

# Angiomatozna proliferacija v mrežnici in polipi v žilnici – fenotipa neovaskularizacij pri starostni degeneraciji makule

Retinal angiomatous proliferation and polypoidal choroidal vasculopathy – phenotypes of neovascularisation in age-related macular degeneration

Tomislav Šarenac,<sup>1</sup> Mateja Groboljšek Žgavc,<sup>2</sup> Polona Jaki Mekjavič<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za očne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor

<sup>2</sup> Očesni oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Celje

<sup>3</sup> Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

<sup>4</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

## Korespondenca/

### Correspondence:

prof. dr. Polona Jaki Mekjavič dr. med,  
e: polona.jaki@guest.arnes.si

## Ključne besede:

RAP; PCV; hemoragična makulopatija; anti-VEGF; starostnik

## Key words:

RAP; PCV; hemorrhagic maculopathy; anti-VEGF; elderly

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;  
85: 566–76

Prispelo: 20. apr. 2016,  
Sprejeto: 28. sept. 2016

## Izvleček

Starostna degeneracija makule (SDM) je vodilni vzrok nepovratne izgube vida v razvitih državah. Neovaskularno obliko SDM (nSDM) uspešno zdravimo z zaviralci rastnih dejavnikov za žilni endotel (anti-VEGF), ki jih dajemo intravitrealno. S kombinacijo novih slikovnih diagnostičnih metod lahko opredelimo različne tipe nSDM, med katerimi imajo nekateri bolj neobičajen potek. Angiografija z indocianin zelenim (ICGA) in optična koherentna tomografija (OCT) nam omogočata razločevanje dveh posebnih oblik eksudativne makulopatije: mrežnično angiomatozno proliferacijo (RAP) in polipe v žilnici (PCV). RAP se pojavi pri 10–15 % bolnikov z novoodkrito nSDM, pogosteje pri starejših. Značilno je, da ima dve žarišči neovaskularizacije, v mrežnici in v žilnici. RAP dobro odreagira na zdravljenje z zdravili anti-VEGF, vendar učinek zdravljenja s časom pojenja. Ti bolniki potrebujejo skrbno dolgotrajno spremljanje in velikokrat ponovitev zdravljenja. PCV se začne v notranjem delu žilnice in se pojavi pri 4–14 % oseb z nSDM, ki so običajno mlajši. Pri zdravljenju PCV je učinkovitejše kombinirano zdravljenje z zdravili anti-VEGF in laserjem.

Kljub temu, da sta RAP in PCV neobičajni in redkejši obliki nSDM, ju s pomočjo diagnostičnih metod FA, ICGA in OCT prepoznamo. S priporočenim zdravljenjem lahko pomembno vplivamo na vidno funkcijo in s tem na kakovost življenja bolnika.

## Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of loss of visual acuity in developed countries. Antagonists of Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF) have been successfully used intravitreally in treating the neovascular form of this disease (nAMD) and limiting vision loss. With the latest developments in multimodal imaging we can discern multiple types of neovascularization, some of which have an unusual course, despite treatment with anti-VEGF. Indocyanine green angiography (ICGA) and optical coherence tomography (OCT) have been used to distinguish two special forms of nAMD, i.e., retinal angiomatous proliferation (RAP) and polypoidal choroidal vasculopathy (PCV). RAP appears in 10–15 % of newly discovered nAMD, usually in older patients and is also known as type 3 neovascularisation, which starts intraretinally. It responds well to anti-VEGF. However, it requires closer monitoring, since in 75 % of patients requires repeated treatment. In contrast, PCV evolves in the choroid and typically causes hemorrhagic exudative maculopathy, which is relatively unresponsive to anti-VEGF. It appears in 4–14 % of nAMD, and in somewhat younger patients. It requires a specific approach to treatment, combining anti-VEGF with laser therapy, and close monitoring.

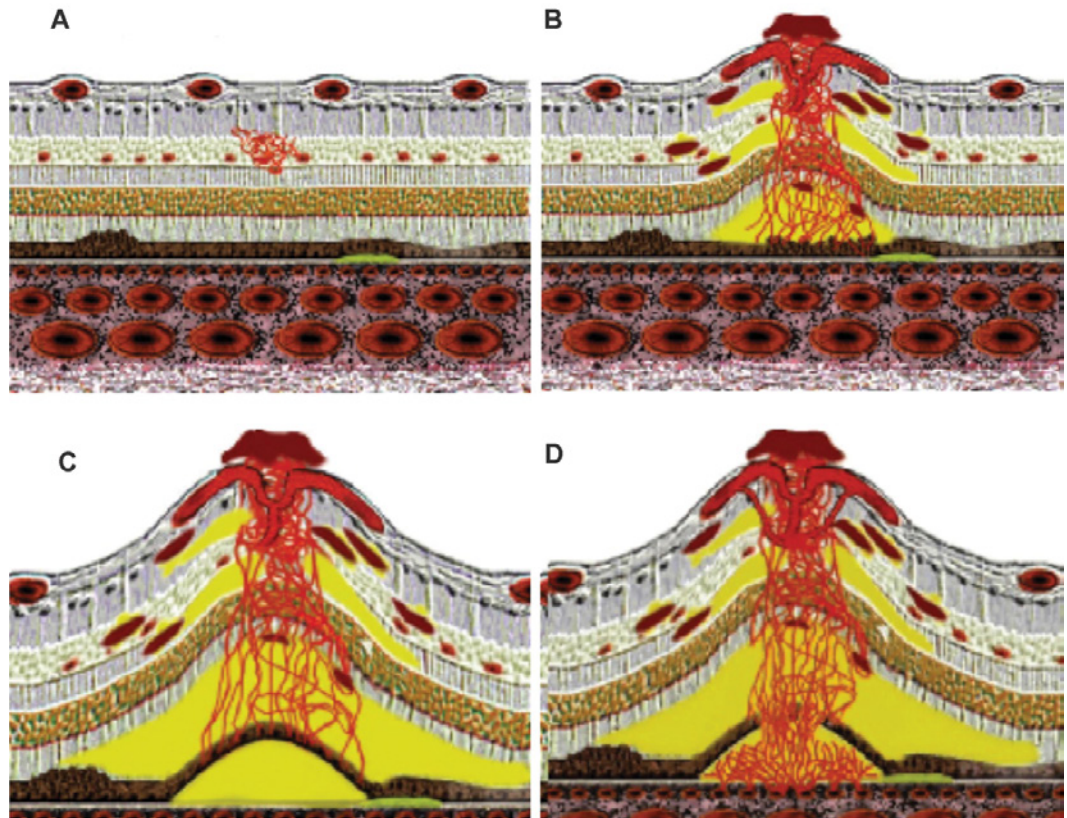
Although PCV and RAP are less common forms of nARMD, we should use and properly interpret FA, ICGA and OCT in order to initiate recommended treatments and follow-up. Herewith we can lessen the adverse impact on the visual acuity and increase the quality of life of our patients.

## 1. Uvod

Starostna degeneracija makule (SDM) je vodilni vzrok za pomembno nepovratno okvaro vida v razvitih državah. Čeprav ima 80 % bolnikov atrofično (ne neovaskularno) obliko SDM, pa je 90 % pomembne izgube centralnega vida posledica neovaskularne oblike (nSDM). Intravitrealna farmakoterapija z zaviralci rastnih dejavnikov za žilni endotel (*angl.* Anti Vascular Endothelial Growth Factors, anti-VEGF), kot so ranibizumab, aflibercept in bevacizumab, je najbolj učinkovito zdravljenje za nSDM in predstavlja prvo zdravljenje izbire. Uporaba zdravil anti-VEGF lahko teoretično zmanjša delež legalne slepote zaradi SDM v dveh letih za do 70 % (1).

Z razvojem slikovne diagnostike v oftalmologiji (*angl.* Multi Modal Imaging, MMI) lahko opredelimo različne fenotipe neovaskularizacij tudi v sklopu nSDM. Sprva smo s fluoresceinsko angiografijo (FA) ločili med okultno in klasično neovaskularizacijo. To razločevanje je bilo pomembno predvsem zaradi različnega poteka bolezni in različnih pristopov zdravljenja. Okultna neovaskularizacija ali tip 1 po Gassu se razraste iz žilnice skozi Bruchovo membrano pod pigmentni epitel, je slabo definirana in počasneje jemlje vid. Angiografsko ločimo dva vzorca okultne žilnične neovaskularizacije (*angl.* Choroidal Neovascularisation, CNV). Fibrovaskularni odstop pigmentnega epitela, kadar se v prvi in drugi minuti FA pojavijo pikaste hiperfluorescence, iz katerih se do desete minute postopno barva oz. se kopiči barvilo v pod mrežničnem prostoru. Pri drugem vzorcu, imenovanem pozno spuščanje iz nedoločenega vira,

so v poznih fazah FA značilne pegaste hiperfluorescence brez jasnih mej s kopičenjem barvila v pod mrežničnem prostoru (2). Klasična neovaskularizacija ali tip 2 po Gassu pa je CNV, ki prodre iz žilnice skozi Bruchovo membrano in skozi pigmentni epitel mrežnice (*angl.* Retinal Pigment Epithelium, RPE) in se razraste pod nevrosenzorno mrežnico. Ima jasno angiografsko sliko v obliki čipkaste hiperfluorescence s hipofluorescentnim robom v začetnih fazah, s časom pa pridobiva intenzivnost in preraste začetne meje. Se hitro razrašča in hitro poslabša vid. V dobi uporabe zdravil anti-VEGF v oftalmologiji to razlikovanje ni več tako zelo pomembno, saj tako tip 1 kot tip 2 neovaskularizacije uspešno zdravimo s temi zdravili. Z vse pogostejšo uporabo angiografije z indocianin zelenim (ICGA), zlasti pri tistih spremembah, ki imajo bolj neobičajen potek, ter z razvojem optične koherentne tomografije (OCT) pa ločimo še dve posebni obliki eksudativne makulopatije: angiomatozno proliferacijo v mrežnici (*angl.* Retinal Angiomatous Proliferation, RAP) ali tip 3 neovaskularizacije in polipe v žilnici (*angl.* Polypoidal Choroidal Vasculopathy, PCV), ki jo včasih označujejo tudi kot tip 4 neovaskularizacijo (ali pa kot varianto neovaskularizacije tip 1). Pri RAP se neovaskularizacija začne v mrežnici in napreduje proti žilnici; z zdravili anti-VEGF pogosto hitro dosežemo terapevtski učinek, lahko tudi že po prvem odmerku, je pa ta učinek lahko le prehodni, zato je potrebno skrbno spremljanje in po potrebi ponovno zdravljenje. Pri PCV nastanejo polipoidne žilne spremembe v notranjem delu žilnice, zato



**Slika 1:** Stopnje mrežnične angiomatozne proliferacije (RAP). A. RAP stopnje 1: znotrajmrežnična neovaskularizacija. B. RAP stopnje 2: podmrežnična neovaskularizacija z mrežnično-mrežnično anastomozo. C. RAP stopnje 2: podmrežnična neovaskularizacija s seroznim PED. D. RAP stopnje 3: žilnična neovaskularizacija z vaskulariziranim PED in mrežnično-žilnično anastomozo. Vse skice povzete po Yanuzzi (8).

pogosto prihaja do zapletov z obsežnimi krvavitvami pod pigmentnim epitelom mrežnice (*angl.* sub-retinal pigment epithelium, sub-RPE); pri zdravljenju PCV zdravila anti-VEGF pogosto kombiniramo z laserskim zdravljenjem, saj na ta način dosežemo dolgotrajnejše stabiliziranje bolezni.

Pri vseh tipih sprememb so prvi klinični znaki bolezni podobni: akutno ali subakutno neboleče poslabšanje vida, metamorfoza, mikropsija ali makropsija in pozitiven skotom, ki je posledica morebitne krvavitve.

## 2. Angiomatozna proliferacija v mrežnici (RAP)

Angiomatozna proliferacija v mrežnici (RAP), znana tudi kot neovaskularizacija

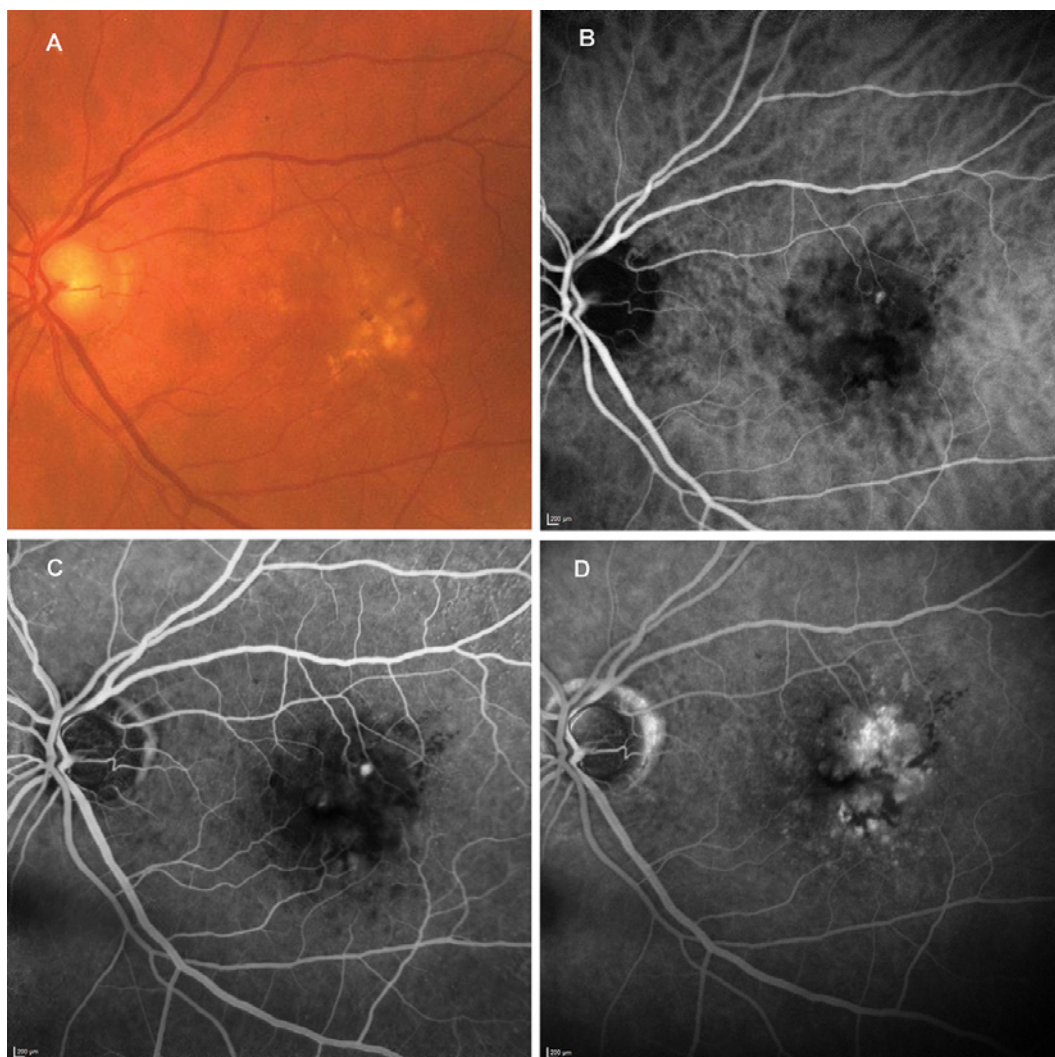
tipa 3 (3), je posebna oblika nSDM. Zanj je značilna nenormalna povezava med žiljem mrežnice in žilnice. Prvič je bila opisana leta 1992 kot angiomatozna lezija v mrežnici v povezavi z družami in odstopi pigmentnega epitela mrežnice (*angl.* Pigment Epithelium Detachment, PED) (4). Histopatološka študija iz leta 2008 je tudi potrdila, da se neovaskularni proces pri RAP začne znotraj mrežnice (5).

Za RAP je torej značilno, da ima dve žarišči neovaskularizacije: eno je v globokih slojih mrežnice in drugo v žilnici.

### 2.1 Epidemiologija

RAP se pojavi pri 10–15 % bolnikov z novoodkrito nSDM, pogosteje pri ženskah. Bolniki so starejši od tistih, ki imajo tip 1 neovaskularizacije, njihova





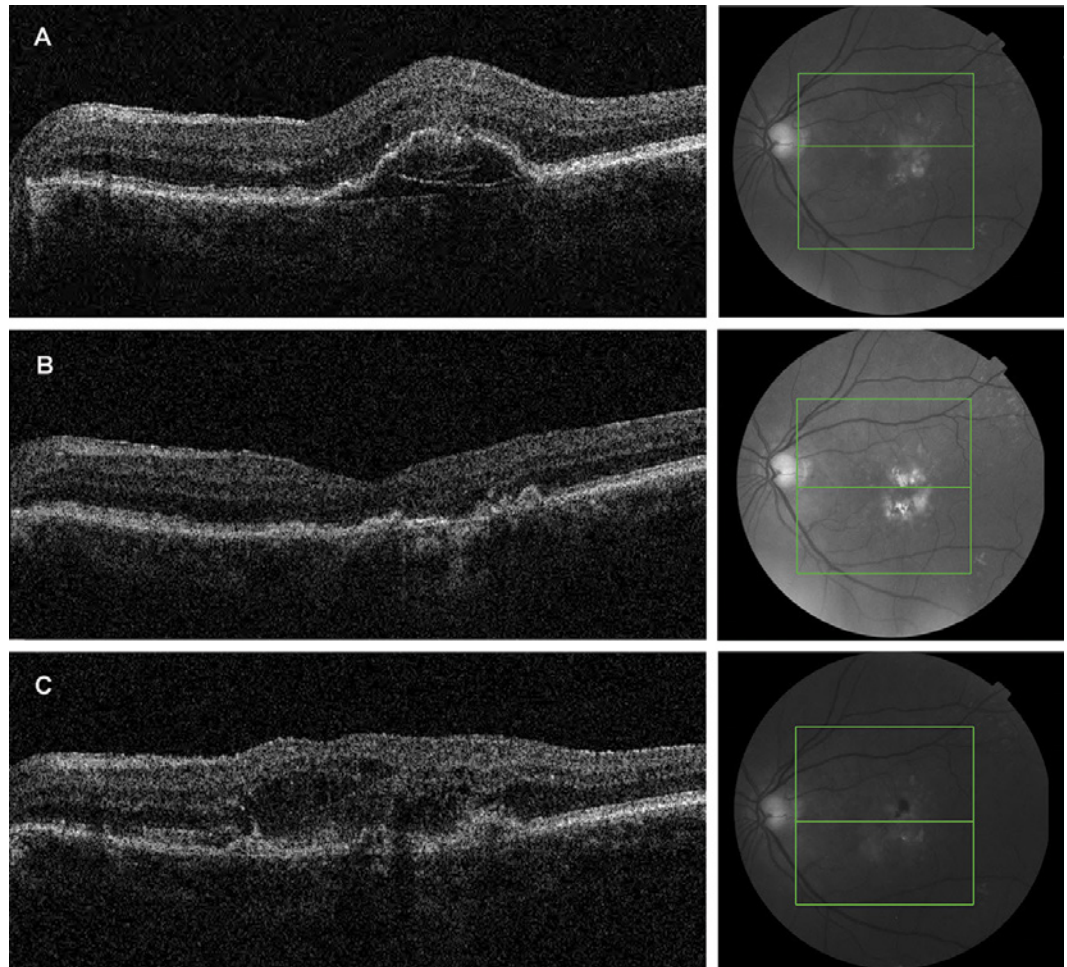
**Slika 2:** Angiomatozna proliferacija v mrežnici (RAP). A. Barvna slika makule z edemom, znotrajmrežnično krvavitvijo (puščica), trdimi eksudati. B. ICGA: fokalna hiperfluorescenca na mestu neovaskularizacije v žilnici in na koncu kapilare v mrežnici. C. Zgodnja faza FA: blokirane fluorescenca v spodnjem delu in žariščna hiperfluorescenca v zgornjem delu makule. D. Pozna faza FA: pegaste hiperfluorescenca brez jasnih mej s kopičenjem barvila v prostoru pod mrežnico.

povprečna starost je 80 let. Bolezen je navadno obojestranska; prvo leto po postavitvi diagnoze prizadene obe očesi v 40 %, po dveh letih v 56 %, 3 leta po postavitvi diagnoze sta prizadeti obe očesi pri vseh bolnikih z RAP (6).

## 2.2 Klasifikacija

Yanuzzi je opisal razvoj angiomatozne proliferacije v mrežnici v mrežnici v treh stopnjah (Slika 1) (7,8):

1. *Stopnja – znotrajmrežnična neovaskularizacija (IRN)*. Značilna je proliferacija kapilar, ki izvirajo iz globokih paramakularnih kapilarnih pletežev znotraj mrežnice.
2. *Stopnja – podmrežnična neovaskularizacija (SRN)*. IRN se širi proti zunanjim slojem, preko sloja fotoreceptorjev v podmrežnični prostor. Razvije se odstop nevrosenzorne mrežnice in znotrajmrežnični edem s seroznim PED ali brez njega.



**Slika 3:** Optična koherenčna tomografija (OCT) angiomatozne proliferacije v mrežnici (RAP). A. Ob postavitvi diagnoze: fibrovaskularni PED, druze, ciste v zunanjih in notranjih slojih mrežnice. B. Po intravitrealnem dajanju zdravila anti-VEGF: odstopa pigmentnega epitela in cist v mrežnici ni več, prisotne so druze ter porušeni zunanji sloji mrežnice nad začetno atrofijo. C. Recidiv: zadebeljena mrežnica z edemom v zunanjih in notranjih slojih, druze, manjši fibrovaskularni PED.

3. *Stopnja – žilnična neovaskularizacija (CNV).* Vzpostavi se komunikacija med žiljem mrežnice in žilnice – mrežnično-žilnična anastomoza (iz *angl.* RetinoChoroidal Anastomosis-RCA). Klinično in angiografsko je vidna CNV, včasih v povezavi z vaskulariziranim PED.

### 2.3 Diagnosticiranje

Klinično v začetni fazi v makuli vidimo teleangiektatične žile in majhne angiomatozne spremembe, ki jih pogosto spremljajo drobne znotrajmrežnične in predmrežnične krvavitve, edem in trdi

eksudati (Slika 2 A). Fluoresceinska angiografija (FA) prikaže hiperfluorescentno področje na mestu žilnega kompleksa, podobno kot pri tipu 1 (okultna) ali pri minimalno klasični neovaskularizaciji (Sliki 2 C in D) (9). Vaskularizirani PED pri očeh z RAP na FA nima "tipične" prezentacije po Gassu (v poznih fazah kopičenje barvila z zarezo ob robu ali brez nje), zato samo FA ni dovolj za potrditev, da je PED prisoten. Angiografija z indocianin zelenim (ICGA) omogoča pravilno postavitve diagnoze v večini primerov RAP. Prikaže žariščno področje intenzivne hiperfluorescence, t. i. vročo točko (*angl.* hot

spot) na mestu neovaskularizacije oz. mrežničnožilnične anastomoze (Slika 2 B) (10).

V vse večjo pomoč pri diagnosticiranju RAP je OCT (Slika 3). V najbolj zgodnjih fazah bolezni prikaže punktate hiperreflektivne točke nad zunanjo mejno membrano (*angl.* External Limitans Membrane, ELM) (11), kasneje so značilnosti odvisne od faze bolezni. Znotrajmrežnična neovaskularizacija se prikaže kot visoko reflektivna gmeta v zunanjem pleksiformnem sloju z okolnim edemom (9). Lim s sod. (12) je v manjši retrospektivni študiji, ki je zajemala 29 oči z RAP, ugotavljal tipične najdbe na SD-OCT (*angl.* Spectral Domain OCT):

- *Druze* (skupki ekstracelularnega materiala, ki se nabirajo med Bruchovo membrano in RPE) so prisotne pri vseh bolnikih z RAP, pogosto so prisotne tudi psevdodruze mrežnice ali t.i. retikularne psevdodruze.
- *Cistične spremembe v notranjih slojih mrežnice* (okrogli, hiporeflektivni prostori znotraj nevrosenzorne mrežnice, ki nastanejo zaradi nabiranja tekočine znotraj mrežnice) so prisotne pri 80 % bolnikov z RAP.
- *Cistične spremembe v zunanjih slojih mrežnice* (okrogli prostori v zunanjem nuklearnem in pleksiformnem sloju, navadno ob področju fibroze ali atrofično spremenjene mrežnice) so prisotne v 68 %.
- *Fibrovaskularni PED* ob zadebeljeni mrežnici je prisoten v 84 %.
- *Serozna tekočina med nevrosenzorno mrežnico in RPE* je prisotna v 40 %.

Ko spremembe napredujejo in se vzpostavi t.i. žilnično-mrežnična anastomoza, lahko na ozadju z oftalmoskopskim pregledom vidimo poudarjeno zvijugane žile, ki nenadoma izginejo oz. poniknejo v globino.

## 2.4 Zdravljenje

Tudi pri zdravljenju sprememb RAP uspešno uporabljamo zdravila anti-VEGF. Le-ta povzročijo obnovitev spremembe ter resorpcijo znotrajmrežnične in podmrežnične tekočine, s čimer vodijo k stabilizaciji ali izboljšanju vidne ostrine v prvih dveh letih pri več kot 60 % bolnikov (13). Pri naravnem poteku bolezni se funkcija hitro slabša, zato je še toliko bolj pomembno zgodnje odkrivanje in zdravljenje. Nemalokrat je učinek zdravljenja zelo hiter, zlasti v zgodnjih fazah bolezni, že po prvem dajanju, zato se pojavlja vprašanje o smiselnosti t.i. faze nabora začetnih treh dajanj, kot je to običaj pri zdravljenju nSDM z anti-VEGF. Pri prepogostem zdravljenju namreč pogosteje nastopi atrofija (13). Nekateri podatki govorijo v prid kombinirane zdravljena s PDT (fotodinamična terapija z verteporfinom) in triamcinolonom intravitrealno, saj naj bi imelo tovrstno zdravljenje boljši funkcionalni in anatomski rezultat kot zdravljenje z ranibizumabom (14).

Kljub temu, da se odstop nevrosenzorne mrežnice in količina podmrežnične tekočine pri spremembah RAP po zdravljenju z anti-VEGF lahko hitro zmanjša, se ta učinek s časom zmanjšuje (15). Pri večini bolnikov (75 %) je potrebno ponavljajoče se zdravljenje (13). Bolniki s spremembo RAP torej potrebujejo dolgotrajno spremljanje in po potrebi ponavljanje zdravljenja z anti-VEGF. Če bolezen napreduje do stopnje 3 (Slika 1), da se vzpostavi anastomoza med žilami mrežnice in žilnice, pa je zdravljenje dosti manj učinkovito.

## 3. Polipi v žilnici (PCV)

Polipi v žilnici ali t.i. polipoidna horoidalna vaskulopatija (*angl.* Polypoid Choroidal Vasculopathy, PCV) je bole-



zen žilnice, pri kateri najdemo nepravilno mrežo žilnih kanalov z anevrizmatskimi (polipoidnimi) izbočenji. Iz takšnih sprememb prihaja do krvavitve in eksudacije, kar vodi v odstop RPE in odstop nevrosenzorne mrežnice (16-18). Naravni potek bolezni je, glede na mesto spremembe, njeno velikost in prisotnost krvavitve, različen. Klinična slika je lahko dalj časa stabilna, pri približno polovici pa se pojavljajo ponavljajoče se krvavitve in eksudacija iz polipov, kar slabša vidno ostrino in privede do atrofije žilnice, brazgotine pod mrežnico in močnega poslabšanja vidne funkcije (19). Huda prizadetost vidne ostrine nastopi pri 35 % bolnikov, za razliko od 53 % pri nSDM (20), vendar le, če je diagnoza PCV postavljena pravočasno in so bolniki pravilno zdravljeni. Sicer se lahko zaplete z obsežnimi krvavitvami pod RPE, kar ima nemalokrat za posledico trajno slab vid. Zgodnje prepoznavanje in diagnosticiranje je tako izjemnega pomena.

### 3.1 Epidemiologija

PCV je pogosta pri Afroameričanih in Azijcih (21), vendar incidenca v populaciji belcev ni zanemarljiva, saj predstavlja kar 4–14 % nSDM (22). Pri PCV je v primerjavi s tipično nSDM različna starost bolnikov, pogosteje se pojavi pri mlajših bolnikih, starih od 50–65 let (18). Drugačen je potek bolezni, zdravljenje in tudi genetske raziskave kažejo na druge možne vzročne dejavnike kot pri tipični nSDM (23).

### 3.2 Diagnosticiranje

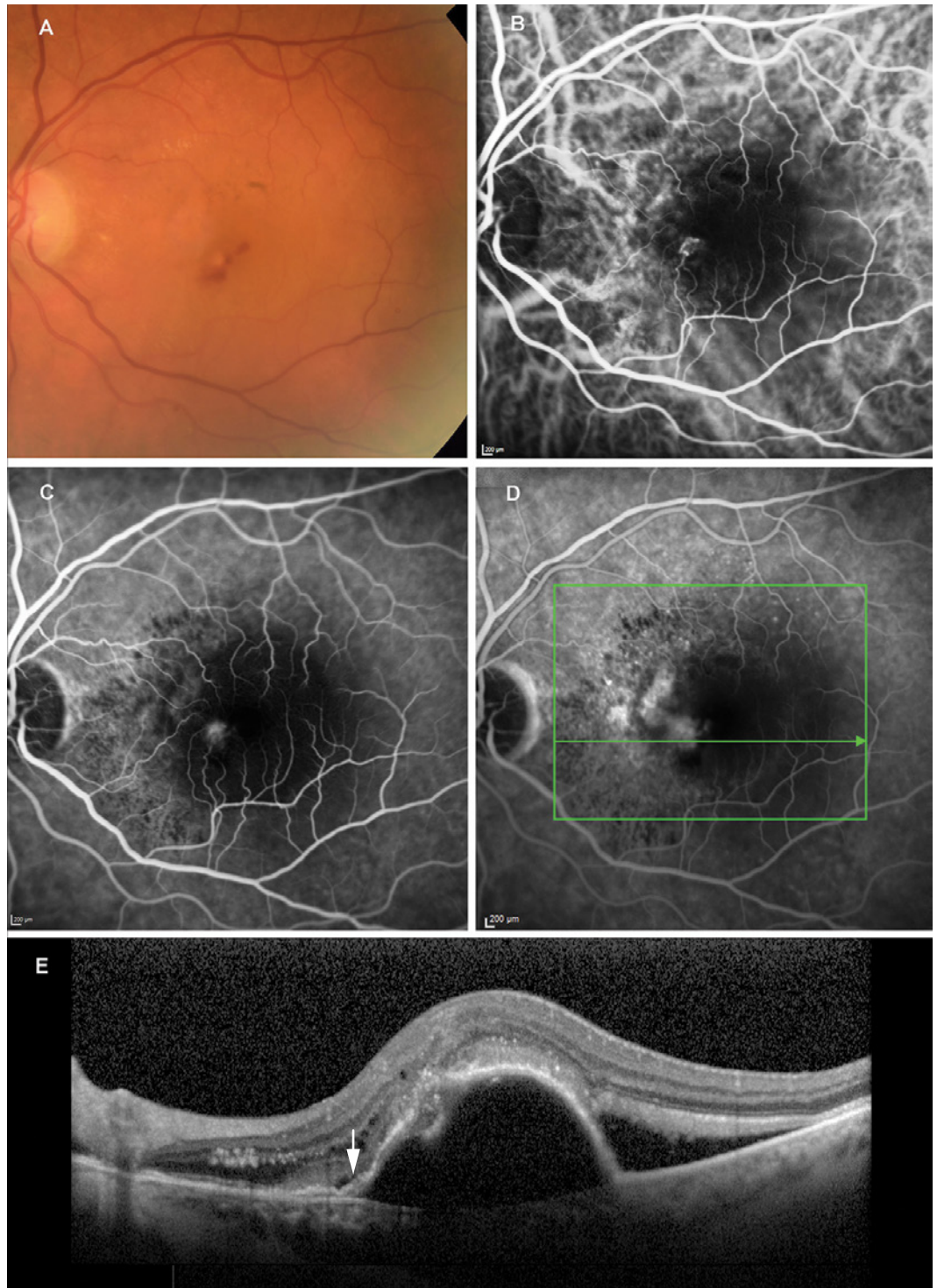
Pri bolnikih z nSDM lahko pomislimo na PCV, kadar je prisotna katera od značilnih sprememb:

- *Oranžno-rdeče nodularne spremembe pod RPE* (8), ki jih vidimo pri bi-

omikroskopskem pregledu očesnega ozadja; če sovpadajo s hiperfluorescentnimi polipi na ICGA, je to patognomonično za PCV (18).

- Pogostejše *spontane podmrežnične krvavitve in serosangvini odstopi RPE* (Slika 4 A) (8).
- *Zažetje v (angl. notched) odstopem RPE*, ki ga prikažemo z OCT, kjer nižji del predstavlja fibrovaskularno tkivo, visok kupolast del pa serosangvini odstop s polipom pod RPE (Slika 4 E) (24).
- *Slabša odzivnost na zdravljenje z anti-VEGF* (22).
- PCV lahko za razliko od tipične nSDM najdemo tudi ob papili in na perifernih delih mrežnice, ne le v makuli (8).

Polipoidni žilni kanali lahko na FA (Slika 4 C in D) oponašajo okultno CNV (tip 1), pri kateri je fibrovaskularno tkivo pod RPE, lahko pa se prikažejo tudi kot klasična CNV (21). FA torej ni optimalna preiskava, s katero bi potrdili PCV pri nSDM, zato je pomembno, da pri dvomljivi diagnozi opravimo slikanje očesnega ozadja z ICGA. Z ICGA lahko natančneje opazujemo žilnično žilje, saj indocianin zeleno absorbira in odda valovanje blizu infrardečega, ki bolje prodre skozi RPE. Veže se na albumine v krvi in za razliko od fluoresceina ostane dlje časa znotraj žilnice. ICGA je zato "zlati standard" za opredelitev PCV (18). Najbolj tipična najdba pri PCV so posamezne ali multiple žariščne hiperfluorescence, ki izhajajo iz kapilarnega sloja žilnice oz. horiokapilarisa (polipi) in se pojavijo v zgodnjih fazah ICGA (v prvih 6 minutah) (Slika 4 B) (25). Pogosto do polipov vodi kompleks nenormalno razvejanih žilnih kanalov (*angl. Branching Vascular Network, BVN*), ki je lahko zamaskiran s podmrežnično krvavitvijo.



**Slika 4:** Polipi v žilnici (PCV). A. Barvna slika makule z edemom, oranžno nodularno spremembo pod RPE in krvavitvijo. B. Zgodnja faza ICGA: okrogle hiperfluorescence v nazalnem delu makule in ob njih proti papili nenormalno razvejani žilni kanali. C. Zgodnja faza FA: globoka hipofluorescenca v makuli zaradi PED in na robu PED v zažetju na strani proti papili hiperfluorescenca brez jasnih mej. D. Pozna faza FA: tekočina pod PED se postopno barva, hiperfluorescenca v zažetju PED pridobiva intenzivnost in obseg, prikažejo se še nove pegaste hiperfluorescence. E. OCT: serozni kupulast PED s polipom (puščica) in fibrovaskularno tkivo na njegovi levi in serozni odstop mrežnice na njegovi desni strani.



Poleg diagnostičnega pomena za PCV je ICGA pomembna tudi pri odločitvi o načinu zdravljenja. Celotna sprememba, ki je potrebna terapevtske obravnave, je območje vseh polipov skupaj z BVN. Celotno spremembo najbolj natančno prikažemo s sočasno FA in ICGA (18,25).

### 3.3 Zdravljenje

Za zdravljenje PCV se odločimo, če je sprememba *aktivna in povzročila simptome*, torej, če so prisotni naslednji znaki (18):

- poslabšanje vida za >5 črk (ETDRS, iz *angl.* "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study");
- pod mrežnična ali znotraj mrežnična tekočina;
- odstop RPE;
- pod mrežnična krvavitev ali krvavitev pod RPE;
- puščanje kontrasta iz spremembe na FA.

Za odločitev o načinu zdravljenja je v prvi vrsti pomembno mesto spremembe. Za ekstrafoveolarne polipe še vedno uporabljamo lasersko fotokoagulacijo celotne spremembe PCV (18). V primeru, da so polipi jukstafoveolarno ali subfoveolarno, imamo tri možnosti (18):

- fotodinamična terapija z verteporfinom (*angl.* Photodynamic Therapy, PDT) na podlagi ICGA;
- kombinacija PDT in ranibizumab (Lucentis®) intravitrealno v mesečnih presledkih (3 x 0,5 mg);
- monoterapija z ranibizumabom.

Študija EVEREST (26) je naštetje načine zdravljenja primerjala med seboj. Samo PDT in PDT v kombinaciji z ranibizumabom sta enako učinkoviti metodi, ki v 73–99 % pripeljeta do regresije poli-

pov (18,26). Glede izboljšanja najboljše korigirane vidne ostrine se kombinacija PDT z ranibizumabom izkaže nekoliko boljše kot samo PDT. Koh s sod (18) predlaga kombinirano zdravljenje kot terapijo izbire pri tistih PCV, pri katerih je vidno puščanje tekočine iz BVN in polipov, z eksudativnim odstopom RPE in pod mrežnično tekočino, ter pri tistih, pri katerih so diagnostične ločnice med PCV in nSDM zabrisane.

Ranibizumab z zaviranjem povišanih količin VEGF pri PCV (27) deluje proti proliferaciji in prepustnosti aberantnega žilja, zato pospeši absorpcijo pod mrežnične tekočine in zavira razvoj novih žil, vendar je manj učinkovit pri regresiji samih polipov. Kljub temu je intravitrealna monoterapija z anti-VEGF na mestu (18), kadar:

- obstajajo kontraindikacije za PDT (to so jetrna bolezen, porfirija, preobčutljivost na verteporfin);
- je sprememba PCV večja od 9 premerov papile vidnega živca;
- je prisotna obsežnejša centralna atrofija RPE.

Pri bolniku z dobro začetno vidno ostrino se lahko na podlagi možnih stranskih učinkov PDT (krvavitev v mrežnico, v steklovino, ne-perfuzija žilnice) odločimo za monoterapijo z anti-VEGF v obliki mesečnih intravitrealnih injekcij (18).

Bolnika s PCV redno spremljamo vsak mesec tako, da mu določimo vidno ostrino, posnamemo OCT in ga klinično pregledamo. Po 3 mesecih od začetka zdravljenja ponovimo še FA in ICGA (26). Če je sprememba še vedno aktivna in so simptomi še prisotni, se odločimo za ponovitev zdravljenja s PDT ali za kombinirano zdravljenje s PDT in anti-VEGF (26). V primeru, da se na

ICGA pokaže regresija polipov, a je ob tem še vidno puščanje kontrasta na FA, in če vidimo znotrajmrežnično ali podmrežnično tekočino na OCT, nadaljujemo monoterapijo z ranibizumabom (18).

#### 4. Zaključek

Odkar v oftalmologiji uporabljamo zdravila anti-VEGF, lahko pri bolnikih z nSDM s pravočasnim ukrepanjem učinkovito spremenimo naravni potek bolezni. S kombinacijo slikovnih diagnostičnih metod lahko najdemo tiste CNV, ki potrebujejo modificirani pristop. Taki sta tudi RAP in PCV, ki nista redki obliki, saj se tudi v naši populaciji pojavljata v več kot 20 % novoodkritih nSDM, prva pretežno pri starejših, druga pretežno pri

mlajših. Pri bolnikih z RAP nemalokrat zadostuje že enkratno dajanje zdravila anti-VEGF za morfološko izboljšanje zgodnjih sprememb. Kljub izboljšanju pa potrebujejo ti bolniki skrbno spremljanje zaradi pogostih recidivov in razvoja atrofije. Pri bolnikih s PCV je potrebno kombiniramo zdravljenje z zdravili anti-VEGF in laserjem. Če so spremembe v makuli, uporabljamo PDT, pri kateri v tarčo zajamemo celo lezijo, ki jo prikažemo z ICGA; zdravljenje z zdravili anti-VEGF ponavljamo, po potrebi ponovimo tudi lasersko zdravljenje.

S pravočasnim in pravilnim zdravljenjem lahko tudi pri bolnikih z RAP in s PCV fenotipom nSDM pogosto preprečimo ali vsaj upočasnimo hitro nepovratno slabšanje vidne funkcije.

#### Literatura

- Bressler NM, Doan QV, Varma R, Lee PP, Suñer IJ, Dolan C, et al. Estimated cases of legal blindness and visual impairment avoided using ranibizumab for choroidal neovascularization: non-Hispanic white population in the United States with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2011; 129 (6): 709–717.
- Agarwal A, Donald J, Gass M, Donald M. Gass. Gass' Atlas of Macular Diseases. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2012. Available from: <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20091589630>.
- Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina Phila Pa*. 2008; 28 (3): 375–384.
- Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230 (1): 11–19.
- Monson DM, Smith JR, Klein ML, Wilson DJ. Clinicopathologic correlation of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2008; 126 (12): 1664–1668.
- Gross NE, Aizman A, Brucker A, Klancnik JM, Yannuzzi LA. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina Phila Pa*. 2005; 25 (6): 713–718.
- Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. 2001. *Retina*. 2012; 32 Suppl 1: 416–434.
- Yannuzzi LA. *The Retinal Atlas*. St. Louis, Mo.: Saunders/Elsevier; 2010. Available from: <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20090380149>.
- Matsumoto H, Sato T, Kishi S. Tomographic features of intraretinal neovascularization in retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2010; 30 (3): 425–430.
- Rouvas AA, Papakostas TD, Ntouraki A, Douvali M, Vergados I, Ladas ID. Angiographic and OCT features of retinal angiomatous proliferation. *Eye Lond Engl*. 2010; 24 (11): 1633–1642; quiz 1643.
- Nagiel A, Sarraf D, Sadda SR, Spaide RF, Jung JJ, Bhavsar KV, et al. Type 3 neovascularization: evolution, association with pigment epithelial detachment, and treatment response as revealed by spectral domain optical coherence tomography. *Retina*. 2015; 35 (4): 638–647.
- Lim E-H, Han J-I, Kim CG, Cho SW, Lee TG. Characteristic findings of optical coherence tomography in retinal angiomatous proliferation. *Korean J Ophthalmol*. 2013; 27 (5): 351–360.
- Hemeida TS, Keane PA, Dustin L, Sadda SR, Fawzi AA. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94 (6): 701–705.
- Rouvas AA, Chatziralli IP, Theodossiadis PG, Moschos MM, Kotsolis AI, Ladas ID. Long-term results of intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with photodynamic therapy, and intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2012; 32 (6): 1181–1189.
- Keane PA, Liakopoulos S, Ongchin SC, Heussen FM, Msutta S, Chang KT, et al. Quantitative subanalysis of optical coherence tomography after

- treatment with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49 (7): 3115–3120.
16. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCVC). *Retina.* 1990; 10 (1): 1–8.
  17. Bowling B, Kanski JJ. *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach.* 8th ed. Oxford: Elsevier; 2016. Available from: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20120072808>.
  18. Koh AHC, Expert PCV Panel, Chen L-J, Chen SJ, Chen Y, Giridhar A. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina Phila Pa.* 2013; 33 (4): 686–716.
  19. Uyama M, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133 (5): 639–648.
  20. Sho K, Takahashi K, Yamada H, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2003; 121 (10): 1392–1396.
  21. Iida T. Polypoidal choroidal vasculopathy with an appearance similar to classic choroidal neovascularisation on fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91 (9): 1103–1104.
  22. Hatz K, Prunte C. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasian patients with presumed neovascular age-related macular degeneration and poor ranibizumab response. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98 (2): 188–194.
  23. Yanagisawa S, Kondo N, Miki A, Matsumiya W, Kusahara S, Tsukahara Y, et al. Difference between age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the hereditary contribution of the A69S variant of the age-related maculopathy susceptibility 2 gene (ARMS2). *Mol Vis.* 2011; 17: 3574–3582.
  24. Ting DS, Cheung GC, Lim LS, Yeo IY. Comparison of swept source optical coherence tomography and spectral domain optical coherence tomography in polypoidal choroidal vasculopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2015; 43 (9): 815–819.
  25. Tan CS, Ngo WK, Chen JP, Tan NW, Lim TH, EVEREST Study Group. EVEREST study report 2: imaging and grading protocol, and baseline characteristics of a randomised controlled trial of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99 (5): 624–628.
  26. Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H, 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.
  27. Tong JP, Chan WM, Liu DTL, Lai TY, Choy KW, Pang CP, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141 (3): 456–462.