlands, Spain, Singapore, Switzerland and United Kingdom. Ethics committees in Australia and New Zealand approved the use of 'opt-out' patient consent. This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

## References

- Al-Hity A, Sted DH, Yoston D, Gilmore D, Koshy Z, Young D, Hillekamp J & McGowan G (2019). Incidence of submacular hemorrhage (SMH) in Scotland: a Scottish Ophthalmic Surveillance Unit (SOSU) study. *Eye (Lond)* 33: 486-491.
- Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS & Brendler NM (1996). Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 16: 183-189.
- Bennett SR, Falk JC, Bledi CF & Klugman M (1990). Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 110: 33-37.
- Bhandari S, Nguyen V, Arnold J, Young S, Banerjee G, Gillies M & Bartschmeier D (2020). Treatment outcomes of ranibizumab versus aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 127: 369-376.
- Corvi F, Chandra S, Invernizzi A et al. (2022). Multimodal imaging comparison of polypoidal choroidal vasculopathy between Asian and Caucasian population. *Am J Ophthalmol* 234: 108-116.
- Dong LM, Marsh MJ & Hawkins BS (2003). Measurement and analysis of visual acuity in multicenter randomized clinical trials in the United States: Findings from a survey. *Ophthalmic Epidemiol* 10: 149-163.
- Gillies MC, Campain A, Bartschmeier D et al. (2015). Long-term outcomes of treatment of neovascular age-related macular degeneration: data from an observational study. *Ophthalmology* 122: 1837-1845.
- Gillies MC, Waltin R, Liang J et al. (2014). Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: the fight retinal blindness Project. *Retina* (Philadelphia, Pa) 34: 188-195.
- Governhan SV & Lochhead J (2008). Submacular haemorrhages after intravitreal bevacizumab for large occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 92: 210-212.
- Hassen AS, Johnson MW, Schneiderman TE, Regillo CD, Tornambe PE, Poliner LS, Bodi BA & Elner SG (1999). Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology* 106: 1900-1906 discussion 1906-1907.
- Hauspert CL, McCuen BW, Jaffar CJ, Steyer ER, Cox TA, Toth CA, Fekrat S & Pusztai EA (2001). Pure plane vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 131: 208-215.
- Kapran Z, Okuya A & Uyar OM (2013). Hemorrhagic age-related macular degeneration managed with vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, gas tamponade, and upright positioning. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 44: 471-476.
- Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG, Yoo SJ & Cho HJ (2014). Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for submacular hemorrhage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 121: 926-935.
- Krishnan R, Goverhan S & Lochhead J (2009). Submacular haemorrhage after intravitreal bevacizumab compared with intravitreal ranibizumab in large occult choroidal neovascularization. *Clin Experiment Ophthalmol* 37: 384-388.
- Kunavasara P, Thitithan T, Patichulka D, Choovuthayakorn I, Watanachai N, Chaikitmongkol V, Pathampongkon K & Rothova A (2018). Submacular hemorrhage: visual outcomes and prognostic factors. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 7: 109-113.
- Leslie L, Gabrielle PH, Bron AM, Nguyen P & Creuzot-Garcher C (2020). Twelve-month outcomes of intra-vitreal anti-VEGF agents for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration eyes: French data from the fight for retinal blindness. *J Fr Ophtalmol* 43: 761-769.
- Li XQ, Weidowski T, Schmid M, Mauchitz MM, Holt FG & Finger RP (2020). Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 104: 1077-1084.
- Matsuura DR, Su D, Soufi K, Obeid A, Wittelman T, Ho AC & Regillo CD (2020). The timing of large submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration relative to anti-VEGF therapy. *Oph Retina* 5: 342-347.

- Moon SW, Oh J, Yu HG, Cho HY & Song SJ (2015): Incidence and risk factors for macular hemorrhage following intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther* **29**: 556–559.
- Sandhu SS, Manikar S & Stael DHW (2010): Displacement of submacular hemorrhage associated with age-related macular degeneration using vitrectomy and submacular tPA injection followed by intravitreal ranibizumab. *Clin Ophthalmol* **4**: 637–642.
- Shenbaum G, Garcia Filho CAA, Flynn HW, Nunes RP, Smiddy WE & Rosenfeld PJ (2013): Management of submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration with anti-vascular endothelial growth factor monotherapy. *Am J Ophthalmol* **155**: 1009–1013.
- Shin JV, Lux J-M & Byrne SH (2015): Anti-vascular endothelial growth factor with or without pneumatic displacement for submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* **159**: 904–914.e1.
- Sio K, Takahashi K, Yamada H et al. (2003): Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* **121**: 1392–1396.
- Stanescu-Segal D, Baha F & Jackson TL (2016): Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: a synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* **61**: 18–32.
- Tognato D, Sciadaro E, Cochini P & Ravalico G (2011): Subretinal recombinant tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for the management of subretinal hemorrhage occurring after anti-VEGF injections for wet AMD. *Clin Ophthalmol* **5**: 459–463.
- 14 rue Gallard  
21000 Dijon  
France  
Tel: +33380293756  
Fax: 3 80 29 35 89  
Email: phgbriele@gmail.com

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Figure S1** Flow chart showing the number of eyes remaining at each selection criterion.

**Table S1** 12-month outcomes of audited SMH eyes and according to initial management at diagnosis of the submacular haemorrhage.

Received on January 18th, 2022.

Accepted on March 12th, 2022.

### Correspondence:

Pierre-Henry Gabrielle, MD, PhD, FEBO  
Dijon University Ophthalmology Department

■ CLINICAL SCIENCE ■

## Assistance Burden Comparison Between Age-Related Macular Degeneration and Retinal Angiomatous Proliferation Over a Three-Year Follow-up

Francisco de Asís Bartol-Puyal, MD, PhD; Jorge Sánchez Monroy, MD; Martín Puzo Bayod, MD; Óscar Ruiz Moreno, MD, PhD; Pilar Calvo, MD, PhD; Luis Pablo, MD, PhD

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** We compared assistance burden between neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and retinal angiomatous proliferation (RAP) under intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment on a treat-and-extend (T&E) regimen in a third-level hospital in a developed country.

**PATIENTS AND METHODS:** This retrospective study using data from the Fight Retinal Blindness! Registry included patients treated between January 2016 and December 2020. Final event was established as best corrected visual acuity (BCVA) lower than 20 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters. According to choroidal neovascularization (CNV), three different study groups were established: type 1, 2, and 3.

**RESULTS:** A total of 285 eyes of 227 patients were included. Mean age was  $80.1 \pm 6.5$ ,  $79.1 \pm 7.9$ , and  $81.2 \pm 7.2$  years, for the three study groups, respectively. Mean injections were  $16.0 \pm 4.8$ ,  $16.5 \pm 4.1$ , and  $14.1 \pm 5.7$ , respectively, and mean number of visits were  $17.9 \pm 4.3$ ,  $18.2 \pm 3.1$ , and  $18.8 \pm 5.3$ , respectively. No differences were found ( $P > 0.05$ ). Survival curves and log-rank analysis also showed no differences ( $P = 0.344$ ). Cox proportional hazard models showed that a lower baseline BCVA, subfoveal geographic atrophy (GA), and subfoveal fibrosis (SF) were associated with a higher risk of reaching  $\leq 20$  letters.

**CONCLUSIONS:** nAMD and RAP under a T&E regimen indicate a high assistance burden during the first three years. The presence of subfoveal GA or SF are associated with a BCVA lower than 20 letters.

[*Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2024;55:eXX-XX.]

**A**ge-related macular degeneration (AMD) is an ophthalmological pathology that occurs in patients older than 50 years of age and whose prevalence is expected to increase due to the growing older population.<sup>1</sup> It is already one of the main causes of blindness in developed countries and it causes direct and indirect costs to patients, their family environment, and the health care system.

AMD is characterized by the presence of drusen—cuticular, hard, soft, or reticular—on the retina. An advance stage may implicate choroidal neovascularization (CNV), causing neovascular AMD (nAMD). Depending on the location of CNV related to the retinal pigment epithelium (RPE), this can be classified into type 1 or type 2 CNV. Type 1 are those located under the RPE, and type 2 are those located over it. nAMD should be treated with intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF). It has been observed that type 2 CNV presents a rapid response to anti-VEGF treatment, compared with type 1 lesions.<sup>2</sup>

Retinal angiomatous proliferation (RAP) is another retinal disorder similar to nAMD in which neovascularization starts in the superficial or intermediate retinal plexus.<sup>3</sup> In late stages, these neovessels connect to choroidal circulation, and that is why it may resemble nAMD. These neovessels have been named type 3 CNV. There are still some differences with nAMD, such as a more typical association between reticular

From Miguel Servet University Hospital, Ophthalmology Department, Zaragoza, Spain.

Originally submitted November 4, 2023. Accepted for publication January 8, 2024.

Financial disclosure: The authors have no relevant relationships to disclose.

Address correspondence to Francisco de Asís Bartol-Puyal, MD, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Zaragoza 50009, Spain; email: fbarpuy@hotmail.com

doi: 10.3928/23258160-20240118-01

drusen and RAP, fewer intravitreal injections to stop the progression of the disease, or a higher tendency for recurrences and atrophy.<sup>4,5</sup>

Ranibizumab and afibercept are the two different anti-VEGF agents that have been approved for intravitreal use. Bevacizumab is sometimes used under off-label indication, as it has received no official approval yet. In recent years, brolucizumab and faricimab have also been introduced, although in some countries, the time period of using both may be much shorter than for ranibizumab and afibercept. There are different treatment anti-VEGF regimens, but treat and extend (T&E) is one of the most frequently used worldwide.<sup>6-10</sup> It consists of an initial dosage of one intravitreal injection every month for the first three months, followed by consecutive injections every 4 or more weeks. Time between ophthalmological visits is progressively expanded as long as no CNV activity signs are present. No intravitreal treatment can completely resolve these disorders; instead, the therapeutic objective is to halt disease progression.

Patients with nAMD or RAP are usually treated for at least one or two years. This implies an ophthalmological examination every one or two months the first year, with a similar number of intravitreal injections, according to the guidelines published by the European Society of Retina Specialists.<sup>11</sup> Basic equipment required for treating these conditions can be divided into ophthalmological examination, optical coherence tomography (OCT), and intravitreal injection. Further equipment might be sometimes necessary, such as fundus autofluorescence, fluorescein angiography (FA), indocyanine angiography (ICG), or OCT-angiography (OCTA), but access to some of these might not be the same in every clinic or every country, and they are not always needed for diagnosing or following. Economic costs for health care systems may differ but are expected to increase worldwide, as a result of the growing older population. The number of ophthalmological examinations, OCT examinations, and intravitreal injections can be defined as "assistance burden." An adequate assessment of the present assistance burden of nAMD and RAP is important for preventing overload of health care providers in the future. Studies have been performed, but some are not recent and do not always compare nAMD and RAP.<sup>12-14</sup> In general, some differences can be found between outcomes in different countries.

The purpose of this study was to compare the assistance burden between nAMD and RAP under intravitreal anti-VEGF treatment on a T&E regimen in daily clinical practice in a third-level hospital in a developed country.

## METHODS

A retrospective observational study was performed at the ophthalmology department of a third-level hospital after receiving approval from the Ethics Committee. It adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and belonged to the Fight Retinal Blindness Registry.

All patients diagnosed with nAMD or RAP who started treatment with intravitreal anti-VEGF between January 2016 and December 2020 were included in this study. A maximum follow up of three years was recorded. Final event was considered a BCVA lower than 20 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters ( $\geq 1.3 \log_{10}$  of the Minimum Angle of Resolution [logMAR], 20/400 Snellen equivalent). Exclusion criteria were extensive subretinal hemorrhage or previous intravitreal treatment. No further data were recorded in case BCVA dropped below 20 ETDRS letters.

All patients had been diagnosed and treated by a retinal subspecialist and all were under a T&E regime. Most cases were diagnosed only with OCT. Nevertheless, some additional examinations might have been needed for diagnosis in some cases, such as FA, ICG, or OCTA, but we did not include these in the statistical analysis. Time for successive visits was only increased in case there was no sign of activity on OCT or on indirect fundoscopy. These signs were subretinal fluid, intraretinal fluid, retinal hemorrhage, or a new neovascular membrane. The following data were recorded: age, sex, BCVA, type of CNV, number of visits to retina specialists, number of intravitreal injections, type of anti-VEGF, and adverse events. Outcomes were assessed per eye, not per patient.

According to CNV, three different study groups were established: type 1, 2 and 3. Additionally, a combination of the first two groups (CNV types 1 and 2) was created to compare nAMD with RAP. Mean, SD, median, and first and third quartiles (Q1 and Q3) were calculated using R version 4.1.2 (R Project, The R Foundation for Statistical Computing) with the survival package (version 3.2-13) for Kaplan-Meier survival curves and the coxme package (version 2.2-16) for Cox proportional hazard models. Analysis of variance was performed for comparisons among groups, with the Bonferroni post-hoc test. Kaplan-Meier survival curves, log-rank test, Cox proportional hazard models, and hazard ratios were calculated. Final event was visual acuity (VA)  $\leq 20$  ETDRS letters ( $\geq 1.3 \log_{10}$  logMAR, 20/400 Snellen equivalent). Statistical significance was established at  $P < 0.05$ .

Cox proportional hazard models were performed to identify any possible variable that could influence survival curves. These variables were age, baseline

**TABLE 1**  
**Baseline Characteristics Stratified by Lesion Type and Year of Treatment**

Characteristic	Type 1 CNV	Type 2 CNV	Type 1 + 2 CNV	Type 3 CNV	<i>P</i> value			
					Type 1 vs 2	Type 1 vs 3	Type 2 vs 3	Type 1 + 2 vs 3
<b>1 year</b>								
Eyes	88	94	182	40				
Patients	70	75	142	34				
% Women	54%	57%	61%	65%				
Mean age (SD), years	80.1 (6.5)	79.1 (7.9)	79.6 (7.3)	81.2 (7.2)	0.341	0.410	0.132	0.200
VA, mean ETDRS letters (SD)	55.2 (21.7)	55.6 (19.4)	55.4 (20.5)	55.4 (14.2)	0.895	0.953	0.944	0.995
≤ 35 letters, n (%)	16 (18%)	19 (20%)	35 (19%)	5 (12%)	0.873	0.584	0.413	0.438
≥ 70 letters, n (%)	32 (36%)	31 (33%)	63 (35%)	10 (25%)	0.746	0.286	0.476	0.324
<b>2 years</b>								
Eyes	75	68	143	20				
Patients	61	58	117	18				
% Women	67%	59%	64%	61%				
Mean age (SD), years	80.1 (6.6)	78.6 (7.7)	79.4 (7.2)	81 (7)	0.233	0.583	0.195	0.333
VA, mean ETDRS letters (SD)	56 (21.3)	55.9 (20)	56 (20.6)	53.5 (12.8)	0.957	0.504	0.533	0.468
≤ 35 letters, n (%)	14 (19%)	13 (19%)	27 (19%)	2 (10%)	1.000	0.559	0.539	0.509
≥ 70 letters, n (%)	30 (40%)	24 (35%)	54 (38%)	3 (15%)	0.684	0.068	0.146	0.080
<b>3 years</b>								
Eyes	28	35	63	9				
Patients	24	30	54	8				
% Women	71%	50%	59%	75%				
Mean age (SD), years	80.3 (7.8)	77.1 (7.6)	78.5 (7.8)	79.4 (7.6)	0.105	0.720	0.423	0.742
VA, mean ETDRS letters (SD)	59.6 (17.4)	58.6 (16.5)	59 (16.8)	59.7 (9.8)	0.828	0.984	0.812	0.876
≤ 35 letters, n (%)	4 (14%)	5 (14%)	9 (14%)	0 (0%)	1.000	0.559	0.538	0.501
≥ 70 letters, n (%)	12 (43%)	13 (37%)	25 (40%)	2 (22%)	0.840	0.474	0.654	0.520

CNV = choroidal neovascularization; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; VA = visual acuity.

BCVA, type of retinal lesion, type of initial intravitreal injection, presence of geographic atrophy (GA), and presence of subretinal fibrosis (SF). GA and SF were classified as subfoveal or extrafoveal. Subfoveal was defined as lesions within central 200 µm, and extrafoveal was defined as lesions between 200 µm and 1500 µm from the foveal center. In addition to final analysis, two cut-offs were performed at years 1 and 2.

#### RESULTS

Data from 285 eyes of 227 patients were recorded. Demographic and baseline characteristics are dis-

played in Table 1. Only 222 eyes of 176 patients fulfilled one year of treatment. Only one infectious endophthalmitis was recorded in a type 2 lesion patient 1097 days after treatment. Table 2 displays data recorded at the end of every year of treatment. Injections and visits outcomes are cumulative, along all the follow-up periods. We did not identify any statistically significant differences between groups ( $P > 0.05$ ).

Kaplan-Meier survival curves are shown in Figure 1. Some eyes already had a VA ≤ 20 letters at baseline; therefore, the percentages do not start at 100%. Although the area under curve was greater in

**TABLE 2**  
**Outcomes Stratified by Lesion Type and Year of Treatment**

Outcome	Type 1 CNV	Type 2 CNV	Types 1+2 CNV	Type 3 CNV	P value			
					Type 1 vs 2	Type 1 vs 3	Type 2 vs 3	Type 1+2 vs 3
<b>1 year</b>								
Eyes	88	94	182	40				
Final VA, mean ETDRS letters (SD)	60.6 (20.2)	58 (23.9)	59.3 (22.2)	55.5 (17.3)	0.430	0.142	0.488	0.236
≤ 35 letters, n (%)	10 (11%)	18 (19%)	28 (15%)	6 (15%)	0.212	0.773	0.744	1.000
≥ 70 letters, n (%)	42 (48%)	42 (45%)	84 (46%)	10 (25%)	0.746	0.286	0.476	0.324
VA change, mean ETDRS letters (95% CI)	5.4 (-0.9, 10)	2.4 (-1.2, 6.1)	3.9 (1, 6.8)	0.1 (-4.2, 4.4)	0.307	0.091	0.406	0.146
Injections, median (Q1, Q3)	7.5 (7, 8)	7 (6, 8)	7 (7, 8)	8 (6, 8)	0.127	0.579	0.501	0.936
Injections, mean (SD)	7.4 (1.7)	7.1 (1.6)	7.2 (1.7)	7.2 (1.5)	0.118	0.465	0.565	0.951
Visits, median (Q1, Q3)	8 (7, 9)	8 (7, 8.8)	8 (7, 9)	8 (7, 8.2)	0.246	0.480	0.831	0.800
Visits, mean (SD)	7.0 (1.5)	7.6 (1.4)	7.7 (1.5)	7.7 (1.3)	0.214	0.485	0.743	0.842
<b>2 years</b>								
Eyes	75	68	143	20				
Final VA, mean ETDRS letters (SD)	57.0 (23.5)	55.8 (24)	56.9 (23.7)	50.5 (26.8)	0.602	0.273	0.435	0.323
≤ 35 letters, n (%)	12 (16%)	15 (22%)	27 (19%)	4 (20%)	0.477	0.920	1.000	1.000
≥ 70 letters, n (%)	34 (45%)	30 (44%)	64 (45%)	6 (30%)	0.684	0.068	0.146	0.080
VA change, mean ETDRS letters (95% CI)	1.9 (-3.7, 7.4)	0 (-5, 4.9)	1.1 (-2.7, 4.7)	-3 (-14.4, 8.5)	0.613	0.439	0.631	0.505
Injections, median (Q1, Q3)	12 (9, 14)	12 (9.8, 14)	12 (9, 14)	11 (9, 13)	0.623	0.279	0.375	0.293
Injections, mean (SD)	11.8 (3.4)	11.5 (3.3)	11.7 (3.4)	10.8 (3.5)	0.511	0.232	0.431	0.292
Visits, median (Q1, Q3)	13 (11, 15)	12.5 (11, 15)	13 (11, 15)	12 (11, 14)	0.616	0.400	0.577	0.452
Visits, mean (SD)	12.9 (2.9)	12.5 (2.8)	12.7 (2.8)	12.2 (3.4)	0.462	0.430	0.710	0.538
<b>3 years</b>								
Eyes	28	35	63	9				
Final VA, mean ETDRS letters (SD)	56.1 (23.1)	55.7 (22.7)	55.9 (22.7)	52.1 (27.1)	0.938	0.697	0.725	0.701
≤ 35 letters, n (%)	7 (25%)	8 (23%)	15 (24%)	3 (33%)	1.000	0.954	0.829	0.837
≥ 70 letters, n (%)	11 (39%)	16 (46%)	27 (43%)	3 (33%)	0.840	0.474	0.654	0.520
VA change, mean ETDRS letters (95% CI)	-3.5 (-10.5, 3.5)	-3 (-10.8, 4.9)	-3.2 (-8.4, 2)	-7.6 (-20.5, 14.3)	0.924	0.694	0.664	0.668
Injections, median (Q1, Q3)	17 (12, 19)	17 (15, 19)	17 (14, 19)	15 (13, 18)	0.776	0.394	0.237	0.267
Injections, mean (SD)	16 (4.8)	16.5 (4.1)	16.3 (4.4)	14.1 (5.7)	0.638	0.388	0.257	0.297
Visits, median (Q1, Q3)	19 (14.8, 22)	18 (16, 20)	18 (15.5, 21)	17 (14, 21)	0.895	0.657	0.558	0.573
Visits, mean (SD)	17.9 (4.3)	18.2 (3.1)	18.1 (3.7)	16.8 (5.3)	0.753	0.576	0.456	0.496

CNV = choroidal neovascularization; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; Q = quartile; VA = visual acuity.

type 3 CNV than in type 2, no statistical differences were found between survival curves.  $P$  values using the log-rank test were  $P = 0.344$  and  $P = 0.490$  for graphs A and B, respectively. Median survival time could not be calculated because most patients did not achieve final event at the end of the follow-up period. Alternatively, we estimated the median survival time for only those eyes that reached the final event. The median (Q1, Q3) days until VA  $\leq 20$  ETDRS letters in this case was 119 (0, 388.5), 0 (0, 263), 55 (0, 280), and 425.5 (176, 470.75) days for type 1, type 2, types 1+2, and type 3 lesions, respectively.

Tables 3 and 4 display hazard ratios for the risk of VA  $\leq 20$  letters from Cox proportional hazards models. Lower baseline VA, subfoveal GA, and subfoveal SF were associated with a higher risk of reaching  $\leq 20$  letters. Lesion type had no influence.

#### DISCUSSION

T&E has been an adequate regimen for treating nAMD and RAP recently, as it reduces the burden for both patients and the health care system.<sup>17-19</sup> Both pathologies share some clinical features and type of treatment, but they are not the same, and that is why some different outcomes may be expected.

We found no significant differences among groups regarding VA, injections, or visits. Patients whose BCVA did not drop under 20 ETDRS letters would

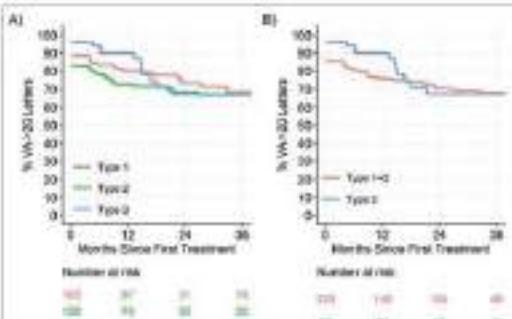


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve of time to first grading visual acuity  $\leq 20$  letters over 36 months.

receive a mean between 14.1 and 16.3 injections during the first three years of treatment. In a similar way, the mean number of visits would range between 16.8 and 18.1. The first year is when most injections and visits take place. A previous study in Spain reported a mean of 4.8 injections per patient with nAMD the first year, which is far less than our outcomes.<sup>12</sup> Guidelines published by the European Society of Retina Specialists reported a mean of  $0.6 \pm 1.1$  visits/injections in the first year for patients with nAMD and  $5.6 \pm 2.0$  in the second year,<sup>11</sup> which is much closer to our

TABLE 3  
Hazard Ratios for the Risk of Visual Acuity (VA)  
 $\leq 20$  Letters from Cox Proportional Hazards Models

Variable (reference group)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Age, per year	1.02 (0.99, 1.05)	0.254
Baseline VA, per five letters	0.6 (0.55, 0.66)	<0.001
Lesion type (Type 1)	1	0.589
Type 2	1.28 (0.76, 2.15)	
Type 3	1 (0.48, 2.09)	
Initial injection (Afibbercept)	1	0.884
Ranibizumab	1.06 (0.49, 2.29)	
Geographic atrophy (Not present)	1	0.006 <sup>a</sup>
Subfoveal	2 (1.24, 3.25)	
Extrafoveal	0.8 (0.3, 2.12)	
Subretinal fibrosis (Not present)	1	0.007 <sup>b</sup>
Subfoveal	2.21 (1.29, 3.77)	
Extrafoveal	0.92 (0.12, 7.12)	

<sup>a</sup>Post hoc P values: Not present vs. subfoveal ( $P = 0.073$ ); not present vs. extrafoveal ( $P = 0.895$ ); subfoveal vs. extrafoveal ( $P = 0.739$ ).

<sup>b</sup>Post hoc P values: Not present vs. subfoveal ( $P = 0.071$ ); not present vs. extrafoveal ( $P = 0.992$ ); subfoveal vs. extrafoveal ( $P = 0.667$ ).

**TABLE 4**  
**Hazards Ratios for Risk of Visual Acuity (VA) ≤ 20 Letters From Cox Proportional Hazards Models With Lesion Types 1 and 2 Considered the Same Group**

Variable (reference group)	Hazards ratio (95% CI)	P value
Age, per year	1.02 (0.99, 1.05)	0.276
Baseline VA, per five letters	0.6 (0.55, 0.66)	<0.001
Lesion type (Type 1+2)	1	0.689
Type 3	0.87 (0.45, 1.71)	
Initial injection (Aflibercept)	1	0.764
Ranibizumab	1.12 (0.53, 2.4)	
Geographic atrophy (Not present)	1	0.004 <sup>a</sup>
Subfoveal	2.01 (1.24, 3.26)	
Extrafoveal	0.75 (0.29, 1.97)	
Subretinal fibrosis (Not present)	1	0.011 <sup>b</sup>
Subfoveal	2.1 (1.24, 3.56)	
Extrafoveal	0.91 (0.12, 7.03)	

<sup>a</sup> Pointwise P values: Not present vs. subfoveal ( $P = 0.013$ ); not present vs. extrafoveal ( $P = 0.031$ ); subfoveal vs. extrafoveal ( $P = 0.006$ ).

<sup>b</sup> Pointwise P values: Not present vs. subfoveal ( $P = 0.015$ ); not present vs. extrafoveal ( $P = 0.005$ ); subfoveal vs. extrafoveal ( $P = 0.001$ ).

findings. In a similar way, another study performed in Spain with patients with RAP reported a mean number of  $8.03 \pm 1.27$  anti-VEGF injections the first year.<sup>13</sup> The study performed by Rayess et al. in South Korea reported a mean of 7.6 injections in the first year, 5.7 in the second year, and 5.8 in the third year.<sup>14</sup> These outcomes are the most similar to ours, with a decrease in the number of injections over time. Other authors have reported numbers of injections similar to our outcomes, such as Sizmaz et al. reported in Turkey<sup>15</sup> and Carrasco et al. in their meta-analysis including publications from different countries.<sup>16</sup> Lee et al. found that the number of visits was similar between patients with nAMD ( $8.1 \pm 1.5$ ) and RAP ( $6.6 \pm 1.6$ ).<sup>20</sup> However, they also found that patients with RAP received more anti-VEGF injections ( $3.1 \pm 1.7$ ) than did patients with type 1 and 2 CNV ( $2.3 \pm 1.5$ ). We found no differences between patients with nAMD or RAP, which is similar to previous studies.<sup>21,22</sup> To summarize, differences in the mean number of intravitreal injections and in the mean number of visits differ not only between countries but also within the same country. A possible explanation for these differences may be the time period analyzed. Recent studies show similar outcomes to ours, compared with older publications.

We found that the risk of having a BCVA lower than 20 ETDRS letters was not influenced by the type of lesion, but it was by baseline BCVA and the pres-

ence of subfoveal GA or SF. Extrafoveal GA or SF had no influence. It has been proposed that GA may be enhanced with intravitreal anti-VEGF treatment, but the benefits of this treatment outweigh the risk.<sup>23</sup> In addition, no difference in GA has been found between ranibizumab and aflibercept.<sup>24</sup> Regarding SF, other authors found that type 1 lesions were a risk factor;<sup>25</sup> however, we could not find any relationship between type of lesion and GA or SF, perhaps because of a small sample in the third study group.

The type of anti-VEGF was not analyzed at this time because there were treatment switches during the three-year follow up. Use of one type of anti-VEGF over another might influence final BCVA, but this is not a hypothesis we were testing in this study.

The strengths of this study are that all patients between 2016 and 2020 were recorded despite being a retrospective study, thanks to the Fight Retinal Blindness Registry. Our outcomes are similar to those of some previous studies, but there are differences between our results and those of older studies. Our aim was to analyze the assistance burden of nAMD and RAP in recent years. The main limitation of the current study is the small sample of patients with type 3 lesion.

#### CONCLUSION

Both nAMD and RAP under a T&E regimen involve a high assistance burden, with a mean number

of visits between 18.1 and 16.8 and a mean number of anti-VEGF injections between 16.3 and 14.1, during the first three years. The presence of subfoveal CA or SF were associated with a BCVA ≤ 20 ETDRS letters.

## REFERENCES

- Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-e116. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1) PMID:25104651
- Kim JM, Cho HJ, Kim Y, Jung SH, Lee DW, Kim JW. Responses of types 1 and 2 neovascularization in age-related macular degeneration to anti-vascular endothelial growth factor treatment: optical coherence tomography angiography analysis. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(1):168-176. <https://doi.org/10.1080/08826536.2019.1620179> PMID:31312283
- Hedne P, Schick JP, Lang GE. OCT angiographic findings in retinal angiomatic proliferation. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2021;238(7):819-822. <https://doi.org/10.1055/a-1218-7875> PMID:33660242
- McMinn VA, Kusmari R, Townsend J, Lois N. Geographic atrophy in retinal angiomatic proliferation. *Retina*. 2011;31(6):1043-1052. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182fb54c7> PMID:21217834
- Cho HJ, Yoo SG, Kim HS, et al. Risk factors for geographic atrophy after intravitreal ranibizumab injections for retinal angiomatic proliferation. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(2):285-32.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajop.2014.10.036> PMID:25447115
- Baillif S, Creuzot-Garcher C, Dot G, et al. Treat-and-extend anti-angiogenic protocol in clinical practice for patients with exudative age-related macular degeneration: consensus of French experts. *J Fr Ophtalmol*. 2021;44(1):1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.03.017> PMID:33168221
- García-Layana A, García-Arumí J, Piqueras MS, Arias Barquet L, Ruiz-Moreno JM, Mosqués-Albanya L. The Spanish AMD Multicenter Group. Management of wet age-related macular degeneration in Spain: challenges for treat and extend implementation in routine clinical practice. *J Ophthalmol*. 2019;2019:95021509. <https://doi.org/10.1155/2019/95021509> PMID:33662900
- Amoaku W, Balasankar K, Codenik T, et al. Initiation and maintenance of a treat-and-extend regimen for ranibizumab therapy in wet age-related macular degeneration: recommendations from the UK Retinal Outcomes Group. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1733-1740. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S174560> PMID:30237693
- Koh A, Lanzetta P, Lee WK, et al. Recommended guidelines for use of intravitreal aflibercept with a treat-and-extend regimen for the management of neovascular age-related macular degeneration in the Asia-Pacific region: report from a consensus panel. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(3):286-302. <https://doi.org/10.22409/APO.2016125> PMID:28379655
- Lanzetta P, Liebweinstein A; Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optical application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Canjins Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;25(7):1259-1273. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3047-4> PMID:28527040
- Schnaidt-Erfurth U, Cheung V, Loewenstein A, et al; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (ERS-ESRS). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144-1167. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305702> PMID:25136679
- Ruiz-Moreno JM, Arias L, Abraido MJ, Montes J, Uriaondo P; RAMDEBIRS study group. Economic burdens of age-related macular degeneration in routine clinical practice: the RAMDEBIRS study. *Int Ophthalmol*. 2021;41(10):3427-3436. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-01906-x>
- Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Montoro-Hernández J, Navarro-Palop C. One-year outcomes of the treat-and-exend approach with aflibercept in age-related macular degeneration: effects on typical choroidal neovascularization and retinal angiomatic proliferation. *Ophthalmologica*. 2016;238(4):215-222. <https://doi.org/10.1159/000453281> PMID:27397921
- Bayess N, Houston SKS III, Gupta OP, Ho AG, Regillo CD. Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(3):384-391. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.011> PMID:25217859
- Siemax S, Even E, Isik-Erişek P, Demircan N. Comparison of intravitreal injections of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(1):55-60. <https://doi.org/10.1002/ceo.21646> PMID:35719869
- Carrión J, Díaz V, Edén BM, Spaemann-Donk JA, Yuso J. 2-year real-world outcomes with intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: literature review and meta-analysis of patient-relevant outcomes. *Optimización Ter*. 2021;10(3):397-411. <https://doi.org/10.1007/s40123-021-00550-5> PMID:34075564
- Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatic proliferation. *Retina*. 2009;29(10):1424-1431. <https://doi.org/10.1007/IAE.0b013c1810bbfd46> PMID:19698180
- Matsuura H, Saito T, Morimoto M, et al. Treat-and-extend regimen with aflibercept for retinal angiomatic proliferation. *Retina*. 2018;38(12):2282-2289. <https://doi.org/10.1007/IAE.0b0000000000001004> PMID:27313229
- Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Montoro-Hernández J, Navarro-Palop C. Treat-and-extend approach with aflibercept: effects on different subtypes of age-related choroidal neovascularization. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017;92(1):112-119. <https://doi.org/10.1016/j.ofm.2016.09.005> PMID:27816486
- Lee HJ, Kim JH, Kim JW, Kim CG, Lee DW. Difference in treatment burden of neovascular age-related macular degeneration among different types of neovascularization. *Cornea Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;35(7):1821-1830. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-05028-5> PMID:32404679
- Kim SH, Chang YS, Kim JW, Kim CG, Lee DW, Chu SY. Difference in treatment outcomes according to optical coherence tomography-based stages in type 3 neovascularization (retinal angiomatic proliferation). *Retina*. 2018;38(12):2366-2362. <https://doi.org/10.1007/IAE.0b0000000000001074> PMID:29819792
- Holz FG, Tachdjian R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):230-236. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305327> PMID:25193672
- Sedda SR, Tsoumi LI, Ding B, Fung AK, Hopkins JJ. Macular atrophy in the HARBOR study for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(6):878-886. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.026> PMID:29471692
- Gilles MC, Hunyadi AP, Arnold JJ, et al. Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RI-VAL Study). *Ophthalmology*. 2020;127(2):198-210. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.023> PMID:31619357
- Tan KYC, Joe AW, Nguyen V, et al. Prevalence and risk factors for the development of physician-grade subretinal fibrosis in eyes treated for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2020;40(12):2285-2295. <https://doi.org/10.1007/IAE.0b0000000000002779> PMID:32973543

## DISCUSIÓN

La DMAE neovascular es una de las principales causas de ceguera en los países desarrollados, afectando a millones de personas en todo el mundo. La gestión efectiva de esta patología implica no solo la administración de tratamientos específicos, sino también la comprensión de varios factores que afectan su progresión y los resultados del tratamiento. En la presente tesis doctoral, hemos empleado datos del mundo real obtenidos a través del registro Fight Retinal Blindness! (FRB), una plataforma que proporciona información clínica detallada y longitudinal sobre pacientes con enfermedades retinianas tratados en condiciones de práctica clínica habitual. Este enfoque basado en datos del mundo real es crucial para captar la complejidad y variabilidad de la gestión de DMAE en la práctica diaria, diferenciándose de los entornos controlados de los ensayos clínicos. El registro FRB permite una evaluación exhaustiva de los tratamientos y resultados en un amplio espectro de pacientes, proporcionando una visión más representativa y aplicable a la práctica clínica habitual pudiendo analizar varios aspectos críticos de la gestión de DMAE, desde la adherencia al tratamiento hasta la incidencia de complicaciones y la carga asistencial para los pacientes y el sistema de salud.

Este compendio de publicaciones presenta hallazgos clave obtenidos del análisis de los datos del registro FRB, abordando temas como la persistencia en el tratamiento, los efectos del fluido subretiniano en la atrofia macular, la incidencia y manejo de la hemorragia submacular, y la carga asistencial comparativa entre DMAE neovascular y RAP.

El estudio "*Subretinal fluid may protect against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration*" investigó el papel del fluido subretiniano (SRFL) en la protección contra la atrofia macular en pacientes con DMAE neovascular. Utilizando datos del registro FRB, se realizó un seguimiento de cinco años para evaluar la relación entre la presencia de SRFL y la progresión de la atrofia macular. Los resultados sugieren que el SRFL puede tener un efecto protector contra la atrofia macular. Se encontró que los pacientes con presencia

de SRFL tenían una menor progresión de la atrofia macular en comparación con aquellos sin SRFL o con fluido intrarretiniano (IRFL), en contra de la concepción tradicional de que todo fluido subretiniano es perjudicial y debe ser eliminado completamente mediante tratamiento. Se proponen varios mecanismos para explicar este efecto protector. Uno de los más destacados es que el SRFL puede actuar como un amortiguador que reduce el estrés mecánico sobre las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la retina neural, creando un entorno bioquímico favorable para la supervivencia y regeneración celular. Este hallazgo se alinea con la necesidad de reevaluar las estrategias de tratamiento actuales que buscan eliminar todo el fluido subretiniano. En lugar de una eliminación agresiva y completa, podría ser beneficioso permitir la presencia controlada de SRFL para prevenir la atrofia macular, siempre y cuando no se incremente significativamente el riesgo de actividad neovascular. La posible protección proporcionada por el SRFL puede cambiar la forma en que se maneja la DMAE neovascular, sugiriendo un enfoque más matizado y personalizado según la compartimentalización de los distintos tipos de fluido retiniano.

El estudio titulado "*Longer treatment intervals are associated with reduced treatment persistence in neovascular age-related macular degeneration*" tuvo como objetivo principal evaluar la relación entre los intervalos de tratamiento y la persistencia en el tratamiento de la DMAE neovascular. Se buscó determinar cómo los intervalos entre tratamientos influyen en la adherencia a largo plazo. Los hallazgos revelaron que los pacientes con intervalos más largos entre tratamientos mostraron una menor persistencia en comparación con aquellos que recibían inyecciones con mayor frecuencia. Esta disminución en la adherencia puede atribuirse a factores como la fatiga del tratamiento, las barreras logísticas y una percepción reducida de la necesidad de adherirse al régimen cuando los intervalos se extienden demasiado. La reducción en la persistencia del tratamiento puede comprometer la efectividad del manejo de la DMAE neovascular, dado que la consistencia en el tratamiento es crucial para controlar la actividad neovascular y mantener la visión. Por lo tanto, los regímenes de tratamiento deben diseñarse para minimizar los intervalos sin comprometer la comodidad del paciente, equilibrando la necesidad de adherencia con la carga

del tratamiento. Este hallazgo enfatiza la importancia de diseñar regímenes de tratamiento que no solo sean efectivos, sino también manejables para los pacientes en términos de adherencia. La evidencia sugiere que los regímenes con intervalos más cortos pueden mejorar la persistencia y, por lo tanto, los resultados visuales a largo plazo, ya que la consistencia en el tratamiento es fundamental para mantener la estabilidad de la enfermedad y prevenir la progresión de la pérdida de visión. La integración de estos hallazgos con el estudio sobre el fluido subretiniano resalta la necesidad de un enfoque integral que considere tanto la gestión del SRFL como la optimización de los intervalos de tratamiento para mejorar la adherencia y los resultados clínicos en la DMAE neovascular.

El estudio "*Incidence, risk factors and outcomes of submacular haemorrhage with loss of vision in neovascular age-related macular degeneration*" tuvo como objetivo determinar la incidencia, factores de riesgo y resultados de la hemorragia submacular (HSM) en pacientes con DMAE neovascular tratados con inhibidores de VEGF. A través de un análisis retrospectivo de datos del registro FRB, se evaluaron la frecuencia y los efectos de la HSM en la visión. Los resultados mostraron que la hemorragia submacular es una complicación rara pero significativa en el tratamiento de DMAE neovascular, con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 1283 inyecciones de inhibidores de VEGF. Los pacientes que desarrollaron HSM experimentaron una pérdida significativa de visión, aunque algunos mostraron una recuperación moderada después de un año. Este hallazgo subraya la importancia de identificar y manejar los factores de riesgo para HSM. La prevención y el tratamiento temprano de esta complicación pueden mejorar significativamente los resultados visuales y la calidad de vida de los pacientes. Los factores de riesgo identificados incluyen la alta actividad neovascular y ciertos tipos de lesiones angiográficas, lo que sugiere la necesidad de un monitoreo cuidadoso y estrategias preventivas adaptadas. La identificación y gestión de los factores de riesgo para la HSM se integran con los hallazgos sobre la persistencia en el tratamiento y la gestión del SRFL, proporcionando un marco integral para mejorar los resultados clínicos en la DMAE neovascular. La combinación de una adherencia mejorada al tratamiento, la gestión matizada del

SRFL y la prevención de complicaciones como la HSM puede conducir a una estrategia de tratamiento más efectiva y personalizada.

El estudio "*Assistance burden comparison between age-related macular degeneration and retinal angiomatic proliferation for a three-year follow-up*" comparó la carga asistencial entre DMAE neovascular y RAP durante un período de seguimiento de tres años. Se evaluaron la frecuencia de visitas y tratamientos necesarios para gestionar estas condiciones en un entorno clínico real. Se encontró que ambos trastornos, DMAE neovascular y RAP, requieren una alta frecuencia de visitas y tratamientos, especialmente durante los primeros tres años. Sin embargo, los pacientes con RAP mostraron una ligera ventaja en términos de menor carga asistencial en comparación con aquellos con DMAE neovascular, necesitando menos inyecciones y visitas médicas. Estos hallazgos son relevantes para la planificación de recursos y la gestión de pacientes en clínicas oftalmológicas. Optimizar los regímenes de tratamiento para reducir la frecuencia de visitas sin comprometer la eficacia del tratamiento puede aliviar la carga tanto para los pacientes como para los sistemas de salud. Además, la personalización de los regímenes de tratamiento según el tipo de lesión y las necesidades individuales del paciente podría mejorar los resultados y la eficiencia del tratamiento. La ligera ventaja observada en los pacientes con RAP en términos de menor carga asistencial resalta la importancia de personalizar los regímenes de tratamiento según el tipo de lesión y las necesidades individuales del paciente. Esta personalización puede no solo mejorar los resultados del tratamiento, sino también aliviar la carga sobre los sistemas de salud, haciendo que el tratamiento de la DMAE neovascular sea más sostenible.

Los hallazgos presentados sugieren varias implicaciones clínicas importantes. La adherencia al tratamiento es crucial para el manejo efectivo de la DMAE neovascular, y los intervalos de tratamiento deben ser optimizados para mejorar la persistencia del paciente. Los regímenes con intervalos más cortos pueden resultar en una mejor adherencia y resultados visuales a largo plazo. Además, la presencia controlada de SRFL puede tener un efecto protector contra la atrofia macular, sugiriendo la necesidad de una gestión más matizada y personalizada

del fluido subretiniano, lo que podría cambiar significativamente las estrategias de tratamiento actuales. Asimismo, identificar y manejar los factores de riesgo para complicaciones como la HSM es esencial. Un manejo consistente y adecuado puede reducir el riesgo de complicaciones graves y mejorar los resultados visuales a largo plazo. Finalmente, personalizar los regímenes de tratamiento según el tipo de lesión y las necesidades individuales del paciente puede reducir la carga asistencial sin comprometer la eficacia del tratamiento, lo cual es crucial para hacer que el tratamiento de la DMAE neovascular sea más sostenible y menos costoso tanto para los pacientes como para los sistemas de salud.

La utilización de datos del mundo real obtenidos a través del registro FRB ofrece una representación precisa de la práctica clínica diaria, diferenciándose de los ensayos clínicos controlados y proporcionando información valiosa sobre diversos aspectos de la enfermedad, en este caso, la DMAE. Esto permite una evaluación más representativa y aplicable a la práctica diaria, además de proporcionar una base sólida para la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia.

## **CONCLUSIONES**

1. La presencia de fluido subretiniano en pacientes con DMAE neovascular parece tener un efecto protector contra la atrofia macular. Esto sugiere la necesidad de adoptar un enfoque diferenciado en el tratamiento, basado en los patrones específicos de líquido retiniano observados en cada paciente.
2. Los intervalos más prolongados de tratamiento con anti-VEGF en pacientes con DMAE neovascular están asociados con una menor persistencia del tratamiento. Este hallazgo subraya la importancia de adaptar los regímenes terapéuticos a las necesidades individuales de los pacientes para mejorar la adherencia y los resultados a largo plazo.
3. La hemorragia submacular con pérdida de visión es una complicación infrecuente pero significativa en el tratamiento de la DMAE. Aunque su tasa de incidencia es baja, su impacto en la agudeza visual es notable, lo que destaca la necesidad de una vigilancia y manejo preventivo rigurosos.
4. La comparación de la carga asistencial entre la DMAE y la proliferación angiomatosa retiniana revela similitudes en la alta demanda de atención durante los primeros tres años de tratamiento. Esto implica la necesidad de un manejo eficiente y personalizado en ambos casos para optimizar los recursos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.
5. La utilización de RWD obtenidos a través del registro FRB ofrece una representación precisa de la práctica clínica diaria, diferenciándose de los ensayos clínicos controlados y proporcionando una base sólida para la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2). doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
2. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2013;1(6). doi:10.1016/S2214-109X(13)70113-X
3. Bourne RRA, Steinmetz JD, Saylan M, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.* 2021;9(2):e144-e160. doi:10.1016/S2214-109X(20)30489-7
4. Vos T, Barber RM, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743-800. doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4
5. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2008;372(9652):1835-1845. doi:10.1016/S0140-6736(08)61759-6
6. Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Johnson LJ, et al. Generational Differences in the 5-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(12):1417-1423. doi:10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2017.5001
7. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology.* 2017;124(12):1753-1763. doi:10.1016/J.OPHTHA.2017.05.035
8. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Honeycutt AA, Lesesne SB, Saaddine J. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(4):533-540. doi:10.1001/ARCHOPHTHALMOL.2009.58
9. Xu X, Wu J, Yu X, Tang Y, Tang X, Shentu X. Regional differences in the global burden of age-related macular degeneration. *BMC Public Health.* 2020;20(1). doi:10.1186/S12889-020-8445-Y
10. Schmier JK, Jones ML, Halpern MT. The burden of age-related macular degeneration. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(4):319-334. doi:10.2165/00019053-200624040-00003
11. Brown MM, Brown GC, Stein JD, Roth Z, Campanella J, Beauchamp GR. Age-related macular degeneration: economic burden and value-based medicine analysis. *Can J Ophthalmol.* 2005;40(3):277-287. doi:10.1016/S0008-4182(05)80070-5
12. Ruiz-Moreno JM, Arias L, Abraldes MJ, Montero J, Udaondo P. Economic burden of age-related macular degeneration in routine clinical practice: the RAMDEBURS study. *Int Ophthalmol.* 2021;41(10):3427. doi:10.1007/S10792-021-01906-X

13. Hampton T. Genetic research provides insights into age-related macular degeneration. *JAMA*. 2010;304(14):1541-1543. doi:10.1001/JAMA.2010.1411
14. Despriet DDG, van Duijn CM, Oostra BA, et al. Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(3). doi:10.1016/J.OPHTHA.2008.09.055
15. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018;392(10153):1147-1159. doi:10.1016/S0140-6736(18)31550-2
16. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1313-1330. doi:10.2147/CIA.S143508
17. Despriet DDG, Klaver CCW, Witteman JCM, et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*. 2006;296(3):301-309. doi:10.1001/JAMA.296.3.301
18. Magnusson KP, Duan S, Sigurdsson H, et al. CFH Y402H confers similar risk of soft drusen and both forms of advanced AMD. *PLoS Med*. 2006;3(1):109-114. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.0030005
19. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385-389. doi:10.1126/SCIENCE.1109557
20. Yates JRW, Sepp T, Matharu BK, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2007;357(6):553-561. doi:10.1056/NEJMoa072618
21. Jabbarpoor Bonyadi MH, Yaseri M, Bonyadi M, Soheilian M. Association of ARMS2/LOC387715 A69S, CFH Y402H, and CFH I62V polymorphisms with retinal angiomatic proliferation compared with typical age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2017;37(6):1397-1409. doi:10.1007/S10792-016-0413-2
22. Jabbarpoor Bonyadi MH, Yaseri M, Nikkhah H, Bonyadi M, Nazari R, Soheilian M. Comparison of ARMS2/LOC387715 A69S and CFH Y402H risk effect in wet-type age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2019;39(4):949-956. doi:10.1007/S10792-018-0853-Y
23. Yang Z, Stratton C, Francis PJ, et al. Toll-like receptor 3 and geographic atrophy in age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1456-1463. doi:10.1056/NEJMoa0802437
24. Berber P, Grassmann F, Kiel C, Weber BHF. An Eye on Age-Related Macular Degeneration: The Role of MicroRNAs in Disease Pathology. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(1):31-43. doi:10.1007/S40291-016-0234-Z
25. Francis PJ, Klein ML. Update on the role of genetics in the onset of age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2011;5(1):1127. doi:10.2147/OPTH.S11627
26. Fritzsche LG, Chen W, Schu M, et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2013;45(4):433-439. doi:10.1038/NG.2578

27. Chen L, Chen Y. [The pharmacogenomics of CFH Y402H and wet age-related macular degeneration]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2017;53(2):144-147.  
doi:10.3760/CMA.J.ISSN.0412-4081.2017.02.014
28. Smailhodzic D, Muether PS, Chen J, et al. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2304-2311.  
doi:10.1016/J.OPHTHA.2012.05.040
29. Chaudhary V, Brent M, Lam WC, et al. Genetic Risk Evaluation in Wet Age-Related Macular Degeneration Treatment Response. *Ophthalmologica*. 2016;236(2):88-94.  
doi:10.1159/000446819
30. Teper SJ, Nowinska A, Pilat J, Palucha A, Wylegala E. Involvement of genetic factors in the response to a variable-dosing ranibizumab treatment regimen for age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 2010;16:2598.
31. Gourgouli K, Gourgouli I, Tsiaousis G, et al. Investigation of genetic base in the treatment of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol*. 2020;40(4):985-997.  
doi:10.1007/S10792-019-01274-7
32. Shahid H, Khan JC, Cipriani V, et al. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):427-431.  
doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2011-300193
33. Rudnicka AR, Kapetanakis V V., Jarrar Z, et al. Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):85-93.e3. doi:10.1016/J.AJO.2015.04.003
34. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AMS, Wu SY. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(6):728-735. doi:10.1001/ARCHOPHT.1995.01100060054032
35. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1049-1055. doi:10.1016/S0161-6420(99)90267-1
36. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1579. doi:10.2147/CIA.S142685
37. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(1):75-80. doi:10.1136/BJO.2005.073643
38. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BEK. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(1):115-121. doi:10.1001/ARCHOPHT.126.1.115

39. DeAngelis MM, Ji F, Kim IK, et al. Cigarette smoking, CFH, APOE, ELOVL4, and risk of neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(1):49-54. doi:10.1001/ARCHOPHT.125.1.49
40. Sobrin L, Seddon JM. Nature and nurture- genes and environment- predict onset and progression of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2014;40:1-15. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2013.12.004
41. Suñer IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, Hernandez EP, Pereira-Simon S, Cousins SW. Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(1):311-317. doi:10.1167/IOVS.03-0733
42. Kassoff A, Kassoff J, Buehler J, et al. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417-1436. doi:10.1001/ARCHOPHT.119.10.1417
43. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, et al. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(19):2005-2015. doi:10.1001/JAMA.2013.4997
44. Rinninella E, Mele MC, Merendino N, et al. The Role of Diet, Micronutrients and the Gut Microbiota in Age-Related Macular Degeneration: New Perspectives from the Gut-Retina Axis. *Nutrients.* 2018;10(11). doi:10.3390/NU10111677
45. Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration. *Adv Nutr.* 2017;8(1):40-53. doi:10.3945/AN.116.013177
46. McGuinness MB, Le J, Mitchell P, et al. Physical Activity and Age-related Macular Degeneration: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2017;180:29-38. doi:10.1016/J.AJO.2017.05.016
47. Fernandez AB, Wong TY, Klein R, et al. Age-Related Macular Degeneration and Incident Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology.* 2012;119(4):765. doi:10.1016/J.OPHTHA.2011.09.044
48. Jabs DA, Van Natta ML, Pak JW, Danis RP, Hunt PW. Incidence of Intermediate-stage Age-related Macular Degeneration in Patients With Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2017;179:151-158. doi:10.1016/J.AJO.2017.05.004
49. Bak M, Sørensen TL, Flachs EM, et al. Age-Related Macular Degeneration in Patients With Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(8):835. doi:10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2017.2011
50. Liu Y, Cai Q. Does Cataract Surgery Improve the Progression of Age-Related Macular Degeneration? A Meta-Analysis. *J Ophthalmol.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/7863987
51. Zhang J, Mitsuhashi T, Matsuo T, Yorifuji T, Hamada J, Liu Y. Alcohol Consumption and Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Dose-response Meta-analysis. *Curr Eye Res.* 2021;46(12):1900-1907. doi:10.1080/02713683.2021.1942070

52. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, Daly MJ, Rosner B. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2203-2211. doi:10.1016/J.OPHTHA.2011.04.029
53. Joachim N, Colijn JM, Kifley A, et al. Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement: the Three Continent AMD Consortium report. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(9):1185-1192. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2016-309729
54. Ardeljan D, Chan CC. Aging Is Not a Disease: Distinguishing Age-Related Macular Degeneration from Aging. *Prog Retin Eye Res*. 2013;37:68-89. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2013.07.003
55. Colak E, Majkic-Singh N, Zoric L, Radosavljevic A, Kosanovic-Jakovic N. The role of CRP and inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(1):39-48. doi:10.11613/BM.2012.005
56. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1484-1498. doi:10.1001/ARCHOPHTH.123.11.1484
57. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-851. doi:10.1016/J.OPHTHA.2012.10.036
58. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*. 2010;30(9):1333-1349. doi:10.1097/IAE.0B013E3181E7976B
59. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616-636. doi:10.1016/J.OPHTHA.2019.11.004
60. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2018;125(4):537-548. doi:10.1016/J.OPHTHA.2017.09.028
61. Guymer RH, Rosenfeld PJ, Curcio CA, et al. Incomplete Retinal Pigment Epithelial and Outer Retinal Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 4. *Ophthalmology*. 2020;127(3):394-409. doi:10.1016/J.OPHTHA.2019.09.035
62. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018;392(10153):1147-1159. doi:10.1016/S0140-6736(18)31550-2
63. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology*. Published online 2019:59-85. doi:10.1007/978-3-030-16638-0\_3

64. Narita C, Wu Z, Rosenfeld PJ, et al. Structural OCT Signs Suggestive of Subclinical Nonexudative Macular Neovascularization in Eyes with Large Drusen. *Ophthalmology*. 2020;127(5). doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.007
65. Tan ACS, Pilgrim MG, Fearn S, et al. Calcified nodules in retinal drusen are associated with disease progression in age-related macular degeneration. *Sci Transl Med*. 2018;10(466). doi:10.1126/SCITRANSLMED.AAT4544
66. Oishi A, Thiele S, Nadal J, et al. Prevalence, Natural Course, and Prognostic Role of Refractile Drusen in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(4):2198-2206. doi:10.1167/IOVS.16-20781
67. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Adrion C, et al. Tracking Progression with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Geographic Atrophy Caused by Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(8):3846-3852. doi:10.1167/IOVS.09-4533
68. Schmitz-Valckenberg S, Pfau M, Fleckenstein M, et al. Fundus autofluorescence imaging. *Prog Retin Eye Res*. 2021;81. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100893
69. Schmitz-Valckenberg S, Brinkmann CK, Alten F, et al. Semiautomated image processing method for identification and quantification of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10). doi:10.1167/iovs.11-7457
70. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Göbel AP, Hohman TC, Holz FG. Optical coherence tomography and autofluorescence findings in areas with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1). doi:10.1167/iovs.10-5619
71. Abdelfattah NS, Sadda J, Wang Z, Hu Z, Sadda S. Near-Infrared Reflectance Imaging for Quantification of Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2020;212:169-174. doi:10.1016/J.AJO.2020.01.005
72. Schmitz-Valckenberg S, Alten F, Steinberg JS, et al. Reticular drusen associated with geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(9). doi:10.1167/iovs.11-7235
73. Meira J, Marques ML, Falcão-Reis F, Gomes ER, Carneiro Â. Immediate reactions to fluorescein and indocyanine green in retinal angiography: Review of literature and proposal for patient's evaluation. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14. doi:10.2147/OPTH.S234858
74. Desmettre T, Cohen SY, Devoisselle JM, Gaudric A. [Current uses and indications for indocyanine green angiography]. *J Fr Ophtalmol*. 2011;34(8):568-582. doi:10.1016/J.JFO.2011.06.001
75. Lupidi M, Cerquaglia A, Chhablani J, et al. Optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration: The game changer. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(4):349-357. doi:10.1177/1120672118766807

76. Chen L, Messinger JD, Sloan KR, et al. Nonexudative Macular Neovascularization Supporting Outer Retina in Age-Related Macular Degeneration: A Clinicopathologic Correlation. *Ophthalmology*. 2020;127(7). doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.040
77. Laiginhas R, Yang J, Rosenfeld PJ, Falcão M. Nonexudative Macular Neovascularization – A Systematic Review of Prevalence, Natural History, and Recent Insights from OCT Angiography. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(7). doi:10.1016/j.oret.2020.02.016
78. Razavi H, Arnold J, Guymer R. To dry or not too dry: should we be more tolerant of stable subretinal fluid in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular degeneration? *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(8):707-710. doi:10.1111/CEO.12658
79. Lutty GA, McLeod DS, Bhutto IA, Edwards MM, Seddon JM. Choriocapillaris dropout in early age-related macular degeneration. In: *Experimental Eye Research*. Vol 192. ; 2020. doi:10.1016/j.exer.2020.107939
80. Nattagh K, Zhou H, Rinella N, et al. Oct angiography to predict geographic atrophy progression using choriocapillaris flow void as a biomarker. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(7). doi:10.1167/tvst.9.7.6
81. Kassoff A, Kassoff J, Buehler J, et al. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-1436. doi:10.1001/ARCHOPHTH.119.10.1417
82. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, et al. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-2015. doi:10.1001/JAMA.2013.4997
83. Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32(8):1453-1464. doi:10.1097/IAE.0B013E31824F91E8
84. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2). doi:10.1016/J.AJO.2011.10.016
85. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431. doi:10.1056/NEJMoa054481
86. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444. doi:10.1056/NEJMoa062655
87. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444. doi:10.1056/NEJMoa062655

88. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-1411. doi:10.1016/J.OPHTHA.2012.04.015
89. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84. doi:10.1016/J.OPHTHA.2019.04.017
90. Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, et al. Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1345-1359. doi:10.1016/J.OPHTHA.2020.04.017
91. Takahashi K, Cheung CMG, Iida T, et al. Efficacy, durability, and safety of faricimab in patients from Asian countries with neovascular age-related macular degeneration: 1-Year subgroup analysis of the TENAYA and LUCERNE trials. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2023;261(11):3125. doi:10.1007/S00417-023-06071-8
92. Mori R, Honda S, Gomi F, et al. Efficacy, durability, and safety of faricimab up to every 16 weeks in patients with neovascular age-related macular degeneration: 1-year results from the Japan subgroup of the phase 3 TENAYA trial. *Jpn J Ophthalmol*. 2023;67(3):301. doi:10.1007/S10384-023-00985-W
93. Eter N, Singh RP, Abreu F, et al. YOSEMITE and RHINE: Phase 3 Randomized Clinical Trials of Faricimab for Diabetic Macular Edema: Study Design and Rationale. *Ophthalmology Science*. 2022;2(1):100111. doi:10.1016/J.XOPS.2021.100111
94. Shimura M, Kitano S, Ogata N, et al. Efficacy, durability, and safety of faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in Japanese patients with diabetic macular edema: 1-year results from the Japan subgroup of the phase 3 YOSEMITE trial. *Jpn J Ophthalmol*. 2023;67(3):264. doi:10.1007/S10384-023-00979-8
95. Maloney MH, Payne SR, Herrin J, Sangaralingham LR, Shah ND, Barkmeier AJ. Risk of Systemic Adverse Events after Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept in Routine Clinical Practice. *Ophthalmology*. 2021;128(3):417-424. doi:10.1016/J.OPHTHA.2020.07.062
96. Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, et al. The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):130-139. doi:10.1016/J.OPHTHA.2012.07.026
97. Iyer PG, Albini TA. Drug-related adverse effects of antivascular endothelial growth factor agents. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(3):191-197. doi:10.1097/ICU.0000000000000757
98. Meredith TA, McCannel CA, Barr C, et al. Postinjection endophthalmitis in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology*. 2015;122(4):817-821. doi:10.1016/J.OPHTHA.2014.10.027
99. Cox JT, Elliott D, Sobrin L. Inflammatory Complications of Intravitreal Anti-VEGF Injections. *J Clin Med*. 2021;10(5):1-16. doi:10.3390/JCM10050981

100. Grewal DS, Schwartz T, Fekrat S. Sequential Sterile Intraocular Inflammation Associated With Consecutive Intravitreal Injections of Aflibercept and Ranibizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(5):428-431. doi:10.3928/23258160-20170428-10
101. Greenberg JP, Belin P, Butler J, et al. Aflibercept-Related Sterile Intraocular Inflammation Outcomes. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(9):753-759. doi:10.1016/J.ORET.2019.04.006
102. Patil NS, Dhoot AS, Popovic MM, Kertes PJ, Muni RH. RISK OF INTRAOCULAR INFLAMMATION AFTER INJECTION OF ANTIVASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AGENTS: A Meta-analysis. *Retina*. 2022;42(11):2134-2142. doi:10.1097/IAE.0000000000003582
103. Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, Hardi A, Apte RS. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):914-917. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2015-306987
104. Maguire MG, Martin DF, Ying G shuang, et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751-1761. doi:10.1016/J.OPHTHA.2016.03.045
105. Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C. THE PATHOPHYSIOLOGY OF GEOGRAPHIC ATROPHY SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND THE COMPLEMENT PATHWAY AS A THERAPEUTIC TARGET. *Retina*. 2017;37(5):819-835. doi:10.1097/IAE.0000000000001392
106. Yehoshua Z, Alexandre De Amorim Garcia Filho C, Nunes RP, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology*. 2014;121(3):693-701. doi:10.1016/J.OPHTHA.2013.09.044
107. Yaspan BL, Williams DF, Holz FG, et al. Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Sci Transl Med*. 2017;9(395). doi:10.1126/SCITRANSLMED.AAF1443
108. Holz FG, Sadda SR, Busbee B, et al. Efficacy and Safety of Lampalizumab for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: Chroma and Spectri Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(6):666-677. doi:10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2018.1544
109. Jaffe GJ, Schmitz-Valckenberg S, Boyer D, et al. Randomized Trial to Evaluate Tandospirone in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: The GATE Study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1226-1234. doi:10.1016/J.AJO.2015.08.024
110. Guymer RH, Baird PN, Varsamidis M, et al. Proof of Concept, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effect of Simvastatin on the Course of Age-Related Macular Degeneration. *PLoS One*. 2013;8(12):e83759. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0083759
111. Gehlbach P, Li T, Hatef E. Statins for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2(2). doi:10.1002/14651858.CD006927.PUB4

112. MacLaren RE, Bennett J, Schwartz SD. Gene Therapy and Stem Cell Transplantation in Retinal Disease: The New Frontier. *Ophthalmology*. 2016;123(10S):S98-S106. doi:10.1016/J.OPHTHA.2016.06.041
113. Constable IJ, Lai CM, Magno AL, et al. Gene Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration: Three-Year Follow-up of a Phase 1 Randomized Dose Escalation Trial. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:150-158. doi:10.1016/J.AJO.2017.02.018
114. Nazari H, Zhang L, Zhu D, et al. Stem cell based therapies for age-related macular degeneration: The promises and the challenges. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:1-39. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2015.06.004
115. da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, et al. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2248-2254. doi:10.1016/J.OPHTHA.2016.06.049
116. Stingl K, Schippert R, Bartz-Schmidt KU, et al. Interim Results of a Multicenter Trial with the New Electronic Subretinal Implant Alpha AMS in 15 Patients Blind from Inherited Retinal Degenerations. *Front Neurosci*. 2017;11(AUG):445. doi:10.3389/FNINS.2017.00445
117. Mehta H, Tufail A, Daien V, et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res*. 2018;65:127-146. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2017.12.002
118. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-2297. doi:10.1056/NEJMBS1609216
119. Lu P, Zhang Z, Li M. Big data-drive agent-based modeling of online polarized opinions. *Complex and Intelligent Systems*. 2021;7(6):3259-3276. doi:10.1007/S40747-021-00532-5/FIGURES/9
120. Lin Y, Zhang Z, Jagota V, Rakhra M, Singh BK. Artificial intelligence technology in electronic communication engineering for medical applications. *The Journal of Engineering*. 2022;2022(11):1050-1058. doi:10.1049/TJE2.12156
121. Varela-Rodríguez C, Rosillo-Ramirez N, Rubio-Valladolid G, Ruiz-López P. Editorial: Real world evidence, outcome research and healthcare management improvement through real world data (RWD). *Front Public Health*. 2023;10. doi:10.3389/FPUBH.2022.1064580
122. Almeida DRP, Ruzicki J, Xu K, Chin EK. Vision Recovery Velocity, Momentum and Acceleration: Advanced Vitreoretinal Analytics as Measure of Treatment Efficacy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Clinical Ophthalmology*. 2021;Volume 15:189-194. doi:10.2147/OPTH.S288621
123. Cohen SY, Mimoun G, Oubrahim H, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*. 2013;33(3):474-481. doi:10.1097/IAE.0B013E31827B6324
124. Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. METAANALYSIS OF REAL-WORLD OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NEOVASCULAR

- AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2016;36(8):1418-1431.  
doi:10.1097/IAE.0000000000001142
125. Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, Hardi A, Apte RS. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):914-917.  
doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2015-306987
126. Gillies MC, Walton R, Liong J, et al. Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: the fight retinal blindness! Project. *Retina*. 2014;34(1):188-195. doi:10.1097/IAE.0B013E318296B271
127. Zarzanz-Ventura J, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, et al. Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(3):312-324. doi:10.1111/CEO.14054
128. Chew EY, Schachat AP. Should We Add Screening of Age-Related Macular Degeneration to Current Screening Programs for Diabetic Retinopathy? *Ophthalmology*. 2015;122(11). doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.007
129. Ho R, Song LD, Choi JA, Jee D. The cost-effectiveness of systematic screening for age-related macular degeneration in South Korea. *PLoS One*. 2018;13(10).  
doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0206690
130. Lee CS, Baughman DM, Lee AY. Deep learning is effective for the classification of OCT images of normal versus Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(4):322. doi:10.1016/J.ORET.2016.12.009
131. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(2):167. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2018-313173
132. Bhuiyan A, Wong TY, Ting DSW, Govindaiah A, Souied EH, Smith RT. Artificial intelligence to stratify severity of age-related macular degeneration (AMD) and predict risk of progression to late AMD. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(2).  
doi:10.1167/TVST.9.2.25
133. Pucchio A, Krance SH, Pur DR, Miranda RN, Felfeli T. Artificial Intelligence Analysis of Biofluid Markers in Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:2463-2476. doi:10.2147/OPTH.S377262
134. Romond K, Alam M, Kravets S, et al. Imaging and artificial intelligence for progression of age-related macular degeneration. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(20):2159-2169.  
doi:10.1177/15353702211031547
135. Brady CJ, Garg S. Telemedicine for Age-Related Macular Degeneration. *Telemedicine and e-Health*. 2020;26(4). doi:10.1089/tmj.2020.0011
136. Ferrara D, Newton EM, Lee AY. Artificial intelligence-based predictions in neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(5):389-396.  
doi:10.1097/ICU.0000000000000782

137. Maguire MG, Martin DF, Ying G shuang, et al. 5-Year Outcomes with Anti-VEGF Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD): The Comparison of AMD Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751. doi:10.1016/J.OPHTHA.2016.03.045
138. KYC T, AW J, V N, et al. PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF PHYSICIAN-GRADED SUBRETINAL FIBROSIS IN EYES TREATED FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2020;40(12):2285-2295. doi:10.1097/IAE.0000000000002779
139. Daien V, Nguyen V, Essex RW, et al. Prevalence and characteristics of macular atrophy in eyes with neovascular age-related macular degeneration. A study from a long-term observational dataset: the Fight Retinal Blindness! project. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1064-1069. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2019-315055
140. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*. 2020;127(2):198-210. doi:10.1016/J.OPHTHA.2019.08.023
141. Al-Hity A, Steel DH, Yorston D, et al. Incidence of submacular haemorrhage (SMH) in Scotland: a Scottish Ophthalmic Surveillance Unit (SOSU) study. *Eye (Lond)*. 2019;33(3):486-491. doi:10.1038/S41433-018-0239-4
142. Krishnan R, Goverdhan S, Lochhead J. Submacular haemorrhage after intravitreal bevacizumab compared with intravitreal ranibizumab in large occult choroidal neovascularization. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(4):384-388. doi:10.1111/J.1442-9071.2009.02043.X
143. Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreous tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology*. 1999;106(10):1900-1907. doi:10.1016/S0161-6420(99)90399-8
144. Nguyen CL, Gillies MC, Nguyen V, et al. Characterization of Poor Visual Outcomes of Neovascular Age-related Macular Degeneration Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmology*. 2019;126(5):735-742. doi:10.1016/J.OPHTHA.2018.11.036
145. Rodrigues IA, Sprinkhuizen SM, Barthelmes D, et al. Defining a Minimum Set of Standardized Patient-centered Outcome Measures for Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:1-12. doi:10.1016/J.AJO.2016.04.012
146. Therneau TM. coxme: Mixed effects Cox models R package version 2. 2 16. R package W site. <https://CRAN.R-project.org/package=coxme>. P 2020. A 3rd M 2020. No Title.
147. Therneau TM. A package for survival analysis in R version 3. 2 13. R package W site. <https://CRAN.R-project.org/package=survival>. P 2021. A 5th F 2021. No Title.

## ANEXOS



Comité de Ética de la Investigación de la CA de Aragón  
Informe sobre Trabajos académicos

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEI Aragón (CEICA)

### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido la declaración relativa al trabajo académico:

Alumno: Jorge Sánchez Monroy

Directora: Pilar Calvo Pérez

2º. Que, según consta en la declaración del tutor, dicho trabajo se enmarca íntegramente dentro de los objetivos del proyecto de investigación ya evaluado:

Título: FIGHT RETINAL BLINDNESS

Revisado por el CEICA

3º. Considera que:

- El Tutor/Director garantiza el cumplimiento de los principios éticos y legales aplicables, la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para el acceso a los datos (si procede), el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

4º. Por lo que este CEI considera adecuada la realización del trabajo académico en estas condiciones.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ Firma digitalizada  
HINJOS MARIA por GONZALEZ  
- DNI HINJOS MARIA, 030  
03857456B 0308634668  
Fecha: 2000/12/04  
13:16:02 -48190

Maria González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Página 1 de 1

Tel. 076 71.5936 Fax. 076 71.55.91 Correo electrónico: [mgonzalez.ceic@aragon.es](mailto:mgonzalez.ceic@aragon.es)



**IACS** Instituto Aragonés de  
Ciencias de la Salud

GOBIERNO  
DE ARAGÓN  
INSTITUTO ARAGONÉS DE  
CIENCIAS DE LA SALUD

15 ABR. 2019

REGISTRO DE SALIDA

N.º 52019.0123965

Evaluado el estudio posautorización observacional titulado: "FIGHT RETINAL BLINDNESS". Código: JZV-BEV-2018-01.

En virtud del informe emitido por la Comisión de Evaluación de Estudios Posautorización de tipo Observacional con Medicamentos, que considera pertinente su realización por ajustarse a los requisitos establecidos en la Orden de 12 de abril de 2010, de la Consejera de Salud y Consumo, por la que se regulan los estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos en la Comunidad Autónoma de Aragón.

Visto el informe motivado de la Comisión de Evaluación, que considera Pertinente la realización de dicho estudio.

El Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

**R E S U E L V E**

Autorizar la realización del mencionado estudio en esta Comunidad Autónoma por los investigadores Dña. Pilar Cairo Pérez (HUC Miguel Servet) y D. Javier Ascaso Puyuelo (HCU Lazena Blesa).

Contra la presente resolución podrá interponerse recurso de alzada ante el Consejero de Sanidad del Gobierno de Aragón, en el plazo de un mes, a contar desde el día siguiente a la notificación, de conformidad con lo establecido en los artículos 121 y 122 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas.

Zaragoza, a 8 de abril de 2019

DIRECTORA GERENTE

DEL INSTITUTO ARAGONÉS DE CIENCIAS DE LA SALUD

Dña. Sandra García Armesto





Instituto de Investigación  
Sanitaria Aragón

Ángel Lanas Arbeloa, Director Científico del  
Instituto de Investigación Sanitaria Aragón

CERTIFICA que,

Jorge Sánchez Monroy forma parte del equipo de colaboradores en la realización del Estudio post autorización: "FIGHT RETINAL BLINDNESS", cuyo Investigador Principal es Pilar Calvo Pérez, con código de protocolo: JZV-BEV-2018-01.

Zaragoza, a 19 de noviembre de 2019

The seal contains the text "Instituto de Investigación Sanitaria Aragón" around the top edge and "ÁNGEL LANAS ARBEOA" in the center.

Ángel Lanas Arbeloa

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

### **TÍTULO DEL ESTUDIO: "PROYECTO FIGHT RETINAL BLINDNESS"**

**CÓDIGO DEL PROMOTOR: -**

**PROMOTOR: SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA HUMS, HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. PILAR CALVO PEREZ**

**CENTRO: SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA HUMS, HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET**

Hospital Universitario Miguel Servet, Paseo Isabel la Católica 1-3  
50009 Zaragoza, Spain  
Tel: 976765500 ext: 2868

### **INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación, de acuerdo a la legislación vigente:

- Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es una enfermedad degenerativa en la que en su forma avanzada húmeda se desarrollan vasos sanguíneos que invaden y destruyen la macula (región central de la retina) envejecida. La DMAE es más común a medida que se envejece, afectando en sus formas avanzadas al 2% de mayores de 50 años y al 14% de mayores de 80 años. En este rango de edad, la DMAE causa pérdida de visión significativa al 1-2% de la población. El Edema Macular Diabético (EMD) es una complicación de la Diabetes

Mellitus en la que se produce la acumulación de líquido en la macula, afectando a la visión central. Es la principal causa de disminución de visión en pacientes diabéticos. En la actualidad, ambas enfermedades y muchas otras (neovascularización coroidea miópica, uveítis, etc.) se tratan mediante inyección intravítreos de fármacos, como los que se administran en esta Unidad.

#### **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

El objetivo de este proyecto es recabar información acerca del manejo de la DMAE y el EMD en la vida real, fuera de las condiciones de los ensayos clínicos. De esta manera podremos desarrollar guías para ayudar a los oftalmólogos a dar el mejor cuidado posible a sus pacientes con DMAE, EMD y otras enfermedades.

#### **¿COMO ME AFECTARA EL ESTUDIO?**

Usted visitará a su médico habitual, que le tratará con la medicación y la pauta que él crea óptima de la forma habitual. No tiene que hacer nada más, y los datos que se recojan siempre serán codificados. Los únicos datos personales que se recogerán serán la edad, sexo y raza. La información médica que se recogerá serán los resultados de las exploraciones y pruebas de visión (agudeza visual, tomografía óptica de coherencia, etc.) así como todo lo relacionado con los tratamientos que se reciban y la respuesta a los mismos. Nosotros combinaremos estos datos con información de otros pacientes, que pueden o bien ser tratados de la misma manera o de manera diferente.

#### **¿PUEDO RETIRARME DEL ESTUDIO?**

Su participación es voluntaria. Usted decide si quiere participar o no. Incluso si desea participar, podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. En ningún caso, esto afectará su atención médica posterior.

#### **¿COMO SE RECOGERÁN, UTILIZARÁN Y GUARDARÁN LOS DATOS?**

Los datos derivados de la actividad clínica habitual se recogerán de forma estrictamente confidencial y codificada en una base de datos electrónica online encriptada. Esta base de datos será accesible solo a su médico, con contraseñas de acceso individuales, lo que le permitirá evaluar los resultados de los tratamientos administrados en cada paciente. Estos datos se emplearán para comparar los resultados con otros médicos que usen el Sistema, así como para poder realizar análisis futuros de interés.

#### **¿CUÁL ES EL NÚMERO DE PACIENTES QUE SE VAN A INCLUIR?**

Al tratarse de un registro de pacientes tratados en condiciones de práctica clínica habitual, no hay un número de pacientes preestablecido y se incluirán todos los sujetos tratados en la unidad de tratamiento intravítreo.

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

### **¿HAY ALGUN RIESGO PARA MI SI PARTICIPO EN EL ESTUDIO? ¿Y ALGUN BENEFICIO?**

No, riesgos en absoluto. Los riesgos son únicamente los habituales asociados a su enfermedad y a los tratamientos recibidos. El beneficio para su persona será un mejor conocimiento de los resultados obtenidos en la Unidad de tratamiento intravítreo en casos como el suyo de forma agrupada, pudiendo identificarse puntos de mejora en la asistencia futura tanto a usted mismo como al resto de pacientes atendidos en la Unidad.

## **TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS**

La participación en el estudio no modifica la elección del tratamiento habitual.

## **CONFIDENCIALIDAD**

El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, con CIF Q5069011D, como responsable del tratamiento de sus datos, le informa que el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará al cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, siendo de obligado cumplimiento a partir del 25 de mayo del 2018. La base legal que justifica el tratamiento de sus datos es el consentimiento que da en este acto, conforme a lo establecido en el artículo 9 del Reglamento UE 2016/679.

Los datos e imágenes recogidas para estos estudios se recogerán identificados únicamente mediante un código, por lo que no se incluirá ningún tipo de información que permita identificar a los participantes. Sólo el médico del estudio y sus colaboradores con un permiso específico podrán relacionar sus datos recogidos en el estudio con su historia clínica.

Su identidad no estará al alcance de ninguna otra persona a excepción de una urgencia médica o requerimiento legal. Podrán tener acceso a su información personal identificada, las autoridades sanitarias, el Comité de Ética de Investigación y personal autorizado por el promotor del estudio, cuando sea necesario para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente.

Sólo se cederán a terceros y a otros países los datos codificados, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al participante directamente (como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc.). En el supuesto de que se produjera esta cesión, sería para la misma finalidad del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

Si se realizara una transferencia de datos codificados fuera de la UE, ya sea a entidades relacionadas con el centro hospitalario donde usted participa, a prestadores de servicios o a investigadores que colaboren con su médico, sus datos

quedarán protegidos por salvaguardas como contratos u otros mecanismos establecidos por las autoridades de protección de datos.

Además de los derechos que ya contemplaba la legislación anterior (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, supresión en el nuevo Reglamento) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar estos derechos, o si desea saber más sobre confidencialidad, deberán dirigirse al investigador principal del estudio o a al Delegado de Protección de Datos del Servicio Aragonés de Salud a través de [seguridad@salud.aragon.es](mailto:seguridad@salud.aragon.es). Así mismo tienen derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

Los datos ya recogidos no se pueden eliminar aunque usted abandone el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Pero no se recogerán nuevos datos si usted decide dejar de participar.

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 5 años tras su finalización. Posteriormente, la información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si el paciente hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

#### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

#### **¿EL MEDICO QUE ME ATIENDE RECIBIRÁ DINERO SI PARTICIPO? ¿TENDRÉ QUE PAGAR POR PARTICIPAR?**

No, en absoluto. Ninguno de los médicos recibirá ningún pago por participar en esta actividad, y de ningún modo participar en el estudio le supondrá gasto alguno.

#### **OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN DE IMÁGENES RETINIANAS**

La participación en este estudio conlleva la evaluación de imágenes retinianas (retinografías y OCTs) obtenidas durante la práctica clínica habitual. De conformidad con lo que establece el artículo 2.2 de la Ley Orgánica 1/1982 de 4 de Mayo y al Reglamento (UE) 2016/679 de 27 de Abril relativo al tratamiento de Datos personales en vigor desde el 25 de Mayo de 2018 al firmar este documento usted acepta que se utilicen las imágenes que se obtendrán para las finalidades del presente estudio. Estas imágenes pudieran ser empleadas para obtener datos clínicos de interés para estudiar posibles asociaciones con los tratamientos empleados en estudios futuros (p.ej. grosor central de la retina y respuesta a tratamientos específicos, etc.).

Las imágenes se mantendrán almacenadas en los servidores del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza según la práctica clínica habitual.

**Hoja de Consentimiento de Participante**

Título del estudio:

**"PROYECTO FIGHT RETINAL BLINDNESS".**  
Código de protocolo: v4 (Versión 4, fecha 17/09/2018)

Yo, (nombre y apellidos del participante) .....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: (nombre del investigador) .....
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- De conformidad con lo que establece el Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 26 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, declaro haber sido informado de la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mi salud:

SI       NO

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## **ANEXO II: Publicaciones**

Los artículos que componen la tesis doctoral han sido publicados en revistas de las siguientes características:

### **1- ACTA OPHTHALMOLOGICA.**

#### ARTICULOS

- **Subretinal fluid may protect against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: 5 years of follow-up from Fight Retinal Blindness registry.**
- **Incidence, risk factors and outcomes of submacular haemorrhage with loss of vision in neovascular age-related macular degeneration in daily clinical practice: data from the FRB! registry.**

FACTOR DE IMPACTO (2023): 3761

Cuartil en la categoría de Oftalmología: Q1

### **2- EYE.**

#### ARTICULO

- **Longer treatment intervals are associated with reduced treatment persistence in neovascular age related macular degeneration.**

FACTOR DE IMPACTO (2023): 4456

Cuartil en la categoría de Oftalmología: Q1

### **3- OSLI Retina.**

#### ARTICULO

- **Assistance burden comparison between age-related macular degeneration and retinal angiomatic proliferation for a three-year follow-up.**

FACTOR DE IMPACTO (2023): 1.0

Cuartil en la categoría de Oftalmología: Q4

## ANEXO III: RENUNCIA DE CO AUTORES NO DOCTOR



Escuela de Doctorado  
Universidad Zaragoza

### RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

<b>1.- Datos personales del coautor</b>			
Apellidos:	anuabarrena sánchez		
DNI/Pasaporte/NIE	02541255P	Nombre:	carolina
Telefono:	678054217	Correo electrónico:	coautormail@gmail.com
<b>2.- Tesis Doctoral</b>			
Título: Análisis de Big Data y Datos del Mundo Real en Degeneración Macular Asociada a la Edad			
Autor: JORGE SÁNCHEZ MONROY			
Programa de doctorado: MEDICINA			
<b>3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor</b>			
1- Sánchez-Monroy J, Nguyen V, Puzo M, et al. Subretinal fluid may protect against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: 5 years of follow-up from Fight Retinal Blindness registry. Acta Ophthalmol. 2023;101(4):457-464. doi:10.1111/aos.15909			

<b>RENUNCIA:</b>	
Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.	
<lugar>, <fecha>	
Alozaina	17 de enero del 2024
Firmado por ARRUABARRENA SÁNCHEZ Firma CAROLINA - ***4125** el dia 19/01/2024 con un certificado emitido	

Conforme a lo dispuesto en la legislación vigente (Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril), de protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasarán a ser tratados por la Universidad de Zaragoza con la finalidad de tramitar la gestión académica y administrativa de un estudiante, así como su participación en actividades y servicios universitarios. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, limitación, oposición o portabilidad ante el Gerente de la UZ.



Escuela de Doctorado  
Universidad Zaragoza

**RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS  
COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE  
COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

**1.- Datos personales del coautor**

Apellidos: PUZO BAYOD	Nombre: MARTÍN	
DNI/Pasaporte/NIE: 18058201G	Teléfono 648851518	Correo electrónico MARTINPUZO@HOTMAIL.COM

**2.- Tesis Doctoral**

Título: Análisis de Big Data y Datos del Mundo Real en Degeneración Macular Asociada a la Edad

Autor: JORGE SÁNCHEZ MONROY

Programa de doctorado: MEDICINA

**3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor**

1- Sánchez-Monroy J, Nguyen V, Puzo M, et al. Subretinal fluid may protect against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: 5 years of follow-up from Fight Retinal Blindness registry. Acta Ophthalmol. 2023;101(4):457-464. doi:10.1111/aos.15309

4- Bertol-Puyal F, Sánchez-Monroy J, Puzo M, et al. Assistance burden comparison between age-related macular degeneration and retinal angiomatic proliferation for a three-year follow-up. OSU retina.

**RENUNCIA:**

Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.

<lugar>, <fecha>

ZARAGOZA SABADO, 20 DE ENERO 2024

Firma: MARTÍN PUZO BAYOD

Conforme a lo dispuesto en la legislación vigente (Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril), de protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasarán a ser tratados por la Universidad de Zaragoza con la finalidad de tramitar la gestión académica y administrativa de sus estudiarias, así como su participación en actividades y servicios universitarios. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, limitación, oposición u portabilidad ante el Gobernador de la UZ.