

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΙΤΑΡΑΣ

Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΚΟΥΤΣΑΝΔΡΕΑ

---

## ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΙ  
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ  
ΤΗΣ ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΚΗΣ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ  
(ΑΓΓΕΙΟΕΙΔΕΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ)

---

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΠ. ΛΑΔΑΣ  
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2015

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ  
 ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥ-  
 ΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ  
 ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ  
 ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-  
 ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ  
 ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝ-  
 ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ  
 ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-  
 ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ  
 ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ  
 ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ’  
 ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ  
 ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ  
 ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ  
 ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  
 ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ  
 ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ  
 ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ  
 ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ’ ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ  
 ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ-  
 ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ,  
 ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ’ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η  
 ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ  
 ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ  
 ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ  
 ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧ-  
 ΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟ-  
 ΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ. ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΙΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή της γνώμης του συγγραφέα.

Οργανισμός του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202/2 Νόμος 5343/32.

## Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

Ημερομηνία αίτησης: 4-2-2008

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 15-4-2008

Τριμελής Επιτροπή:

1. Αναπλ. Καθηγήτρια Αικατερίνη Τυλιγάδα
2. Καθηγήτρια Ζωή Νταϊφώτη
3. Αναπλ. Καθηγητής Αλέξανδρος Δαμανάκης

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 16-4-2008

Ημερομηνία τροποποίησης θέματος: 21-12-2010

Ημερομηνία κατάθεσης 1<sup>ης</sup> έκθεσης προόδου: 18-2-2011

Ημερομηνία κατάθεσης 2<sup>ης</sup> έκθεσης προόδου: 17-10-2011

Ημερομηνία κατάθεσης 3<sup>ης</sup> έκθεσης προόδου: 15-10-2014

Ημερομηνία αίτησης για τον ορισμό Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 15-10-2014

Ημερομηνία ορισμού της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής από τη ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών: 21-10-2014

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Αναπλ. Καθηγήτρια Αικατερίνη Τυλιγάδα (Επιβλέπουσα)
2. Καθηγητής Νικόλαος Σιταράς
3. Καθηγήτρια Ζωή Νταϊφώτη
4. Καθηγήτρια Χρυσάνθη Κουτσανδρέα
5. Αναπλ. Καθηγητής Αλέξανδρος Δαμανάκης
6. Αναπλ. Καθηγητής Κωνσταντίνος Πάντος
7. Επικ. Καθηγητής Ηλίας Γεωργάλας

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή παρουσιάστηκε ενώπιον της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής στις 27-1-2015 και έλαβε ομόφωνα το βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ».

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Σ. ΛΑΔΑΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ, ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ**

### **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

Τόπος και ημερομηνία γεννήσεως: Αθήνα, 31/03/1979.

Υπηκοότητα: Ελληνική, Θρήσκευμα: Χριστιανός Ορθόδοξος

Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος με ένα τέκνο

Διεύθυνση Κατοικίας (Ελλάδα): Μεγάλου Αλεξάνδρου 8, 15236 Πεντέλη

Τηλέφωνο: 210-8032433, Fax: 210-8035519, Κινητό: 6945-891819, e-mail:  
[ladas79@hotmail.com](mailto:ladas79@hotmail.com),

Διεύθυνση Κατοικίας (Μεγάλη Βρετανία): 26 Glynde house, Palmeira Avenue, Brighton UK, BN3  
3GH. Αγγλικό κινητό: 0044- 7582823927

6/1996 Απόφοιτος Λυκείου Ν. Πεντέλης με βαθμό "Λίαν Καλώς".

9/1998 Εγγραφή στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων μετά από Πανελλήνιες εισαγωγικές εξετάσεις. Μετεγγραφή στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου των Αθηνών το 1999.

Ξένες γλώσσες: Αγγλικά επιπέδου ADVANCED (1994), Γερμανικά επιπέδου GRUNDSTUFE (1994)

### **ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ**

Χορήγηση τιμητικής υποτροφίας ενός έτους (2001-2002) από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ) για την επίδοση και την διαγωγή κατά το ακαδημαϊκό έτος 2001-2002 φοίτησης στο τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ**

4/2005 Πτυχίο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό "Λίαν Καλώς" (μέσος όρος βαθμολογίας 7,8) (ΑΠ 25955/ 04-2005).

## **ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΕΩΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ**

29/5/2014: Ελληνικός Τίτλος ειδικότητας Οφθαλμολογίας

21/03/2011 Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος στη Μεγάλη Βρετανία

GMC registration (7125005/21-03-2011)

30/06/2005 Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος στην Ελλάδα (6108/30-06-2005)

## **ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ – ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ**

Στρατιωτική θητεία: Οπλίτης ιατρός 08-08-2005 μέχρι 09-08-2006

Υπηρεσία Υπαίθρου: 3 μήνες (20-02-2007 μέχρι 20-05-2007) στο Νοσοκομείο Καλαμάτας, 9 μήνες (22-05-2007 μέχρι 01-04-2008) στο αγροτικό ιατρείο Μηλίτσας, Μεσσηνίας

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

Δημοσιεύσεις πλήρων εργασιών σε Ξένα Περιοδικά

### **Οι δημοσιεύσεις 1 και 4 αφορούν την παρούσα διατριβή**

1. Dimitrios S Ladas, Chrissanthi Koutsandrea, Athanasios I Kotsolis, Ilias Georgalas, Marilita M Moschos, Ioannis D Ladas. Intravitreal ranibizumab for treatment-naïve, choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. Comparison of the 12 and 24-month results of treatment. Τελεί υπό κρίση στο Ophthalmologica
2. Nitoda E, Koutsilieris M, Brouzas D, Koutsandrea C, Philippou A, Ladas D, Moschos MM. Correlation of platelet activating factor and age-related macular degeneration. Expert Opin

Ther Targets. 2014 Sep;18(9):987-97. doi: 10.1517/14728222.2014.930439. PMID: 25077601 [PubMed - in process]

3. Moschos MM, Chatziralli IP, Verriopoulos G, Triglianos A, Ladas DS, Brouzas D. Correlation between optical coherence tomography and multifocal electroretinogram findings with visual acuity in retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:2073-8. doi: 10.2147/OPTH.S50752. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24204109 [PubMed]
4. Ladas ID, Kotsolis AI, Ladas DS, Niskopoulou M, Georgalas I, Papakonstantinou D, Rouvas AA. Intravitreal ranibizumab treatment of macular choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: one-year results of a prospective study. *Retina*. 2010 Sep;30(8):1185-9. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181d2f11d.
5. Triantafyllou K, Kalantzis C, Papadopoulos AA, Apostolopoulos P, Ladas D, Kalli T, Kakavetsi V, Kalantzis N, Ladas SD. Quality of small bowel preparation for video-capsule endoscopy. Prospective comparison of two different preparations. *Hepatogastroenterology*. 2010 Mar-Apr;57(98):268-74.
6. Papadopoulos AA, Triantafyllou K, Kalantzis C, Adamopoulos A, Ladas D, Kalli T, Apostolopoulos P, Kalantzis N, Ladas SD. Effects of ageing on small bowel video-capsule endoscopy examination. *Am J Gastroenterol*. 2008 Oct;103(10):2474-80. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02090.x. Epub 2008 Aug 27.
7. Papadopoulos AA, Kateri M, Triantafyllou K, Ladas D, Tzathas C, Koutras M, Ladas SD. Hospitalization rates for cholelithiasis and acute cholecystitis doubled for the aged population in Greece over the past 30 years. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Nov;41(11):1330-5.

## **ΕΡΕΥΝΑ**

### **1. Διδακτορική Διατριβή**

21-4-2008, Ορισμός Τριμελούς Εισηγητικής Επιτροπής από τη Γ.Σ.Ε.Σ. της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών



Θέμα: **Μηχανισμοί ανάπτυξης και θεραπευτική αντιμετώπιση χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς σε οφθαλμούς με παθολογικό υπόστρωμα (αγγειοειδείς ταινίες).**

2. Ενεργός συμμετοχή σε πολυκεντρικές μελέτες στη Μεγάλη Βρετανία (CLEOPATRA, OZDRY, CLARITY, 2014-2015)

### **ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑ**

1-9-2014: Συμβόλαιο ενός έτους "Medical Retina and Uveitis Fellow" στο Sussex Eye Hospital, Brighton, UK το οποίο αποτελεί μέρος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Sussex.

27-05-2013 έως 01-09-2014: Clinical fellow στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Sussex Eye κατέχοντας έμμισθη θέση ως "Clinical Fellow in Ophthalmology".

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ (ΩΣ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ) ΣΤΗΝ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑ**

#### **Στην Αγγλία:**

Συμπλήρωση χρόνου ειδικότητας στην Οφθαλμολογία (Αναγνωρίστηκε από το ΚΕΣΥ Αρ Πρωτ Υ7α/ΓΠ/98518/13): Από τις 05-09-2011 έως 26-05-2013, Clinical fellow στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Sussex Eye κατέχοντας έμμισθη θέση ως "Clinical Fellow in Ophthalmology".

Επιπλέον παρακολούθησα (23-03-2011 έως 04-11-2011) διάφορα οφθαλμολογικά τμήματα κατέχοντας άμισθη θέση ως "Clinical Fellow in Ophthalmology", στο νοσοκομείο Royal Free του Λονδίνου.

#### **Στην Ελλάδα:**

14-4-2008 μέχρι 24-7-2010: Οφθαλμολογική Κλινική του 251 Γ.Ν.Α., (Υ10δ/17366/04-03-2008), συνολικός χρόνος ειδικότητας 2 χρόνια και 3 μήνες. Παρέμεινα εργαζόμενος με παράταση από 25-07-2010 μέχρι 03-10-2010.

Κατά το ανωτέρω χρονικό διάστημα παρακολούθησα επιπλέον τα ακόλουθα:

Απρίλιος 2010 - Hands-on course φακοθρυψίας στην κλινική Agarwal Eye Hospital στο Chennai της Ινδίας διάρκειας τριών εβδομάδων.

Παρακολούθηση των πιο κάτω εξειδικευμένων τμημάτων:

Οκτώβριος 2009 - Φεβρουάριος 2010: Παρακολούθηση 1 φορά την εβδομάδα το τακτικό ιατρείο Γλαυκώματος στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογικό κλινική του Νοσοκομείου Γεννηματάς.

Σεπτέμβριος 2009 – Μάιος 2010: Παρακολούθηση 1 φορά την εβδομάδα (απόγευμα) το ιατρείο στραβισμού του Αν. Καθηγητή Α. Δαμανάκη καθώς και τα χειρουργεία στραβισμού του 1 φορά εβδομαδιαίως. Σε αυτά μετείχα ως πρώτος βοηθός (100 περίπου επεμβάσεις στραβισμού παιδών και ενηλίκων.)

Σεπτέμβριος 2009 – Μάρτιος 2010: Παρακολούθηση 1 φορά την εβδομάδα το απογευματινό ιατρείο ραγοειδίτιδας του Διευθυντή (ΕΣΥ) Οφθαλμολογίας κ. Ν. Μαρκομιχλάκη, στο νοσοκομείο Γ. Γεννηματάς.

Μάιος 2008 – Ιούνιος 2009: Παρακολούθηση 1 φορά την εβδομάδα το ιατρείο αμφιβληστροειδούς στην 1η Οφθαλμολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, Καθηγητής Ι. Λαδάς.

## **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ**

### **Απλή συμμετοχή (Παρακολούθηση)**

1. Cornea Course, Brighton 2014
2. Surgical skill course, Royal College of Ophthalmologists, September 2011.
3. 11th Congress of the European Society of Retina Specialists (London, UK. 26-29 May 2011). Attended the following courses: A one day Uveitis course, Macular Dystrophies, Electrophysiology of Vision, Vitrectomy in Diabetes, Current management of Uveal Melanoma, Tips and Tricks in minimal-invasive Vitrectomy, Managing Diabetic Macular Oedema: Pearls and Pitfalls.

4. 6th National Congress of the Diseases of the Vitreous and Retina (Athens Greece January 2011).
5. Cataract hands-on surgical course: (15 day-course, Agarwal Eye Clinic, Chennai, India), 28 cataract cases performed independently (April 2010).
6. 24th International Congress of the Hellenic Society of Intraocular Implant and Refractive Surgery (Athens, Greece, February 2010) During the Congress I also attended the following instructional courses: Basic principles of Phacoemulsification, Biometry today, High Communication Wet lab on Phacoemulsification.
7. 5th National Congress of the Diseases of the Vitreous and Retina (Athens, Greece, January 2010). During the Congress I also attended: A seminar in the new therapeutic standards in Diabetic Retinopathy and the one-day course "77. Detachment Course Retinal and Vitreous Surgery" Athens, Greece.
8. 42nd National Congress of Ophthalmology (Crete, Greece, May 2009)
9. 23rd International congress of Hellenic Society of Intraocular Implant And Refractive Surgery (Athens, Greece, February 2009), including the following instruction courses: Update in Corneal Transplantations, Ocular involvement of HSV, CT and MRI: Applications in Ophthalmology, Endophthalmitis: Prevention and management of Pterygium, Basic Principles in Refractive Surgery, surprises in Refractive Surgery, Astigmatism correction, Cataract and Maculopathy: The Use of Anti-VEGF, the secrets of Hydrodynamics in Phaco, CXL, new methods for treating Keratoconus.
10. Macula 2009 (N.Y Jan. 2009)
11. Atlantic Coast Retina Club (N.Y Jan. 2009)
12. 3rd National Congress of the diseases of the Vitreous and Retina (Athens, Greece, Jan. 2008)
13. 40th National Congress of Ophthalmology (Athens, Greece, May 2007)
14. 1st National Congress of the diseases of the Vitreous and Retina (Athens, Greece, Jan. 2006)

15. 2nd European Symposium, Ethics in Gastroenterology & Digestive endoscopy (Κως, 6-8/06/2006)
16. Ιατρικό Συμπόσιο Παθολογίας (Ιωάννινα, 9-10/02/2004).
17. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας (Αθήνα, 1-5/11/2000)
18. 2nd European Symposium, Ethics in Gastroenterology & Digestive endoscopy (Κως, 6-8/06/2006)

### **Συμμετοχή με παρουσίαση εργασίας**

#### **A. Ελληνικά Συνέδρια**

27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας (Θεσσαλονίκη 4-7/10/2007)

1. Α.Α. Παπαδόπουλος, Κ. Τριανταφύλλου, Χ. Καλαντζής, Δ. Λαδάς, Π. Αποστολόπουλος, Ν. Καλαντζής, Σ. Δ. Λαδάς. Η ηλικία δεν επηρεάζει το χρόνο διάβασης στομάχου και λεπτού εντέρου της ασύρματης βιντεοκάψουλας. *Annals of Gastroenterology*, volume 20 supplement p.32
2. Κ. Τριανταφύλλου, Χ. Καλαντζής Α.Α. Παπαδόπουλος,, Δ. Λαδάς, Θ. Καλλή, Π. Αποστολόπουλος, Β. Κακαβέτση, Ν. Καλαντζης, Σ. Δ. Λαδάς. Διαφορές μεταξύ των ερευνητών κατά την εκτίμηση της ποιότητας της προετοιμασίας του λεπτού εντέρου για την ενδοσκόπηση με βιντεοκάψουλα. *Annals of Gastroenterology*, volume 20 supplement p.331
3. Κ. Τριανταφύλλου, Α.Α. Παπαδόπουλος, Χ. Καλαντζής, Δ. Λαδάς, Θ. Καλλή, Π. Αποστολόπουλος, Β. Κακαβέτση, Ν. Καλαντζης, Σ. Δ. Λαδάς. Προοπτική σύγκριση δυο μεθόδων προετοιμασίας του λεπτού εντέρου για ενδοσκόπηση με βιντεοκάψουλα. *Annals of Gastroenterology*, volume 20 supplement p.331

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής	5
Βιογραφικό Σημείωμα	6
<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b>	17
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ</b>	
<b>ΑΓΓΕΙΟΕΙΔΕΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ</b>	19
Ιστορική Αναδρομή	19
Επιδημιολογία	20
Παθολογοανατομικά ευρήματα	21
Κλινική εικόνα	22
Αγγειογραφικός έλεγχος	23
<i>Φλουοροαγγειογραφία</i>	23
<i>Αγγειογραφία με πράσινη Ινδοκυανίνη</i>	25
Συστηματικά νοσήματα συνοδευόμενα από αγγειοειδείς ταινίες	26
<i>Ελαστικό ψευδοξάνθωμα</i>	26
Κλινική εικόνα, Διάγνωση, Πρόγνωση, Οφθαλμικές εκδηλώσεις	27
<i>Νόσος Paget των οστών</i>	30
Κλινική εικόνα, Διάγνωση, Οφθαλμικές εκδηλώσεις	30
<i>Αιμοσφαιρινοπάθειες</i>	32
<i>Δρεπανοκυτταρικές αιμοσφαιρινοπάθειες</i>	32
Αιμοσφαιρινοπάθειες που συχνότερα σχετίζονται με αγγειοειδείς ταινίες	33
<i>Συστηματικές εκδηλώσεις</i>	34
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	34
Οπίσθιο ημιμόριο	35
Φυσική εξέλιξη αγγειοειδών ταινιών – Επιπλοκές	36

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

<b>ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΚΗ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ ΩΧΡΑΣ</b>	37
Ιστορική αναδρομή	39
Αίτια χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς	40
Κατηγοριοποίηση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης	40
Παθογένεια χοριοειδικής νεοαγγείωσης ωχράς	41
Οφθαλμικές εκδηλώσεις	43
Αγγειογραφικός έλεγχος	43
<i>Φλουοροαγγειογραφία</i>	45
<i>Αγγειογραφία με πράσινη ινδοκυανίνη</i>	48
Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT)	49

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΚΗΣ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΩΧΡΑΣ</b>	49
Θερμικό laser	50
<i>Macular Photocoagulation Study</i>	51
Φωτοδυναμική αγωγή	52
<i>Μελέτη TAP</i>	52
<i>Μελέτη VIP</i>	53
<i>Θεραπείες reduced fluence Verteporfin</i>	53

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΚΗΣ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΩΧΡΑΣ - ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>	54
Δράση των VEGF σε φυσιολογικά μεταβολικά μονοπάτια	54
VEGF και οφθαλμός	55
Αντιαγγειογεννητικοί παράγοντες στη θεραπεία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας	56
<i>Pegaptanib sodium</i>	57
Macugen Trials	57
<i>Ranibizumab</i>	58

<i>Bevacizumab (Avastin)</i>	62
<i>Νεότεροι Παράγοντες: “Παγίδες” Anti-VEGF: Aflibercept (EYLEA)</i>	63

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

<b>ΑΝΤΙ-VEGF: ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ</b>	63
Αξιολόγηση της ασφάλειας σε προ-κλινικά μοντέλα	63
<i>Εγκεκριμένες Θεραπείες-ranibizumab και macugen</i>	63
<i>Off-Label Θεραπεία - Bevacizumab</i>	65
Αξιολόγηση της ασφάλειας των anti-VEGF σε κλινικό επίπεδο	66
Σποραδικές επιπλοκές της χορήγησης αντι-VEGF ενδοϋαλοειδικά	68
<i>Αποκολλήσεις αμφιβληστροειδούς και ρωγμές</i>	68
<i>Αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης</i>	68
<i>Αιμορραγίες</i>	69
<i>Ισχαιμία</i>	69
Συστηματική ασφάλεια	69
<i>Αντι-VEGF και κύηση</i>	72

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

<b>ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ</b>	73
Χειρουργική αφαίρεση υποβοθρικής χοριοειδικής μεμβράνης με ή χωρίς μεταμόσχευση μελάγχρου επιθηλίου	73
Χειρουργική μετάθεσης της ωχράς	73

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

<b>ΑΓΓΕΙΟΕΙΔΕΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ - ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΚΗ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ ΩΧΡΑΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ</b>	74
Διακορική θερμοθεραπεία	75
Χειρουργική μετάθεσης της ωχράς	75
Φωτοδυναμική θεραπεία	76
Αντι-VEGF αγωγή	79

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Σκοπός της μελέτης	82
Ασθενείς και Μέθοδοι	84
Στατιστική ανάλυση	87
Αποτελέσματα	88
Συζήτηση	96
Ελληνική Περίληψη	100
Αγγλική Περίληψη (Summary)	103
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	105



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι αγγειοειδείς ταινίες είναι σπάνια νοσολογική οντότητα η οποία εμφανίζεται είτε ιδιοπαθώς, είτε σε ασθενείς που πάσχουν από συστηματικά νοσήματα όπως το ελαστικό ψευδοξάνθωμα, η νόσος του Paget και οι δρεπανοκυτταρικές αιμοσφαιρινοπάθειες. Παρόλο που οι αγγειοειδείς ταινίες ενδέχεται να είναι ασυμπτωματικές, πολύ συχνά αναπτύσσεται χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς που οδηγεί σε σημαντική και μόνιμη μείωση της οράσεως των πασχόντων.

Η φωτοπηξία με laser αποτελούσε παλαιότερα την μοναδική μέθοδο θεραπευτικής αντιμετώπισης της σημαντικής αυτής επιπλοκής των αγγειοειδών ταινιών. Δυστυχώς όμως είχε μέτρια αποτελεσματικότητα και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στα τέλη της δεκαετίας του 2000 η φωτοδυναμική αγωγή με Verteporfin, η οποία χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς που οφειλόταν σε ηλιακή ελφύλιση της ωχράς ή παθολογική μυοπία, δοκιμάσθηκε επίσης για τη θεραπεία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς λόγω αγγειοδών ταινιών. Τα αποτελέσματα από αρκετές κλινικές μελέτες οι οποίες έγιναν προς αυτήν τη κατεύθυνση δεν ήταν ικανοποιητικά.

Πρόσφατα η αντι-VEGF θεραπεία εφαρμόζεται διεθνώς για την αντιμετώπιση χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς που οφείλεται σε ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς. Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τα θετικά αποτελέσματα της αγωγής αυτής, τόσο στην σταθεροποίηση της όρασης των ασθενών όσο και στην πρόγνωση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς που εμφανίζεται σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης.

Σκοπός της μελέτης μας είναι η προοπτική εκτίμηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας της αντι-VEGF θεραπείας σε μεγάλο αριθμό πασχόντων από αγγειοειδείς ταινίες και χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς.

Η διατριβή χωρίζεται σε δύο μέρη. Το πρώτο (Γενικό μέρος) παρέχει τις απαραίτητες γνώσεις που απαιτούνται για να γίνουν κατανοητές και να αξιολογηθούν μελέτες που σχετίζονται με την εφαρμογή των ειδικών θεραπευτικών σχημάτων για τη χοριοειδική

νεοαγγείωση της ωχράς, ασχέτως αιτιολογίας, καθώς και την παθογένεια και αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς σε ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες.

Στο δεύτερο μέρος (Ειδικό μέρος) περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης, η μεθοδολογία της, τα αποτελέσματα και ακολουθεί η συζήτηση και τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης.

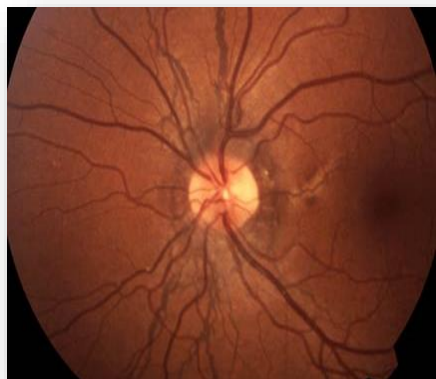
Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Αν. Καθηγήτρια κ. Αικατερίνη Τυλιγάδα και την Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή για την ευκαιρία που μου έδωσαν να εκπονήσω την παρούσα διατριβή, καθώς και τον Καθηγητή κ. Ι. Λαδά για την πολύτιμη καθοδήγησή τους κατά τη διάρκεια των διαφόρων σταδίων της μελέτης, χωρίς την οποία η εκπόνηση της διατριβής αυτής θα ήταν αδύνατη.

Τέλος ευχαριστώ την οικογένειά μου για την ανοχή που έδειξε και την υπομονή σε όλη την διάρκεια του παρόντος πονήματος.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

### ΑΓΓΕΙΟΕΙΔΕΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

#### Ιστορική αναδρομή



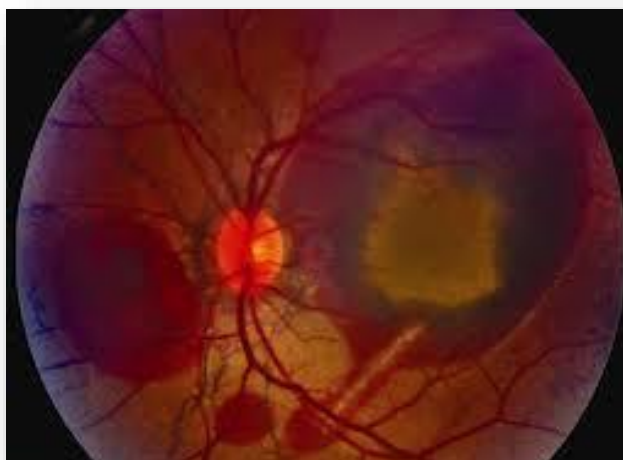
Εικόνα βυθού με αγγειοειδείς ταινίες

Σύντομα, μετά την πρώτη καταγραφή «κεντρικών χοριοαμφιβληστροειδικών αλλοιώσεων στο βυθό του οφθαλμού σχετιζόμενων με το γήρας» το 1874, ο Βρετανός οφθαλμίατρος Robert Walter Doyne (Εικόνα 1) το 1889 περιέγραψε για πρώτη φορά σε ασθενή με αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες μια παθολογική οντότητα γνωστή σήμερα ως αγγειοειδείς ταινίες. Οι αγγειοειδείς ταινίες περιγράφηκαν τότε ως

«ανώμαλες ακτινωτές γραμμές οι οποίες επεκτείνονται από την οπτική θηλή προς την περιφέρεια» (Εικόνα 2) [1].



Εικόνα 1. Robert Walter Doyne  
(1857-1916)



Εικόνα 2: Βυθός με αμφιβληστροειδικές  
αιμορραγίες σε έδαφος αγγειοειδών ταινιών

Λίγα χρόνια αργότερα το 1892, ο Γερμανικής καταγωγής οφθαλμίατρος Hermann Jakob Knapp έδωσε την ονομασία «αγγειοειδείς ταινίες», καθώς θεώρησε ότι προσομοιάζουν αγγειακές δομές και έχουν αγγειακή προέλευση [2]. Το 1917 ο Kofler [3] προσδιόρισε ότι αγγειοειδείς ταινίες αποτελούν αλλοίωση στο επίπεδο της μεμβράνης του Bruch. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε παθολογοανατομικά από τον Bock [4] το 1938, τον Hagedoorn το 1939 [5] και μετέπειτα τον Klien το 1947 [6], που ανέδειξε τις ρήξεις της μεμβράνης του Bruch με χρώση αιματοξυλίνης. Λίγο αργότερα παρόμοια παθολογοανατομικά ευρήματα βρέθηκαν σε άτομα που έπασχαν από ελαστικό ψευδοξάνθωμα και νόσο Paget.

### **Επιδημιολογία**

Στο 40-50% των περιπτώσεων οι αγγειοειδείς ταινίες απαντούν σε ασθενείς που δεν πάσχουν από κανένα συστηματικό νόσημα και θεωρούνται ιδιοπαθούς αιτιολογίας. Φαίνεται να εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα και στα δυο φύλα, ενώ καθ' υπερουχή προσβάλλουν την Καυκάσια φυλή (66,2%) έναντι της έγχρωμης(3,8%)και της Ασιατικής (29%) [7,8].

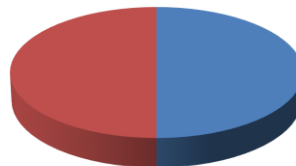
Η πιο συχνή συσχέτιση των αγγειοειδών ταινιών με συστηματικό νόσημα αφορά το ελαστικό ψευδοξάνθωμα. Μελέτες έχουν δείξει ότι το 50% ασθενών με αγγειοειδείς ταινίες πάσχουν από ελαστικό ψευδοξάνθωμα. Οι αγγειοειδείς ταινίες σχετίζονται και με άλλες συστηματικές νόσους όπως η νόσος Paget των οστών, η ιδιοπαθής υπερφωσφαταιμία, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και οι αιμοσφαιρινοπάθειες. Λιγότερο συχνά απαντούν σε ασθενείς με διαβήτη, σύνδρομο Sturge Webber, οζώδη σκλήρυνση, νευροϊνωμάτωση, ακρομεγαλία, άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού και μυωπία (Πίνακας 1).

Η ηλικία εμφάνισης των αγγειοειδών ταινιών ποικίλλει και σχετίζεται με τη συνοδό πάθηση. Σε ασθενείς με ελαστικό ψευδοξάνθωμα εμφανίζεται μετά την τρίτη δεκαετία με μέσο όρο τα 51 έτη, σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία κατά την δεύτερη και τρίτη δεκαετία με μέσο όρο τα 42 έτη και σε ασθενείς με νόσο του Paget μετά τα 60 έτη. Σε ασθενείς που δεν πάσχουν από συστηματική νόσο εμφανίζεται μετά τα 60 έτη.

## Πίνακας 1: Αγγειοειδείς ταινίες και συστηματικές νόσοι

- Ελαστικό Ψευδοξάνθωμα
- Νόσος Paget
- Σύνδρομο Ehlers-Danlos
- Αιμοσφαιρινοπάθειες
  - Δρεπανοκυτταρική αναιμία
  - β-θαλασσαιμία
- Υπερφωσφαταιμία
- Κληρονομική σφαιροκυττάρωση
- Αβηταλιποπρωτεϊναιμία
- Ακρομεγαλία
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Νευροινωμάτωση
- Σύνδρομο Sturge Webber

■ Ελαστικό Ψευδοξάνθωμα  
■ Λοιπές Παθήσεις




---

### Παθολογοανατομικά ευρήματα

Στο ελαστικό ψευδοξάνθωμα, η πρωτοπαθής διαταραχή αφορά την εκφύλιση των ελαστικών ινών του συνδετικού ιστού όλου του οργανισμού [9] (Winkelman, 1948). Παθολογικό εύρημα αποτελεί ο κατατετημημένος ελαστικός ιστός κατά τη βιομικροσκοπηση, εύρημα ορατό με χρώση Verhoeff-van Gieson, και οι εναποθέσεις ασβεστίου ορατές με χρώση Von Kossa [10].

Οι αγγειοειδείς ταινίες αποτελούν ρήξεις της ελαστικής στιβάδας της μεμβράνης του Bruch που συνοδεύονται από ατροφική εκφύλιση του υπερκείμενου μελάγχρου επιθηλίου. Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο κατέδειξαν την παρουσία άφθονου ινοκοκκιωματώδους υλικού στη στιβάδα αυτή, στοιχείο που συνηγορεί υπέρ παθολογικής σύνθεσης των ελαστικών ινών [11]. Η δευτεροπαθής εναπόθεση ασβεστίου αποδυναμώνει και μειώνει ακόμα περισσότερο την ελαστικότητα των ελαστικών ινών.

Παθολογοανατομικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες που έπασχαν από ελαστικό ψευδοξάνθωμα [12, 13] έδειξαν εναποθέσεις ασβεστίου στη μεμβράνη

του Bruch η οποία παρουσιάζει πολλαπλές, σαφώς αφοριζόμενες ρήξεις. Στη νόσο του Paget, οι διεργασίες που οδηγούν σε οστικές διαταραχές έχουν ως αποτέλεσμα τη δέσμευση του ασβεστίου από τις ελαστικές ίνες [14].

Σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και αγγειοειδείς ταινίες θεωρήθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση της οντότητας αυτής με τα επί έτη αυξημένα επίπεδα σιδήρου στο αίμα [5, 6, 15]. Ωστόσο σε πολλές άλλες αναιμίες στις οποίες τα επίπεδα σιδήρου στο αίμα είναι επίσης υψηλά, δεν παρατηρούνται αγγειοειδείς ταινίες. Επιπρόσθετα, ιστοχημικές μελέτες ασθενών με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία έδειξαν βαριά ασβέστωση των ιστών [16]. Το γεγονός αυτό θέτει σοβαρές υπόνοιες ότι και στην περίπτωση των δρεπανοκυτταρικών αιμοσφαιρινοπαθειών η ανάπτυξη των αγγειοειδών ταινιών σχετίζεται πιθανότατα με την εναπόθεση ασβεστίου στη μεμβράνη του Bruch.

Διάφορες άλλες ιστολογικές διαταραχές που έχουν περιγραφεί στις αγγειοειδείς ταινίες ανεξαρτήτως συστηματικού νοσήματος είναι η ρήξη ή απουσία των χοριοτριχοειδών [17], καθώς και η λέπτυνση και ο αποχρωματισμός του μελάγχρου επιθηλίου.

### **Κλινική εικόνα**

Οι ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικοί. Όταν όμως οι αγγειοειδείς ταινίες επεκταθούν στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου ή προκαλέσουν επιπλοκές όπως τραυματική ρήξη της μεμβράνης του Bruch, αιμορραγία στην περιοχή της ωχράς ή χοριοειδική νεοαγγείωση οι ασθενείς εμφανίζουν μεταμορφώσεις και μείωση της οπτικής οξύτητας.

Η ανάπτυξη τους σχεδόν πάντοτε αφορά και τους δύο οφθαλμούς αλλά όχι συμμετρικά, με πάχος που ποικίλλει από 50-500 μ. και εντοπίζονται οφθαλμοσκοπικά κάτω από τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς σαν στενές πριονωτές γραμμές. Οι αγγειοειδείς ταινίες ξεκινούν από τα όρια του οπτικού δίσκου και επεκτείνονται γραμμοειδώς δίκην ακτίνων προς όλες τις κατευθύνσεις [16-18] (εικόνα 3). Είναι συνήθως ορατές κατά την οφθαλμοσκόπηση αλλά ορισμένες φορές δεν είναι ευδιάκριτες, γεγονός που μπορεί να δυσχεράνει τη διάγνωσή τους.



Εικόνα 3. Αγγειοειδείς ταινίες ορατές κατά την οφθαλμοσκόπηση.

αγγειοειδείς ταινίες είναι ιδιαίτερα σκουρόχρωμες και συνδέονται έντονα μεταξύ τους δίνοντας στον βυθό εικόνα «ιστού αράχνης» ("spiders web"). Σε ορισμένες περιπτώσεις αναπτύσσεται ινώδης συνδετικός ιστός πάνω και γύρω από τις ταινίες με αποτέλεσμα να καθίστανται ασαφείς και να αποκτούν πιο ανοιχτό χρώμα.

Ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες μπορούν να εκδηλώσουν τραυματικές ρήξεις της μεμβράνης του Bruch μετά από τραύματα κεφαλής. Μια προοπτική μελέτη έχει δείξει ότι το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 15% ασθενών με τραύματα κεφαλής, έχοντας ως αποτέλεσμα την μείωση της όρασής τους [21]. Τα τραύματα αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες κοντά στις αγγειοειδείς ταινίες, που εύκολα μπορούν να χαρακτηριστούν εσφαλμένα ως εικόνα χοριοειδικής νεοαγγείωσης [21,22]. Σοβαρή επιπλοκή των αγγειοειδών ταινιών αποτελεί η χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς σε ποσοστό 42 - 86% των ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί είναι κατά κανόνα συμπτωματικοί με κύρια συμπτώματα την μεταμορφοψία και τη μειωμένη οπτική οξύτητα [21].

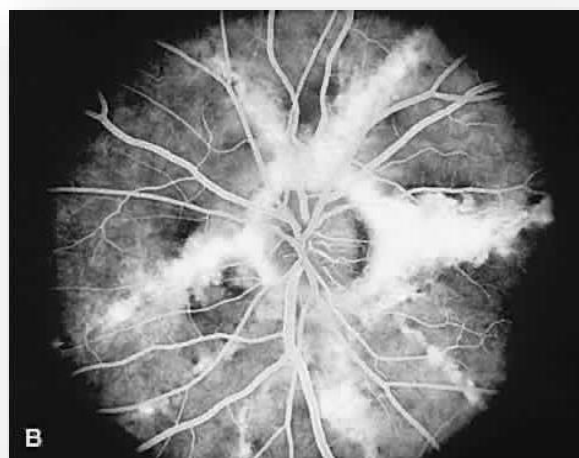
## **Αγγειογραφικός έλεγχος**

### **Φλουοροαγγειογραφία**

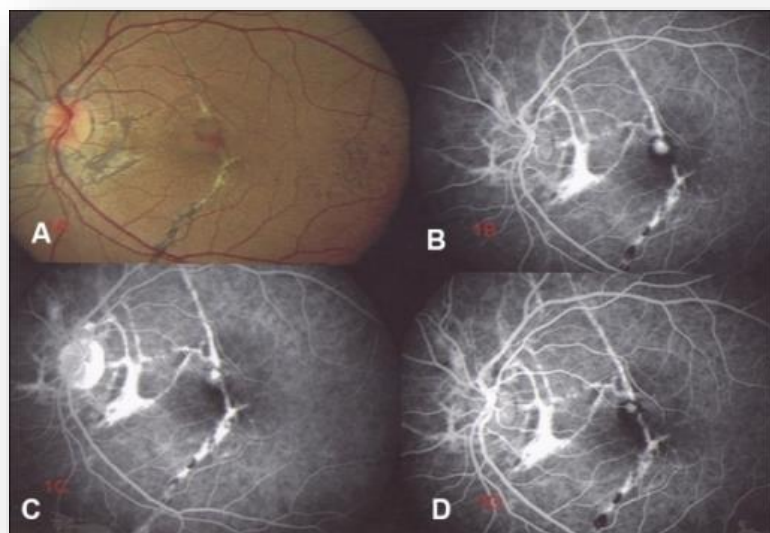
Η διάγνωση των απλών, ασυμπτωματικών αγγειοειδών ταινιών γίνεται χωρίς δυσχέρια με τη βιομικροσκόπηση. Η φλουοροαγγειογραφία είναι χρήσιμη εξέταση, γιατί βοηθά στην

Η χρώση των αγγειοειδών ταινιών εξαρτάται από το γενικότερο ποσό της χρωστικής του βυθού. Σε άτομα με αυξημένη χρωστική οι ταινίες παρουσιάζονται σκουρόχρωμες καφεοειδείς, ενώ σε πιο ανοιχτόχρωμα άτομα οι ταινίες εμφανίζονται ερυθρόφαιες. Με την πάροδο του χρόνου το χρώμα τους γίνεται όλο και πιο σκούρο ενώ ταυτόχρονα αποχρωματίζεται το μελάγχρουν επιθήλιο γύρω τους [19,20]. Ορισμένες φορές οι

κατανόηση των ανατομικών ανωμαλιών που συνυπάρχουν στις αγγειοειδείς ταινίες. Πολλές φορές έχει και διαγνωστική αξία, καθώς δεν είναι πάντα εύκολη η κλινική διάγνωση των αγγειοειδών ταινιών. Φλουοροαγγειογραφικά οι αγγειοειδείς ταινίες παρουσιάζουν τυπικό υπερφθορισμό από διαφάνεια ("window defect") λόγω της ατροφίας του μελάγχρου επιθηλίου πάνω από φυσιολογικά χοριοτριχοειδή (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Φλουοροαγγειογραφία βυθού ασθενούς με αγγειοειδείς ταινίες και ελαστικό ψευδοξάνθωμα. Διακρίνεται ο τυπικός υπερφθορισμός από διαφάνεια ("window defect"), λόγω της ατροφίας του μελάγχρου επιθηλίου που παρατηρείται στο επίπεδο των αγγειοειδών ταινιών.



Εικόνα 5. A: Έγχρωμη φωτογραφία βυθού με αγγειοειδείς ταινίες και αιμορραγία στην περιοχή της ωχράς. Οι αγγειοειδείς ταινίες κατά το πέρας τους εντοπίζονται και υπό το κεντρικό βοθρίδιο.

B, C, D: Φλουοροαγγειογραφία όπου φαίνεται κεντρικός υπερφθορισμός υποδηλώνοντας χοριοειδική νεοαγγείωση. Η γύρω περιοχή υποφθορισμού ('masking'), δηλώνει τα όρια της αιμορραγίας.

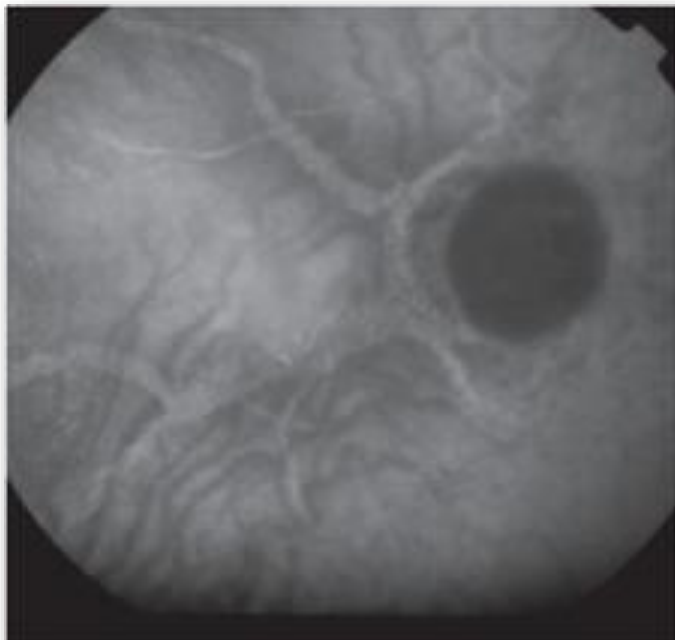


Με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται σταδιακή εξασθένηση του υπερφθορισμού κατά την φλουροαγγειογραφία. Εάν κατά μήκος των αγγειοειδών ταινιών υπάρχει διαχωρισμός των χοριοτριχοειδών μαζί με την μεμβράνη του Bruch, τότε ο υπερφθορισμός είναι ορατός στο περίγραμμα των αγγειοειδών ταινιών με κεντρικό υποφθορισμό αυτών. Στην περίπτωση ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης επί εδάφους αγγειοειδών ταινιών παρατηρείται πρώιμη διαρροή χρωστικής (Εικόνα 5 Α,Β,С, D) . Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρείται αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (ορώδης ή αιμορραγική) ως επιπλοκή της χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

Σε αρκετές περιπτώσεις τα φλουροαγγειογραφικά ευρήματα δεν είναι τυπικά, με αποτέλεσμα αγγειοειδείς ταινίες οι οποίες φαίνονται εύκολα κατά την οφθαλμοσκόπηση, να μην είναι εμφανείς ή να είναι μόλις ορατές στη φλουροαγγειογραφία, ενώ αντίθετα άλλες, που είναι μόλις αντιληπτές κατά την οφθαλμοσκόπηση να έχουν έντονη φλουροαγγειογραφική απεικόνιση. Για τον λόγο αυτόν η φλουροαγγειογραφία είναι μια ιδιαίτερα χρήσιμη εξέταση στην πρώιμη διάγνωση των αγγειοειδών ταινιών που μπορούν εύκολα να διαλάθουν απαρατήρητες, όπως αυτές που βρίσκονται εγγύς του οπτικού δίσκου [19]. Φωτογραφίες που λαμβάνονται με τα φίλτρα της φλουροαγγειογραφίας (φίλτρο διέγερσης και φραγμού) τοποθετημένα πριν από τη χορήγηση της φλουροσεΐνης παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, δεδομένου ότι οι αγγειοειδείς ταινίες παρουσιάζουν συχνά το φαινόμενο του αυτοφθορισμού [23].

### ***Αγγειογραφία με πράσινη Ινδοκυανίνη***

Η αγγειογραφία με πράσινη ινδοκυανίνη (Εικόνα 6) συμβάλλει στη διάκριση νέων από παλιές αγγειοειδείς ταινίες. Οι νέες αγγειοειδείς ταινίες εμφανίζονται όψιμα ως υποφθορίζουσες γραμμοειδείς αλλοιώσεις που περιβάλλουν την οπτική θηλή και επεκτείνονται λίγο περιφερικότερα. Στις παλιές αγγειοειδείς ταινίες αναπτύσσεται κατά την πορεία τους γραμμοειδής υπερφθορισμός με συνοδά στίγματα υποφθορισμού, λόγω σοβαρών ατροφικών αλλοιώσεων του μελάγχρου επιθηλίου. Η αγγειογραφία με ινδοκυανίνη είναι απαραίτητη όταν συνυπάρχουν επιπλοκές.



Εικόνα 6. Αγγειογραφία με ινδοκυανίνη οφθαλμού με αγγειοειδείς ταινίες.

## **Συστηματικά νοσήματα συνοδευόμενα από αγγειοειδείς ταινίες**

### ***Ελαστικό ψευδοξάνθωμα***

Το ελαστικό ψευδοξάνθωμα ή σύνδρομο Gronblad-Strandberg είναι σπάνια νοσολογική οντότητα που απαντά με συχνότητα 1:70.000 - 1:100.000 και στη Νέα Αγγλία 1:25.000 επί του συνολικού υγιούς πληθυσμού [24]. Κληρονομείται κυρίως με τον αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα [25]. Εμφανίζεται συνήθως σε άτομα ηλικίας 20-30 ετών και είναι συχνότερη στις γυναίκες (2:1). Έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις του ABCC6 γονιδίου στο χρωμόσωμα 16p13.1 [26].

Αποτελεί σοβαρή πάθηση του συνδετικού ιστού και αφορά τον ελαστικό ιστό του δέρματος, των αιμοφόρων αγγείων και των οφθαλμών [27]. Χαρακτηριστική είναι η εικόνα του δέρματος δίκην «φλοιού πορτοκαλιού», με βλατίδες υπό μορφή δικτύου, στον τράχηλο, στις μασχάλες και σε άλλες δερματικές πτυχές. Πρώτος περιέγραψε τις δερματικές βλάβες ο Rigal το 1881. Μετέπειτα, οι Gronblad και Strandberg συνέδεσαν τις δερματολογικές και οφθαλμικές εκδηλώσεις με την ίδια τη νόσο. Η βλάβη θεωρείται ότι πρωτογενώς αφορά τον ελαστικό ιστό

και οι επιπτώσεις στο αγγειακό σύστημα σχετίζονται με εναποθέσεις ασβεστίου στα αιμοφόρα αγγεία με πιθανές επιπλοκές αιμορραγία από το πεπτικό σύστημα, υπέρταση λόγω της προσβολής των νεφρικών αρτηριών και διαλείπουσα χωλότητα λόγω περιφερικής μικροαγγειοπάθειας [28].

**Κλινική εικόνα:** Χαρακτηριστικές είναι οι δερματικές εκδηλώσεις, οι οποίες συνήθως αποτελούν την πρωταρχική κλινική εκδήλωση της νόσου. Οι βλάβες αυτές είναι συνήθως ασυμπτωματικές και εμφανίζονται στην ηλικία των 20-30 ετών [29-31].

Μπορεί να παραμένουν αδιάγνωστες μέχρι το γήρας, όπου σχηματίζουν πτυχώσεις. Τυπικό εύρημα αποτελούν μικρές κίτρινες (σαμουά) συρρέουσες πλάκες γύρω από την τραχηλική χώρα, προσδίδοντας εικόνα δέρματος κοτόπουλου. Άλλες περιοχές του δέρματος που προσβάλλονται συχνά είναι οι μασχάλες, η κοιλιά, η βουβωνική χώρα και οι μηροί. Οι βλατίδες λαμβάνουν δικτυωτή ή γραμμοειδή διάταξη, με αύλακες μεταξύ των μεμονωμένων πλακών. Το δέρμα στις πάσχουσες περιοχές καθίσταται χαλαρό, μαλακό και κρέμεται σχηματίζοντας πτυχές. Κίτρινες βλατίδες μπορεί επίσης να αναπτυχθούν στη μαλακή υπερώα, το βλεννογόνο των χειλέων, το ορθό και τον κόλπο.

Χαρακτηριστικό της νόσου αποτελεί η προσβολή μεγάλου και μεσαίου μεγέθους αγγείων διαφορετικών συστημάτων του οργανισμού. Οι ασθενείς με ελαστικό ψευδοξάνθωμα συχνά πάσχουν από καρδιοπάθεια λόγω ασβεστοποίησης των ελαστικών αγγειακών τοιχωμάτων των στεφανιαίων αγγείων και αρτηριακή υπέρταση λόγω προσβολής των νεφρικών αρτηριών και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας και νεφρικής ανεπάρκειας [32].

Άλλες συχνές επιπλοκές είναι η διαλείπουσα χωλότητα λόγω περιφερικής αγγειοπάθειας με εξασθενημένες ή απύσες περιφερικές σφύξεις, συχνές αποβολές κυήσεως αγνώστου αιτιολογίας, αιματέμεση ή/και μέλαινα λόγω προσβολής του γαστρεντερικού συστήματος. Μεγάλης διαγνωστικής βαρύτητας αποτελούν τα παθολογικά ευρήματα από τους οφθαλμούς.

**Διάγνωση:** Η διάγνωση του ελαστικού ψευδοξανθώματος βασίζεται στην κλινική εξέταση και στην ιστολογική τεκμηρίωση δερματικής βιοψίας προσβεβλημένου δέρματος. Στην ιστολογική εξέταση με τη χρήση χρωστικών για ελαστικούς ιστούς (Verhoeff-van Gieson,

Orcein or Weigert) καθώς και χρωστικών για εναποθέσεις ασβεστίου (Von Kossa), είναι ορατές διατετμημένες ασβεστοποιημένες ελαστικές ίνες. Για την τελική διάγνωση της νόσου είναι απαραίτητα τρία μείζονα και δύο ελάσσονα κριτήρια (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια ελαστικού ψευδοξανθώματος (Consensus Conference 1994) [33]	
Μείζονα Κριτήρια	Ελάσσονα Κριτήρια
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τυπικές Δερματικές αλλοιώσεις επί παθολογικού δέρματος</li> <li>• Ιστολογική επιβεβαίωση των αλλοιώσεων αυτών</li> <li>• Οφθαλμικές εκδηλώσεις</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τυπικές Δερματικές αλλοιώσεις επί υγιούς δέρματος</li> <li>• Οικογενειακό Ιστορικό Ελαστικού Ψευδοξανθώματος.</li> </ul>

**Πρόγνωση:** Η πορεία της νόσου εξαρτάται από τη προσβολή ή μη ζωτικών οργάνων. Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών βραχύνεται σημαντικά λόγω των καρδιαγγειακών επιπλοκών (βαριά αρτηριακή υπέρταση, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικά αιμορραγικά επεισόδια, κ.ά.), ή των επιπλοκών από το γαστρεντερικό σύστημα με κίνδυνο οξείας αιμορραγίας.

**Οφθαλμικές εκδηλώσεις:** Οι αγγειοειδείς ταινίες είναι συχνά ορατές στην απλή βιομικροσκόπηση ως σκούρες γκρι ή πορφυρές γραμμοειδείς ταινίες που διαφοροποιούνται από τα φυσιολογικά αγγεία του οπισθίου πόλου. Εκτός από τις αγγειοειδείς ταινίες, άλλα βυθοσκοπικά ευρήματα που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ελαστικό ψευδοξανθωμα είναι τα ακόλουθα:

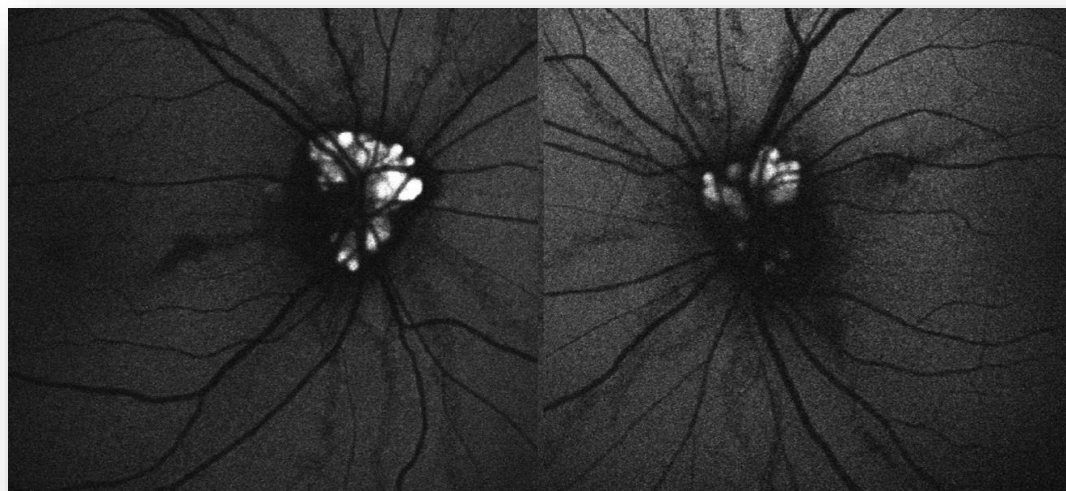
A. Περιθηλαία ατροφία: Οι αγγειοειδείς ταινίες φαίνεται να εφορμούν από τα όρια περιθηλαίας ατροφίας προς την μέση περιφέρεια ως ακτίνες τροχού (73% των περιπτώσεων) ή κυκλοτερώς γύρω από αυτήν, καθώς συχνά διελαύνουν από την περιοχή της ωχράς κηλίδας.

B.«Φλοιός πορτοκαλιού» ή κηλίδες δίκην «δέρματος λεοπάρδαλης» στον οπίσθιο πόλο. Οι αλλοιώσεις αυτές αφορούν το επίπεδο της μεμβράνης του Bruch. Συνήθως ξεκινούν από την

περιοχή της ωχράς και επεκτείνονται κροταφικά. Συχνά προϋπάρχουν των αγγειοειδών ταινιών και είναι συχνές σε ασθενείς με ελαστικό ψευδοξάνθωμα.

Γ. Drusen της κεφαλής του οπτικού νεύρου (Εικόνα 10): Αποτελούν εναποθέσεις υαλίνης στην κεφαλή του οπτικού νεύρου. Εντοπίζονται στο 1% του φυσιολογικού πληθυσμού, αφορούν κατά πλειοψηφία την Καυκάσια φυλή και είναι κατά 80% αμφοτερόπλευρα. Μπορεί να σχετίζονται με κληρονομικότητα και απαντούν στην ίδια συχνότητα και στα δυο φύλα. Συχνά είναι ιδιοπαθή, ενώ άλλες φορές συνδέονται με παθήσεις όπως οι φωτοχρωστικές αμφιβληστροειδοπάθειες και οι αγγειοειδείς ταινίες. Πιθανολογείται ότι οφείλονται σε διαταραχή της εξοπλασμικής ροής του οπτικού νεύρου [34]. Πολλές φορές είναι ορατά κατά την οφθαλμοσκόπηση εφόσον εντοπίζονται επιπολής.

Τα Drusen του οπτικού δίσκου δεν είναι πάντα διακριτά κατά την κλινική εξέταση καθώς μπορεί να βρίσκονται εν τω βάθει, προσδίδοντας οιδηματώδη εικόνα στον οπτικό δίσκο [35,36]. Στις περιπτώσεις αυτές η αναγνώρισή τους μπορεί να γίνει μέσω του αυτοφθορισμού (Εικόνα 7), των υπερήχων ή της αξονικής τομογραφίας. Είναι συχνά σε ασθενείς με ελαστικό ψευδοξάνθωμα [18,19,37,38]. Κλινικά είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικά και μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης των αγγειοειδών ταινιών. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσουν άτυπες διαταραχές στα οπτικά πεδία [35,39] ή ανάπτυξη παραθηλαίας χοριοειδικής νεοαγγείωσης [35].



Εικόνα 7. Drusen κεφαλής οπτικού νεύρου όπως φαίνεται με αυτοφθορισμό.

Δ. Εναποθέσεις Κρυσταλλίνης (crystalline bodies): Εμφανίζονται ως μικρά διακριτά υπαμφιβληστροειδικά σωματίδια που εντοπίζονται κυρίως στη μέση περιφέρεια του βυθού. Παρατηρούνται σε ποσοστό 75% των ασθενών με ελαστικό ψευδοξάνθωμα [40] και ενδέχεται να αποτελούν μικρές τοπικές ρήξεις της μεμβράνης του Bruch [14].

Ε. Εστιακές χοριοαμφιβληστροειδικές ουλές (κηλίδες σολωμού) [41, 42] και διάσπαρτες δικτυωτές χρωστικές εναποθέσεις

### ***Νόσος Paget των οστών***

Η πρώτη περιγραφή της νόσου έγινε από τον Άγγλο ενδοκρινολόγο Sir James Paget [43] και αρχικά ονομάστηκε παραμορφωτική οστεΐτιδα. Είναι η δεύτερη σε συχνότητα οστική μεταβολική νόσος στο Ηνωμένο βασίλειο και τις ΗΠΑ, προσβάλλοντας το 2.5% των ανδρών και το 1.6% των γυναικών ηλικίας άνω των 55 ετών [44]. Στην παθογένεια της νόσου του Paget υπεισέρχονται περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες [45].

Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε συγγενείς ασθενών με τόσο του Paget είναι σημαντικά αυξημένος. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι επί θετικού κληρονομικού ιστορικού η νόσος εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικία, με βαρύτερη μορφή και είναι συνήθως πολυεστιακή. Η εμφάνιση της νόσου έχει γενετική συσχέτιση και αφορά τα χρωμοσώματα 6p21.3(PDB1) και 18q21-22(PDB2) [46]. Μεταλλάξεις του γονιδίου *TNFRSF1 IA* έχουν ενοχοποιηθεί για βαριάς πρώιμης εμφάνισης οικογενούς νόσου του Paget, χωρίς το ίδιο να έχει αποδειχθεί και για την κλασική νόσο [47, 48]. Το γονίδιο αυτό έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα PDB2 και φαίνεται να ευθύνεται για τον σχηματισμό των οστεοκλαστών [46]. Ανάλογες υποθέσεις έχουν γίνει και για τα γονίδια *TNFRSF1 IB*, *SQSTM1*, *VCP*, χωρίς να έχει αποδειχθεί έως σήμερα. Πέραν από τις ισχυρές ενδείξεις για την ύπαρξη γενετικού υποβάθρου, στην εκδήλωση της νόσου φαίνεται να σχετίζονται και εξωγενείς εκλυτικοί παράγοντες όπως ορισμένες ομάδες ιών.

Η νόσος Paget χαρακτηρίζεται από οστεολυτικά και οστεοβλαστικά φαινόμενα, έχοντας ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση των σπογγωδών οστών από αποδιοργανωμένο οστίτη ιστό.

**Κλινική εικόνα:** Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως μετά το πενήτηκοστό έτος της ηλικίας με κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της το μυοσκελετικό πόνο, τις οστικές παραμορφώσεις και τα

συχνά οστικά κατάγματα. Στη φυσική πορεία της νόσου διακρίνονται τρία στάδια, το οστεολυτικό, το μικτό και το σκληρυντικό. Η προσβολή μπορεί να είναι μονοοστική και να αφορά ένα μόνο οστό (15-20% των ασθενών με νόσο του Paget), είτε να είναι πολυοστική και να αφορά ασύμμετρα δύο ή περισσότερα οστά είτε ολόκληρο το σκελετό. Τα σημεία του σκελετού που προσβάλλονται συχνότερα είναι η λεκάνη (συμμετέχει στα 2/3 των ασθενών), το μηριαίο οστό, η κνήμη, το κρανίο, η σπονδυλική στήλη.

Το νοσολογικό φάσμα της νόσου περιλαμβάνει καρδιαγγειακές επιπλοκές και εναπόθεση ασβεστίου στις μεσαίου μεγέθους αρτηρίες, μεταβολικές διαταραχές όπως υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία και νεφρολιθίαση καθώς και υπερπαραθυρεοειδισμό.

**Διάγνωση:** Οι περισσότεροι ασθενείς με τη νόσο του Paget είναι ασυμπτωματικοί και η διάγνωση τίθεται με την τυχαία ανεύρεση χαρακτηριστικών βιοχημικών και ακτινολογικών ευρημάτων. Οι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο έχουν παθολογικά αυξημένους οστικούς βιοχημικούς δείκτες, όπως η αλκαλική φωσφατάση και η οστεοκαλσίνη (αντανακλούν στην αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα), καθώς και η υδροξυπρολίνη, η πυριδινόλη και πεπτίδια του κολλαγόνου (αντανακλούν στην αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα).

Οι βιοχημικοί δείκτες και κυρίως η μέτρηση της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης είναι χρήσιμοι στην διάγνωση, την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής. Οι απλές ακτινογραφίες των οστών παρέχουν χαρακτηριστικά ευρήματα, όπως η διόγκωση και παραμόρφωση των οστών, η πάχυνση του φλοιού με έντονη δοκίδωση, η παρουσία μικροκαταγμάτων και η συνύπαρξη λυτικών και σκληρυντικών εστιών με σαφή διαχωριστικά όρια. Χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα της νόσου του Paget αποτελούν η διάχυτη προσβολή της λεκάνης, η σκλήρυνση της λαγονοκτενιαίας γραμμής (brim sign), η πάχυνση του τόξου της κοτύλης, η έντονη δοκίδωση των σπονδυλικών σωμάτων (picture frame), καθώς και η ύπαρξη λυτικών βλαβών σχήματος V στην διάφυση των μακρών οστών (flame sign). Επί προσβολής του κρανίου τα ακτινολογικά ευρήματα είναι επίσης χαρακτηριστικά με πάχυνση της διπλής και εικόνα τολυπίων βάμβακος (cotton wools).

Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία δεν χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικές εξετάσεις αλλά συχνά για την εντόπιση και εκτίμηση των επιπλοκών και την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

**Οφθαλμικές Εκδηλώσεις:** Οι αγγειοειδείς ταινίες σε ασθενείς με osteitis deformans πρώτη φορά περιγράφηκαν το 1929 από τον Rowland. Οι Terry [49] και Scholtz [50] έδειξαν ότι 8-15% των ασθενών με νόσο του Paget έχει αγγειοειδείς ταινίες. Συχνό εύρημα στους ασθενείς αυτούς αποτελεί ο «φλοιός πορτοκαλιού» ή κηλίδες δίκην «δέρματος λεοπάρδαλης», συχνά με όχι τόσο χαρακτηριστική εικόνα όσο στους ασθενείς με ελαστικό ψευδοξάνθωμα. Ορισμένοι άλλοι μελετητές διαπίστωσαν την συνύπαρξη της νόσου του Paget και του ελαστικού ψευδοξάνθωματος. Το 1990 οι Dabbs και συν. διατύπωσαν την άποψη ότι η συχνότητα των αγγειοειδών ταινιών στη νόσο του Paget είναι μάλλον υπερτιμημένη δεδομένου ότι σε μια ομάδα 70 ασθενών με νόσο Paget βρέθηκε μόνον ένας ασθενής με αγγειοειδείς ταινίες [51].

#### **Αιμοσφαιρινοπάθειες [52]**

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι το πιο συχνό γενετικό νόσημα στον πλανήτη με σημαντική διακύμανση της εμφάνισής τους σε διάφορους πληθυσμούς. Ο αριθμός των ατόμων που εμφανίζουν μια διαταραχή στη σύνθεση, τη δομή ή/και τη λειτουργία της αιμοσφαιρίνης υπολογίζεται ότι ξεπερνά τα 270 εκατομμύρια. Κατατάσσονται ανάλογα με την αλυσίδα της σφαιρίνης που διαταράσσεται (α ή β για τον ενήλικο) και με το αν αυτή η διαταραχή προκαλεί μείωση της παραγωγής ή μεταβολή της πρωτογενούς δομής της αλυσίδας της σφαιρίνης. Οι αιμοσφαιρινοπάθειες με μείωση της παραγωγής ενός τύπου αλυσίδων ονομάζονται "θαλασσαιμίες", ενώ οι διαταραχές λόγω μεταβολής αμινοξέων που έχουν κλινική ή εργαστηριακή έκφραση είναι οι καθεαυτού "αιμοσφαιρινοπάθειες". Όλες οι διαταραχές έχουν σαν κοινό μηχανισμό βλάβες των γονιδίων της σφαιρίνης.

#### **Δρεπανοκυτταρικές αιμοσφαιρινοπάθειες**

Είναι κληρονομική νόσος που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Μόνον οι ομοζυγώτες έχουν βαριές διαταραχές και κλινικό σύνδρομο. Είναι η πιο συχνή αιμοσφαιρινοπάθεια. Απαντά στην Κεντρική Αφρική, τις Αραβικές χώρες, την Ινδία, την



Βόρεια Αμερική, τη Νότια Ιταλία, την Ελλάδα, την Τουρκία και άλλες χώρες της Ανατολικής Μεσογείου. Στην Ελλάδα η κατανομή είναι αρκετά ετερογενής και ορισμένες περιοχές (Βοιωτία, Χαλκιδική) εμφανίζουν συχνότητες ετεροζυγωτών 15-20%. Οι ετεροζυγώτες δεν έχουν κατά κανόνα κανένα σύμπτωμα ή εύρημα και η αναγνώρισή τους γίνεται μόνο με τη δοκιμασία δρεπάνωσης ή με ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης (παρουσία HbS και HbA, 40:60).

Η νόσος οφείλεται στην μετάλλαξη GAG→GTG στο κωδικόνιο 6 όπου το γλουταμινικό οξύ στη θέση 6 της β αλυσίδας της σφαιρίνης της αιμοσφαιρίνης, αντικαθίσταται από μια βαλίνη. Έτσι η αιμοσφαιρίνη S διαφέρει από την αιμοσφαιρίνη A σε ένα μόνο αμινοξύ. Όταν μειωθεί η τάση του οξυγόνου και αποξυγονωθεί η αιμοσφαιρίνη S, γίνεται λιγότερο διαλυτή, πολυμερίζεται με άλλα μόρια και καθιζάνει μέσα στο ερυθροκύτταρο που παραμορφώνεται και γίνεται δρεπανοκύτταρο. Αυτά τα εύθραυστα ερυθρά παγιδεύονται στα μικρά αγγεία με αποτέλεσμα απόφραξη της μικροκυκλοφορίας και σχηματισμό μικροθρόμβων, που είναι το αίτιο των επώδυνων κρίσεων και των εμφράκτων στα διάφορα όργανα και ιστούς. Τα δρεπανοκύτταρα φαγοκυτταρώνονται από το σύστημα των μονοκυττάρων/μακροφάγων κυρίως του σπληνός και του ήπατος, με αποτέλεσμα εξωαγγειακή αιμόλυση. Η συμπτωματολογία της νόσου είναι συνδυασμός αιμολυτικής αναιμίας και μικροθρομβώσεων.

### **Αιμοσφαιρινοπάθειες που συχνότερα σχετίζονται με αγγειοειδείς ταινίες**

Ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία SS: Αφορά μετάλλαξη και στα δύο γονίδια των β αλυσίδων. Είναι βαριά νόσος που εμφανίζεται αρκετά ενωρίς στην παιδική ηλικία (3<sup>ος</sup> μήνας μέχρι 5<sup>ο</sup> έτος) και εκδηλώνεται με επώδυνες κρίσεις (παροξυσμικές κρίσεις δρεπάνωσης, αγγειοαποφρακτικές κρίσεις).

Ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (Hb-AS) (φορέας για την αιμοσφαιρινοπάθεια S): Είναι κατά κανόνα ασυμπτωματική. Αφορά μετάλλαξη του ενός μόνο γονιδίου των β-αλυσίδων. Δεν εμφανίζεται αναιμία και οι κρίσεις δρεπάνωσης συμβαίνουν μόνο σε καταστάσεις πολύ έντονης υποξίας.

Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (Hb-thal): Συνδυασμοί β θαλασσαιμικών μεταλλάξεων με μετάλλαξη αιμοσφαιρίνης S. Πολλές φορές αναφέρεται συνύπαρξη της μετάλλαξης της HbS με β<sup>+</sup> μετάλλαξη.

**Συστηματικές εκδηλώσεις:** Η κλινική εικόνα των δρεπανοκυτταρικών αιμοσφαιρινοπαθειών ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με το γενετικό υπόστρωμα της πάθησης. Οι ασθενείς με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία παρουσιάζουν σοβαρές συστηματικές επιπλοκές, όπως βαριά αιμολυτική αναιμία και συχνά αγγειακά αποφρακτικά επεισόδια στα περιφερικά όργανα. Οι επώδυνες κρίσεις δρεπάνωσης είναι η πιο συχνή επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου, και ο αριθμός τους και η κλινική τους βαρύτητα συνδέεται με τον πρώιμο θάνατο των αρρώστων. Οι κρίσεις δρεπάνωσης συνήθως υποχωρούν αυτόματα, αλλά οι συχνές θρομβώσεις της μικροκυκλοφορίας επιβαρύνουν με την πάροδο του χρόνου τη λειτουργία ζωτικών οργάνων (π.χ. αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων). Η κατάληξη των αρρώστων συνήθως οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια (χρόνια πνευμονική καρδιά λόγω των επεισοδίων θρόμβωσης) ή σε εμφάνιση βαριών λοιμώξεων. Συχνές είναι οι λοιμώξεις από πνευμονιόκοκκο ή σαλμονέλα, καθώς και η εμφάνιση οστεομυελίτιδας ή αρθρίτιδας από σαλμονέλα, ιδιαίτερα σε αρρώστους με αυτόματη σπληνεκτομή.

Αντίθετα προς τους ομοζυγώτες, οι ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι πρακτικά ασυμπτωματικοί και παρουσιάζουν επώδυνες κρίσεις μόνο σε συνθήκες σοβαρής υποξίας. Τέλος, στις διπλές ετερόζυγες μορφές (μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, δρεπανοκυτταρική αιμοσφαιρινοπάθεια C) η κλινική εικόνα είναι παρόμοια με εκείνη της ομόζυγης μορφής, αλλά είναι συνήθως μικρότερης βαρύτητας.

**Οφθαλμικές διαταραχές:** Οι οφθαλμικές διαταραχές που παρατηρούνται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αιμοσφαιρινοπάθεια οφείλονται στην ανάπτυξη αγγειακών αποφράξεων στον επιπεφυκότα, την ίριδα, τον ραγοειδή και τον αμφιβληστροειδή. Πολλές από τις οφθαλμικές εκδηλώσεις της νόσου είναι μη ειδικές. Για το λόγο αυτό στη διαφορική διάγνωση εμβολικών αγγειακών επεισοδίων στον οφθαλμό πρέπει να αποκλείονται άλλα αίτια όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η νόσος του Eales και οι οπίσθιες ραγοειδίτιδες

Αντίθετα με τις υπόλοιπες συστηματικές διαταραχές, οι οφθαλμικές εκδηλώσεις εμφανίζονται συχνότερα στη διπλή ετερόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια SC ή στη μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (S β-thal), και σπανιότερα στην ομόζυγη μορφή της νόσου [53-55]. Η εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών στους ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής

αναιμίας είναι ιδιαίτερα σπάνια [55]. Το φάσμα των οφθαλμικών εκδηλώσεων των δρεπανοκυτταρικών αιμοσφαιρινοπαθειών είναι πάρα πολύ μεγάλο και περιλαμβάνει ευρήματα, τόσο από το πρόσθιο, όσο και από το οπίσθιο ημιμόριο.

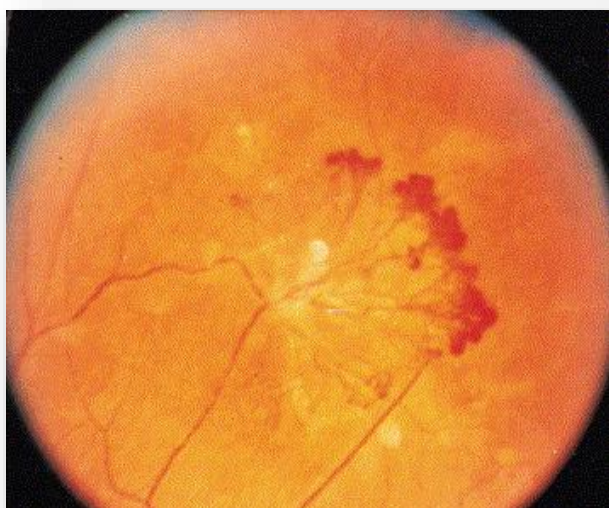
### **Οπίσθιο ημιμόριο:**

Οπτικός δίσκος: Έμφρακτα στα αγγεία του οπτικού δίσκου εμφανίζονται κατά την οφθαλμοσκόπηση σαν ερυθρά ενδοαγγειακά στίγματα (σημείο δρεπάνωσης της οπτικής θηλής). Είναι συνήθως ασυμπτωματικά και απαντούν συχνότερα σε ασθενείς με αιμοσφαιρίνη SS, ενώ σπανιότερα σε αιμοσφαιρίνη SC και S [56].

Αμφιβληστροειδικές αγγειακές αποφράξεις: Κλαδικές ή κεντρικές αρτηριακές αποφράξεις είναι συχνές. Αποφράξεις μικρότερων αρτηριακών κλάδων ή φλεβών είναι σπάνιες.

Μη παραγωγική ωχροπάθεια: Εκδηλώνεται με εικόνα έντονης ελίκωσης των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, προ-αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες (salmon patch haemorrhages) στη μέση περιφέρεια και χοριοειδοαμφιβληστροειδικές ουλές.

Παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια: Κατατάσσεται σε πέντε στάδια κατά Goldberg, τα οποία αφορούν: 1) περιφερικές αρτηριακές αποφράξεις, 2) αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, 3) ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης (Εικόνα 8), 4) υαλοειδική αιμορραγία και 5) αποκόλληση αμφιβληστροειδούς.



Εικόνα 8. Τυπική εικόνα περιφερικής νεοαγγείωσης 'δίκην βεντάλιας' ('sea-fan') σε ασθενή με δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Αγγειοειδείς ταινίες: Οι αγγειοειδείς ταινίες περιγράφηκαν πρώτη φορά από τον Lieb [57] σε δύο από 65 ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Σήμερα οι αγγειοειδείς ταινίες θεωρούνται συνοδό σημείο των δρεπανοκυτταρικών αιμοσφαιρινοπαθειών με συχνότητα εμφάνισης που κυμαίνεται από 1 - 2% [14, 58, 59]. Στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία οι αγγειοειδείς ταινίες εμφανίζονται συνήθως μετά την ηλικία των 40 ετών [58, 60], και σπανιότερα μετά τα 25 έτη [60-62]. Μείωση πάντως της κεντρικής οράσεως από τις αγγειοειδείς ταινίες ή κάποια επιπλοκή τους είναι ιδιαίτερα σπάνια [14].

### **Φυσική εξέλιξη αγγειοειδών ταινιών – Επιπλοκές**

Οι ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες παραμένουν κατά κανόνα επί μακρόν ασυμπτωματικοί. Συμπτώματα εμφανίζονται μόνο αν υπάρξει επέκταση των ταινιών στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου ή αν αναπτυχθούν επιπλοκές, όπως η μετατραυματική ρήξη της μεμβράνης του Bruch ή η χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού ασθενούς με αγγειοειδείς ταινίες και αιμορραγία στην περιοχή της ωχράς.

Η αύξηση του μήκους και του πλάτους των αγγειοειδών ταινιών με την πάροδο του χρόνου είναι αναμενόμενη, χωρίς ωστόσο να υπάρχει στη διεθνή βιβλιογραφία δημοσίευση που να περιγράφει το ρυθμό της επέκτασής τους. Η αύξηση του μήκους των αγγειοειδών ταινιών έχει επιπτώσεις στην οπτική οξύτητα των ασθενών στο βαθμό που οδηγεί σε επέκτασή τους στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου και ιδιαίτερα μέσα στην ανάγεια ζώνη.

Οι ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες είναι δυνατόν να εμφανίσουν ρήξεις της μεμβράνης του Bruch ακόμα και μετά από σχετικά ήπια τραύματα της κεφαλής (μετατραυματικές ρήξεις της μεμβράνης του Bruch). Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι, όπως προαναφέρθηκε, τα άτομα με αγγειοειδείς ταινίες έχουν ιδιαίτερα εύθραυστη μεμβράνη του Bruch [19]. Σύμφωνα με αναδρομική μελέτη που αφορούσε την παρακολούθηση ασθενών με αγγειοειδείς ταινίες, στο 15% από αυτούς παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της όρασης μετά από τραυματισμό της κεφαλής [21]. Οι μετατραυματικές αυτές ρήξεις της μεμβράνης του Bruch συνοδεύονται συχνά από υπαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, οι οποίες ενδέχεται λανθασμένα να εκληφθούν ως αποτέλεσμα χοριοειδικής νεοαγγείωσης [22, 63]. Οι αιμορραγίες αυτές συχνά εμφανίζονται δίπλα στις αγγειοειδείς ταινίες, ενώ ορισμένες φορές επεκτείνονται και στην περιοχή της ωχράς.

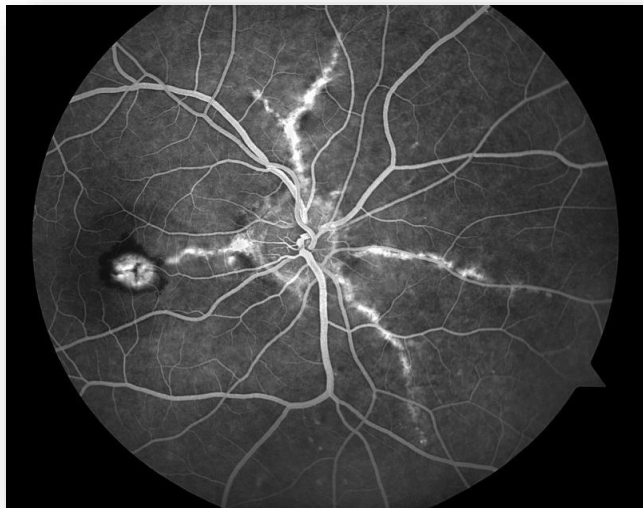
Η πιο συχνή αλλά και πιο σοβαρή επιπλοκή των αγγειοειδών ταινιών είναι η χοριοειδική νεοαγγείωση στην περιοχή της ωχράς. Οι ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες που αναπτύσσουν χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς καθίστανται κατά κανόνα συμπτωματικοί με προεξάρχοντα συμπτώματα τις μεταμορφώσεις και τη μείωση της οπτικής τους οξύτητας. Η επιπλοκή αυτή μεταβάλλει δραματικά προς το χειρότερο την πρόγνωση των αγγειοειδών ταινιών δεδομένου ότι η αντιμετώπισή της εξακολουθεί να αποτελεί μέχρι σήμερα ένα από τα πλέον δυσχερή προβλήματα στα πλαίσια της παθολογίας του αμφιβληστροειδούς.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ**

### **ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΚΗ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ ΩΧΡΑΣ**

Με τον όρο «χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς» νοείται η ανάπτυξη νέων παθολογικών χοριοειδικών αγγείων στην περιοχή της ωχράς κηλίδας (Εικόνα 10), τα οποία αναπτύσσονται από τις έξω στιβάδες του χοριοειδή, είτε από τη βασική μεμβράνη του μελαγχρόου επιθηλίου, είτε διαμέσου του μελαγχρόου επιθηλίου προς τον υπαμφιβληστροειδικό χώρο. Κλινικά η εντόπιση της υπό το μελάγχρουν επιθήλιο αντιστοιχεί σε “κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση” με ή χωρίς ορώδη υπέγερση του μελαγχρόου επιθηλίου (“PED”), ενώ η υπαμφιβληστροειδική εντόπιση της αντιστοιχεί στην “κλασσική χοριοειδική νεοαγγείωση” της ωχράς κηλίδας.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αγγειοειδείς ταινίες αναπτύσσουν χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς σε ποσοστό που κυμαίνεται από 72-86% στις διάφορες μελέτες [2-4, 18, 21, 50, 64]. Συχνά η νεοαγγείωση αφορά και τους δύο οφθαλμούς αλλά σε διαφορετικούς συνήθως χρόνους (με μεσοδιάστημα περίπου 18 μηνών) [21].



Εικόνα 10. Φλουοροαγγειογραφία σε οφθαλμό με χοριοειδική νεοαγγείωση και αγγειοειδείς ταινίες.

Ο κίνδυνος εμφάνισης χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες, αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας [7, 65]. Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες είναι το πάχος, το μήκος και ο εντοπισμός των ταινιών. Οι πιο παχιές και επιμήκειες αγγειοειδείς ταινίες παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν την επιπλοκή αυτή ιδιαίτερα μάλιστα αν εντοπίζονται σε απόσταση μικρότερη από μια θηλαία διάμετρο από το κεντρικό βοθρίδιο ("foveola") [7].

Οι αγγειοειδείς ταινίες που εμφανίζονται επί υποστρώματος ελαστικού ψευδοξανθώματος συχνότατα επιπλέκονται με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς [65], ενώ αντίθετα αυτό σπάνια συμβαίνει σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία [14, 15, 60, 63, 66, 67]. Η συνήθης τελική κατάληξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς που αναπτύσσεται σε ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες, εφόσον αφεθεί χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση, είναι η ανάπτυξη εκτεταμένης υποβοθρικής ουλοποιημένης χοριοειδικής νεοαγγείωσης με αποτέλεσμα τη μεγάλη μείωση της οπτικής οξύτητας [68]. Είναι χαρακτηριστικό ότι πάνω από

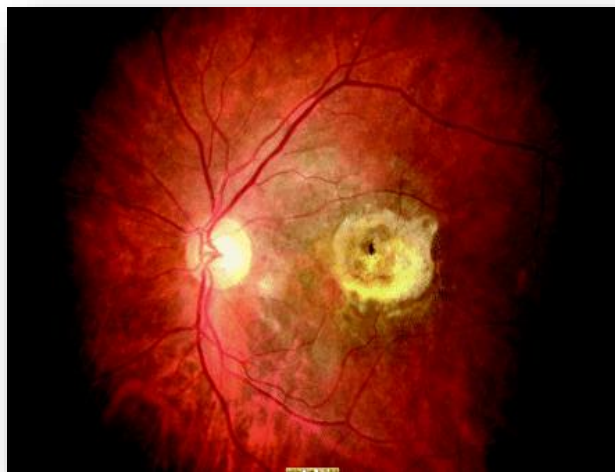
το 50% των ασθενών αυτών εμφανίζουν τελικά «νομική τύφλωση» δηλαδή οπτική οξύτητα κάτω του 1/20 [21, 65, 69].

Κλινικά η χοριοειδική νεοαγγείωση την ωχράς μπορεί να σχετίζεται με υπαμφιβληστροειδικό υγρό, υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία, εξιδρώματα ή αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου. Η χοριοειδική νεοαγγείωση με την πάροδο του χρόνου οδηγεί στην ανάπτυξη ουλώδους συνδετικού ιστού η οποία καταλήγει στη δημιουργία υποβοθρικής χοριοαμφιβληστροειδικής δισκοειδούς ουλής (disciform scar) (Εικόνα 23), με αποτέλεσμα την πλήρη αποδιοργάνωση της ωχράς με επακόλουθο την σημαντική έκπτωση της οπτικής οξύτητας.

### **Ιστορική αναδρομή**

Πρώτη αναφορά και περιγραφή της χοριοειδικής νεοαγγείωσης στη διεθνή βιβλιογραφία έγινε από τους Pagenstecher και Genth [70] το 1873, ενώ ο όρος "disciform" χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Oeller [71]. Το 1926, οι Junius και Kuhnt περιέγραψαν το σχηματισμό ουλώδους ιστού και παρατήρησαν ότι τα ευρήματα αυτά μπορεί να εμφανισθούν και εκτός της ωχράς [72], ενώ οι Verhoeff και Grossman ήταν οι πρώτοι που διατύπωσαν την άποψη ότι η χοριοειδική νεοαγγείωση αντιπροσωπεύει αγγειακούς σχηματισμούς με προέλευση το χοριοειδή [73]. Είκοσι περίπου χρόνια αργότερα, ο Maumenee διατύπωσε την άποψη ότι η χοριοειδική νεοαγγείωση είναι πιθανότατα το κοινό αποτέλεσμα πολλών νοσολογικών οντοτήτων [74-76]. Οι πιο σημαντικές από τις σύγχρονες απόψεις για την αιτιολογία, τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό ανάπτυξης και τη φυσική εξέλιξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς οφείλονται στον Donald Gass, ο οποίος για πρώτη φορά διατύπωσε την επαναστατική για την εποχή του άποψη ότι η συχνότερη αιτία χοριοειδικής νεοαγγείωσης στην περιοχή της ωχράς σχετίζεται με την ηλικία [19, 77]. Σύμφωνα με τις απόψεις του Gass, οι οποίες είναι γενικότερα αποδεκτές σήμερα, η ουλοποίηση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς εξελίσσεται μέσα από επαναλαμβανόμενα επεισόδια ορώδους ή/και αιμορραγικών αποκολλήσεων του μελάγχρου επιθηλίου ή/και του νευροαισθητηριακού αμφιβληστροειδούς, οι οποίες οφείλονται στη διαρροή από τα χοριοειδικά νεοαγγεία και οδηγούν τελικά στην

ανάπτυξη άλλοτε άλλης έκτασης, ανενεργού υποβοθρικής χοριοαμφιβληστροειδικής ουλής (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Δισκοειδής ουλή σε ασθενή με ηλικιακή εκφύλιση ωχράς.

### **Αίτια χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς**

Πολλές παθήσεις μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης στην περιοχή της ωχράς (Πίνακας 3). Οι συχνότερες όλων είναι η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και η μυωπική ωχροπάθεια. Λιγότερο συχνές αιτίες αποτελούν οι αγγειοειδείς ταινίες και φλεγμονώδεις παθήσεις όπως η PIC οφθαλμική ιστοπλάσμωση και η

πολυεστιακή χοριοειδίτιδα. Άλλες αιτίες είναι οι συγγενείς αμφιβληστροειδοπάθειες, η φωτοπηξία με ακτίνες laser, τα θλαστικά ή τα διατιτραίνοντα τραύματα του βολβού, κ.ά. Σπάνια μπορεί να είναι και ιδιοπαθούς αιτιολογίας.

### **Κατηγοριοποίηση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης**

Η εντόπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης χαρακτηρίζεται από την συσχέτισή της με το γεωγραφικό κέντρο της αναγγείου ζώνης (FAZ), ενώ η σύστασή της χαρακτηρίζεται από την αγγειογραφική της εικόνα.

Ως κλασσική χοριοειδική νεοαγγείωση χαρακτηρίζεται φλουοροαγγειογραφικά μια σαφώς καθορισμένη περιοχή υπερφθορισμού στους πρώιμους χρόνους, που διαρρέει στους μέσους και όψιμους χρόνους.

Η κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση μπορεί να υποδιαιρεθεί σε δύο τύπους. Στις ορώδεις αποκολλήσεις του μελαγχρού επιθηλίου και στις όψιμες διαρροές μη συγκεκριμένης προέλευσης.



Κλασσική και κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση μπορούν να συνυπάρχουν. Predominantly classic χαρακτηρίζεται αν η κλασσική νεοαγγείωση καταλαμβάνει άνω του 50% της βλάβης, minimally classic αν είναι κάτω του 50% .

<b>Πίνακας 3 : Αίτια Χοριοειδικής Νεοαγγείωσης</b>	
<b>Εκφυλιστικές και συγγενείς παθήσεις</b>	<b>Φλεγμονώδεις και λοιμώδεις παθήσεις</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας</li> <li>• Μυωπία</li> <li>• Αγγειοειδείς ταινίες</li> <li>• Drusen οπτικής θηλής</li> <li>• Οικογενή Drusen</li> <li>• Κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια</li> <li>• Ατελής οστεογένεση</li> <li>• Κολόβωμα χοριοειδούς</li> <li>• Pit οπτικής θηλής</li> <li>• Νόσος του Best</li> <li>• Fundus Flavimaculatus</li> <li>• Χοριοδερμία</li> <li>• Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οφθαλμική ιστοπλάσμωση</li> <li>• Τοξοπλάσμωση</li> <li>• Σαρκοείδωση</li> <li>• Φυματίωση</li> <li>• Σύφιλη</li> <li>• Έρπουσα χοριοειδίτιδα</li> <li>• Ερυθρά</li> <li>• Σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harad</li> <li>• Σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet</li> <li>• Χρόνια ραγοειδίτιδα</li> <li>• Οξεία οπίσθια πολυεστιακή πλακώδης μελαγχρωστική επιθηλιοπάθεια</li> <li>• Birdshot χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια</li> <li>• Τοξοκαρίαση</li> <li>• Ενδοφθαλμίτιδα από Candida</li> <li>• Πολυεστιακή χοριοειδίτιδα</li> </ul>
<b>Όγκοι</b>	<b>Τραύμα</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σπίλος χοριοειδούς</li> <li>• Κακόηθες μελάνωμα</li> <li>• Μεταστατικοί όγκοι</li> <li>• Οστέωμα χοριοειδούς</li> <li>• Αιμαγγείωμα χοριοειδούς</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ρήξη χοριοειδούς</li> <li>• Φωτοπηξία</li> <li>• Κρυσθεραπεία</li> <li>• Χειρουργικό τραύμα</li> <li>• Ενδοϋαλοειδικό ξένο σώμα</li> </ul>
<b>Διάφορα αίτια</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ιδιοπαθής χοριοειδική νεοαγγείωση</li> <li>• Πρόσθια ισχαιμική οπτικοπάθεια</li> <li>• Μετακτινική αμφιβληστροειδοπάθεια</li> <li>• Χρόνια αποκόλληση αμφιβληστροειδούς</li> </ul>	

### **Παθολογία χοριοειδικής νεοαγγείωσης ωχράς**

Η χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς απαντά σε πολλές οφθαλμικές παθήσεις. Μολονότι τα τελευταία χρόνια έχουν διατυπωθεί εξαιρετικά ενδιαφέρουσες απόψεις που διαφωτίζουν ως ένα βαθμό το μηχανισμό ανάπτυξης της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς, η

παθογένεια της σοβαρής αυτής αλλοίωσης εξακολουθεί να παραμένει μέχρι σήμερα ασαφής [78, 79]. Οι ακριβείς κυτταρικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη των χοριοειδικών νεοαγγείων δεν είναι απόλυτα γνωστοί.

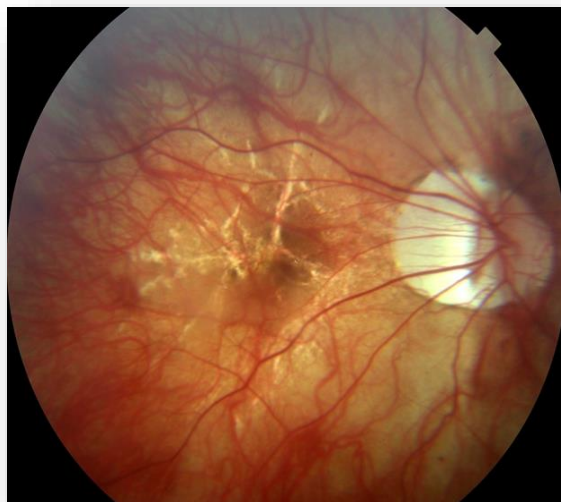
Η αγγειογένεση αποτελεί βασικό παράγοντα πολλών αμφιβληστροειδικών και χοριοειδικών παθήσεων [80, 81]. Η ανάπτυξη τεχνικών για την καλλιέργεια κυττάρων αμφιβληστροειδούς, η απομόνωση αγγειογενετικών παραγόντων και η ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας έχουν δώσει σημαντικές πληροφορίες για την μικροαγγειοπάθεια του χοριοειδούς και του αμφιβληστροειδούς. Έχει αποδειχθεί ότι το μελάγχρουν επιθήλιο απελευθερώνει παράγοντες που αναστέλλουν την αγγειογένεση, ενώ αμφιβληστροειδικοί παράγοντες την προάγουν. Σε κυτταρικό επίπεδο η αλληλεπίδραση των παραγόντων αυτών καθορίζει την αγγειογένεση.

Κοινός παρανομαστής όλων των διαταραχών που συνδυάζονται με χοριοειδική νεοαγγείωση αποτελεί η ανάπτυξη αγγειακών στοιχείων διαμέσου της μεμβράνης του Bruch στον υπό τον αμφιβληστροειδή και υπό το μελάγχρουν επιθήλιο χώρο [19]. Παρόλο που σε ορισμένες περιπτώσεις, π.χ. αγγειοειδείς ταινίες, τραυματική ρήξη χοριοειδούς, κ.ά., η πρωτοπαθής διαταραχή είναι η ρήξη της μεμβράνης του Bruch, η διαταραχή αυτή δεν αποτελεί προϋπόθεση για την εμφάνιση και την επέκταση των νεοαγγείων [82].

Στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας τα drusen αποτελούν κομβικό παράγοντα για την ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης δεδομένου ότι ανευρίσκονται, σε ποσοστό 9% των ατόμων άνω των 52 και σε 25-33% εκείνων άνω 75 ετών. Μέχρι σήμερα, δεν έχει αποσαφηνισθεί, εάν τα drusen, αυτά καθαυτά, είναι «ικανή» (σίγουρα πάντως δεν είναι «αναγκαία») συνθήκη για την ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Ωστόσο, πιστεύεται ότι η παρουσία τους (ιδιαίτερα όταν είναι πολλά, συρρέοντα, μαλακά και μεγάλα) αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για τη δημιουργία ρωγμών στη μεμβράνη του Bruch μέσω των οποίων αναπτύσσονται τα χοριοειδικά νεοαγγεία [83].

Οι οφθαλμοί με μέτρια ή υψηλή αξονική μυωπία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χοριοειδικής νεοαγγείωσης ωχράς στα πλαίσια της «μυωπικής ωχροπάθειας» (συχνότητα εμφάνισης περίπου 10% στα άτομα με αξονική μυωπία άνω των 6 διοπτριών) [84, 85]. Στις

περιπτώσεις αυτές, η διάταση των οφθαλμικών ιστών προκαλεί αιμοδυναμικές διαταραχές στον χοριοειδή, καθώς και διάχυτη λέπτυνση ή/και εκτάνυση, τόσο του χοριοειδούς, όσο και του μελάγχρου επιθηλίου, με συνέπεια την πρόκληση γραμμοειδών ρήξεων στη μεμβράνη του Bruch ('lacquer cracks') (Εικόνα 12) [86]. Η περαιτέρω διαδικασία μέσω της οποίας οι αλλοιώσεις αυτές οδηγούν στην ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης στην περιοχή της ωχράς παραμένει σκοτεινή.



Εικόνα 12. 'Lacquer cracks' σε μυωπικό βυθό χωρίς χοριοειδική νεοαγγείωση.



Εικόνα 13. Οφθαλμός με χοριοαμφιβληστροειδικές ουλές και σύνδρομο υποτιθέμενης οφθαλμικής ιστοπλάσμωσης.

Χοριοειδική νεοαγγείωση παρατηρείται επίσης και στην πιθανή οφθαλμική ιστοπλάσμωση (Εικόνα 13), που ενδημεί στις περιοχές της Κεντρικής Αμερικής (Ohio και ποταμός Mississippi) αποτελώντας το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο τύφλωσης σε άτομα ηλικία κάτω των 50 ετών. Από τη νόσο προσβάλλονται συνήθως υγιή άτομα 20-50 ετών τα οποία, στα πλαίσια ήπιας, ή ακόμη και υποκλινικής συστηματικής λοίμωξης, παρουσιάζουν ευρήματα από το οπίσθιο ημιμόριο (πολλαπλές ατροφικές χοριοαμφιβληστροειδικές ουλές, χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς, κ.ά.) [87-89]. Στους οφθαλμούς αυτούς η ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης οφείλεται πιθανότατα σε συνδυασμό μηχανικών και φλεγμονωδών παραγόντων.

## **Οφθαλμικές εκδηλώσεις**

Τα συνηθέστερα συμπτώματα που σχετίζονται με τη χοριοειδική νεοαγγείωση όταν αυτή εντοπίζεται στην περιοχή της ωχράς είναι η μείωση της οπτικής οξύτητας, οι μεταμορφώσεις και τα κεντρικά ή παράκεντρα σκοτώματα που δημιουργούν μεγάλες δυσχέρειες στην κοντινή όραση (ιδιαίτερα στην ανάγνωση κειμένων) [19, 83, 90]. Ορισμένοι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί και ανακαλύπτουν το πρόβλημά τους μόνον όταν τυχαία κλείσουν τον άλλο υγιή οφθαλμό.

Το πιο σημαντικό κλινικό εύρημα κατά τη βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία είναι η παρουσία εξιδρωματικών αλλοιώσεων στην περιοχή της ωχράς, όπως: 1) Ορώδης υπέγερση του νευροαισθητηριακού αμφιβληστροειδούς με ασαφή όρια. 2) Υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία. 3) Σκληρά εξιδρώματα. 4) Αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου με ορώδες ή θολερό ('turboïd') ή αιμορραγικό ('serosanguineous') υγρό. 5) Οίδημα ωχράς. 6) Υπαμφιβληστροειδική ίνωση. Οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να εμφανισθούν μεμονωμένες ή σε συνδυασμό. Η ανάπτυξη ουλώδους συνδετικού ιστού υπαμφιβληστροειδικά (υπαμφιβληστροειδική ίνωση) αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα χρονιότητας και οδηγεί τελικά στη δημιουργία ανενεργού υποβοθρικής χοριοαμφιβληστροειδικής ουλής.

Η διάγνωση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς βασίζεται στα παραπάνω κλινικά ευρήματα. Ωστόσο, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η επιβεβαίωση και η περαιτέρω διερεύνησή της γίνεται με τη φλουοροαγγειογραφία, την αγγειογραφία με πράσινη ινδοκυανίνη και με την οπτική τομογραφία (OCT) της ωχράς [19, 91-95].

## **Αγγειογραφικός έλεγχος**

Η φλουοροαγγειογραφία και η αγγειογραφία με πράσινη ινδοκυανίνη αποτελούν βασικές μεθόδους για την απεικόνιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς. Με βάση τα φλουοροαγγειογραφικά ευρήματα οι νεοαγγειακές μεμβράνες ταξινομούνται σε διάφορους τύπους, είτε ανάλογα με την εντόπιση τους σε σχέση με την ανάγγεια ζώνη του κεντρικού βοθρίου, είτε ανάλογα με τις επιμέρους φλουοροαγγειογραφικές μορφολογικές τους ιδιαιτερότητες.

## Φλουροαγγειογραφία

Η χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς μπορεί να κατηγοριοποιηθεί φλουροαγγειογραφικά με βάση την εντόπιση και την σύσταση της σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4).

Ανάλογα με την εντόπιση της η χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς μπορεί να χαρακτηριστεί:

A) Εξωβοθρική ("extrafoveal") όταν περιορίζεται εκτός της ανάγγειας ζώνης (FAZ: Foveal Avascular Zone) του κεντρικού βοθρίου (σε απόσταση πάνω από 200 μm από το κέντρο της).

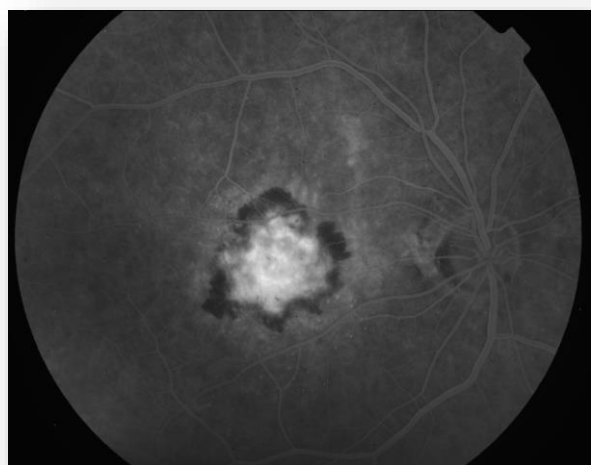
B) Παραβοθρική ('parafoveal'), όταν επεκτείνεται μέσα στην FAZ (εντοπίζεται δηλαδή στα κεντρικά 1-200 μm), χωρίς όμως να καταλαμβάνει και το κέντρο της .

Γ) Υποβοθρική ("subfoveal") όταν καταλαμβάνει και το κέντρο της FAZ.

Πίνακας 4. Φλουροαγγειογραφική κατηγοριοποίηση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς ανάλογα με την εντόπιση και την σύσταση της	
ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ	ΟΡΙΣΜΟΣ
<u>ΕΝΤΟΠΙΣΗ</u> A) Εξωβοθρική B) Παραβοθρική Γ) Υποβοθρική	Εκτός 200μm από κέντρο FAZ Εντός 200μm από κέντρο FAZ Ακριβώς υπό την FAZ
<u>ΣΥΣΤΑΣΗ</u> (φλουροαγγειογραφικά) 1) Κλασσική 2) Κρύφια	Πρώιμος υπερφθορισμός με μέση-όψιμη διαρροή 2α) Όψιμη διαρροή με την προέλευση της να μην μπορεί να προσδιοριστεί σε πρώιμους χρόνους 2β) Ορώδεις υπεγέρσεις του μελαγχρόου επιθηλίου με σαφή ή ασαφή όρια σε πρώιμους χρόνους με staining ή διαρροή σε όψιμους
<u>ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΥΟ</u> 1α) Καθ' υπέροχη κλασσική 1β) Κατ' ελάχιστον κλασσική	Η κλασσική καταλαμβάνει το 50% τουλάχιστον της βλάβης Η κλασσική καταλαμβάνει λιγότερο του 50% της βλάβης

Ανάλογα με τη φλουροαγγειογραφική τους απεικόνιση οι χοριοειδικές νεοαγγειακές μεμβράνες διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες: Τις κλασσικές ή σαφώς αφοριζόμενες ('classic" ή "well-defined') και τις κρύφιας ("occult").

1) Κλασσική χοριοειδική νεοαγγείωση: Κλασσική χαρακτηρίζεται η χοριοειδική νεοαγγείωση η οποία φλουροαγγειογραφικά παρουσιάζει σαφή όρια κατά τις πρώιμες και τις μέσες φάσεις της φλουροαγγειογραφίας. Κατά την εξέλιξη της εξέτασης οι υπερφθορίζουσες εστίες αυξάνονται σε ένταση και έκταση (τυπική διαρροή χρωστικής) με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν πλέον ασαφή όρια κατά τον όψιμο φλεβικό χρόνο, και κυρίως κατά τους χρόνους επανακυκλοφορίας (Εικόνα 14).

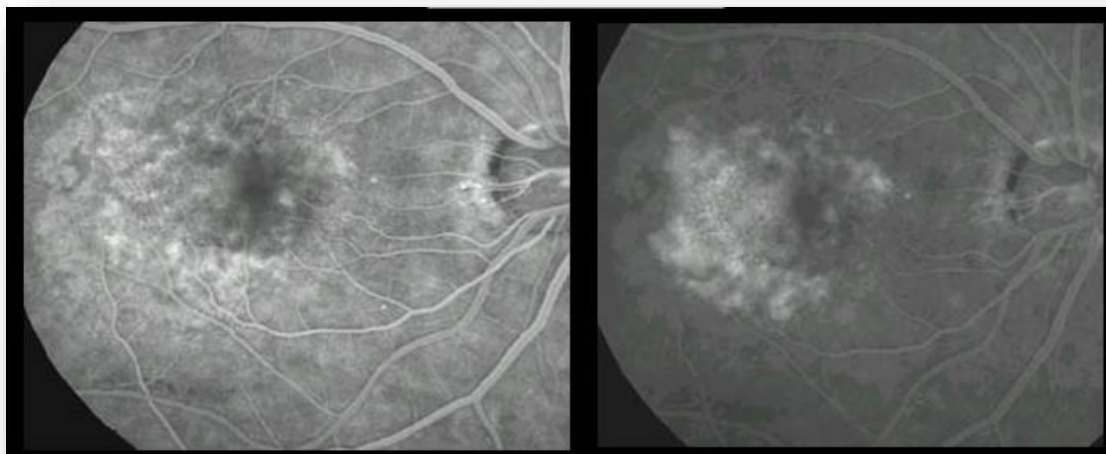


Εικόνα 14. Φλουροαγγειογραφία κλασσικής χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης.

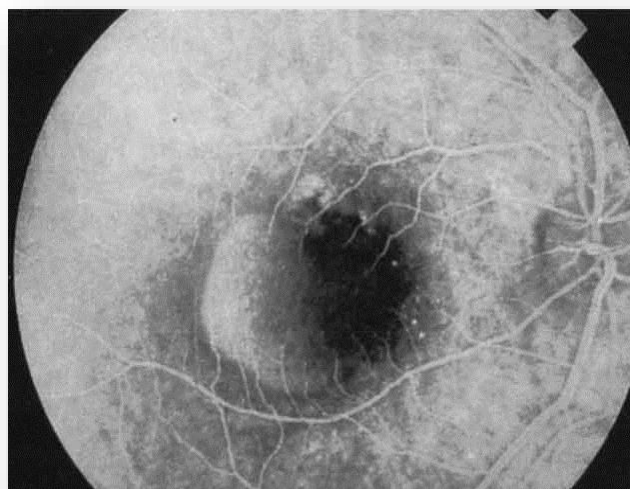
2) Κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση: Σύμφωνα με την ορολογία της ομάδας της μελέτης για τη φωτοπηξία της ωχράς (διεθνώς γνωστής σαν "Macular Photocoagulation Study" ή χάριν συντομίας "MPS") [96] η κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση χαρακτηρίζεται από: 2α) «Όψιμη διαρροή απροσδιόριστης προέλευσης» ('late leakage of undetermined source") και καταγράφεται φλουροαγγειογραφικά σαν όψιμος σικτός υπερφθορισμός με τη χαρακτηριστική μορφή των «δροσοσταλίδων πάνω σε φύλλα» ή διεθνώς «ooze» (Εικόνα 15).

2β) Στη δεύτερη περίπτωση οι νεοαγγειακές μεμβράνες είναι γνωστές σαν «ινοαγγειακή αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου» ("fibrovascular pigment epithelial detachment) ή «αγγειωμένη αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου» ('vascularized pigment epithelial

detachment") και χαρακτηρίζονται φλουροαγγειογραφικά από το ότι ο υπερφθορισμός από διαρροή της χρωστικής που προκαλούν, αποκρύπτεται συνολικά ή μερικά από τη λίμναση της χρωστικής που λαμβάνει χώρα κάτω από το υπεγεγμένο μελάγχρουν επιθήλιο [97] (Εικόνα 15).



Εικόνα 14. Πρώιμη και όψιμη φάση φλουροαγγειογραφίας όπου φαίνεται ο στικτός υπερφθορισμός από διαρροή χρωστικής δίκην 'δροσοσταλίδων' στην περιοχή της ωχράς, χαρακτηριστικό της κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης.



Εικόνα 15. Φλουροαγγειογραφία ινοαγγειακής αποκόλλησης του μελάγχρου επιθηλίου. Διαφαίνεται ο υπερφθορισμός από τη λίμναση της χρωστικής που λαμβάνει χώρα κάτω από το υπεγεγμένο μελάγχρουν επιθήλιο.

Κλασική και κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση μπορούν να συνυπάρχουν. Predominantly classic (1a) χαρακτηρίζεται αν η κλασική νεοαγγείωση καταλαμβάνει άνω του 50% της

βλάβης, *minimally classic* (1β) αν είναι κάτω του 50%. Η πλειονότητα των ασθενών που πάσχουν από χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς παρουσιάζουν κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση. Κλασικές χοριοειδικές νεοαγγειώσεις παρατηρούνται μόνο στο 10-15% των πασχόντων από ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, ενώ οι χοριοειδικές νεοαγγειακές μεμβράνες που εμφανίζονται στα πλαίσια άλλων νοσολογικών οντοτήτων (π.χ. μυωπία, αγγειοειδείς ταινίες, κ.α.) κατατάσσονται συχνότερα στις κλασικές. Η φλουροαγγειογραφία πλεονεκτεί της αγγειογραφίας με πράσινη ινδοκυανίνη για την απεικόνιση της κλασικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης εκτός από τις περιπτώσεις κατά τις οποίες τα όρια της νεοαγγειακής μεμβράνης αποκρύπτονται από συνοδό υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία.

### ***Αγγειογραφία με πράσινη ινδοκυανίνη***

Η αγγειογραφία με πράσινη ινδοκυανίνη έδωσε ιδιαίτερη ώθηση στη μελέτη της κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς [98-102]. Στην εξέταση αυτή η νεοαγγειακή μεμβράνη καταγράφεται ως παθολογική εστία υπερφθορισμού από διαρροή της χρωστικής, η οποία μπορεί να εμφανιστεί είτε από τις πρώιμες φάσεις («ενεργός» που συνοδεύεται από εξιδρωματικά στοιχεία) ή μόνο στις μέσες ή/και όψιμες φάσεις («ανεργός» ή «αδρανής» χωρίς κατά κανόνα συνοδές εξιδρωματικές αλλοιώσεις). Ανάλογα με τα υπόλοιπα ευρήματα της εξέτασης, η κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση μπορεί να διακριθεί περαιτέρω σε «νεοαγγειακή πλάκα», η οποία έχει μέγεθος μεγαλύτερο από μία θηλαία διάμετρο, παρουσιάζει σαφή ή ασαφή όρια, και είναι συνήθως μερικά ή ολικά ανεργός, και «εστιακό θερμό σημείο» ("focal hot spot"). το οποίο έχει μέγεθος μικρότερο από μία θηλαία διάμετρο, σαφή όρια, και είναι κανόνα ενεργό. Τέλος, υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες μπορεί να παρατηρηθεί συνδυασμός πλάκας με θερμό σημείο [97].

Στις περιπτώσεις κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης που συνοδεύονται από αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου, η αγγειογραφία με πράσινη ινδοκυανίνη, σε αντίθεση με τη φλουροαγγειογραφία, καταγράφει την αποκόλληση σαν εστία υποφθορισμού, δεδομένου ότι η πράσινη ινδοκυανίνη λόγω του μεγάλου μοριακού της βάρους και της σχεδόν καθ' ολοκληρίαν σύνδεσής της με τις πρωτεΐνες του ορού, δεν περνά διαμέσου του θυριδωτού τοιχώματος των χοριοτριχοειδών με την ταχύτητα που περνά η φλουρορεσεΐνη και επομένως



δεν λιμνάζει κάτω από το υπεργεμένο μελάγχρουν επιθήλιο. Για το λόγο αυτό, στην αγγειογραφία με πράσινη ινδοκυανίνη ο υπερφθορισμός από διαρροή της χρωστικής που προκαλείται από τη χοριοειδική νεοαγγείωση, όχι μόνο δεν αποκρύπτεται από λίμναση της χρωστικής όπως στη φλουοροαγγειογραφία, αλλά αναδεικνύεται συνήθως με αρκετή ευκρίνεια μέσα στην υποφθορίζουσα εστία της αποκόλλησης του μελάγχρου επιθηλίου.

### **Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT)**

Η οπτική τομογραφία συνοχής έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση υπο- ή ενδο-αμφιβληστροειδικής συλλογής υγρού στην περιοχή της ωχράς, οιδήματος της ωχράς κηλίδας, καθώς και για την αντικειμενική μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδούς και των μεταβολών του κατά τη διάρκεια ειδικής θεραπείας. Η μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδούς με την οπτική τομογραφία συνοχής σχετίζεται ικανοποιητικά με την οπτική οξύτητα και τη διαφυγή χρωστικής που παρατηρείται κατά την φλουοροαγγειογραφία [103]. Η οπτική τομογραφία συνοχής είναι απαραίτητη εξέταση για τη διερεύνηση των οφθαλμών με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς επί υποστρώματος αγγειοειδών ταινιών, και την παρακολούθηση του αποτελέσματος της θεραπευτικής αγωγής και έχει χρησιμοποιηθεί σε όλες τις σχετικές δημοσιεύσεις [104-106].

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ**

### **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΚΗΣ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΩΧΡΑΣ**

Το συνηθέστερο αίτιο χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς αποτελεί η ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας. Η χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς σε έδαφος αγγειοειδών ταινιών είναι σχετικά σπάνια, αλλά προσομοιάζει με την εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας. Επειδή η ηλικιακή εκφύλιση ωχράς είναι πολύ συχνότερη από τη χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς σε έδαφος αγγειοειδών ταινιών, όλες οι τυχαίοποιημένες προοπτικές θεραπευτικές μελέτες έχουν γίνει σε οφθαλμούς με ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας.

Παρά τις τεράστιες ερευνητικές προσπάθειες και τα αξιοσημείωτα βήματα προόδου που έχουν συντελεστεί κατά τελευταία 25 χρόνια, η θεραπευτική αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, εξακολουθεί να αποτελεί ένα από τα πιο σοβαρά προβλήματα της Οφθαλμολογίας. Η ιδανική αντιμετώπιση θα ήταν βεβαίως η πρόληψη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, όμως τα ακριβή της αίτια εξακολουθούν να παραμένουν άγνωστα. Στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας η AREDS Study [107, 108] διαπίστωσε ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής με βάση τον ψευδάργυρο και αντιοξειδωτικά σε υψηλές συγκεντρώσεις σε ασθενείς με ξηρού τύπου AMD μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Αυτό όμως εξακολουθεί να σημαίνει πως οι υπόλοιποι ασθενείς με ηλικιακή εκφύλιση ωχράς που θα αποκτήσουν χοριοειδική νεοαγγείωση, καθώς και αυτοί με άλλο παθολογικό υπόστρωμα που επίσης θα νοσήσουν, θα χρειαστούν θεραπεία.

Φάρμακα όπως ιντερφερόνη, τα κορτικοστεροειδή και η ακτινοθεραπεία έχουν κατά καιρούς δοκιμαστεί στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας χωρίς όμως θετικά αποτελέσματα. Η χειρουργική μετάθεση της ωχράς έχει δοκιμαστεί επίσης χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Η θεραπεία με laser για τις περιπτώσεις εξωβοθρικής νεοαγγείωσης της ωχράς αποτελούσε στο παρελθόν τη μοναδική θεραπεία εκλογής μέχρι την εμφάνιση της φωτοδυναμικής αγωγής. Η δεύτερη φάνηκε να πλεονεκτεί της πρώτης καθώς δεν υπήρχε περιορισμός σε σχέση με την τοπογραφική εντόπιση της νεοαγγείωσης, υπήρχε όμως περιορισμός στην εφαρμογή ανάλογα με την μορφολογία της νεοαγγείωσης. Μελέτες έδειξαν φτωχά αποτελέσματα εφαρμογής της φωτοδυναμικής αγωγής σε περιπτώσεις κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης [108]. Σήμερα οι αντιαγγειογεννητικοί παράγοντες αποτελούν την θεραπεία εκλογής (συνήθως ως μονοθεραπεία) για την χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς κηλίδας.

### **Θερμικό laser**

Η θεραπεία με ακτίνες laser παρέμεινε επί πολλά χρόνια η μοναδική θεραπεία για την αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

### ***Macular Photocoagulation Study (MPS)***

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της θεραπείας της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας με ακτίνες laser. Αποτελούνταν από τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες (controlled) κλινικές μελέτες (Argon, Krypton, Foveal study) οι οποίες κυρίως εκτίμησαν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βάση τις μεταβολές στην οπτική οξύτητα ασθενών που έλαβαν αγωγή με ακτίνες laser σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν πέντε χρόνια.

Οι δημοσιεύσεις αυτές έδειξαν ότι το βασικό πρόβλημα του θερμικού laser είναι η αδυναμία εφαρμογής του στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς, είτε λόγω υποβοθρικής εντόπισης της νεοαγγειακής μεμβράνης, είτε λόγω των ασαφών της ορίων στα πλαίσια του αγγειογραφικού ελέγχου. Ωστόσο, ακόμη και στις περιπτώσεις εκείνες που καθίσταται δυνατή τελικά η εφαρμογή του θερμικού laser, η αποτελεσματικότητά του είναι εξαιρετικά χαμηλή λόγω της συχνής παραμονής υπολειμματικής (“persistent”) χοριοειδικής νεοαγγείωσης (σύμφωνα με την MPS 12% για τις παραβοθρικές νεοαγγειακές μεμβράνες) και της ακόμη πιο συχνής ανάπτυξης υποτροπών (“recurrences”) σύμφωνα και πάλι με την MPS 34% εντός της πρώτης διετίας [96, 110]. Κατά την MPS απώλεια μεγαλύτερη των 6 γραμμών οπτικής οξύτητας σε τρία χρόνια εντός θεραπείας παρατηρήθηκε στο 44% των οφθαλμών με εξωβοθρική χοριοειδική νεοαγγείωση και στο 63% με παραβοθρική σε σύγκριση με το 63% και 58% αντίστοιχα σε αυτά που δεν έλαβαν αγωγή.

Τέλος, ακόμη και στους λίγους ασθενείς στους οποίους επιτυγχάνεται πλήρης καταστροφή της χοριοειδικής νεοαγγείωσης χωρίς την εμφάνιση υποτροπών, αναπτύσσονται μόνιμα παράκεντρα σκοτώματα, τα οποία είναι ιδιαίτερα βασανιστικά στην κοντινή όραση (ανάγνωση). Η εισαγωγή φωτοδυναμικής θεραπείας οδήγησε στην πλήρη διακοπή της εφαρμογής του θερμικού laser για την αντιμετώπιση των υποβοθρικών νεοαγγειακών μεμβρανών.

## **Φωτοδυναμική αγωγή**

Η φωτοδυναμική αγωγή έγινε αποδεκτή από το FDA το 2000 για την θεραπεία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Πρόκειται για θεραπευτική μέθοδο που ολοκληρώνεται σε δυο φάσεις: Στην πρώτη φάση γίνεται ενδοφλέβια έγχυση μιας φωτοευαίσθητης χρωστικής στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ στη δεύτερη η χρωστική αυτή ενεργοποιείται με ένα μη θερμικό laser με σκοπό να επιτευχθεί εκλεκτική υποστρόφη του νεοαγγειακού δικτύου με σχεδόν μηδαμινή επίδραση στους υγιείς ιστούς. Κατά τη διέγερση της χρωστικής από το μη θερμικό laser παράγονται κυτταροτοξικά παράγωγα του οξυγόνου (π.χ. ελεύθερες ρίζες και μοριακό οξυγόνο) τα οποία προκαλούν καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων των νεοαγγείων και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου με τελική κατάληξη την απόφραξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης [111].

Η Verteporfin εμφανίζει μέγιστη απορρόφηση σε μήκος κύματος 689 μ., ικανό να διαπερνά ανεπηρέαστα μέσα από τυχόν υφιστάμενες θολερότητες του φακού (αρκετά συχνές στα ηλικιωμένα άτομα) ή/και αιμορραγίες. Η φωτοχρωστική αποβάλλεται ταχύτατα από τον οργανισμό εντός του πρώτου 24ωρου από την έγχυση της [112]. Μεταβλητοί παράγοντες κατά την φωτοδυναμική θεραπεία αποτελούν ο χρόνος εφαρμογής του laser καθώς και η laser fluence.

Οι δημοσιεύσεις που σχολιάζονται πιο κάτω, και ειδικότερα νεώτερες αναλύσεις, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας οδηγεί σε επιβράδυνση της επέκτασης της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, χωρίς να βελτιώνει την οπτική οξύτητα [113].

### **Μελέτη TAP**

Η σκέψη για συνεχείς επαναλήψεις της φωτοδυναμικής αγωγής με σκοπό την οριστική υποστρόφη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης και την παρεμπόδιση της απώλειας όρασης οδήγησε στη διενέργεια της μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης TAP (“Treatment of Age Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy”). Η μελέτη αυτή είχε σκοπό να εξετάσει την επίδραση περιοδικής εφαρμογής της φωτοδυναμικής αγωγής Verteporfin (standard fluence:

600mW/cm(2) σε 83sec έντασης φωτός 50J/cm(2)) [114, 115] σε ασθενείς με υποβοθρική χοριοειδική νεοαγγείωση σε υπόστρωμα ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε φωτοδυναμική θεραπεία και placebo.

Οι ασθενείς που επιλέγονταν για τη μελέτη έπρεπε να έχουν βέλτιστη οπτική οξύτητα από 1/10 ως 5/10. Επανάληψη της αγωγής πραγματοποιούνταν σε περιπτώσεις νέας διαρροής φλουροαγγειογραφικά σε επανεξετάσεις ανά τρίμηνο. Το 94% παρακολούθηθηκε για 12 μήνες και το 87% για 24 μήνες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι σε ασθενείς με υποβοθρικές νεοαγγειώσεις, οι οπτικές οξύτητες σταθεροποιήθηκαν ή βελτιώθηκαν συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων, όταν το κλασσικό στοιχείο κατελάμβανε έκταση τουλάχιστον 50% του συνόλου της αλλοιώσεως ("καθ' υπεροχή κλασσική χοριοειδική νεοαγγείωση") και κυρίως όταν η νεοαγγειακή μεμβράνη ήταν αμιγώς κλασσική [116, 117].

### ***Μελέτη VIP***

Η πολυκεντρική μελέτη VIP ("Verteprorfin in Photodynamic Therapy") σχεδιάστηκε για να εξετάσει τα οφέλη από την εφαρμογή της φωτοδυναμικής αγωγής σε υποβοθρικές χοριοειδικές νεοαγγειώσεις που δεν είχαν συμπεριληφθεί στη μελέτη TAP. Από τους 225 ασθενείς με αμιγώς κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση που έλαβαν αγωγή με verteprorfin, 121 (54%) έχασαν τουλάχιστον 15 γράμματα στο τέλος των 24 μηνών σε σχέση με 76 (67%) της ομάδας του placebo. Υποανάλυση των δεδομένων έδειξε πως ευνοημένες ήταν οι περιπτώσεις μικρών νεοαγγειακών πλακών (μικρότερες από 4 θηλαίες διαμέτρους), ή οι ασθενείς με αρχική οπτική οξύτητα μικρότερη από 4/10 [118, 119].

### ***Θεραπείες reduced fluence Verteprorfin***

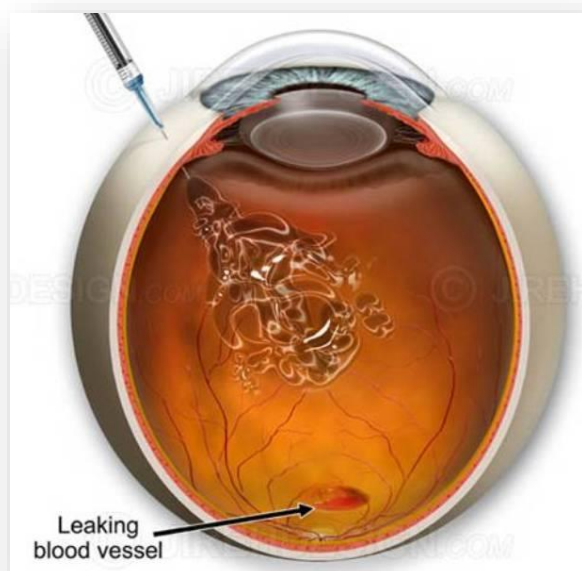
Η εφαρμογή πρωτοκόλλων μειωμένης fluence θεραπείας με verteprorfin (rfPDT) βασίζεται στη θεωρία πιθανής αύξησης της πρόσληψης της ουσίας περισσότερο από την νεοαγγειακή μεμβράνη και λιγότερο από τους γύρω ιστούς, προκαλώντας μικρότερη αμφιβληστροειδική φλεγμονή στον γύρω υγιή αμφιβληστροειδή.

Η μελέτη VIM (Verteporfin In Minimally-classic trial) συνέκρινε τα standard (sfPDT) και reduced fluence (rfPDT) πρωτόκολλα και έδειξε σταθεροποίηση της όρασης έναντι του placebo, όπως και καλύτερα αποτελέσματα στην rfPDT έναντι της sfPDT [120]. Άλλη επίσης δημοσίευση έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν rfPDT είχαν καλύτερη πρόγνωση στην οπτική τους οξύτητα [121].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΟΡΙΟΙΔΙΚΗΣ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΩΧΡΑΣ - ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Μετά την περιορισμένη αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας, επανάσταση έφερε η χρήση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων στην οφθαλμολογία για θεραπευτικούς σκοπούς. Οι αγγειογενετικοί παράγοντες (vascular endothelial growth factor” ή “VEGF”) προάγουν τη δημιουργία νεοαγγείων επιδρώντας στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Φαίνεται πως η ενεργοποίηση των παραγόντων αυτών από τη δυσλειτουργία του μελάγχρου επιθηλίου έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία νεοαγγείων.



Τα αγγειογενετικά φάρμακα (Anti-VEGF), τα οποία χορηγούνται στον οφθαλμό υπό τη μορφή ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων (Εικόνα 16), φαίνεται ότι αναστέλλουν τη δέσμευση των αγγειογενετικών παραγόντων από τους υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της ανάπτυξης νεοαγγείωσης. Τα φάρμακα της παραπάνω οικογένειας των Anti-VEGFs που έχουν εφαρμοστεί μέχρι σήμερα στην

Εικόνα 16.

κλινική οφθαλμολογία για την αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς είναι το regartanib (Macugen), το bevacizumab (Avastin), το Ranibizumab (Lucentis). Στην παραπάνω ομάδα πρόσφατα προστέθηκε και το Aflibercept (Eylea) [122].

### **Δράση των VEGF σε φυσιολογικά μεταβολικά μονοπάτια**

Πρώτο και κύριο μέλος της οικογένειας των αγγειογενετικών παραγόντων που ταυτοποιήθηκε ήταν ο παράγων VEGF-A με δράση την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας [123] και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού [124]. Ενώ αρχικά πιστεύονταν ότι ο βασικός ρυθμιστικός ρόλος του παράγοντος αυτού αφορούσε την εμβρυογένεση [125, 126], καθώς και μετέπειτα βασικές διεργασίες όπου η αγγειογένεση είναι απαραίτητη όπως η επούλωση τραυμάτων [127], σήμερα γνωρίζουμε ότι ο παράγοντας αυτός μετέχει σε πληθώρα μεταβολικών και ομοιοστατικών μηχανισμών. Οι βασικότερες συνοψίζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Δράσεις του παράγοντα VEGF

- Ανάπτυξη και επούλωση των οστών [128-130]
- Ανάπτυξη του μυοκαρδίου [131] - αγγειογένεση μετά από οξύ έμφραγμα [132]
- Διαφοροποίηση και λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων [133, 134]
- Γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία [135]
- Γένεση των νεφρικών σωληναρίων και νεφρική λειτουργία [136,137]
- Επαγωγή ενεργοποιητή του πλασμινογόνου [138], και μονοξειδίου το αζώτου [139, 140]
- Ανάπτυξη και ωρίμανση των πνευμόνων [141]
- Διατήρηση της μικροκυκλοφορίας πολλών οργάνων [142-144]
- Χημειοταξία μονοκυττάρων/μακροφάγων [145, 146]
- Ομοιόσταση των παγκρεατικών νησιδίων [147]
- Προφύλαξη των ηπατοκυττάρων από τοξικές ουσίες [148]
- Αναδόμηση των σκελετικών μυών [149]
- Ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας [123]
- Μεταβολισμός των χοριοτριχοειδών [150-152]
- Επούλωση τραυμάτων [153, 154]

## **VEGF και οφθαλμός**

Είναι γνωστό ότι η φυσιολογική παραγωγή των VEGF παραγόντων είναι απαραίτητη για την διατήρηση των φυσιολογικών λειτουργιών του οφθαλμού. Μελέτες έχουν δείξει πως η υπερπαραγωγή τους παίζει ρόλο στην χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς κηλίδας σε παθήσεις όπως η ηλικιακή εκφύλιση [155] και η παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, καθώς και στο διαβητικό οίδημα ωχράς [156], τις αποφράξεις φλεβών [157], το νεοαγγειακό γλαύκωμα [158], η αμφιβληστροειδοπάθεια προορότητας [159] και οι αγγειοειδείς ταινίες.

Οι αγγειογενετικοί παράγοντες παράγονται από πολλούς τύπους κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, όπως τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου [160, 161] τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων [161], τα περικύτταρα [161] τα κύτταρα του Muller [162] τα αστροκύτταρα [163], υποδεικνύοντας τον σημαντικό ρόλο των παραγόντων αυτών στην ομοίωση του οφθαλμού [151]. Η παραγωγή VEGF από το μελάγχρου επιθήλιο παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του οφθαλμού [151] και στην διατήρηση των χοριοτριχοειδών [150-152]. Επιπροσθέτως, η παραγωγή των VEGF από τον αμφιβληστροειδή και το μελάγχρου επιθήλιο φαίνεται να πυροδοτείται σε συνθήκες ισχαιμίας [150, 161], προστατεύοντας την απόπτωση των κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα, η μακροχρόνια αναστολή των παραγόντων αυτών έδειξε πως οδηγεί σε απώλεια γαγγλιακών κυττάρων [164]. Στα νεογνά ποντίκια, αναστολή των VEGF1 και VEGF2 οδήγησε στην ανάπτυξη ανάγγειου αμφιβληστροειδούς και απώλεια περικυττάρων, αστροκυττάρων, γαγγλιακών κυττάρων και κυττάρων του Muller, αφήνοντας άθικτη της στιβάδα των φωτοϋποδοχέων [165].

### **Αντιαγγειογενετική θεραπεία στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας**

Το γονίδιο του VEGF-A στον άνθρωπο αποτελείται από οκτώ εξόνια σχηματίζοντας έξι βασικά ισομερή από 121, 145, 165, 183, 189 και 206 αμινοξέα σε διάφορες παραλλαγές [166]. Ο VEGF-121 διαχέεται ελεύθερα ως αποτέλεσμα έλλειψης του υποδοχέα δέσμευσης ηπαρίνης,



ο οποίος απαντά σε μεγαλύτερα ισομερή, ενώ οι VEGF-189 και VEGF-206 διαχωρίζονται στην εξωκυττάρια ουσία [166]. Ο VEGF-165 φέρει μεικτές ιδιότητες καθ' ότι βρίσκεται τόσο σε δεσμευμένη όσο και σε ελεύθερη μορφή. Επιπρόσθετα, άλλα ισομερή όπως ο VEGF-110 προκύπτουν ως προϊόντα επεξεργασίας των εξωκυττάρων μεταλλοπρωτεΐναισών [167]. Οι τρεις αντιαγγειογεννητικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας διαφέρουν ως προς τα ισομερή τα οποία προσδένουν με αποτέλεσμα να διαφοροποιούνται ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους [168].

### ***Pegaptanib sodium (Macugen, Pfizer/OSI Eyetech)***

Πρόκειται για γενετικώς συντιθέμενη αλυσίδα γενετικού υλικού με τη μορφή ολιγονουκλεοτιδίου που δρα ως απτομερές. Συνδέεται εκλεκτικά με την ισομερή μορφή VEGF-165 αναστέλλοντας την αγγειογενετική διαδικασία. Το Macugen είναι το πρώτο αντιαγγειογενετικό (anti-VEGF) φάρμακο που πήρε έγκριση από το FDA ("Food & Drug Administration") στις Η.Π.Α το 2004 και στην Ευρώπη το 2006 σε δόση των 0.3mg.

Σε τυχαίοποιημένη προοδευτική πολυκεντρική μελέτη [169] βρέθηκε ότι χορηγούμενο ενδοϋαλοειδικά σε δόση 0,3 mg ανά 6 εβδομάδες για περίοδο 48 εβδομάδων παρουσιάζει καλή αποτελεσματικότητα ακόμη και για τις κρύφειες ή τις κατ' ελάχιστον κλασικές χοριοειδικές νεοαγγείωσεις. Το pegaptanib δεσμεύει ισχυρά τον VEGF-165, αλλά όχι και τα ισομερή που δεσμεύουν την ηπαρίνη όπως ο VEGF-121 ή τις διασπασμένες μορφές όπως ο VEGF-110 [170]. Η εκλεκτική αναστολή των VEGF ισομερών υποστηρίζεται από πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια, όπου φάνηκε ότι η κύρια και επικρατούσα μορφή VEGF υπεύθυνη για την παθολογική νεοαγγείωση του οφθαλμού και την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων αποτελεί ο VEGF-165. Το pegaptanib φαίνεται πως αναστέλλει τις διαδικασίες αυτές [171, 172].

### **Macugen Trials**

Η VISION study [173] (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization) ήταν μια προοπτική διπλή τυφλή placebo-control μελέτη φάσης III που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση του pegaptanib στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς

κηλίδας σε ασθενείς με AMD. Συμπεριέλαβε 1.186 ασθενείς με οπτικές οξύτητες 1/20 - 5/10 και διάμετρο νεοαγγείωσης έως 12 θηλαίες διαμέτρους. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες: placebo, 0,3mg, 1,0mg και 3mg. Ενδοϋαλλοειδικές εγχύσεις χορηγούνταν κάθε 6 εβδομάδες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στο σύνολο των ασθενών έκπτωση οπτικής οξύτητας μεγαλύτερης των 15 γραμμάτων ήταν συχνότερη στους ασθενείς που σταμάτησαν την θεραπεία από αυτούς που τη συνέχισαν (7% έναντι 14 % αντίστοιχα). Απώλεια μικρότερη των 15 γραμμάτων κατά ETDRS κατά την 102 εβδομάδα εμφάνισε το 59% που λάμβαναν pegartanib έναντι 49% της ομάδας ελέγχου. Στην ομάδα που διέκοψε την αγωγή δεν εμφανίστηκε rebound effect. Δόσεις μεγαλύτερες των 0,3mg δεν έδειξαν περαιτέρω ευεργετικό αποτέλεσμα. Στους οφθαλμούς που συνέχισαν με 0,3 mg macugen για τον δεύτερο χρόνο παρουσιάστηκε μείωση της βέλτιστης οπτικής οξύτητας κατά 9 γράμματα σε σύγκριση με 17 σε αυτούς που ελάμβαναν placebo.

Οι σοβαρές επιπλοκές που αναφέρθηκαν είχαν σχέση με τη διαδικασία έγχυσης, όπως ενδοφθαλμίτιδα 1,3% και 0,7% κατά τον πρώτο και δεύτερο χρόνο αντίστοιχα, τραύμα φακού 0,7% και αποκόλληση αμφιβληστροειδούς 0,6%. Συμπερασματικά, οι ενδοϋαλλοειδικές εγχύσεις 0,3mg pegartanib φάνηκε να είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, ανεξάρτητα από το μέγεθος και την σύσταση της νεοαγγειακής εστίας. Ωστόσο τα δεδομένα της μελέτης αυτής δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικό όφελος στην οπτική οξύτητα ασθενών με κρύφιε νεοαγγειώσεις ή νεοαγγειώσεις μεγαλύτερες των 4 θηλαίων διαμέτρων ανεξαρτήτως σύστασης [174].

### ***Ranibizumab (LUCENTIS, Genentech)***

Το ranibizumab, είναι ένα μικρό τμήμα εξανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος [175]. Σε σύγκριση με το bevacizumab έχει υψηλότερη συγγένεια με τον παράγοντα VEGF-A [175]. Επίσης, ως τμήμα πρωτεΐνης υπολείπεται της περιοχής εκείνης απαραίτητης για την ενεργοποίηση της κυτταροτοξικής ανοσολογικής απάντησης μέσω του συμπληρώματος και δεν αλληλεπιδρά με τον Fc υποδοχέα των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος [175]. Έχει

μοριακό βάρος 48KD και δρα ως μη εκλεκτικός αναστολέας όλων των ισομερών των anti-VEGF-A. Έλαβε άδεια για χορήγηση από τον FDA στις ΗΠΑ το 2006 και στην Ευρώπη το 2007.

Marina trial: Η πολυκεντρική αυτή φάσης III, τυχαιοποιημένη (1:1:1), διπλή-τυφλή μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 716 ασθενείς με σκοπό να συγκρίνει 0,3mg και 0,5mg Ranibizumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε 24 μήνες. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν οι κλασσικές κατ' ελάχιστο νεοαγγειώσεις της ωχράς (1/3 του συνόλου) και οι κρύφιεες (2/3 του συνόλου) σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας [176].

Τα αποτελέσματα έδειξαν διατήρηση της οπτικής οξύτητας (απώλεια μικρότερη των 15 γραμμάτων) στο 95% των ασθενών που έλαβαν ranibizumab έναντι 62% που δεν έλαβαν ( $p < 0.001$ ). Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε (περισσότερο από 15 γράμματα) στο 25% που λάμβαναν 0,3mg ranibizumab, 34% για τα 0,5mg ranibizumab και σε 5% της ομάδας ελέγχου. 40% αυτών που έλαβαν αγωγή εμφάνισαν οπτική οξύτητα καλύτερη από 5/10.

Anchor trial: Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να συγκρίνει τα 0,3mg και 0,5mg ranibizumab με την φωτοδυναμική θεραπεία στην κλασσική νεοαγγείωση στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Πρόκειται για πολυκεντρική φάσης III, τυχαιοποιημένη (1:1:1), διπλή - τυφλή μελέτη συνολικής διάρκειας 24 μηνών που πραγματοποιήθηκε σε 423 ασθενείς με σκοπό να συγκρίνει 0,3mg και 0,5mg Ranibizumab έναντι φωτοδυναμικής αγωγής μαζί με placebo ενδοϋαλοειδικά.

Απώλεια οπτικής οξύτητας λιγότερο από 15 γράμματα στους 12 μήνες είχε το 94% της ομάδας των 0,3mg ranibizumab, 96% των 0,5mg ranibizumab και 64% της φωτοδυναμικής αγωγής ( $p < 0.001$ ). Βελτίωση της οπτικής οξύτητας κατά 15 τουλάχιστον γράμματα είχαν 36%, 40% και 6% στις αντίστοιχες ομάδες που προαναφέρθηκαν. Η ομάδα των 0,3 mg ranibizumab εμφάνισε κέρδος 9 γραμμάτων κατά μέσο όρο, η ομάδα την 0,5 mg κέρδος 11 γραμμάτων και η ομάδα της φωτοδυναμικής αγωγής απώλεια 10 γραμμάτων ( $p < 0.001$ ). Σημαντική απώλεια οπτικής οξύτητας είχε το 13% της ομάδας της φωτοδυναμικής αγωγής έναντι 0% της ομάδας του ranibizumab. Το ranibizumab φάνηκε να μην έχει σοβαρές τοπικές ή συστηματικές επιπλοκές [177].

Οι MARINA και ANCHOR TRIALS καθιέρωσαν και ποσοτικοποίησαν το θεραπευτικό όφελος μηνιαίων ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων bevacizumab σε ασθενείς με κατ' ελάχιστον κλασσική και κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση (MARINA) και καθ' υπεροχήν κλασσική (ANCHOR). Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς έλαβαν 0,3 ή 0,5mg bevacizumab για δύο έτη με μέσο όρο εγχύσεων συνολικά 21,9 και 21,4 αντίστοιχα.

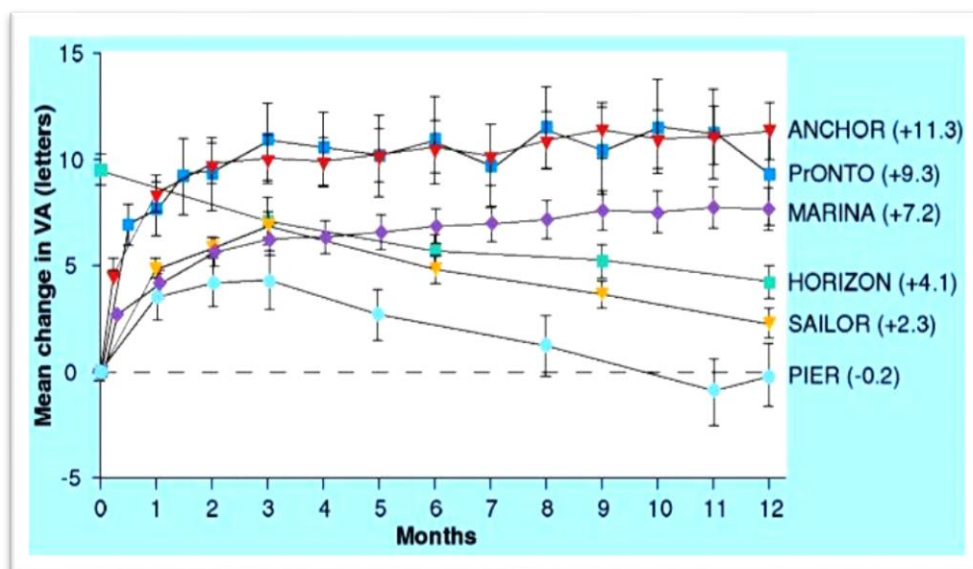
Στην MARINA υπήρξε μέση αύξηση της οπτικής οξύτητας κατά 6,5 και 7,2 γράμματα κατά ETDRS στα 0,3mg και 0,5mg bevacizumab αντίστοιχα στους 12 μήνες. Στην ANCHOR η μέση αύξηση της οπτικής οξύτητας ήταν 8,5 και 11,3 γράμματα αντίστοιχα ενώ η ομάδα του PDT είχε μείωση 11,3. Στις μελέτες αυτές η βελτίωση στην οπτική οξύτητα διατηρήθηκε στους 24 μήνες που οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν. Στους 24 μήνες στην MARINA, οι ομάδες των 0,3 και 0,5 mg είχαν βελτίωση 5,4 και 6,6 γράμματα σε σχέση με ελάττωση κατά 14,9 γράμματα στην ομάδα placebo. Αντίστοιχα, στην ANCHOR η αύξηση ήταν 8,1 και 10,7 γράμματα στα 0,3 και 0,5 mg ranibizumab και μείωση 9,8 γράμματα στην PDT.

Pier study (Πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης IIIb): Περιέλαβε 184 ασθενείς με καθ' υπεροχή ή κατ' ελάχιστον κλασσική ή κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση σε ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Χρησιμοποιήθηκε διαφορετικό πρωτόκολλο εγχύσεων, με μια έγχυση ανά μήνα τους τρεις πρώτους μήνες, ακολουθούμενο από μια έγχυση ανά τρίμηνο [178]. Ενώ τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά προς όφελος των οφθαλμών που λάμβαναν ranibizumab έναντι placebo ως προς την οπτική οξύτητα, δεν προέκυψαν δεδομένα που να συνηγορούν υπέρ του μοντέλου αυτού χορήγησης των δόσεων σε σχέση με εκείνο των MARINA και ANCHOR.

PrONTO study: Τα αποτελέσματα της φάσης II, ανοικτής, προοπτικής, διετούς μελέτης σε 40 ασθενείς είχαν σοβαρό αντίκτυπο στην εφαρμογή των διαφόρων δοσολογικών θεραπευτικών μοντέλων στην χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς [179]. Χορηγήθηκαν 0,5 mg ranibizumab μηνιαία, ακολουθούμενο από εγχύσεις σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς, που καθορίζονταν από τη μεταβολή της οπτικής του οξύτητας (απώλεια μεγαλύτερη από 5 γράμματα ETDRS) ή την αύξηση του κεντρικού πάχους του

αμφιβληστροειδούς (OCT 100 $\mu$ m), με συνοδό αμφιβληστροειδικό υγρό, ή εμμένον υγρό μετά την τελευταία έγχυση ή νέα αμφιβληστροειδική αιμορραγία. Κατά το πρώτο έτος ο μέσος αριθμός των εγχύσεων ήταν 5,6 με μέση βελτίωση της οπτικής οξύτητας κατά 9,3 γράμματα, ενώ κατά το δεύτερο έτος ο συνολικός αριθμός των ενέσεων έφτασε τις 9,9 με μέση βελτίωση της όρασης κατά 11,1 γράμματα [180].

**SAILOR study:** Αποτελεί την μεγαλύτερη φάσης III πολυκεντρική μελέτη για την χορήγηση των anti-VEGF στην εξιδρωματική εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Συμπεριέλαβε 4.307 ασθενείς, διήρκεσε ένα έτος και μελέτησε το πρωτόκολλο χορήγησης 3 δόσεων ranibizumab (μια κάθε μήνα για 3 μήνες) ακολουθούμενες από εγχύσεις ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν ανά τρίμηνο με βάση την οπτική τους οξύτητα και το κεντρικό πάχος του αμφιβληστροειδούς με OCT. Κριτήριο έγχυσης ranibizumab μετά τις πρώτες τρεις εγχύσεις ήταν η απώλεια τουλάχιστον 5 γραμμάτων κατά ETDRS ή αύξηση του κεντρικού πάχους του αμφιβληστροειδούς κατά 100 $\mu$ m (OCT). Τα αποτελέσματα του πρώτου έτους έδειξαν κέρδος 0,5 και 2,3 γραμμάτων στις ομάδες των 0,3 και 0,5 mg ranibizumab αντίστοιχα, που ήταν υποδεέστερα των μελετών MARINA, ANCHOR και PrONTO [181]. (Εικόνα 22)



Εικόνα 17. Μέσες μεταβολές της οπτικής οξύτητας στους 12 μήνες σε πολυκεντρικές μελέτες χορήγησης αντι-VEGF σε χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς

### **Bevacizumab (Avastin)**

Το Bevacizumab είναι ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα πλήρους μεγέθους (MB:149 kD) που έχει υποστεί γλυκοζυλίωση (σε αντίθεση με το ranibizumab) και συνδέεται με όλες τις ισομερείς μορφές του VEGF-A. Αποτελεί πρόδρομη μορφή του Ranibizumab (Lucentis). Χρησιμοποιήθηκε ενδοφλεβίως σε ασθενείς με προχωρημένη μορφή μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου και χρησιμοποιείται σήμερα ως μη εγκεκριμένη (off-label) θεραπεία στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς [182]. Δημοσιευμένες σειρές ασθενών (case series) και μη ελεγχόμενες μελέτες (uncontrolled studies) αναφέρουν ευεργετικά αποτελέσματα του bevacizumab + PDT σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς και AMD [183, 184] (Πίνακας 6).

<b>Πίνακας 6. Συνεχιζόμενες κλινικές μελέτες φάσης III με χορήγηση bevacizumab σε εξιδρωματική ηλιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας.</b>					
<b>Δοσολογικό σχήμα</b>	<b>Ακρονύμιο μελέτης</b>	<b>Design</b>	<b>Ασθενείς (n)</b>	<b>Follow-up (months)</b>	<b>Ref.</b>
Μονοθεραπεία (μηνιαία έναντι διακυμενόμενα)	CATT	Τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, controlled (Bev vs Ran)	1208	24	[185]
Μονοθεραπεία (μηνιαία έναντι διακυμενόμενα)	IVAN	Τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, controlled (Bev vs Ran)	600*	24	[186]
Μονοθεραπεία (μηνιαία έναντι διακυμενόμενα)	MANTA	Τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, controlled (Bev vs Ran)	320*	12	[187]
Μονοθεραπεία (μηνιαία έναντι διακυμενόμενα)	VIBERA	Τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, controlled (Bev vs Ran)	366*	24	[188]
Συνδυασμοί	NA	Τυχαιοποιημένη, ενός κέντρου, μονή-τυφλή, controlled (Bev + PDT vs Bev + PDT + triamcinolone)	NA	NA	[189]

\*Estimated patient enrollment.

### **Νεότεροι Παράγοντες: “Παγίδες” Anti-VEGF: Aflibercept (EYLEA)**

Το Aflibercept αποτελεί μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη από βασικά δομικά μέρη των παραγόντων VEGFR-1 και VEGFR-2 συνδυασμένα με τμήμα ανθρωπίνου αντισώματος IgG Fc. Ο παράγοντας αυτός διαφοροποιείται από τα μέχρι τώρα γνωστά μας Anti-VEGF στην μεγαλύτερη ικανότητα δέσμευσης του VEGF-A και αναστολής του παράγοντα αύξησης του πλακούντα (placenta growth factor 1 και 2). Πρόσφατες, φάσης III μελέτες έδειξαν ότι χορήγηση του Aflibercept ανά δύο μήνες σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς δεν είχε υποδεέστερα αποτελέσματα συγκριτικά με το μηνιαίως χορηγούμενο ranibizumab σε βάθος 13 μηνών [190].

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ**

### **ANTI-VEGF: ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

#### **Αξιολόγηση της ασφάλειας σε προ-κλινικά μοντέλα**

#### **Εγκεκριμένες Θεραπείες: RANIBIZUMAB και MACUGEN**

Ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις μη εκλεκτικών αντιαγγειογενετικών παραγόντων σε ποντίκια έδειξαν καλή ανοχή σε επίπεδο οφθαλμού. Ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις ranibizumab σε πιθήκους είχαν υψηλό ποσοστό εμφάνισης πρόσθιας ραγοειδίτιδας [191, 192]. Αυτό όμως δεν επιβεβαιώθηκε σε μετέπειτα κλινικές μελέτες. Η διαφοροποίηση αυτή πιστεύεται ότι οφείλεται στην αντικατάσταση της (lyophilized) φόρμουλας που χρησιμοποιούνταν στους ποντικούς. Η χορήγηση Pegaptanib σε πιθήκους φάνηκε να μη συνοδεύεται από τοξικές παρενέργειες [193]. Ομοίως, ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις pegaptanib δύο φορές εβδομαδιαίως για 9 μήνες και στους δυο οφθαλμούς σκύλων, και κουνελιών για 6 μήνες, δεν έδειξαν τοξικές παρενέργειες ούτε πρόκληση φλεγμονής [194].

Στη μόνη έως σήμερα δημοσιευμένη προ-κλινική μελέτη για την συστηματική ασφάλεια των anti-VEGF παραγόντων, χορηγήθηκαν ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις pegaptadin και στους δύο

οφθαλμούς σκύλων. Οι εγχύσεις πραγματοποιούνταν δύο φορές εβδομαδιαίως για 9 μήνες σε δόσεις που οδηγούσαν σε συστηματικά και ενδοφθάλμια επίπεδα του παράγοντα, υψηλότερα από ότι αυτά που επιτυγχάνονταν στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Η μελέτη αυτή δεν έδειξε ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, ούτε διαταραχές στα ούρα ή στο αίμα [194]. Επιπρόσθετα, χορηγήθηκε bolus ενδοφλέβια δόση pegartanib καθώς και δόση συντήρησης, ώστε να επιτευχθεί 90-πλάσια συγκέντρωση πλάσματος της ουσίας αυτής σε σύγκριση με την συγκέντρωση pegartanib στο πλάσμα ασθενών σε κλινικές μελέτες. Στους σκύλους αυτούς επίσης δεν παρουσιάστηκαν διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και την αρτηριακή πίεση [194].

Αντικείμενο προβληματισμού ως προς την χορήγηση των παραγόντων αυτών αποτελεί η πρόκληση βλαβών σε επίπεδο αμφιβληστροειδούς. Η έγχυση αδρανοποιημένων anti-VEGF αντισωμάτων σε μάτια ποντικών φάνηκε να σχετίζεται με αμφιβληστροειδική εκφύλιση όπως κατέδειξαν ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα και έγχρωμες φωτογραφίες βυθού [195].

Οι Nishijima και συν. [166] σε πειραματικό μοντέλο επαναιμάτωσης μετά από ισχαιμία σε ποντικούς, έδειξαν πως ο VEGF αποτελεί μέρος της ενδογενούς επίκτητης απάντησης για την προστασία των νευρώνων από την ισχαιμία και την απόπτωση. Στη μελέτη αυτή οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις VEGF-120 φάνηκε ότι είναι εξίσου προστατευτικές με εκείνες του VEGF-164 σε επίπεδο νευρώνων.

Οι παραπάνω μελέτες καταδεικνύουν τη νευροπροστατευτική δράση του VEGF-120. Δείχνουν επίσης πως η εκλεκτική αναστολή του VEGF-164 πλεονεκτεί της αναστολής όλων των VEGF ισομερών.

Σε άλλο πειραματικό μοντέλο με ποντικούς, η συστηματική χορήγηση ιικού φορτίου για την έκφραση του VEGF υποδοχέα-1 (sFlt-1), φάνηκε να οδηγεί στην απόπτωση των κυττάρων του Muller, αμακρινικών κυττάρων και φωτοϋποδοχέων μαζί με σημαντική μείωση της ηλεκτροφυσιολογικής απόκρισης του αμφιβληστροειδούς [196]. Σε αντιδιαστολή, υπάρχουν μελέτες που δεν φάνηκε να σχετίζουν την αναστολή των VEGF με απώλεια στη δομική ακεραιότητα του αμφιβληστροειδούς ή διαταραχή της φυσιολογικής του λειτουργίας. Έκφραση



του sFlt-1 σε αμφιβληστροειδείς ποντικών με χοριοειδική νεοαγγείωση για την αντιμετώπισή της, φάνηκε να μη έχει καμιά επίπτωση στα γαγγλιακά κύτταρα και το ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα [197]. Η ίδια ομάδα έδειξε πως η παρατεταμένη αδρανοποίηση των VEGF οφθαλμικών υποδοχέων δεν ήταν επιβλαβής για τις λειτουργίες του αμφιβληστροειδούς [198]. Η εξήγηση των διαφορετικών αποτελεσμάτων σε διαφορετικά μοντέλων ποντικών, όπως και η συσχέτιση τους με τα κλινικά αποτελέσματα της χορήγησης anti-VEGF στον άνθρωπο δεν είναι σαφής.

### ***Off-label θεραπεία – BEVACIZUMAB***

Το Bevacizumab (avastin) αποτελεί σήμερα μη εγκεκριμένη (off-label) [199] θεραπεία για την χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς κηλίδας, επειδή δεν έχει προηγηθεί τυχαιοποιημένη μελέτη με μάρτυρες. Λόγω της έλλειψης κλινικών μελετών για την αξιολόγηση της ασφάλειάς του, όλα τα δεδομένα στηρίζονται σε προ-κλινικές μελέτες. Πειράματα σε καλλιέργειες κυττάρων [200, 201] ή καλλιέργειες αμφιβληστροειδών έδειξαν ότι το Bevacizumab δεν είναι τοξικό [202]. Πειραματικά μοντέλα κουνελιών έδειξαν πως δεν προκαλεί τοξικές παρενέργειες σε επίπεδο οφθαλμού, ενώ σε μια μελέτη παρατηρήθηκε με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διόγκωση και διάσπαση των μιτοχονδρίων στις έσω στιβάδες των φωτοϋποδοχέων [172, 203].

Ανοσοχημικές χρώσεις επίσης εντόπισαν διάφορες πρωτεΐνες ως προϊόντα απόπτωσης στην έξω δικτυωτή, έξω κοκκώδη και στιβάδα των φωτοϋποδοχέων [204]. Με χρώση tunnel ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις bevacizumab και regartanib βρέθηκε να προκαλούν σημαντική αύξηση των αποπτωτικών κυττάρων στις έξω αμφιβληστροειδικές στιβάδες ποντικών κατά την 14<sup>η</sup> και 90<sup>η</sup> ημέρα. Η αποπτωτική δράση του bevacizumab, αλλά όχι του regartanib, φάνηκε να αυξάνεται με την αύξηση της δόσης του φαρμάκου [205]. Μετά την ενδοϋαλοειδική έγχυση bevacizumab σε πιθήκους, το bevacizumab ανιχνεύθηκε τόσο στον χοριοειδή όσο και στις έσω αμφιβληστροειδικές στιβάδες, οδηγώντας στην καταστροφή της θυριδωτής δομής των χοριοτριχοειδών από λευκοκύτταρα και θρομβοκύτταρα σε 2:40 περιπτώσεις [206].

## Αξιολόγηση της ασφάλειας των anti-VEGF σε κλινικό επίπεδο

Οι γνώσεις μας στην ασφάλεια χορήγησης ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων στον οφθαλμό βασίζονται σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες που αφορούν το pegartanib και το ranibizumab. Αυτές είναι η τριετούς διάρκειας μελέτη VISION [207, 208] για το πρώτο, και οι διετείς FOCUS [209, 210], MARINA [176], ANCHOR [211, 212] για το δεύτερο. Αντίστοιχες μελέτες για το bevacizumab προς το παρόν δεν υπάρχουν. Σύντομα αναμένονται μελέτες σύγκρισης bevacizumab και ranibizumab στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας [213] και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Προς το παρόν υπάρχουν δημοσιευμένες αναδρομικές και ανοικτές κλινικές μελέτες που παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες [214-219].

Στις κλινικές μελέτες, τόσο το pegartanib όσο και το ranibizumab έδειξαν ότι σχετίζονται με χαμηλά ποσοστά πρόκλησης τραυματικού καταρράκτη, ενδοφθαλμίτιδας ή αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς μετά τις εγχύσεις. Το ίδιο φάνηκε και από τις αναδρομικές μελέτες που αφορούσαν το bevacizumab [216, 219]. Τρεις πρόσφατες αναδρομικές δημοσιεύσεις που παρουσίασαν σειρά ασθενών και συμπεριελάμβαναν 5.000-29.000 εγχύσεις, έδειξαν πολύ χαμηλά ποσοστά ενδοφθαλμίτιδας 0,019% [220], 0,029% [221] και 0,02% [222]. Σε όλες χρησιμοποιήθηκε αντισηπτικό διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης (povidone iodine) τοπικά ως προετοιμασία [220-222] και αντιβιοτικά κολλύρια για μερικές μέρες μετά [221, 222].

Pegartanib και ασφάλεια: Η πολυκεντρική μελέτη Vision είναι τυχαιοποιημένη, διπλή - τυφλή, μη ελεγχόμενη μελέτη που διήρκεσε 3 έτη. Αφορούσε 146 οφθαλμούς που ελάμβαναν 1 ή 3mg pegartanib ενδοϋαλοειδικά κάθε 6 εβδομάδες για 54 εβδομάδες [223]. Οι περισσότερες παρενέργειες φάνηκε να σχετίζονται με τις ενέσεις καθ' εαυτές. Επιπρόσθετα, αναδρομική μελέτη που χρησιμοποίησε έγχρωμες φωτογραφίες του βυθού των ασθενών αυτών έδειξε ότι το pegartanib δεν προκάλεσε βλάβες στο επίπεδο του μελαγχρόου επιθηλίου ή των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Πρόσφατη μελέτη που αφορούσε ενδοϋαλοειδική χορήγηση pegartanib σε 31 οφθαλμούς ασθενών που ήδη ελάμβαναν βαρφαρίνη, έδειξε μία περίπτωση υπαμφιβληστροειδικής αιμορραγίας 35 μέρες μετά από την έγχυση [224].

Ranibizumab και ασφάλεια: Η φλεγμονή του οφθαλμού είναι η βασική ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει σχετισθεί με την ενδοϋαλοειδική χορήγηση του παράγοντα αυτού. Οι φάσεως III μελέτες ANCHOR [211, 212] και MARINA [176] έδειξαν σοβαρού βαθμού (grade 3 / grade 4) φλεγμονή σε ποσοστά 2,9% και 2,1% αντίστοιχα. Σε αναδρομική μελέτη, 165 από τους 725 ασθενείς που ελάμβαναν ενδοϋαλοειδικά την ουσία αυτή εμφάνισαν φλεγμονή σε ποσοστό 1,4% [225]. Αντίστοιχα, η ομάδα ελέγχου στη μελέτη ANCHOR [211, 212] που λάμβανε αγωγή με βερτεπορφίνη και στη MARINA [176] οι εγχύσεις εικονικού φαρμάκου, δεν έδειξαν να σχετίζονται με αντίστοιχη κλινική εικόνα σοβαρής φλεγμονής μετά την θεραπεία. Στην φάση I της μελέτης FOCUS [209, 210] κατά την οποία χορηγήθηκε φωτοδυναμική αγωγή είτε ως μονοθεραπεία, είτε συνδυασμένη με ranibizumab, 12,4% των οφθαλμών εμφάνισαν σοβαρή φλεγμονή σε βάθος διετίας. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι στο τελευταίο χρησιμοποιήθηκε ranibizumab διαφορετικής σύνθεσης από το εμπορικό.

Bevacizumab και ασφάλεια: Σε αναδρομικές μελέτες που χορηγήθηκε αυτό το φάρμακο, τα ποσοστά ραγοειδίτιδας ήταν 0,09% [219], 0,4% [225] και 0,14% [216]. Σε μονοκεντρικές μελέτες φλεγμονή παρατηρήθηκε σε ποσοστό 1,3% σε 693 εγχύσεις [226] και 0,3% σε 2500 εγχύσεις [227]. Άλλη μελέτη αξιολόγησε τη φλεγμονή πριν και μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση bevacizumab μετρώντας το flare προσθίου θαλάμου σε 61 οφθαλμούς και έδειξε ότι μια εβδομάδα μετά την έγχυση η φλεγμονή παρουσίασε σημαντική μείωση, συσχετίζοντας την έγχυση bevacizumab με σημαντική μείωση της φλεγμονής [228].

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν σημαντικές κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης των anti-VEGF παραγόντων σε επίπεδο φυσιολογικής αμφιβληστροειδικής λειτουργίας πέραν της οπτικής οξύτητας. Σε μία από αυτές, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (ΗΑΓ) σε 9 ασθενείς με ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας που λάμβαναν ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις παραγόντων bevacizumab χωρίς να διαπιστώσουν μεταβολές σε αυτό μετά από ένα μήνα [229]. Όμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε άλλη μελέτη που συνέκρινε τα αποτελέσματα του ΗΑΓ 4 μήνες μετά την έγχυση bevacizumab [230]. Σε άλλη μελέτη όπου χορηγήθηκε το pegartanib, μεταβολές του ΗΑΓ φάνηκε να σχετίζονται με μεταβολές της οπτικής οξύτητας [231].

## **Σποραδικές επιπλοκές της χορήγησης αντι-VEGF ενδοϋαλοειδικά**

### ***Αποκόλλσεις αμφιβληστροειδούς και ρωγμές***

Κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας με regartanib [232] ή bevacizumab [171, 233-235] έχουν περιγραφεί περιπτώσεις πρόκλησης ή επιδείνωσης ελκτικής αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς. Πρόκληση ελκτικής αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς μετά από bevacizumab έχει παρατηρηθεί και κατά την χορήγησή του στη χοριοειδική νεοαγγείωση αμφιβληστροειδοπάθειας προωρότητας [236, 237].

Ρήξεις του μελαγχρόου επιθηλίου [238] έχουν περιγραφεί και με τους τρεις anti-VEGF παράγοντες [239, 240]. Οι περισσότερες αφορούν το bevacizumab, αλλά πιθανό να σχετίζεται με την ευρεία χρήση του. Σε δύο αναδρομικές μελέτες το ποσοστό αυτό ήταν 2,2% [215] και 0,8% [218], ενώ ο Chan και συν. [215] διαπίστωσαν πως 4 από τους οφθαλμούς που λάμβαναν ενδοϋαλοειδικά εγχύσεις regartanib, παρουσίασαν ρήξη του μελαγχρόου επιθηλίου μόνο μετά από την αλλαγή της θεραπείας σε bevacizumab. Σε 33 περιπτώσεις ρήξεων του μελαγχρόου επιθηλίου που αφορούσε και τους τρεις anti-VEGF παράγοντες προϋπήρχε αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας [239]. Πολυκεντρική μελέτη 1.280 οφθαλμών που λάμβαναν bevacizumab για την αντιμετώπιση χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης, έδειξε ποσοστό ρήξης του μελαγχρόου επιθηλίου 16,8% [241], σε αντίθεση με αυτούς που δεν λάμβαναν anti-VEGF θεραπεία, όπου τα ποσοστά ρήξης ήταν 10% [242] και 11,9% [243]. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω μελέτες σχετίζονταν με καλή διατήρηση της οπτικής οξύτητας παρά τις ρήξεις [215, 239], γεγονός που πιθανόν συνδέεται με τη μείωση του αμφιβληστροειδικού οιδήματος και την υποστροφή των νεοαγγείων από την χορήγηση των anti-VEGF [239].

### ***Αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης***

Μέχρι σήμερα είναι γνωστό ότι οι αυξήσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση αντιαγγειογενετικών παραγόντων είναι βραχείας διάρκειας [240-

242] και σχετίζονται με την διαδικασία της έγχυσης και όχι με τη δράση των παραγόντων [176, 211, 243].

### **Αιμορραγίες**

Επιτεφικώς: Οι Ladas και συν. [225] σε 1.275 ασθενείς που λάμβαναν bevacizumab παρατήρησε 125 (9,8%) περιπτώσεις και σε 725 ασθενείς που λάμβαναν ranibizumab 75 (10,4%) περιπτώσεις αιμορραγίας. Οι περισσότερες συνέβαιναν σε ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη [225].

Ωχρά: Σε άλλη μελέτη, 4 από τους 14 ασθενείς που λάμβαναν Bevacizumab ενδοϋαλοειδικά για την αντιμετώπιση χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας εμφάνισαν υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία σε σύγκριση με 0 από τους 22 που λάμβαναν ranibizumab για τον ίδιο λόγο [244]. Αντίθετα, άλλη μελέτη έδειξε ότι 6 από τους 225 ασθενείς που λάμβαναν ranibizumab εμφάνισαν την επιπλοκή αυτή και κανένας από τους 51 που λάμβαναν bevacizumab και τους 83 που λάμβαναν pergartanib [245].

### **Ισχαιμία**

Μετά την χορήγηση ranibizumab ή bevacizumab ενδοϋαλοειδικά έχουν παρατηρηθεί παρενέργειες της φυσιολογικής αιμάτωσης του οφθαλμού. Μελέτες έχουν δείξει μείωση της οπισθοβόλβιας αιματικής ροής από το bevacizumab [246] καθώς και αγγειοσύσπαση στο επίπεδο του αμφιβληστροειδούς [247]. Μετά τη χορήγηση bevacizumab ή ranibizumab έχουν επίσης περιγραφεί περιπτώσεις εμφάνισης ισχαιμικής νευροπάθειας μη-αρτηριακού τύπου [248, 249], απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς [250], αρτηρίας αμφιβληστροειδούς [250, 251] και ισχαιμικής οπτικοπάθειας [252]. Στις περισσότερες από τις δημοσιεύσεις αυτές η αμφιβληστροειδική ισχαιμία τεκμηριώθηκε με αγγειογραφία [252, 254].

### **Συστηματική ασφάλεια**

Η συμμετοχή των Anti-VEGF παραγόντων σε πολλές μεταβολικές οδούς και λειτουργίες του οργανισμού γεννά το ερωτήματα σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις αναστολής τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Είναι ήδη γνωστές οι παρενέργειες κατά την ενδοφλέβια χορήγηση των

παραγόντων αυτών ως χημειοθεραπευτικά, και αφορούν την πρόκληση υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας, πεπτικών ελκών καθώς και αιμορραγικών και εμβολικών επεισοδίων [255, 256]. Παρόλο που οι δόσεις στον οφθαλμό είναι πολύ μικρότερες, τα φάρμακα αυτά εξακολουθούν να απομακρύνονται διαμέσου της συστηματικής κυκλοφορίας [223].

Πειραματικά μοντέλα ποντικών εντόπισαν το Bevacizumab στον άλλο οφθαλμό που δεν λάμβανε αγωγή [257]. Σε μελέτες ασθενών με διαφορετικό παθολογικό υπόβαθρο (απόφραξη φλέβας, διαβήτης, ηλικιακή εκφύλιση ωχράς) που ελάμβαναν ενδοϋαλοειδικά anti-VEGF, διαπιστώθηκε κλινική βελτίωση σε σημαντικό ποσοστό και στον μη θεραπευόμενο οφθαλμό [258-264]. Στον αντίποδα, άλλες μελέτες [254, 265, 266] έδειξαν το αντίθετο.

Pegaptanib: Κατά την διάρκεια των τριών ετών παρακολούθησης, στη VISION study δεν αναφέρθηκαν σοβαρές συστηματικές επιπλοκές. Από τους 161 ασθενείς, 18% εμφάνισαν μη οφθαλμικές λοιμώξεις, 15% νόσους του μεσοθωρακίου, και 14% γαστρεντερικές διαταραχές. Επίσης, δεν φάνηκε να είναι αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου [208, 267] (πίνακας 7).

Πίνακας 7. Συστηματικές παρενέργειες του pegaptanib κατά τα 3 χρόνια της vision trial			
	<b>Usual care</b> <u>1<sup>ο</sup> έτος (n=298)</u>	<b>0,3mg + 1mg</b> <u>1<sup>ο</sup> έτος (n=596)</u>	<b>0,3mg +1mg</b> <u>3<sup>ο</sup> έτος (n=161)</u>
Ισχαιμία μυοκαρδίου	6 (2,0%)	11 (1,8%)	3(1,9%)
Αιμορραγία κεντρικού νευρικού συστήματος	1 (0,3%)	6 (1,0%)	0
Περιφερικά θρομβωτικά επεισόδια	2 (0,7%)	4 (0,7%)	1 (0,6%)

Ranibizumab: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση ranibizumab με τη μορφή ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων ήταν λίγες, όπως έδειξαν οι σχετικές μελέτες. Παρατηρήθηκε όμως αύξηση των μη οφθαλμικών θρομβωτικών και αιμορραγικών επεισοδίων. Τα δεδομένα από τις μελέτες ANCHOR (2 έτη) και MARINA (1 έτος) έδειξαν ότι 7,8% των ασθενών που λάμβαναν

ranibizumab εμφάνισαν αιμορραγικό επεισόδιο εκτός οφθαλμού, ενώ στην ομάδα ελέγχου το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 4,2% [149, 268]. Οι αιμορραγίες αυτές αφορούσαν το δέρμα, το πεπτικό ή το ουροποιογεννητικό σύστημα [176, 211, 212] (Πίνακας 8).

Η μελέτη ANCHOR έδειξε ότι τον πρώτο χρόνο, το ποσοστό μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, θρομβωτικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου στις δυο ομάδες ασθενών που λάμβαναν 0,3 και 0,5 mg ranibizumab ήταν 2,1% και 4,3% αντίστοιχα κατά το πρώτο έτος, ενώ στην ομάδα που λάμβανε φωτοδυναμική αγωγή ήταν 2,1%. Τον δεύτερο χρόνο το ποσοστό ήταν 4,9% για την φωτοδυναμική αγωγή και 4,4% και 5,0% για το ranibizumab [212]. Η μελέτη MARINA δεν έδειξε διαφορά ανάμεσα στην ομάδα που λάμβανε Ranibizumab και στην ομάδα ελέγχου στη συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων στα 2 έτη [176]. Η μελέτη FOCUS έδειξε υψηλότερο ποσοστό στους ασθενείς που λάμβαναν PDT (7,1%) σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν PDT και ranibizumab (4,8%) [209], ενώ η SAILOR έδειξε ότι σε μεγαλύτερο κίνδυνο βρισκόταν οι ασθενείς που λάμβαναν 0,5mg (1,2%) ranibizumab έναντι 0,3mg (0,4%).

Πίνακας 8. Μη-οφθαλμικά αιμορραγικά επεισόδια στις μελέτες MARINA και ANCHOR					
ΟΜΑΔΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ			RANIBIZUMAB		
Δημοσιευμένες μελέτες	No ασθενών	Μη οφθαλμική αιμορραγία (%)	No ασθενών	Μη οφθαλμική αιμορραγία (%)	<i>p-value</i>
MARINA	236	13 (5,5)	447	43 (9,0)	0,08
ANCHOR	143	3 (2,1)	277	16 (5,8)	0,05
Σύνολο	379	16 (4,2)	754	59 (7,8)	0,01

Bevacizumab: Οι επιπλοκές από τη συστηματική χορήγηση του bevacizumab αφορούν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (0,07%) και εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις (0,01%), με συνηθέστερη την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (0,21%) [216, 219, 269]. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά την συστηματική χορήγηση του bevacizumab οφείλεται στην απώλεια της διαμεσολαβούμενης αγγειοδιαστολής μέσω του νιτρικού οξέος λόγω της δράσης των VEGF

[270]. Οι Spraide και συν. περιέγραψαν θρομβωτικά επεισόδια σε σύνολο 266 ασθενών που λάμβαναν bevacizumab ενδοϋαλοειδικά. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονταν ένα μη θανατηφόρο και ένα θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου [270].

Άξιο σχολιασμού είναι ότι το bevacizumab και το ranibizumab εμφανίζουν διαφορετικό χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα. Αυτό οφείλεται στο ότι το μόριο του πρώτου είναι γλυκοζυλιωμένο και έχει υψηλότερο μοριακό βάρος. Οι δύο ουσίες έχει φανεί ότι έχουν περίπου ίδιο χρόνο ημίσειας ζωής στο υαλοειδές (9 και 7 μέρες αντίστοιχα), αλλά το bevacizumab εμφανίζει διπλάσιο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα. Παρόλο που οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα είναι εξαιρετικά χαμηλές μετά από ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις, πιθανώς το bevacizumab να σχετίζεται θεωρητικά με υψηλότερο κίνδυνο συστηματικών επιπλοκών όπως προαναφέρθηκε [271, 272, 273].

Η ασφάλεια των παραγόντων αυτών σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς σε παθήσεις πλην της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Από τις τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου για το ranibizumab και άλλες εκτεταμένες μελέτες για το bevacizumab που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης και τα δύο φάρμακα σήμερα θεωρούνται συστηματικά ασφαλή [176, 178, 216, 219].

### **Αντι-VEGF και κύηση**

Δεν είναι γνωστό αν η ενδοφθάλμια χορήγηση anti-VEGF είναι ασφαλής σε κύηση. Έχει αποδειχθεί ότι οι VEGF παράγοντες παίζουν ρολό στην εμβρυογένεση. Συστηματική χορήγηση Bevacizumab σε κουνέλια σε υψηλές δόσεις φαίνεται ότι έχει τερατογεννητική δράση. Όμως, οι Rosen και συν. δεν διαπίστωσαν παρενέργειες στο έμβρυο μετά από ενδοϋαλοειδική έγχυση Bevacizumab σε έγκυο [274]. Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε μια ακόμα δημοσίευση, όπου το bevacizumab χορηγήθηκε σε έγκυο κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, καθώς και άλλη μια μελέτη με 4 όμοια περιστατικά [275].

Όμως, οι Γεωργάλας και συν. αναφέρουν δύο αποβολές μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση bevacizumab, και οι Gomez και συν. αναφέρουν επίσης περιστατικό αποβολής μετά από



χορήγηση bevacizumab κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης [276, 277]. Βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τη χορήγηση ranibizumab σε κύηση δεν υπάρχουν. Συμπερασματικά τα anti-VEGF πρέπει να θεωρούνται δυνητικά επικίνδυνα για το έμβρυο και να αποφεύγονται ή να χορηγούνται μετά από σοβαρή σκέψη καθώς και με την συγκατάβαση της ασθενούς.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

### ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ

#### **Χειρουργική αφαίρεση υποβοθρικής χοριοειδικής μεμβράνης με ή χωρίς μεταμόσχευση μελάγχρου επιθηλίου**

Η εξέλιξη τα τελευταία χρόνια στη χειρουργική του υαλοειδούς επέτρεψε τη δημιουργία χειρουργικών τεχνικών για την αφαίρεση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Το 1992 οι Lambert και συν. [278] ανακοίνωσαν τη χειρουργική αφαίρεση υποβοθρικής νεοαγγείωσης σε 10 ασθενείς με ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς. Δύο χρόνια αργότερα, οι Thomas και συν. [279] δημοσίευσαν τα αποτελέσματα τους από 41 ασθενείς στους οποίους εφάρμοσαν τη μέθοδο. Τα αποτελέσματα αυτά δεν πλεονεκτούσαν από την φυσική πορεία της νόσου και ήταν απογοητευτικά σε σχέση με τα αποτελέσματα της ίδιας μεθόδου όταν αυτή εφαρμόστηκε σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση επί εδάφους συνδρόμου υποτιθέμενης ιστοπλάσμωσης [279, 280]. Σε άλλες μελέτες η παραπάνω μέθοδος συνδυάστηκε και με μεταμόσχευση μελάγχρου επιθηλίου [281-283]. Ωστόσο, τα μέχρι σήμερα δημοσιευμένα αποτελέσματα δεν είναι καθόλου ενθαρρυντικά.

#### **Χειρουργική μετάθεσης της ωχράς**

Η χειρουργική μετάθεσης της ωχράς σε αντίθεση με άλλες θεραπείες όπως το θερμικό laser και η φωτοδυναμική θεραπεία (που ως στόχο έχουν την σταθεροποίηση της όρασης) αποσκοπεί στη βελτίωση της οπτικής οξύτητας των ασθενών με χοριοειδική νεοαγγείωση. Η χειρουργική αυτή μέθοδος προτάθηκε από τους Machemer και Steinhorst [284] το 1993. Σύμφωνα με την τεχνική αυτή ο νευροαισθητηριακός αμφιβληστροειδής αποκολλάται και μετά από μία τομή του κατά 360<sup>0</sup>, η ωχρά μετακινείται σε γειτονική περιοχή όπου το σύμπλεγμα

χοριοειδούς - μεμβράνης του Bruch - μελάγχρου επιθηλίου είναι υγιές. Η εγχείρηση αυτή ακολουθείται από εγχείρηση στραβισμού για την απαλλαγή του ασθενούς από τις αναπόφευκτες διαταραχές κυκλοστροφής [285, 286]. Από την εποχή της πρώτης περιγραφής της η μέθοδος δοκιμάστηκε και τροποποιήθηκε από πολλούς χειρουργούς με αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα [287-291]. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι πρόκειται για μια πολύπλοκη, δύσκολη, πολύωρη επέμβαση της οποίας οι επιπλοκές (αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, παραγωγική υαλοαμφιβληστροειδοπάθεια, ενδοφθαλμίτιδα, κ.ά.) είναι ενδεχομένως απειλητικές ακόμη και για την περιφερική όραση του ασθενούς.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ**

### **ΑΓΓΕΙΟΕΙΔΕΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ - ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΚΗ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ ΩΧΡΑΣ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η συχνότητα εμφάνισης της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς που παρουσιάζουν αγγειοειδείς ταινίες κυμαίνεται μεταξύ 72-86% [18, 292]. Συχνά η νεοαγγείωση αφορά και τους δύο οφθαλμούς, χωρίς ταυτόχρονη εμφάνιση [293].

Η φωτοπηξία με θερμικό laser αποτέλεσε για πολλά χρόνια τη μοναδική θεραπεία για τη χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς και, ως εκ τούτου, δοκιμάστηκε και στους ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες. Οι Clarkson και συν. [14] παρουσίασαν 6 περιστατικά ασθενών με αγγειοειδείς ταινίες και χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς, στους οποίους εφάρμοσαν θερμικό laser κατευθείαν πάνω στη νεοαγγειακή μεμβράνη. Τα αποτελέσματα τους ήταν απογοητευτικά σε όλους τους ασθενείς, οι οποίοι παρουσίασαν επέκταση της νεοαγγείωσης και τελικά απώλεια της κεντρικής όρασης. Παράλληλα, αναφέρθηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία μικρές σειρές ασθενών όπου η εφαρμογή του θερμικού laser είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, κυρίως σε εξωβοθρικές νεοαγγειακές μεμβράνες [294-296].

Το 1988 οι Gelisken και συν. [293] παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε 30 οφθαλμούς με χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς από αγγειοειδείς ταινίες όπου εφαρμόστηκε

θερμικό πράσινο Argon ή Krypton laser. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 2 μήνες έως 16 έτη. Οι συγγραφείς κατέληξαν στα ακόλουθα συμπεράσματα: Α) Οι οφθαλμοί με εξωβοθρικές μεμβράνες στους οποίους εφαρμόστηκε θερμικό laser διατήρησαν κάποια χρήσιμη όραση σε σχέση με τους οφθαλμούς που δεν εφαρμόστηκε θεραπεία. Β) Στους οφθαλμούς με υποβοθρικές χοριοειδικές μεμβράνες δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται καμία θεραπεία. Γ) Δεν υπήρχε διαφορά αποτελεσματικότητας μεταξύ Argon και Krypton laser. Ωστόσο, οι συγγραφείς προτείνουν να προτιμάται το Krypton αν υπάρχει δυνατότητα επιλογής. Το 2013 οι Glien και συν. μετά συστηματική ανάλυση όλων των σχετικών δημοσιεύσεων κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή του θερμικού laser στη χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς από αγγειοειδείς ταινίες σχετίζεται με υψηλά ποσοστά υποτροπής και δεν αποτελεί τη θεραπεία εκλογής [297].

### **Διακορική θερμοθεραπεία ("transpupillary thermotherapy")**

Η διακορική θερμοθεραπεία με diode laser μήκους κύματος 810 nm έχει εφαρμοστεί στο παρελθόν για την θεραπεία χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η καλύτερη διαπερατότητά του από τα διαφανή μέσα του οφθαλμού, η μικρότερη απορρόφηση από την μελανίνη και η βαθύτερη διείσδυση στον χοριοειδή θεωρήθηκε ότι αποτελούν πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου [298, 299]. Οι Agar και συν. [300] και οι Ozdek και συν. [301] δοκίμασαν τη μέθοδο αυτή σε ασθενείς με νεοαγγειακές μεμβράνες επί εδάφους αγγειοειδών ταινιών και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν φαίνεται να επηρεάζεται η πορεία της νόσου, ενώ σταδιακά παρατηρήθηκε αύξηση των ορίων και της διαρροής από τη μεμβράνη.

### **Χειρουργική μετάθεσης της ωχράς**

Η χειρουργική μετάθεση της ωχράς δοκιμάστηκε και στη χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς από αγγειοειδείς ταινίες. Οι Roth και συν. [302] περιέγραψαν ένα περιστατικό που πραγματοποίησαν κατώτερη μετάθεση της ωχράς την οποία ακολούθησε εφαρμογή θερμικού laser στην περιοχή της χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης σε ασθενή που έπασχε από αγγειοειδείς ταινίες με καλά αποτελέσματα. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και

από άλλους ερευνητές [303-305]. Πρέπει να σημειωθεί πάντως ότι τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα, τουλάχιστον προς το παρόν, δεν μπορούν να θεωρηθούν δεδομένα μια και αφορούν μεμονωμένους ασθενείς ή πάρα πολύ μικρές ομάδες ασθενών. Η μέθοδος είναι πολύπλοκη, χρονοβόρα, με πολλές πιθανές σοβαρές επιπλοκές και μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σαν έσχατη λύση σε ασθενείς με μαζική υπαμφληστροειδική αιμορραγία.

### **Φωτοδυναμική θεραπεία**

Οι μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας και παθολογικής μυωπίας [116-118], άνοιξαν το πεδίο εφαρμογής της στην αντιμετώπιση ασθενών με χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς άλλης αιτιολογίας. Το 2000 στο Archives of Ophthalmology δημοσιεύτηκαν για πρώτη φορά τα πρώτα αποτελέσματα από την εφαρμογή της φωτοδυναμικής αγωγής σε 13 ασθενείς που παρουσίαζαν χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς από άλλα αίτια εκτός της ηλικιακής εκφύλισης [306]. Στην ομάδα αυτή υπήρχε και ένας ασθενής με αγγειοειδείς ταινίες στον οποίον δεν διαπιστώθηκε μείωση της οπτικής οξύτητας, ούτε όμως και υποστροφή της νεοαγγειακή μεμβράνη.

Δύο χρόνια αργότερα, οι Karacorlu και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματά τους από την εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας σε 8 οφθαλμούς ασθενών με αγγειοειδείς ταινίες [307]. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε μείωση της οπτικής του οξύτητας, ενώ παρατηρήθηκε μέση βελτίωση της οπτικής οξύτητας κατά 1,37 γραμμές. Σε τρεις ασθενείς δεν παρατηρήθηκε κατά την τελευταία τους εξέταση διαρροή χρωστικής από τη νεοαγγειακή μεμβράνη. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά συνεπέραναν ότι η φωτοδυναμική θεραπεία έχει θέση στη θεραπεία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης από αγγειοειδείς ταινίες. Πρέπει να επισημάνουμε ότι η μελέτη έγινε σε πολύ μικρό αριθμό οφθαλμών, με μικρό χρόνο παρακολούθησης (6 έως 12μήνες).

Ένα χρόνο μετά, οι Shaikh και συν. [308] παρουσίασαν τα αποτελέσματα τους από την αντιμετώπιση 11 οφθαλμών 9 ασθενών με χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς από αγγειοειδείς

ταινίες στους οποίους εφαρμόστηκε φωτοδυναμική θεραπεία. Οι εννέα από αυτούς παρουσίασαν δισκοειδή ουλή στη θέση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης (5-28 μήνες). Κανένας από τους ασθενείς τους δεν παρουσίασε βελτίωση της οπτικής του οξύτητας και στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών παρατηρήθηκε μείωση της οπτικής τους οξύτητας. Οι συγγραφείς αναφέρουν επίσης ότι ένας ασθενής με αμφοτερόπλευρη παραβοθρική χοριοειδική νεοαγγείωση εμφάνισε εκσεσημασμένη μείωση της οπτικής του οξύτητας στον οφθαλμό στον οποίον οι επαναλήψεις της φωτοδυναμικής αγωγής έγιναν ανά 12 εβδομάδες σύμφωνα με τα πρωτόκολλα της μελέτης TAP [116-118], ενώ στον άλλο οφθαλμό που οι συνεδρίες της φωτοδυναμικής αγωγής εφαρμόστηκαν σε μικρότερα μεσοδιαστήματα ("early retreatments") των 6 εβδομάδων, η οπτική οξύτητα παρέμεινε σταθερή. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η φωτοδυναμική θεραπεία δεν φαίνεται να επηρεάζει τη φυσική εξέλιξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης των αγγειοειδών ταινιών εκτός ίσως από την περίπτωση που οι επαναληπτικές θεραπείες εφαρμόζονται με μικρότερα μεσοδιαστήματα. Ωστόσο, και για τη δημοσίευση αυτή, ισχύουν ακριβώς οι ίδιες επιφυλάξεις που αναφέρθηκαν πιο πάνω για την εργασία των Karakorlou M, και συν. [307]. Πρόκειται δηλαδή για αναδρομική μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών (9) και μικρό χρόνο (5-17 μήνες) παρακολούθησης. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασαν και οι Mennel και συν. [305] σε δυο ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση ωχράς από αγγειοειδείς ταινίες διαπιστώνοντας αύξηση του μεγέθους και της διαρροής της χρωστικής από τη χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη μετά τη φωτοδυναμική θεραπεία.

Το 2004 οι Menchini και συν. [309] δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μίας αναδρομικής πολυκεντρικής μελέτης που αφορούσε 40 ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες που παρουσίασαν χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς και στους οποίους εφαρμόστηκε φωτοδυναμική αγωγή. Μείωση της οπτικής οξύτητας παρατηρήθηκε στο 32% των ασθενών με υποβοθρικές και στο 50% αυτών με εξωβοθρικές ή παραβοθρικές νεοαγγειακές μεμβράνες. Στο 62% του συνόλου των ασθενών η χοριοειδική νεοαγγείωση είχε αυξηθεί σε μέγεθος κατά τον τελευταίο έλεγχο. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καθυστέρηση της φυσικής πορείας

της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς επί εδάφους αγγειοειδών ταινιών, δεδομένου ότι δεν υπάρχει άλλη αποτελεσματική θεραπεία και ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής αυτής είναι σπάνιες. Ο αριθμός των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη μπορεί να κριθεί ικανοποιητικός. Ωστόσο, η μελέτη είναι αναδρομική και ο χρόνος παρακολούθησης σημαντικού ποσοστού ασθενών μικρός (5 μήνες).

Οι Browning και συν. [310] δημοσίευσαν προοπτική μελέτη 22 ασθενών με αγγειοειδείς ταινίες στους οποίους εφαρμόστηκε φωτοδυναμική θεραπεία και παρακολουθήθηκαν για σχετικά μικρό χρονικό διάστημα (12 μήνες) διαπίστωσαν ότι στους περισσότερους ασθενείς με εξωβοθρικές και παραβοθρικές νεοαγγειακές μεμβράνες η φωτοδυναμική αγωγή δεν εμπόδισε την υποβοθρική τους επέκταση, αλλά στους ασθενείς που είχαν ήδη διαγνωστεί με υποβοθρικές μεμβράνες καθυστέρησε την εξέλιξη της πάθησης. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασαν και οι Heimann και συν. [311] από την αναδρομική μελέτη 12 ασθενών στους οποίους ο χρόνος παρακολούθησης κυμάνθηκε μεταξύ 12 και 50 μηνών. Σύμφωνα με τα συμπεράσματά τους, η φωτοδυναμική θεραπεία φαίνεται ότι καθυστερεί αλλά δεν αποτρέπει την εξέλιξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης στους ασθενείς με αγγειοειδείς ταινίες και επομένως οι ερευνητές υποθέτουν ότι τροποποιήσεις ή συνδυασμοί της φωτοδυναμικής με άλλες θεραπείες ενδέχεται να δώσουν καλλίτερα αποτελέσματα στο μέλλον.

Οι Agias και συν. [312] παρακολούθησαν 10 ασθενείς (10 οφθαλμούς) με ελαστικό ψευδοξάνθωμα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε φωτοδυναμική θεραπεία, με μέσο όρο παρακολούθησης 18 μηνών. Τα αποτελέσματα τους ήταν απογοητευτικά με μόνο 3 ασθενείς να διατηρούν την οπτική τους οξύτητα, ενώ σε 4 ασθενείς η οπτική οξύτητα μειώθηκε δραματικά (περισσότερο από 6 γραμμές). Με βάση τα αποτελέσματα αυτά καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η φωτοδυναμική αγωγή δεν είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς που αναπτύσσεται σε υπόστρωμα αγγειοειδών ταινιών.

Οι Λαδάς και συν. [313] αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης φωτοδυναμικής θεραπείας ανά 8 ή δώδεκα εβδομάδες σε 24 οφθαλμούς 22 ασθενών με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς. Στο τέλος της μελέτης η οπτική οξύτητα είχε μειωθεί στους 21/24 και σε 19 οφθαλμούς. Η βέλτιστη οπτική οξύτητα ήταν ίση ή μικρότερη από 20/40.

Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τελικές οπτικές οξύτητες και οι συγγραφείς κατέληξαν πως τα αποτελέσματα της φωτοδυναμικής θεραπείας ήταν μη ικανοποιητικά και στις δυο ομάδες.

Συμπερασματικά, οι πιο πάνω μελέτες και η συστηματική ανάλυση όλων των δημοσιεύσεων το 2013 από τους Gliem και συν. [297] έδειξε ότι τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα της φωτοδυναμικής αγωγής στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς επί εδάφους αγγειοειδών ταινιών, δεν επιβεβαιώθηκαν. Η φωτοδυναμική θεραπεία φαίνεται ότι καθυστερεί απλώς την εξέλιξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, αλλά αυξάνει το μέγεθος της βλάβης παρά τη θεραπεία.

### **Αντι-VEGF αγωγή**

Οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες αποτελούν σήμερα τη θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Το ranibizumab είναι ένα μικρό τμήμα εξανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος [175, 176]. Έχει μοριακό βάρος 48KD και δρα ως μη εκλεκτικός αναστολέας όλων των ισομερών των anti-VEGF (μη εκλεκτική αναστολή). Το Bevacizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα πλήρους μεγέθους το οποίο συνδέεται με όλες τις ισομερείς μορφές του VEGF. Αποτελεί πρόδρομη μορφή του Ranibizumab. Χρησιμοποιείται σήμερα ως μη εγκεκριμένη (off-label) θεραπεία στην αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς [182]. Η ενδοϋαλοειδική έγχυσή τους σε ασθενείς με την πάθηση αυτή φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση ή και σταθεροποίηση της οπτικής οξύτητας στην πλειοψηφία των ασθενών.

Το 2006 οι Teixeira και συν. [314] χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις bevasizumab σε ένα ασθενή με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς κηλίδας και αγγειοειδείς ταινίες, με πολύ καλά αποτελέσματα. Ακολούθησαν πολλές δημοσιεύσεις με χρήση anti-VEGF σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς κηλίδας και αγγειοειδείς ταινίες. Πολλές από αυτές αφορούσαν μεμονωμένους ασθενείς (λιγότεροι από πέντε οφθαλμοί), είτε είχαν βραχύ χρόνο παρακολούθησης (λιγότερο από 12 μήνες). Υπάρχουν όμως προοπτικές ή αναδρομικές δημοσιευμένες μη τυχαιοποιημένες δημοσιευμένες σειρές ασθενών

με παρακολούθηση μακρότερη των 12 μηνών. Σε όλες αυτές τις μελέτες που περιγράφονται πιο κάτω διαπιστώθηκε βελτίωση ή σταθεροποίηση της οπτικής οξύτητας και μείωση του μεγέθους της βλάβης (OCT).

Οι Wiengand και συν. δημοσίευσαν αναδρομική μελέτη [315] στην οποία χορήγησαν 4 (2-7) ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις bevacizumab (1,25mg/έγχυση) σε 9 οφθαλμούς, που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενες τοπικές θεραπείες (θεραπευτικά «παρθένοι» οφθαλμοί). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 19 (10-28) μήνες. Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε στο 44% και παρέμεινε αμετάβλητη στο 44% των οφθαλμών. Η μέση μείωση του πάχους του αμφιβληστροειδούς στο τέλος της θεραπείας ήταν 67,7μm.

Οι Neri και συν. δημοσίευσαν προοπτική μελέτη διαδοχικών οφθαλμών [316] στην οποία χορήγησαν 3 (2-6) ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις bevacizumab (1,25mg/έγχυση) σε 11 θεραπευτικά «παρθένους» οφθαλμούς. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 23.8 (20-29) μήνες. Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε στο 72,7% και παρέμεινε αμετάβλητη στο 27,3% των οφθαλμών. Στο 72% οφθαλμών διαπιστώθηκε μείωση του μεγέθους της βλάβης στους 12 μήνες.

Οι Sawa και συν. δημοσίευσαν αναδρομική μελέτη [105] στην οποία χορήγησαν 4 (1-9) ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις bevacizumab (1mg/έγχυση) σε 15 θεραπευτικά «παρθένους» οφθαλμούς. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 19 (12-24) μήνες. Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε στο 33% και παρέμεινε αμετάβλητη στο 54% των οφθαλμών.

Οι Myung και συν. δημοσίευσαν αναδρομική μελέτη [317] στην οποία χορήγησαν 8,4 (1-17) ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις bevacizumab (1,25mg/έγχυση) σε 9 οφθαλμούς (3 θεραπευτικά «παρθένους», 6 με προηγηθείσα φωτοδυναμική θεραπεία). Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από Ελαστικό Ψευδοξάνθωμα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 28.6 (24-31) μήνες. Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε στο 59% και παρέμεινε αμετάβλητη στο 41% των οφθαλμών. Το μέγιστο πάχος βλάβης μειώθηκε κατά μέσο όρο από 353 σε 146μm στο τέλος της παρακολούθησης.

Οι Mimoun και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης [106] στην οποία χορήγησαν 5,7 (2-14) ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις ranivizumab (0,5mg/έγχυση) σε 35 οφθαλμούς



(10 θεραπευτικά «παρθένους», 25 με προηγηθείσα φωτοδυναμική θεραπεία ή θερμικό laser). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 24,1 (6-37) μήνες. Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε στο 11,4% και παρέμεινε αμετάβλητη στο 74,3% των οφθαλμών. Το μέγιστο πάχος βλάβης μειώθηκε ή σταθεροποιήθηκε στο 51,5% των οφθαλμών στο τέλος της παρακολούθησης. Οι ερευνητές δεν διαπίστωσαν διαφορές στο θεραπευτικό αποτέλεσμα μεταξύ των θεραπευτικά «παρθένων» και των οφθαλμών που είχε προηγηθεί φωτοδυναμική θεραπεία ή θερμικό laser.

Οι Finger και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης [318] στην οποία χορήγησαν 4 (1-22) ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις bevacizumab (1,5mg/έγχυση) σε 16 οφθαλμούς (13 θεραπευτικά «παρθένους», 3 με προηγηθείσα φωτοδυναμική θεραπεία). Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από Ελαστικό Ψευδοξάνθωμα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 29 (16-39) μήνες. Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε ιδιαίτερα σε οφθαλμούς με πρώιμη νόσο. Το μέγιστο πάχος βλάβης μειώθηκε κατά μέσο όρο από 254 σε 214μm στο τέλος της παρακολούθησης.

Οι Shah και Amoaku δημοσίευσαν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης [319] στην οποία χορήγησαν 5 (2-15) ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις ranivizumab (0,5mg/έγχυση) σε 12 θεραπευτικά «παρθένους» οφθαλμούς. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 22 (1-54) μήνες. Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε στο 25% και παρέμεινε αμετάβλητη στο 66,7% των οφθαλμών. Το μέγιστο πάχος βλάβης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Στις παραπάνω μελέτες [105, 106, 314-319] η επανάληψη των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων γινόταν σύμφωνα με το πρωτόκολλο “αγωγή κατά ανάγκη”, όταν δηλαδή υπήρχαν ευρήματα ενεργού χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Όλες οι μελέτες αυτές μακροχρόνιας θεραπείας και παρακολούθησης των ασθενών με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς κηλίδας και αγγειοειδείς ταινίες δημοσεύθηκαν μετά το Δεκέμβριο 2007 που άρχισε η δική μας μελέτη.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Σκοπός της Μελέτης

Οι αγγειοειδείς ταινίες είναι αποτιτανωμένες ρήξεις της μεμβράνης του Bruch, οι οποίες επεκτείνονται ακτινωτά από την οπτική θηλή προς την περιφέρεια. Μπορεί να είναι ιδιοπαθούς αιτιολογίας ή να σχετίζονται με συστηματικά νοσήματα όπως το ελαστικό ψευδοξάνθωμα, η νόσος Paget, αιμοσφαιρινοπάθειες, κ.α.. Αγγειοειδείς ταινίες δεν έχουν βρεθεί στο βυθό νεογνών [7, 50]. Εμφανίζονται συνήθως κατά το 20<sup>ο</sup> ως το 50<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας [50].

Η σημαντικότερη και σοβαρότερη επιπλοκή των αγγειοειδών ταινιών είναι η ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας, η οποία προκαλεί αμφιβληστροειδική αιμορραγία, οίδημα και τελικά σχηματισμό αμφιβληστροειδικής ουλής με μη αναστρέψιμη απώλεια της όρασης. Η ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε έδαφος αγγειοειδών ταινιών συμβαίνει τουλάχιστο στον ένα οφθαλμό στο 72-86% των ασθενών με αγγειοειδείς ταινίες [320, 321].

Ειδικά στους ασθενείς με ελαστικό ψευδοξάνθωμα, η έκπτωση της όρασης αρχίζει σε νεαρή ηλικία και έχει καταστροφικές συνέπειες σε καίριους τομείς, όπως η εργασία. Επιπρόσθετα, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες έχει οδηγήσει σε παράλληλη αύξηση των οφθαλμικών επιπλοκών όπως η χοριοειδική νεοαγγείωση σε αγγειοειδείς ταινίες. Η αδυναμία επαρκούς θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με οφθαλμικές επιπλοκές έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των κρατικών δαπανών για τους νεαρούς ασθενείς με νομική τύφλωση. Για το λόγο αυτό είναι αναγκαία η εμπειριστατωμένη μελέτη θεραπευτικών σχημάτων, καθώς και η συνεχής έρευνα για ακόμα αποτελεσματικότερες θεραπείες.

Περισσότερες από 50 μελέτες έχουν δημοσιευθεί για την αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης επί αγγειοειδών ταινιών [297]. Η φωτοδυναμική θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της νόσου ή τη σταθεροποίηση ή μείωση της οπτικής οξύτητας. Η θεραπεία με laser φάνηκε να έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη φωτοδυναμική θεραπεία, αλλά η εφαρμογή της περιορίστηκε σε εξωβοθρικές νεοαγγείώσεις. Είχε όμως πολλές υποτροπές και σοβαρές αμφιβληστροειδικές βλάβες με

απόλυτα σκοτώματα στην όραση. Η χειρουργική μετάθεσης της ωχράς αποσκοπούσε στη βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Είναι όμως πολύπλοκη επέμβαση της οποίας οι επιπλοκές (αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, ενδοφθαλμίτιδα, κ.ά.) είναι απειλητικές ακόμη και για την περιφερική όραση του ασθενούς.

Τα τελευταία χρόνια οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις αντιαγγειογενετικών παραγόντων έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας σε έδαφος αγγειοειδών ταινιών. Όλες οι δημοσιεύσεις δείχνουν ότι είναι η θεραπεία εκλογής γιατί βελτιώνει ή σταθεροποιεί την οπτική οξύτητα. Ιδιαίτερα, οι ασθενείς με καλύτερη οπτική οξύτητα πριν την έναρξη της αγωγής φαίνεται ότι επιτυγχάνουν καλύτερη οπτική οξύτητα στο τέλος της θεραπείας τους [297].

Στις αρχικές μελέτες θεραπείας με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες χορηγήθηκε το bevacizumab και στις μεταγενέστερες το ranibizumab. Όλες οι δημοσιεύσεις έδειξαν αντίστοιχα οφέλη, πλεονεκτώντας σαφώς του laser και της φωτοδυναμικής θεραπείας. Λίγες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών έχουν χρησιμοποιήσει συνδυασμένες θεραπείες (PDT+bavacizumab ή PDT+ranibizumab), αλλά δεν έχουν δείξει οφέλη μεγαλύτερα της μεμονωμένης χρήσης του αντιαγγειογενετικού παράγοντα [297].

Όλες οι δημοσιευμένες μελέτες θεραπείας της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας σε έδαφος αγγειοειδών ταινιών με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες αφορούν μικρές σειρές ασθενών (λόγω της σχετικής σπανιότητας της νόσου), έχουν διάρκεια παρακολούθησης ένα ως δυο χρόνια και αναφέρουν το τελικό αποτέλεσμα στην οπτική οξύτητα των ασθενών. Επίσης, περιλαμβάνουν μεικτές ομάδες ασθενών, δηλαδή τόσο «παρθένους» θεραπευτικά οφθαλμούς, όσο και ασθενείς που είχαν προηγηθεί άλλες θεραπείες, π.χ. φωτοδυναμική αγωγή, κ.α. Δεν υπάρχει όμως δημοσίευση που να συγκρίνει τα αποτελέσματα θεραπείας μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου έτους σε «παρθένους» θεραπευτικά οφθαλμούς. Τα στοιχεία αυτά είναι κλινικά σημαντικά για την καλύτερη κατανόηση του τρόπου απάντησης και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, δηλαδή σε ποιο βαθμό συνεχίζεται η βελτίωση της οπτικής οξύτητας κατά το δεύτερο έτος θεραπείας.

Για τους ανωτέρω λόγους η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με κύριο σκοπό να αναλύσει και να συγκρίνει τα αποτελέσματα της θεραπείας με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους θεραπείας σε «παρθένους» θεραπευτικά οφθαλμούς.

### Ασθενείς και Μέθοδοι

Η παρούσα ανοικτή, προοπτική μελέτη άρχισε το Δεκέμβριο 2006 και ολοκληρώθηκε με τη συμπλήρωση διετούς (24 μήνες) παρακολούθησης των ασθενών τον Ιούνιο 2013. Μελετήθηκαν 20 οφθαλμοί 19 διαδοχικών ασθενών που προσήλθαν στο Τμήμα Αμφιβληστροειδούς της Α' Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών λόγω χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς, η οποία είχε αναπτυχθεί επί υποστρώματος αγγειοειδών ταινιών. Επειδή η ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς επί υποστρώματος αγγειοειδών ταινιών είναι σπάνια κλινική οντότητα, ο αριθμός των 20 οφθαλμών θεωρήθηκε ικανοποιητικός, ειδικά όταν οι ασθενείς έπρεπε να μην είχαν υποβληθεί σε καμία θεραπεία στο παρελθόν. Η μελέτη δεν περιέλαβε ομάδα μαρτύρων, γιατί θεωρήθηκε μη δεοντολογικό οι μάρτυρες-ασθενείς να μείνουν χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση.

Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη ήταν τα ακόλουθα: 1. Ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών. 2. Παρουσία αγγειοειδών ταινιών. 3. Ενεργός (όχι ουλοποιημένη) αμιγώς κλασική, καθ' υπεροχή κλασική ή κρύφια νεοαγγείωση της ωχράς. 4. Εντόπιση της νεοαγγειακής μεμβράνης: υποβοθρική, παραβοθρική ή εξωβοθρική. 5. Καλλίτερη δυνατή διορθωμένη οπτική οξύτητα (best corrected visual acuity) μεγαλύτερη από 1/20. 6. Να μην έχει προηγηθεί άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο που περιελάμβανε: 1. Λήψη λεπτομερούς ιατρικού και οφθαλμολογικού ιστορικού. 2. Μέτρηση της καλλίτερα διορθούμενης οπτικής οξύτητας με οπτότυπα Snellen. 3. Εξέταση προσθίου ημιμορίου στη σχισμοειδή λυχνία. 4. Τονομέτρηση με τονόμετρο Goldman. 5. Βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία με ύαλο επαφής 6. Ανέρυθρη φωτογράφιση βυθού. 7. Φλουοροαγγειογραφία. 8. Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT).

Οι επανεξετάσεις οι οποίες γινόταν πριν από κάθε νέα ενδοϋαλοειδική έγχυση περιλάμβαναν τα ακόλουθα: 1. Μέτρηση της καλλίτερα διορθούμενης οπτικής οξύτητας με οπτότυπα Snellen. 2. Εξέταση προσθίου ημιμορίου στη σχισμοειδή λυχνία. 3. Τονομέτρηση με τονόμετρο Goldman. 4. Βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία με ύαλο επαφής 5.

Ανέρυθρη φωτογράφιση βυθού. 6. Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT). 7. Η φλουοροαγγειογραφία επαναλαμβανόταν κάθε τρίμηνο.

Η φλουοροαγγειογραφίες έγιναν με το μηχάνημα Topcon Imagenet 2000 Digital Imaging System με φωτογραφική μηχανή βυθού TRC-501A (Topcon Corporation, Paramus, New Jersey, USA). Με τον φλουοροαγγειογραφικό έλεγχο καθορίζονταν η εντόπιση και το είδος της χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

Για τη μέτρηση του μέγιστου πάχους της προς θεραπεία αλλοίωσης χρησιμοποιήθηκε οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) Stratus V.4.0 της εταιρείας Karl Zeiss. Η σάρωση γινόταν πάνω στην εστία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης καθώς και στο κεντρικό βοθρίο.

Σύμφωνα με την εντόπιση τους, οι χοριοειδικές μεμβράνες κατατάχθηκαν σε τρεις ομάδες: 1. Υποβοθρικές όπου η χοριοειδική νεοαγγείωση καταλάμβανε και το κέντρο της ανάγγειας ζώνης. 2. Παραβοθρικές όπου τα όρια της χοριοειδική νεοαγγειακής μεμβράνης εντοπίζονταν 1-200 μm από το κέντρο της ανάγγειας ζώνης. 3. Εξωβοθρικές όπου τα όρια της χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης εντοπίζονταν σε απόσταση μεγαλύτερη από 200 μm από το κέντρο της ανάγγειας ζώνης.

Ανάλογα με τον τύπο της διαρροής της χρωστικής στη φλουοροαγγειογραφία οι νεοαγγειακές μεμβράνες ταξινομήθηκαν σε: 1. Κλασσικές: Εντοπισμένες εστίες υπαμφιβληστροειδικού υπερφθορισμού λόγω διαρροής της χρωστικής με σαφή όρια στις πρώιμες και τις μέσες φάσεις της εξέτασης. 2. Κρύφιας: Εστίες υπαμφιβληστροειδικού υπερφθορισμού λόγω διαρροής της χρωστικής με ασαφή όρια σε όλες τις φάσεις της εξέτασης. 3. Καθ' υπεροχήν κλασσικές: Με στοιχεία και κλασσικής και κρύφιας μεμβράνης, το κλασσικό τμήμα των οποίων υπερέβαινε το 50% της συνολικής έκτασης της αλλοίωσης.

Σε όλους τους ασθενείς ζητήθηκε η συγκατάθεση τους για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς». Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη διακήρυξη του Helsinki για τα ανθρώπινα δικαιώματα.

Θεραπευτικό Πρωτόκολλο: Σε κάθε οφθαλμό έγιναν ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις 0,5 mg ranibizumab (anti-VEGF), σύμφωνα με την τεχνική «inject and extend» που περιέγραψε ο Spaide [322], τροποποιημένη ως εξής: Σε κάθε οφθαλμό αρχικά χορηγήθηκαν 4 ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις, μία κάθε 4 εβδομάδες και οι ασθενείς επανελέγχθηκαν στις 6

εβδομάδες. Αν δεν υπήρχαν ευρήματα δραστηριότητας χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς, δηλαδή νέα αιμορραγία, οίδημα ή υπαμφιβληστροειδική συλλογή υγρού, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση και επανέρχονταν για έλεγχο σε 8 εβδομάδες. Αν συνέχιζε να μην υπάρχουν ευρήματα δραστηριότητας χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση μετά από τρεις, τέσσερις και πέντε μήνες, δηλαδή μέχρι τη συμπλήρωση 24 μηνών θεραπείας και παρακολούθησης. Οι ασθενείς που κατά τον επανέλεγχο παρουσίαζαν ευρήματα δραστηριότητας χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς, υποβάλλονταν σε νέα ενδοϋαλοειδική έγχυση και καθοδηγούντο να επανεξετασθούν σε μεσοδιάστημα ίδιο με εκείνο της προ-προηγούμενης επανεξέτασης (έγχυσης) (Πίνακας 9). Σε αυτές τις περιπτώσεις επαναλαμβανόταν ο πλήρης οφθαλμολογικός έλεγχος της 1<sup>ης</sup> εξέτασης των ασθενών.

**Πίνακας 9:** Προγραμματισμός ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων και παρακολούθησης των ασθενών.

Νο ενδοϋαλοειδικής έγχυσης	Χρόνος ενδοϋαλοειδικής έγχυσης	Χρόνος παρακολούθησης
1	αρχική	
2	4 εβδομάδες	4 εβδομάδες
3	4 εβδομάδες	8 εβδομάδες
4	4 εβδομάδες	12 εβδομάδες
5	6 εβδομάδες*	4 μήνες
6	8 εβδομάδες*	6 μήνες
7	3 μήνες*	9 μήνες
8	4 μήνες*	12 μήνες
9	5 μήνες*	18 μήνες
Τέλος παρακολούθησης	6 μήνες*	24 μήνες

\*Αν υπήρχαν ευρήματα δραστηριότητας της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς, γινόταν έγχυση και οι ασθενείς καθοδηγούντο να επανεξετασθούν σε μεσοδιάστημα ίδιο με εκείνο της προ-προηγούμενης επανεξέτασης (έγχυσης).

### Στατιστική ανάλυση και ορισμοί

Τα αποτελέσματα στο κείμενο, τους πίνακες και τη στατιστική ανάλυση παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm 1$  σταθερή απόκλιση (mean  $\pm 1$  standard deviation ή SD) ή διακύμανση (range). Επειδή σε όλες τις σύγχρονες δημοσιεύσεις η οπτική οξύτητα παρουσιάζεται σε κλίμακα LogMAR, η οποία διευκολύνει την καλύτερη στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, τα αποτελέσματα των μετρήσεων της οπτικής οξύτητας μετατράπηκαν σε LogMAR σύμφωνα με τον πίνακα 10. Μεταβολές του μέγιστου πάχους της αλλοίωσης >10% στους 12 και 24 μήνες θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές [105, 106]. Σημαντική κλινικά μεταβολή της καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας ορίσθηκε ως μεγαλύτερη ή ίση με 0,2 LogMAR στο ένα και τα δύο έτη στους οφθαλμούς (N=20) των ασθενών που μελετήθηκαν.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα StatGraphics Centurion XV, v15.1.02 (StatPoint Technologies, Inc., Warrenton, VA, USA). Η σύγκριση των αποτελεσμάτων έγινε με τις δοκιμασίες  $\chi^2$  ή «t» κατά ζεύγη (two-tail, pair t-Test). Διαφορές μικρότερες από 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

**Πίνακας 10:** Αντιστοιχίες οπτικής οξύτητας κλίμακας Snellen (δέκατα) και LogMAR

Κλίμακα σε δέκατα (Snellen)	Κλίμακα LogMAR
1/10	1,00
1,25/10	0,90
1,60/10	0,80
2/10	0,70
2,50/10	0,60
≈3/10	0,50
4/10	0,40
5/10	0,30
6-7/10	0,20
8/10	0,10
10/10	0,00

## Αποτελέσματα

Μελετήθηκαν 20 οφθαλμοί 19 ασθενών, οι οποίοι συμπλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας και παρακολούθησης. Ένας ασθενής δεν προσήλθε στα προκαθορισμένα ραντεβού και άλλος ένας διέκοψε την παρακολούθηση. Οι ασθενείς αυτοί εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Τα συνολικά δημογραφικά και κλινικά δεδομένα των ασθενών αναγράφονται στον πίνακα 11, και τα αναλυτικά επιδημιολογικά στοιχεία, καθώς και αριθμός των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων αναγράφονται στον πίνακα 12.

**Πίνακας 11:** Συνολικά επιδημιολογικά δεδομένα των ασθενών.

<b>Φύλο</b>		<b>No</b>
	άνδρες	8
	γυναίκες	12
<b>Υποκείμενη νόσος</b>		
	ιδιοπαθές	15
	Ελαστικό ψευδοξάνθωμα	3
	Δρεπανοκυτταρική	2
<b>Εντόπιση χοριοειδούς νεοαγγείωσης</b>		
	Εξωβοθρική	7
	Παραβοθρική	7
	Υποβοθρική	6
<b>Τύπος χοριοειδούς νεοαγγείωσης</b>		
	καθ' υπεροχή κλασσική	8
	κλασσική	9
	Κρύφια*	3
<b>Ηλικία</b>		<b>έτη</b>
	Μέση τιμή (mean)	59,25
	Διακύμανση (range)	46-78

\*Περιέλαβε και τις «κατ' ελάχιστο κλασσικές»



**Πίνακας 12:** Αναλυτικά επιδημιολογικά δεδομένα ασθενών (20 οφθαλμοί) και αριθμός των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων

ηλικία ασθενών	φύλο	νόσος	εντόπιση χοριοειδούς νεοαγγείωσης	τύπος χοριοειδούς νεοαγγείωσης	No Lucentis 1ο έτος	No Lucentis 2ο έτος	No Lucentis σύνολο
65	γυναίκα		Υποβοθρική	καθ' υπεροχή κλασσική	7	2	9
78	γυναίκα		Υποβοθρική	κλασσική	7	2	9
68	γυναίκα		Εξωβοθρική	καθ' υπεροχή κλασσική	7	2	9
70	γυναίκα		Παραβοθρική	καθ' υπεροχή κλασσική	8	1	9
70	άνδρας		Παραβοθρική	κλασσική	8	1	9
57	γυναίκα	ψευδοξάνθωμα	Εξωβοθρική	κλασσική	7	2	9
52	γυναίκα	δρεπανοκυτταρική αναιμία	Παραβοθρική	κλασσική	7	2	9
52	γυναίκα	δρεπανοκυτταρική αναιμία	Υποβοθρική	καθ' υπεροχή κλασσική	8	1	9
57	άνδρας		Εξωβοθρική	κλασσική	10	5	15
48	άνδρας	ψευδοξάνθωμα	Εξωβοθρική	κλασσική	7	2	9
46	άνδρας		Υποβοθρική	καθ' υπεροχή κλασσική	7	2	9
54	άνδρας		Παραβοθρική	κλασσική	7	2	9
49	γυναίκα		Παραβοθρική	κρύφια	7	2	9
52	άνδρας		Εξωβοθρική	καθ' υπεροχή κλασσική	7	2	9
65	γυναίκα	ψευδοξάνθωμα	Υποβοθρική	κλασσική	7	2	9
73	άνδρας		Παραβοθρική	κλασσική	7	2	9
61	γυναίκα		Παραβοθρική	κρύφια	8	1	9
63	γυναίκα		Εξωβοθρική	καθ' υπεροχή κλασσική	7	2	9
49	γυναίκα		Υποβοθρική	καθ' υπεροχή κλασσική	7	2	9
56	άνδρας		Εξωβοθρική	κρύφια	7	2	9

Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας 15 (75%) οφθαλμοί υποβλήθηκαν σε 7, 4 (20%) οφθαλμοί σε 8 και ένας (5%) οφθαλμός σε 10 ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους θεραπείας 15 (75%) οφθαλμοί υποβλήθηκαν σε 2, 4 (20%) οφθαλμοί σε 1 και ένας (5%) οφθαλμός σε 5 ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις. Συνολικά, στους 24 μήνες 19 (95%) οφθαλμοί υποβλήθηκαν σε 9 και ένας (5%) σε 15 ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις.

### Μεταβολές μέγιστου πάχους αλλοίωσης (οπτική τομογραφία συνοχής, OCT) ( $\mu\text{m}$ )

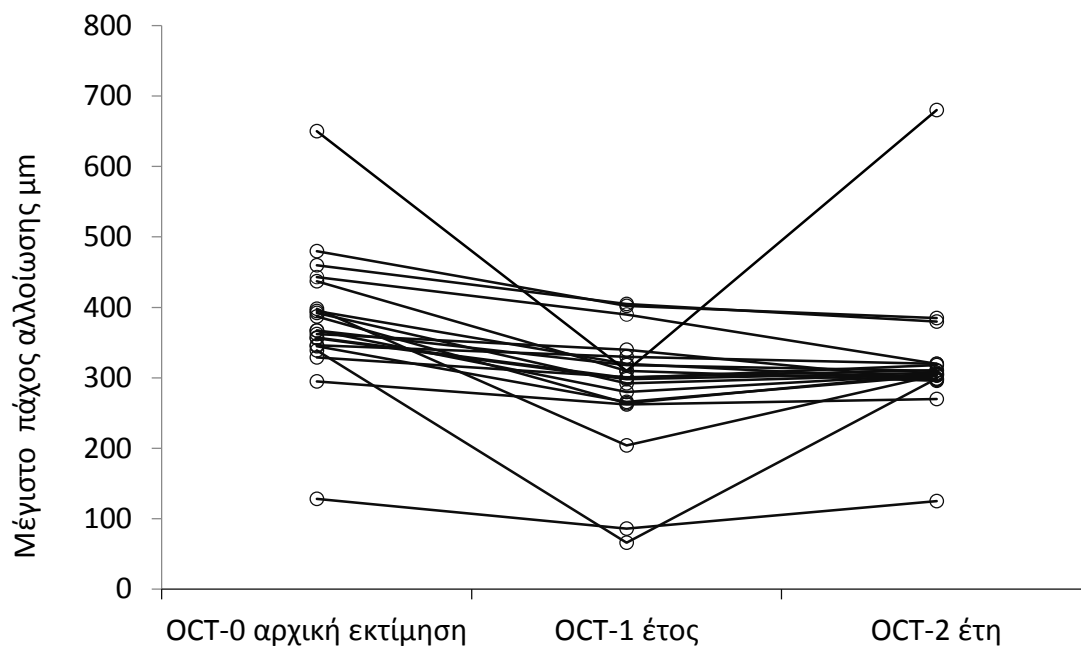
Οι μεταβολές του μέγιστου πάχους αλλοίωσης σε κάθε οφθαλμό στο πρώτο και δεύτερο έτος θεραπείας και παρακολούθησης αναγράφονται στον πίνακα 13, και απεικονίζονται στις εικόνες 1Α και 1Β.

**Πίνακας 12:** Μέγιστο πάχος αλλοίωσης (οπτική τομογραφία συνοχής, OCT) ( $\mu\text{m}$ ) στους οφθαλμούς των ασθενών που μελετήθηκαν.

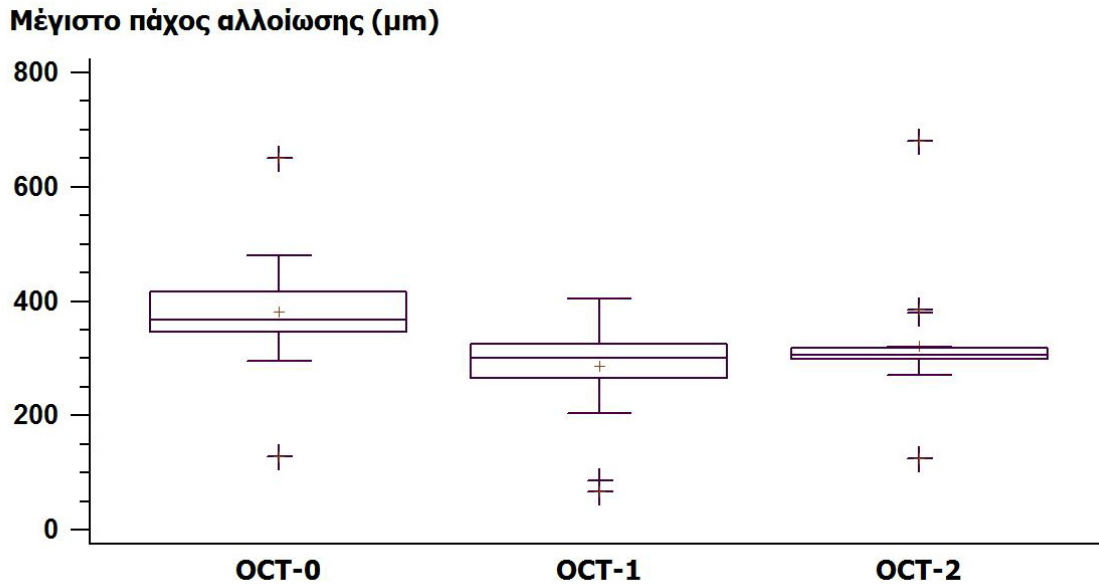
α/α οφθαλμός	OCT-0 αρχική εκτίμηση	OCT-1 έτος	OCT-2 έτη
1	443	390	320
2	367	318	310
3	357	300	318
4	387	264	306
5	395	320	298
6	398	204	304
7	650	310	680
8	339	66	299
9	437	310	296
10	367	280	305
11	345	266	303
12	356	298	307
13	329	301	311
14	362	340	297
15	128	86	125
16	460	405	380
17	346	330	320
18	295	262	270
19	480	402	385
20	392	292	305
Μέση τιμή (mean)	382	287	322
Σταθερή απόκλιση ( $\pm\text{SD}$ )	$\pm 96$	$\pm 87$	$\pm 98$
Διακύμανση (range)	128-650	66-405	125-680

Συγκριτικά με την προ θεραπείας μέτρηση, στο τέλος του πρώτου έτους παρακολούθησης διαπιστώθηκε μείωση του μέγιστου πάχους αλλοίωσης ( $382\pm 96$   $\mu\text{m}$  vs  $287\pm 87\mu\text{m}$ , αντίστοιχα,  $\text{pair-T}=4,73$ ,  $p<0,001$ ). Στο τέλος του δεύτερου έτους θεραπείας διαπιστώθηκε επίσης σημαντική μείωση του μέγιστου πάχους αλλοίωσης ( $382\pm 96$   $\mu\text{m}$  vs  $322\pm 98$   $\mu\text{m}$ , αντίστοιχα,  $\text{pair-T}=6,44$ ,  $p<0,001$ , αντίστοιχα). Δεν υπήρχε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους παρακολούθησης ( $\text{pair-T}=1,55$ ,  $p=0,14$ ) (Εικόνες 18A και 18B).

Το μέγιστο πάχος αλλοίωσης μειώθηκε περισσότερο από 10% της προ θεραπείας τιμής σε 17 (85%) και 15 (75%) οφθαλμούς, ενώ παρέμεινε αμετάβλητο σε 3 (15%) και 5 (25%) οφθαλμούς στους 12 και 24 μήνες αντίστοιχα ( $\chi^2=0,63$ ,  $Df=1$ ,  $p=0,43$ ). Το μέγιστο πάχος αλλοίωσης δεν μεταβλήθηκε περισσότερο από 10% μεταξύ 12 και 24 μηνών σε 12 (60%) οφθαλμούς, μειώθηκε σε 2 (10%) και αυξήθηκε σε 6 (30%) οφθαλμούς.



**Εικόνα 18A:** Μεταβολές του μέγιστου πάχους αλλοίωσης (οπτική τομογραφία συνοχής, OCT) ( $\mu\text{m}$ ) στο ένα και τα δύο έτη σε κάθε οφθαλμό ( $N=20$ ) των ασθενών που μελετήθηκαν. Η μείωση του μέγιστου πάχους αλλοίωσης στο ένα έτος και στα δύο έτη είναι στατιστικά σημαντική (Pair two-tail test,  $t=4,73$ ,  $p<0,001$  και  $t=6,44$ ,  $p<0,001$  αντίστοιχα). Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέγιστο πάχος αλλοίωσης μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους (Pair two-tail test,  $t=1,55$ ,  $p=0,14$ ).



**Εικόνα 18B:** Συνολικές μεταβολές του μέγιστου πάχους αλλοίωσης (οπτική τομογραφία συνοχής, ΟΤC) (μm) στο ένα και τα δύο έτη στους οφθαλμούς (N=20) των ασθενών που μελετήθηκαν. Εδώ απεικονίζονται τα αποτελέσματα της εικόνας 18A σε διάγραμμα Box-and-Whisker. Το παραλληλόγραμμο (box) περιλαμβάνει το 50% των τιμών. Η οριζόντια γραμμή μέσα στο παραλληλόγραμμο είναι η διάμεση τιμή (median) και ο σταυρός η μέση τιμή (mean). Οι κάθετες μπάρες (Whiskers) περιλαμβάνουν όλες τις τιμές, εκτός από τις ακραίες, που παριστάνονται με μικρά τετράγωνα και βρίσκονται 1,5 φορές εκτός του παραλληλόγραμμου (Box). Στατιστική ανάλυση: Βλέπε εικόνα 18A.

#### **Μεταβολές της καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας**

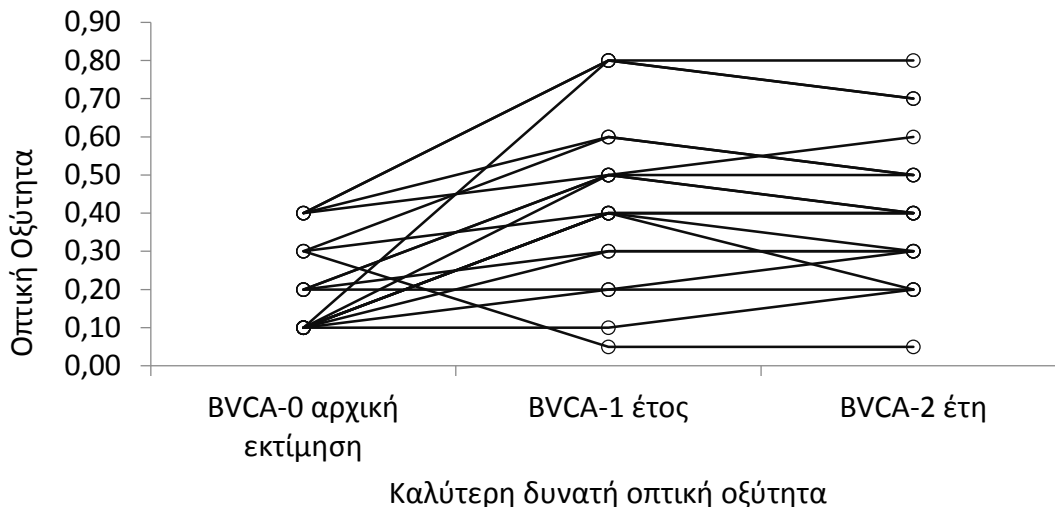
Τα αποτελέσματα μετρήσεων της καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας σε κάθε οφθαλμό στο πρώτο και δεύτερο έτος θεραπείας και παρακολούθησης αναγράφονται αναλυτικά στον πίνακα 6, και απεικονίζονται στις εικόνες 2A και 2B.

Η προ θεραπείας καλύτερη μέση (mean) διορθούμενη οπτική οξύτητα στους 20 οφθαλμούς ήταν  $0,75 \pm 0,26$  (διακύμανση 0,40-1,00), στο τέλος του πρώτου έτους ήταν  $0,42 \pm 0,26$  (διακύμανση 0,10-1,00) και στο τέλος του δεύτερου έτους ήταν  $0,44 \pm 0,22$  (διακύμανση 0,10-1,00) (Πίνακας 14). Οι μεταβολές της προ θεραπείας καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας ήταν στατιστικά σημαντικές στο πρώτο και το δεύτερο χρόνο παρακολούθησης (Pair two-tail test,  $t=4,74$ ,  $p<0,001$  και  $t=4,94$ ,  $p<0,001$  αντίστοιχα).

Αντίθετα, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά της καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους παρακολούθησης (Pair two-tail test,  $t=0,72$ ,  $p=0,48$ ). Τα αποτελέσματα αυτά απεικονίζονται στις εικόνες 19Α και 19Β.

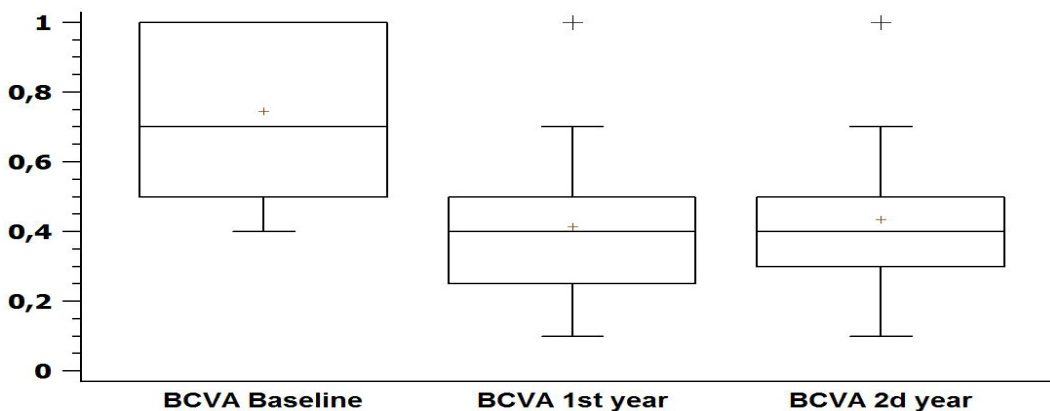
**Πίνακας 13:** Καλύτερη διορθούμενη οπτική οξύτητα στους οφθαλμούς των ασθενών που μελετήθηκαν. Οι μετρήσεις σε κλίμακα Snellen έχουν μετατραπεί σε κλίμακα LogMAR.

α/α οφθαλμός	Αρχική εκτίμηση		1 <sup>ο</sup> έτος		2 <sup>ο</sup> έτος	
	δέκατα	LogMAR	δέκατα	LogMAR	δέκατα	LogMAR
1	0,10	1,00	0,10	1,00	0,20	0,70
2	0,20	0,70	0,20	0,70	0,20	0,70
3	0,10	1,00	0,50	0,30	0,40	0,40
4	0,10	1,00	0,30	0,50	0,30	0,50
5	0,20	0,70	0,50	0,30	0,50	0,30
6	0,10	1,00	0,80	0,10	0,70	0,20
7	0,30	0,50	0,05	1,00	0,05	1,00
8	0,40	0,40	0,80	0,10	0,80	0,10
9	0,30	0,50	0,40	0,40	0,40	0,40
10	0,40	0,40	0,80	0,10	0,70	0,20
11	0,40	0,40	0,60	0,20	0,50	0,30
12	0,10	1,00	0,20	0,70	0,30	0,50
13	0,10	1,00	0,40	0,40	0,20	0,70
14	0,10	1,00	0,40	0,40	0,40	0,40
15	0,10	1,00	0,40	0,40	0,40	0,40
16	0,10	1,00	0,40	0,40	0,30	0,50
17	0,20	0,70	0,30	0,50	0,30	0,50
18	0,30	0,50	0,60	0,20	0,50	0,30
19	0,40	0,40	0,50	0,30	0,60	0,20
20	0,20	0,70	0,50	0,30	0,40	0,40
<b>Μέση τιμή (mean)</b>	0,20	0,75	0,40	0,42	0,40	0,44
<b>Σταθερή απόκλιση (<math>\pm</math>SD)</b>	0,12	0,26	0,22	0,26	0,19	0,22
<b>Διακύμανση (range)</b>	0,10-0,40	0,40-1,00	0,10-0,80	0,10-1,00	0,10-0,80	0,10-1,00



**Εικόνα 19A:** Μεταβολές της καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας στο ένα και τα δύο έτη σε κάθε οφθαλμό (N=20) των ασθενών που μελετήθηκαν. Η βελτίωση της καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας στο ένα έτος και στα δύο έτη είναι στατιστικά σημαντική (Pair two-tail test,  $t=4,74$ ,  $p<0,001$  και  $t=4,94$ ,  $p<0,001$  αντίστοιχα). Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (μεταβολή) μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους (Pair two-tail test,  $t=0,72$ ,  $p=0,48$ ).

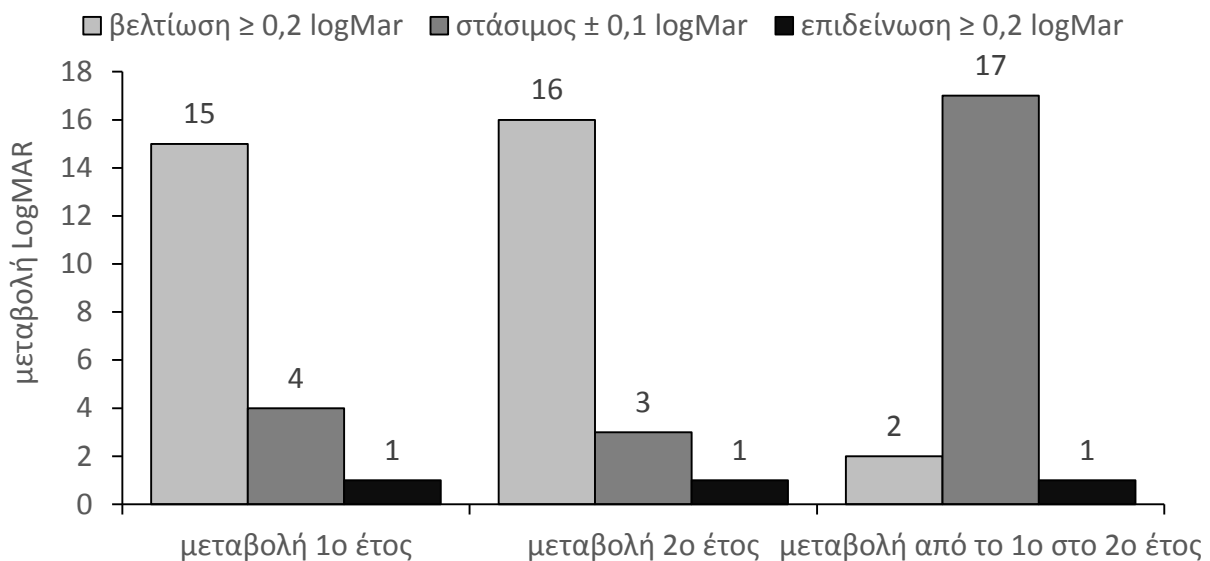
#### Καλύτερα διορθούμενη οπτική οξύτητα (LOGMAR)



**Εικόνα 19B:** Συνολικές μεταβολές της καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας στο ένα και τα δύο έτη στους οφθαλμούς (N=20) των ασθενών που μελετήθηκαν. Εδώ απεικονίζονται τα αποτελέσματα της εικόνας 19A σε διάγραμμα Box-and-Whisker. Το παραλληλόγραμμο (box) περιλαμβάνει το 50% των τιμών. Η οριζόντια γραμμή μέσα στο παραλληλόγραμμο είναι η διάμεση τιμή (median) και ο σταυρός η μέση τιμή (mean). Οι κάθετες μπάρες (Whiskers) περιλαμβάνουν όλες τις τιμές, εκτός από τις ακραίες, που παριστάνονται με μικρά τετράγωνα και βρίσκονται 1,5 φορές εκτός του παραλληλόγραμμου (Box). Στατιστική ανάλυση: Βλέπε εικόνα 19A.

Στην εικόνα 20 φαίνονται οι μεταβολές καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας, μεγαλύτερη ή ίση με 0,2 LogMAR στο ένα και τα δύο έτη στους 20 οφθαλμούς των ασθενών που μελετήθηκαν. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μεταβολές τις καλύτερα διορθούμενης οπτικής οξύτητας μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους παρακολούθησης. Σε 15 (75%) και σε 16 (80%) οφθαλμούς η καλύτερη διορθούμενη οπτική οξύτητα βελτιώθηκε τουλάχιστον κατά 0,2 LogMAR, ενώ παρέμεινε αμετάβλητη σε 4 (20%) και σε 3 (15%) στο τέλος του πρώτου και δεύτερου έτους παρακολούθησης, αντίστοιχα ( $\chi^2=0,18$ ,  $DF=2$ ,  $p=0,92$ ). Πράγματι, από το πρώτο στο δεύτερο έτος παρακολούθησης σε 17 (85%) οφθαλμούς η καλύτερη διορθούμενη οπτική οξύτητα παρέμεινε αμετάβλητη, σε 2 (10%) βελτιώθηκε και σε 1 (5%) επιδεινώθηκε.

Τέλος, κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες ή τοπικές ή συστηματικές επιπλοκές από την εφαρμογή της θεραπείας.



**Εικόνα 20:** Μεταβολές της καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας, μεγαλύτερη ή ίση με 0,2 LogMAR στο ένα και τα δύο έτη στους οφθαλμούς (N=20) των ασθενών που μελετήθηκαν. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην οπτική οξύτητα μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους παρακολούθησης ( $\chi^2=0,18$ ,  $DF=2$ ,  $p=0,92$ ), όπου σε 17 (85%) οφθαλμούς η καλύτερα διορθούμενη οπτική οξύτητα ήταν αμετάβλητη.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν για πρώτη φορά ότι οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις 0,5 mg ranibizumab (anti-VEGF) σε «παρθένους» θεραπευτικά οφθαλμούς με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς κηλίδας σε έδαφος αγγειοειδών ταινιών έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας στο πρώτο έτος θεραπείας, η οποία διατηρείται (σταθεροποιείται) στην πλειονότητα των οφθαλμών κατά το δεύτερο έτος θεραπείας και παρακολούθησης.

Η μελέτη μας συμπεριέλαβε 20 θεραπευτικά παρθένους οφθαλμούς οι οποίοι έλαβαν αγωγή σύμφωνα με το πρωτόκολλο “inject and extend” όπως περιεγράφηκε αναλυτικά στις μεθόδους της παρούσας μελέτης. Ο κάθε ασθενής συμπλήρωσε συνολικά 24 μήνες παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν βελτίωση της οπτικής οξύτητας ( $\geq 0,2$  LogMAR) στο 75% των οφθαλμών κατά το πρώτο έτος και σταθεροποίησή της στους περισσότερους από οφθαλμούς (85%) κατά το δεύτερο έτος παρακολούθησης και θεραπείας.

Οι μέχρι σήμερα δημοσιεύσεις (πίνακας 15) θεραπείας με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες (ranibizumab ή bevacizumab) σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση σε έδαφος αγγειοειδών ταινιών εμφανίζουν αρκετές διαφορές με τη δική μας μελέτη.

Πρώτη σημαντική διαφορά είναι ότι στους ασθενείς μας έγιναν κατά μέσον όρο εννέα ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις συγκριτικά με τη δημοσίευση των Myung et al [317] που έγιναν κατά μέσον όρο έξι. Οι υπόλοιπες μελέτες χρησιμοποίησαν κατά μέσο όρο 3-4 ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις ανά οφθαλμό σε δυο έτη θεραπείας και παρακολούθησης περίπου. Η διαφορά αυτή οφείλεται στα διαφορετικά πρωτοκόλλα έγχυσης. Οι περισσότερες μελέτες σχεδιάστηκαν με πρωτόκολλο έγχυσης «κατά ανάγκη», ενώ η δική μας με τη χορήγηση 7 εγχύσεων στο πρώτο και 9 συνολικά στα δυο έτη. Δηλαδή, στους ασθενείς μας γινόταν προγραμματισμένη ενδοϋαλοειδική έγχυση ranibizumab χωρίς να υπάρχουν



ευρήματα υποτροπής κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Μόνο ένας ασθενής έλαβε 15 εγχύσεις λόγω συνεχών υποτροπών της νόσου.

Πίνακας 15. Αποτελέσματα θεραπείας με ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις αντιαγγειογενετικών (anti-VEGF) παραγόντων σε χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχρά κηλίδας λόγω αγγειοειδών ταινιών σε δημοσιευμένες μελέτες με περισσότερους από εννέα οφθαλμούς και χρόνο παρακολούθησης δυο χρόνια περίπου.

Δημοσίευση	«παρθένοι» θεραπευτικά οφθαλμοί	Είδος μελέτης	VEGF inhibitor	Παρακολούθηση (μήνες) (μέση τιμή, διακύμανση)	Νο ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων (μέση τιμή, διακύμανση)	BCVA	
						Βελτίωση (%)	Σταθεροποίηση (%)
Παρούσα μελέτη	20/20	Pro*	R*	24	9 (9-15)	80	20
Wiegand [321]	9/9	Retro*	B*	19 (10-28)	4 (2-7)	44.4	44.4
Neri [316]	11/11	Pro	B	24 (20-29)	3 (2-6)	90.9	9.1
Sawa [105]	15/15	Retro	B	19 (12-24)	4 (1-9)	33	54
Shah [319]	12/12	Retro	R	22 (1-54)	4 (2-15)	25	66.7
Myung [317]	3/9	Retro	B/R	29 (24-31)	6 (1-17)	56	44
Finger [320]	13/16	Retro	B	28 (16-39)	4 (1-22)	43.8	50
Mimoun [106]	11/35	Retro	R	24 (6-37)	4 (2-14)	11.4	74.3

Pro\*: Προοπτική μελέτη, Retro\*: Αναδρομική μελέτη, R\*: Ranibizumab, B\*: Bevacizumab

Δεύτερον, τρεις από τις παραπάνω μελέτες [106, 317, 320] συμπεριέλαβαν ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως είχαν λάβει άλλες θεραπείες όπως laser και φωτοδυναμική θεραπεία. Οι Mimoun et al [106] δεν έδειξαν διαφορές στον αριθμό των εγχύσεων και στην τελική οπτική οξύτητα μεταξύ «παρθένων» και μη οφθαλμών σε σύνολο 35 οφθαλμών (11 «παρθένοι»). Η αναδρομική αυτή μελέτη [106] είχε τα μικρότερα ποσοστά βελτίωσης της οπτικής οξύτητας σε σχέση με τις υπόλοιπες δημοσιεύσεις.

Τρίτη σημαντική διαφορά είναι ότι από τις επτά δημοσιεύσεις το πίνακα 15, η μόνη προοπτική μελέτη με μέσο χρόνο παρακολούθησης 24 μηνών (όπως και η δική μας) ήταν των Neri et al [316] οι οποίοι όμως χορήγησαν τις εγχύσεις με διαφορετικό πρωτόκολλο από την παρούσα προοπτική μελέτη. Όμως, και οι δύο μελέτες είχαν τα υψηλότερα ποσοστά

βελτίωσης της οπτικής οξύτητας από όλες τις άλλες έξι δημοσιεύσεις, όπως φαίνεται και στον πίνακα 15.

Στους ασθενείς μας το μέγιστο πάχος αλλοίωσης μειώθηκε στους 12 και 24 μήνες συγκριτικά με το αρχικό. Η μείωση όμως αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ 12 και 24 μηνών. Στο τέλος του πρώτου και του δεύτερου έτους θεραπείας και παρακολούθησης το μέγιστο πάχος αλλοίωσης μειώθηκε περισσότερο από 10% της προ θεραπείας τιμής σε 17/20 (85%) και 15/20 (75%) οφθαλμούς αντίστοιχα, και παρέμεινε σταθερό στο 60% (12/20) μεταξύ 12 και 24 μηνών. Τα στοιχεία αυτά συμβαδίζουν με τις μεταβολές της οπτικής οξύτητας των ασθενών μας. Αντίστοιχα αποτελέσματα είχαν και οι Wiegand [321], Neri [316], Myung [317] και Finger et al [320] στις μελέτες τους αλλά όχι και οι Shah and Amokau [319] και Mimun et al [106] οι οποίοι δεν διαπίστωσαν σημαντικές μεταβολές του πάχους του κεντρικού αμφιβληστροειδούς κατά το διάστημα παρακολούθησης των ασθενών τους.

Οι Gliem et al [297] και Finger et al [320] υποσημαίνουν ότι τα αποτελέσματα χορήγησης ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση σε υπόστρωμα αγγειοειδών ταινιών φαίνεται να είναι ευνοϊκότερα σε οφθαλμούς όπου η έναρξη της αγωγής γίνεται νωρίς σχετικά με την έναρξη της νόσου και ότι οφθαλμοί με καλύτερη αρχική οπτική οξύτητα φαίνεται να επιτυγχάνουν καλύτερα αποτελέσματα κατά το τέλος της παρακολούθησης.

Είναι πιθανό ορισμένοι παράγοντες όπως το παθολογικό υπόβαθρο των αγγειοειδών ταινιών (ελαστικό ψευδοξάνθωμα, νόσος του Paget, σύνδρομο Ehlers Danlos, αιμοσφαιρινοπάθειες, ιδιοπαθούς αιτιολογίας), η εντόπισή τους (υπο- παρα- εξω-βοθρικές) και ο τύπος της χοριοειδικής νεοαγγείωσης (καθ' υπεροχή κλασσική, κλασσική, κρύφια) να έχουν διαφορετική επίδραση στο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι μέχρι σήμερα δημοσιεύσεις βασίζονται κυρίως σε αναδρομικές σειρές ασθενών (uncontrolled case series) με διαφορετικά πρωτόκολλα εγχύσεων και οι ομάδες ασθενών είναι ανομοιογενείς. Δεν υπάρχουν ακόμα προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες (randomized case control trials) με μεγάλες ομάδες ασθενών, ούτε υπάρχουν συγκριτικά αποτελέσματα των διαφορετικών πρωτοκόλλων έγχυσης. Στις μικρές ομάδες ασθενών είναι επίσης δύσκολο να αντληθούν συμπεράσματα

για τυχόν διαφορές στην ανταπόκριση της θεραπείας ανάλογα με την υποκείμενη παθολογική οντότητα και τις αγγειοειδείς ταινίες, χωρίς κάτι τέτοιο να είναι έως τώρα εμφανές. Είναι επίσης δύσκολο να αξιολογηθεί με βεβαιότητα η ασφάλειά τους σε βάθος χρόνου στις ειδικές ομάδες ασθενών, όπως αυτοί με ελαστικό ψευδοξάνθωμα, λαμβάνοντας υπόψιν την προδιάθεσή τους για αθηροσκλήρωση. Τα συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα δεν έχουν δείξει πλεονεκτήματα έναντι της μονήρους θεραπείας με anti-VEGF, οι μελέτες αυτές όμως είναι λιγοστές και αφορούν πού μικρό αριθμό περιστατικών. Όλα τα παραπάνω ερωτήματα χρίζουν αποσαφήνισης, γεγονός ιδιαίτερα δυσχερές λόγω του σπάνιου της νόσου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Οι αγγειοειδείς ταινίες είναι αποτιτανωμένες ρήξεις της μεμβράνης του Bruch, οι οποίες επεκτείνονται ακτινωτά από την οπτική θηλή προς την περιφέρεια. Η σοβαρότερη επιπλοκή των αγγειοειδών ταινιών είναι η ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς κηλίδας, η οποία προκαλεί τελικά σχηματισμό αμφιβληστροειδικής ουλής με μη αναστρέψιμη απώλεια της όρασης. Η τρέχουσα θεραπεία εκλογής είναι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις αντιαγγειογενετικών παραγόντων που φαίνεται ότι επιτυγχάνουν καλύτερη οπτική οξύτητα στο τέλος της θεραπείας.

Όλες οι δημοσιευμένες μελέτες αφορούν μικρές σειρές ασθενών (λόγω της σχετικής σπανιότητας της νόσου), έχουν διάρκεια παρακολούθησης 1-2 χρόνια και αναφέρουν το τελικό αποτέλεσμα στην οπτική οξύτητα των ασθενών. Περιλαμβάνουν μεικτές ομάδες ασθενών, δηλαδή τόσο «παρθένους» θεραπευτικά οφθαλμούς, όσο και ασθενείς που είχαν προηγηθεί άλλες θεραπείες, π.χ. φωτοδυναμική αγωγή, κ.α. Δεν υπάρχει όμως δημοσίευση που να συγκρίνει τα αποτελέσματα θεραπείας μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου έτους. Τα στοιχεία αυτά είναι κλινικά σημαντικά για την καλύτερη κατανόηση του τρόπου απάντησης και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, δηλαδή σε ποιο βαθμό συνεχίζεται η βελτίωση της οπτικής οξύτητας κατά το δεύτερο έτος θεραπείας.

**Σκοπός:** Για τους ανωτέρω λόγους η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με κύριο σκοπό να αναλύσει και να συγκρίνει τα αποτελέσματα της θεραπείας με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους θεραπείας σε «παρθένους» θεραπευτικά οφθαλμούς.

**Ασθενείς και Μέθοδοι:** Η παρούσα ανοικτή, προοπτική μελέτη περιέλαβε 20 οφθαλμούς 19 διαδοχικών ασθενών που ολοκλήρωσαν θεραπεία και παρακολούθηση για 24 μήνες. Πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο: 1. Λήψη λεπτομερούς ιατρικού και οφθαλμολογικού ιστορικού. 2. Μέτρηση της καλλίτερα διορθούμενης οπτικής οξύτητας. 3. Εξέταση προσθίου ημιμορίου στη σχισμοειδή λυχνία. 4. Τονομέτρηση. 5. Βιομικροσκοπηση στη σχισμοειδή

λυχνία με ύαλο επαφής 6. Ανέρυθρη φωτογράφιση βυθού. 7. Φλουοροαγγειογραφία. 8. Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT).

**Θεραπευτικό Πρωτόκολλο:** Σε κάθε οφθαλμό χορηγήθηκαν 4 ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις [0,5 mg ranibizumab (anti-VEGF)], μία κάθε 4 εβδομάδες και οι ασθενείς επανελέγχθηκαν στις 6 εβδομάδες. Αν δεν υπήρχαν ευρήματα δραστηριότητας χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση και επανέρχονταν για έλεγχο σε 8 εβδομάδες. Αν συνέχιζε να μην υπάρχουν ευρήματα δραστηριότητας χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση μετά από 3, 4 και 5 μήνες, δηλαδή μέχρι τη συμπλήρωση 24 μηνών θεραπείας και παρακολούθησης.

**Αποτελέσματα:** Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας 15 (75%) οφθαλμοί υποβλήθηκαν σε 7, 4 (20%) οφθαλμοί σε 8 και ένας (5%) οφθαλμός σε 10 ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους θεραπείας 15 (75%) οφθαλμοί υποβλήθηκαν σε 2, 4 (20%) οφθαλμοί σε 1 και ένας (5%) οφθαλμός σε 5 ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις.

Συγκριτικά με την προ θεραπείας μέτρηση, στο τέλος του πρώτου έτους διαπιστώθηκε μείωση του μέγιστου πάχους αλλοίωσης ( $382 \pm 96 \mu\text{m}$  vs  $287 \pm 87 \mu\text{m}$ , αντίστοιχα, pair-T=4,73,  $p < 0,001$ ). Στο τέλος του δεύτερου έτους θεραπείας η μείωση του μέγιστου πάχους αλλοίωσης ήταν επίσης σημαντική ( $382 \pm 96 \mu\text{m}$  vs  $322 \pm 98 \mu\text{m}$ , αντίστοιχα, pair-T=6,44,  $p < 0,001$ , αντίστοιχα). Δεν υπήρχε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους παρακολούθησης (pair-T=1,55,  $p = 0,14$ ).

Η προ θεραπείας καλύτερη μέση (mean) διορθούμενη οπτική οξύτητα στους 20 οφθαλμούς ήταν  $0,75 \pm 0,26$  (διακύμανση 0,40-1,00), στο τέλος του πρώτου έτους ήταν  $0,42 \pm 0,26$  (διακύμανση 0,10-1,00) και στο τέλος του δεύτερου έτους ήταν  $0,44 \pm 0,22$  (διακύμανση 0,10-1,00). Οι μεταβολές της προ θεραπείας καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας ήταν στατιστικά σημαντικές στο πρώτο και το δεύτερο χρόνο παρακολούθησης (Pair two-tail test,  $t = 4,74$ ,  $p < 0,001$  και  $t = 4,94$ ,  $p < 0,001$  αντίστοιχα). Αντίθετα, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά της καλύτερης διορθούμενης οπτικής οξύτητας μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους παρακολούθησης (Pair two-tail test,  $t = 0,72$ ,  $p = 0,48$ ).

Ειδικότερα, στο 75% και στο 80% των οφθαλμών βελτιώθηκε η καλύτερη διορθούμενη οπτική οξύτητα τουλάχιστον κατά 0,2 LogMAR στο τέλος του πρώτου και δεύτερου έτους παρακολούθησης, αντίστοιχα. Αντίθετα, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη καλύτερα διορθούμενη οπτική οξύτητα μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους παρακολούθησης ( $\chi^2=0,18$ ,  $DF=2$ ,  $p=0,92$ ), όπου στο 85% των οφθαλμών η οπτική οξύτητα ήταν αμετάβλητη.

Κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες ή τοπικές ή συστηματικές επιπλοκές από την εφαρμογή της θεραπείας.

**Συμπεράσματα:** Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν για πρώτη φορά ότι οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις 0,5 mg ranibizumab (anti-VEGF) σε «παρθένους» θεραπευτικά οφθαλμούς με χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς κηλίδας σε έδαφος αγγειοειδών ταινιών έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας στο πρώτο έτος θεραπείας, η οποία διατηρείται (σταθεροποιείται) στην πλειονότητα των οφθαλμών κατά το δεύτερο έτος θεραπείας και παρακολούθησης.

**Intravitreal ranibizumab for treatment-naïve, choroidal neovascularization of  
the macula secondary to angioid streaks**

**PhD Thesis by Dimitrios S Ladas\***

**Medical School, Athens University, Athens, Greece**

**Department of Pharmacology, Chair: Professor N. Sitaras**

**First Department of Ophthalmology, Chair: Professor C. Koutsandrea**

\*Current address: The Sussex Eye Hospital, Eastern Road, Brighton Sussex BN2 5BF, U.K.

**SUMMARY**

**Introduction:** Macular choroidal neovascularization (CNV) is the most serious complication of Angioid streaks (AS). It has a poor natural course usually resulting in central visual loss. Treatment of CNV in patients with AS with laser photocoagulation, photodynamic therapy and submacular surgery were not effective. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) drugs is currently the most effective treatment.

However, published case series report on the final effect of anti-VEGF therapy on the best corrected visual acuity (BCVA) at follow up periods at between one and two years. No one study has compared the functional outcomes, i.e., BCVA, by the end of the first and second year of therapy.

**Purpose:** The aim of our study was to compare 12 and 24-month results of intravitreal ranibizumab therapy in the management of choroidal neovascularization (CNV) secondary to angioid streaks (ST). This could be of clinical importance helping us planning optimal dosing strategies.

**Design:** 24-month prospective, open-label, interventional clinical study.

**Methods:** Over a 7-year period, a consecutive series of treatment-naïve eyes with macular CNV due to AS were treated with intravitreal ranibizumab (0.5 mg). The main outcome measure was changes in best-corrected visual acuity (BCVA) at 12 and 24 months as compared to baseline. Secondary aim was the effect of treatment on central retinal thickness.

**Results:** Twenty eyes completed 24-month therapy and regular follow up. Each eye received a median of 7 (7-10) and 2 (1-5) injections during the first and the second year, respectively. BCVA was improved at 12 ( $0.42 \pm 0.26$  logMAR) and 24 months ( $0.44 \pm 0.22$  logMAR) as compared to baseline ( $0.75 \pm 0.26$  logMAR) ( $p < 0.001$ ), but did not change between the 12 and 24-month follow up ( $p = 0.48$ ). BCVA was improved in 15 (75%) and 16 (80%) of the eyes, but in 4 (20%) and 3 (15%) remain unchanged ( $p = 0.92$ ) at 12 and 24 months, respectively. Central retinal thickness was reduced at 12 ( $287 \pm 87$   $\mu\text{m}$ ) and 24 months ( $322 \pm 98$   $\mu\text{m}$ ) as compared to baseline ( $382 \pm 96$   $\mu\text{m}$ ) ( $p < 0.001$ ), but did not change between the 12 and 24-month ( $p = 0.14$ ). No injection or drug-related side-effects were observed.

**Conclusion:** Our 24-month prospective study have clearly shown that intravitreal injections of ranibizumab in patients with macular CNV secondary to AS improves visual acuity during the first year and stabilizes it during the second year of therapy. We can postulate that it is mostly the treatment during the first year that leads to functional and anatomical improvement while, during the second year, treatment mainly preserves the first-year results.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Doyne RW. Choroidal and retinal changes. The results of blows on the eyes. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1889; 9: 128.
2. Knapp H. On the formation of dark angioid streaks as unusual metamorphosis of retinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1892; 26: 289-292.
3. Kofler A. Beitrage zur Kenntnis der angioid Streaks (Knapp). *Klin Augenheilkd* 1917; 82: 134-149.
4. Bock J. Zur Klinik und Anatomic der gefaessehnlichen Streifen in Augenhintergrund. *Z Augenheilkd.* 1938; 95: 1-50.
5. Hagedoorn A. Angioid streaks. *Arch Ophthalmol* 1939; 21: 746-774, 935-965.
6. Klien BA. Angioid streaks: A clinical and histopathologic study. *Am J Ophthalmol* 1947; 30: 955-968.
7. Mansour AM, Ansari NH, Shields JA, Annesley WH Jr, Cronin CM, Stock EL. Evolution of angioid streaks. *Ophthalmologica.* 1993; 207: 57-61.
8. Abujamra S, Negretto AD, Saraceno JJ, Oliveira TL, Gomes AM. Angioid streaks: fundoscopic analysis of 317 cases. *Arq Bras Oftalmol.* 2008; 71: 819-21.
9. Winkelman JE. Angioid streaks. *Ophthalmologica.* 1948; 115: 125.
10. Lebwohl M, Halperin J, Phelps RG. Brief report: occult pseudoxanthoma elasticum in patients with premature cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1237-1239.
11. Huang S, Steele, HM, Kumar G, Parker JO. Ultrastructural changes of the elastic fibers in PXF. *Arch Pathol* 1967; 83: 108-113.
12. McWilliam RJ. On the histology of Angioid Streaks. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1951; 71: 243-249.
13. Gass JD, Clarkson JG. Angioid streaks and disciform macular detachment in Paget's disease (osteitis deformans). *Am J Ophthalmol* 1973; 75: 576-586.
14. Clarkson JG, Altman RD. Angioid streaks. *Surv Ophthalmol* 1982; 26: 235-246.
15. Paton D. Angioid streaks and sickle cell anemia. *Arch Ophthalmol* 1959; 62: 852-858.

16. Jampol LM, Acheson R, Eagle RC, Jr., Serjeant G, O'Grady R. Calcification of Bruch's membrane in angioid streaks with homozygous sickle cell disease. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 93-98.
17. Federman JL SJ, Tomer TL, Annesley WH. The macula. A Comprehensive Text and Atlas. 1978, Baltimore: Williams & Wilkins. 218-231.
18. Shields JA, Federman JL, Tomer TL, Annesley WH, Jr. Angioid streaks. I. Ophthalmoscopic variations and diagnostic problems. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 257-266.
19. Gass JDM. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment. 4th ed, St Louis, Mosby, 1997.
20. Guyer D, Yannuzzi L, S C, Shields JA, Green R. Retina-Vitreous-Macula. 1999, Philadelphia Saunders &Co.
21. Piro PA, Scherga D, Fine SL. Angioid streaks: natural history and visual prognosis. In: Fine SL, Owens SL, eds. Management of Retinal Vascular and Macular Disorders. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1983:136-139.
22. Hagedoorn A. Angioid streaks and traumatic ruptures of Bruch's membrane. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 267.
23. Sawa M, Ober MD, Freund KB, Spaide RF. Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology* 2006; 113: 814-820.
24. Struk B, Neldner KH, Rao VS, St Jean P, Lindpaintner K. Mapping of both autosomal recessive and dominant variants of pseudoxanthoma elasticum to chromosome 16p13.1. *Hum Mol Genet*. 1997; 8: 1823-1828.
25. Pope FM. Historical evidence for the genetic heterogeneity for pseudoxanthoma elasticum. *Br J Dermatol* 1975; 92: 493-509.
26. Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, Hovnanian A. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet* 2005; 42: 881-892.
27. Fitzpatrick T, Johnson R, Wolf C, Suurmond D, Κλινική Δερματολογία. Vol. 1. 2002, Αθήνα: Πασχαλίδης. 486-487.

28. Schneider T, Apel HP, Kuhlwein A, Mensing H, Schaeg G. Groenblad–Strandberg syndrome. *Z Hautkr* 1984; 59: 1290-1292, 1297-1300.
29. Hacker SM, Ramos-Caro FA, Beers BB, Flowers FP. Juvenile pseudoxanthoma elasticum: recognition and management. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 19–25.
30. Jacobi H, Schreiber G. Pseudoxanthoma elasticum. Skin changes as a marker of systemic illness. *Hautarzt* 1997; 48: 191-194.
31. Laube S, Moss C. Pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dis Child* 2005; 90: 754-756.
32. Mendelsohn G, Bulkley BH, Hutchins GM. Cardiovascular manifestations of pseudoxanthoma elasticum. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 298-302.
33. Lebowitz M, Neldner K, Pope FM, De Paepe A, Christiano AM, Boyd CD, Uitto J, McKusick VA. Classification of pseudoxanthoma elasticum: report of a consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30:103-7.
34. Coleman K, Ross MH, McCabe M, Coleman R, Mooney D. Disk drusen and angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 166-170.
35. Auw-Haedrich C, Staubach F, Witschel H. Optic disk drusen. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 515-532.
36. Bhatt UK. Bilateral optic disc swelling; is a CT scan necessary? *Emerg Med J* 2005; 22: 827-830.
37. Walker E, Frederick R, Mayes M. The mineralization of elastic fibers and alterations of extracellular matrix in pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dermatol* 1989; 125: 70-76.
38. Lebowitz M, Stefano D, Prioleau P, Uman M. Pseudoxanthoma elasticum and mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1982; 307: 228-231.
39. Lee AG, Zimmerman MB. The rate of visual field loss in optic nerve head drusen. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 1062-1066.
40. Meislik J, Neldner K, Reeve EB, Ellis PP. Atypical drusen in pseudoxanthoma elasticum. *Ann Ophthalmol* 1979; 11: 653-656.
41. Dhermy P, Histopathologic des stries angioides. *Neovaisseaux sous-retiniens et laser*, ed. G Coscas and G Soubrane. 1987, Paris. 210-211.

42. Smith JL, Gass JD, Justice J, Jr. Fluorescein Fundus Photography of Angioid Streaks. *Br J Ophthalmol* 1964; 48: 517-521.
43. Paget .J: Royal Medical and Surgical Society report: On a form of chronic inflammation of bone (Osteitis Drformans). *Med Chir Trans* 1877; 60: 37-64.
44. Leach RJ, Singer FR, Roodman GD. The genetics of Paget's disease of the Bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:24-8.
45. Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-Gonzales J, Garcia-Sagredo JM, Lopez-Abente G. Frequency and characteristics of familial aggregation in Paget disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995; 10:663-670.
46. Good DA, Busfield F, Fletcher BH, Duffy DL, Kesting JB, Andersen J, Shaw JT. Linkage of Paget disease of bone to a novel region on human chromosome 18q23. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 517-25.
47. Hughes AE, Ralston SH, Marken J, Bell C, MacPherson H, Wallace RG, van Hul W, Whyte MP, Nakatsuka K, Hovy L, Anderson DM. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet* 2000; 24:45-8
48. Wuyts W, Van Wesenbeeck L, Morales-Piga A, Ralston S, Hocking L, Vanhoenacker F, Westhovens R, Verbruggen L, Anderson D, Hughes A, Van Hul W. Evaluation of the role of RANK and OPG genes in Paget's disease of bone. *Bone* 2001; 28:104–7
49. Terry TL. Angioid Streaks and Osteitis Deformans. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1934; 32: 555-73.
50. Scholz RO: Angioid streaks. *Arch Ophthalmol* 1941; 26:677-695.
51. Dabbs TR, Skjodt K. Prevalence of angioid streaks and other ocular complications of Paget's disease of bone. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 579-582.
52. Meletis I. Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση. 7<sup>η</sup> έκδοση 2010. Αθήνα, Εκδόσεις Νηρέας.
53. Goldberg MF, Charache S, Acacio I. Ophthalmologic manifestations of sickle cell thalassemia. *Arch Intern Med* 1971; 128: 33-39.
54. Condon PI, Serjeant GR. Ocular findings in hemoglobin SC disease in Jamaica. *Am J Ophthalmol* 1972; 74: 921-931.

55. Nagpal KC, Goldberg MF, Rabb MF. Ocular manifestations of sickle hemoglobinopathies. *Surv Ophthalmol* 1977; 21: 391-411.
56. Goldbaum MH, Jampol LM, Goldberg MF. The disc sign in sickling hemoglobinopathies. *Arch Ophthalmol*. 1978; 96: 1597-600.
57. Lieb V, Geeraets W, Guerry DI. Sickle cell retinopathy: ocular and systemic manifestations of sickle cell disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1959; 58: 1-45.
58. Nagpal KC, Asdourian G, Goldbaum M, Apple D, Goldberg MF. Angioid streaks and sickle haemoglobinopathies. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 31-34.
59. Geeraets WJ, Guerry D, 3rd. Angioid streaks and sickle cell disease. *Am J Ophthalmol* 1960; 49: 450-470.
60. Condon PI, Serjeant GR. Ocular findings of elderly cases of homozygous sickle-cell disease in Jamaica. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 361-364.
61. Condon P, Serjeant G. Ocular findings in homozygous sickle cell anemia in Jamaica. *Am J Ophthalmol* 1972; 74: 1105-1109.
62. Majecodunmi S, Akinyanju O. Ocular findings in homozygous sickle cell disease in Nigeria. *Can J Ophthalmol* 1978; 12: 160-162.
63. Archer DB Logan WC. Angioid streaks. In: Krill's Hereditary and Retinal Choroidal Diseases. Clinical Characteristics. Krill AE, Archer DB eds, Vol. 2. 1977: Harper & Row. 851-909.
64. Connor PJ, Jr., Juergens JL, Perry HO, Hollenhorst RW, Edwards JE. Pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks. A review of 106 cases. *Am J Med* 1961; 30: 537-543.
65. Shilling JS, Blach RK. Prognosis and therapy of angioid streaks. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1975; 95: 301-306.
66. Krill AE, Klien BA, Archer DB. Precursors of angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1973; 76: 875-879.
67. Hamilton AM, Pope FM, Condon PI, Slavin G, Sowter C, Ford S, Hayes RJ, Serjeant GR. Angioid streaks in Jamaican patients with homozygous sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 341-347.

68. Hochart G, Turut P, Francois P. [Spontaneous course of subretinal neovessels in angioid streaks]. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1987; 87: 289-290.
69. Groenblad E. Color photographs of angioid streaks in the late stages. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1958; 36: 472-474.
70. Pagenstecher Hermann, Carl Genth, and W. R Gowers. *Atlas Der Pathologischen Anatomie Des Augapfels (Atlas of the Pathological Anatomy of the Eyeball)*. Wiesbaden [Germany]: C.W. Kreidel, 1873.
71. Oeller J. *Atlas seltener ophthalmoskopischer Befunde*. 1903, Wiesbaden, Germany: JF Bergmann.
72. Junius P and Kuhnt H. *Die scheibenformige Entartung der Netz-hautmitte (Degeneratio maculae luteae disciformis)*. 1926, Berlin: Karger.
73. Verhoeff F, and Grossman, HP. Pathogenesis of disciform degeneration of the macula. *Arch Ophthalmol* 1937; 18: 561-585.
74. Maumenee AE. Serous and hemorrhagic disciform detachment of the macula. *Trans Pacif Coast Otoophthal Soc* 1959; 40: 139-160.
75. Maumenee A. Macular diseases: clinical manifestations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965; 69: 605-613.
76. Maumenee A. Further advances in the study of the macula. *Arch Ophthalmol* 1967; 78: 151-165.
77. Teeters V, and Bird, AC. A clinical study of the vascularity of senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1973; 75: 53-65.
78. Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, Miller JW. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 34.
79. Zarbin MA. Age-related macular degeneration: review of pathogenesis. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8: 199-206.
80. Fung WE. Interferon alpha 2a for treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 349-350.

81. Guyer DR, Adamis AP, Gragoudas ES, Folkman J, Slakter JS, Yannuzzi LA. Systemic antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization. What is the role of interferon alfa? *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1383-1384.
82. Green WR, Wilson DJ. Choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986; 93: 1169-1176.
83. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 375-413.
84. Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology* 1984; 91: 1573-1581.
85. Hotchkiss ML, Fine SL. Pathologic myopia and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 177-183.
86. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A, Tokoro T, Mochizuki M. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 570-573.
87. Holekamp NM, Thomas MA, Dickinson JD, Valluri S. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in presumed ocular histoplasmosis: stability of early visual results. *Ophthalmology* 1997; 104: 22-26.
88. Cummings HL, Rehmar AJ, Wood WJ, Isernhagen RD. Long-term results of laser treatment in the ocular histoplasmosis syndrome. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 465-468.
89. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for neovascular lesions nasal to the fovea. Results from clinical trials for lesions secondary to ocular histoplasmosis or idiopathic causes. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 56-61.
90. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1200-1209.
91. Jalkh A CJ. Atlas of fluorescein angiography. 1991, Philadelphia: Saunders.

92. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996; 103: 1260-1270.
93. Baba T, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Yasuzumi K, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. Optical coherence tomography of choroidal neovascularization in high myopia. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 82-87.
94. Fukuchi T, Takahashi K, Ida H, Sho K, Matsumura M. Staging of idiopathic choroidal neovascularization by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 424-429.
95. Kim SG, Lee SC, Seong VS, Kim SW, Kwon OW. Choroidal neovascularization characteristics and its size in optical coherence tomography. *Yonsei Med J* 2003; 44: 821-827.
96. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1109-1114.
97. Ladas I. Αγγειακές Παθήσεις Αμφιβληστροειδούς 2005, Αθήνα, Πασχαλίδης.
98. Donati G, Kapetanios AD, Pournaras O. ICG-guided laser photocoagulation of juxtafoveal and extrafoveal occult choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 881-886.
99. Gelisken F, Inhoffen W, Schneider U, Stroman GA, Kreissig I. Indocyanine green videoangiography of occult choroidal neovascularization: a comparison of scanning laser ophthalmoscope with high-resolution digital fundus camera. *Retina* 1998; 18: 37-43.
100. Guyer DR, Yannuzzi LA, Ladas I, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock D. Indocyanine green-guided laser photocoagulation of focal spots at the edge of plaques of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 693-697.
101. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Hope-Ross M, Orlock DR. Digital indocyanine-green videoangiography of occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1994; 101: 1727-1735; discussion 1735-1727.



102. Slakter JS, Yannuzzi LA, Sorenson JA, Guyer DR, Ho AC, Orlock DA. A pilot study of indocyanine green videoangiography-guided laser photocoagulation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 465-472.
103. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137: 156-69. Review.
104. Ladas ID, Kotsolis AI, Ladas DS, Niskopoulou M, Georgalas I, Papakonstantinou D, Rouvas AA. Intravitreal ranibizumab treatment of macular choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: one-year results of a prospective study. *Retina*. 2010; 30: 1185-9.
105. Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, Sakaguchi H, Tano Y. Long-term results of intravitreal bevacizumab injection for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148: 584-590.
106. Mimoun G, Tilleul J, Leys A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150: 692-700.
107. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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: 1417-36. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2008; 126:1251.
108. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119: 1439-52. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2008; 126: 1251.
109. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 489-499.

110. Wormald R, Evans J, Smeeth L. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD002030. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (3):CD002030.
111. Manyak MJ, Russo A, Smith PD, Glatstein E. Photodynamic therapy. *J Clin Oncol* 1988; 6: 380-391.
112. Haimovici R, Kramer M, Miller JW, Hasan T, Flotte TJ, Schomacker KT, Gragoudas ES. Localization of lipoprotein-delivered benzoporphyrin derivative in the rabbit eye. *Curr Eye Res.* 1997; 16: 83-90.
113. Virgili G, Bini A. Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18; (3):CD004763.
114. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES, Zografos L, Piguet B, Pournaras CJ, Donati G, Lane AM, Birngruber R, van den Berg H, Strong HA, Manjuris U, Gray T, Fsadni M, Bressler NM. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1177-1187.
115. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras O, Laqua H, Barbazetto I, Zografos L, Piguet B, Donati G, Lane AM, Birngruber R, van den Berg H, Strong A, Manjuris U, Gray T, Fsadni M, Bressler NM, Gragoudas ES. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1161-1173.
116. TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1329-1345.
117. Bressler NM. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal

- neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials--tap report 2. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: 198-207
118. Verteporfin in Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. *Ophthalmology* 2001; 108: 841-852.
119. Ruiz-Oliva F, Cortes J. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study group. *Ophthalmology* 2002; 109: 1043; author reply 1043-1044.
120. Azab M, Boyer DS, Bressler NM, Bressler SB, Cihelkova I, Hao Y, Immonen I, Lim JI, Menchini U, Naor J, Potter MJ, Reaves A, Rosenfeld PJ, Slakter JS, Soucek P, Strong HA, Wenkstern A, Su XY, Yang YC; Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 448-57.
121. Michels S, Hansmann F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Influence of treatment parameters on selectivity of verteporfin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: 371-6.
122. Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87: 77-88. Review.
123. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983; 219(4587): 983-5.
124. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989; 246(4935): 1306-9.
125. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M, Fahrig M, Vandenhoek A, Harpal K, Eberhardt C, Declercq C, Pawling J, Moons L, Collen D, Risau W, Nagy A. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature.* 1996; 380(6573): 435-9.

126. Miquerol L, Langille BL, Nagy A. Embryonic development is disrupted by modest increases in vascular endothelial growth factor gene expression. *Development*. 2000;127(18):3941-6.
127. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997; 18: 4-25.
128. Athanasopoulos AN, Schneider D, Keiper T, Alt V, Pendurthi UR, Liegibel UM, Sommer U, Nawroth PP, Kasperk C, Chavakis T. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced up-regulation of CCN1 in osteoblasts mediates proangiogenic activities in endothelial cells and promotes fracture healing. *J Biol Chem*. 2007; 282: 26746-53
129. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med*. 1999; 5:623-8.
130. Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV Jr, Ferrara N, Steinmetz H, Hoeffel J, Cleland JL, Daugherty A, van Bruggen N, Redmond HP, Carano RA, Filvaroff EH. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99:9656-61.
131. Lambrechts D, Carmeliet P. Genetics in zebrafish, mice, and humans to dissect congenital heart disease: insights in the role of VEGF. *Curr Top Dev Biol*. 2004; 62: 189-224.
132. Toyota E, Warltier DC, Brock T, Ritman E, Kolz C, O'Malley P, Rocic P, Focardi M, Chilian WM. Vascular endothelial growth factor is required for coronary collateral growth in the rat. *Circulation*. 2005; 112: 2108-13.
133. Dikov MM, Ohm JE, Ray N, Tchekneva EE, Burlison J, Moghanaki D, Nadaf S, Carbone DP. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in dendritic cell differentiation. *J Immunol*. 2005; 174: 215-22.
134. Mimura K, Kono K, Takahashi A, Kawaguchi Y, Fujii H. Vascular endothelial growth factor inhibits the function of human mature dendritic cells mediated by VEGF receptor-2. *Cancer Immunol Immunother*. 2007; 56: 761-70.

135. Fraser HM, Wilson H, Rudge JS, Wiegand SJ. Single injections of vascular endothelial growth factor trap block ovulation in the macaque and produce a prolonged, dose-related suppression of ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1114-22.
136. Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13: 9-15.
137. Kitamoto Y, Tokunaga H, Tomita K. Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development: glomerulogenesis and nephrogenesis. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2351-7.
138. Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991; 181: 902-6.
139. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest.* 1997; 100: 3131-9.
140. Uhlmann S, Friedrichs U, Eichler W, Hoffmann S, Wiedemann P. Direct measurement of VEGF-induced nitric oxide production by choroidal endothelial cells. *Microvasc Res.* 2001; 62: 179-89.
141. Compennolle V, Brusselmans K, Acker T, Hoet P, Tjwa M, Beck H, Plaisance S, Dor Y, Keshet E, Lupu F, Nemery B, Dewerchin M, Van Veldhoven P, Plate K, Moons L, Collen D, Carmeliet P. Loss of HIF-2 $\alpha$  and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med.* 2002; 8: 702-10.
142. Baffert F, Le T, Sennino B, Thurston G, Kuo CJ, Hu-Lowe D, McDonald DM. Cellular changes in normal blood capillaries undergoing regression after inhibition of VEGF signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290: H547-59.
143. Kamba T, Tam BY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, Norberg SM, O'Brien SM, Davis RB, Gowen LC, Anderson KD, Thurston G, Joho S, Springer ML, Kuo CJ, McDonald DM. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290:H560-76.

144. Lee S, Chen TT, Barber CL, Jordan MC, Murdock J, Desai S, Ferrara N, Nagy A, Roos KP, Iruela-Arispe ML. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis. *Cell*. 2007; 130: 691-703.
145. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, Weich HA, Mantovani A, Marmé D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood*. 1996; 87: 3336-43.
146. Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, Brett J, Wang F, Familletti PC, Pan YC, Olander JV, Connolly DT, Stern D. Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity and promotes monocyte migration. *J Exp Med*. 1990; 172: 1535-45.
147. Cross SE, Richards SK, Clark A, Benest AV, Bates DO, Mathieson PW, Johnson PR, Harper SJ, Smith RM. Vascular endothelial growth factor as a survival factor for human islets: effect of immunosuppressive drugs. *Diabetologia*. 2007; 50: 1423-32.
148. LeCouter J, Moritz DR, Li B, Phillips GL, Liang XH, Gerber HP, Hillan KJ, Ferrara N. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. *Science*. 2003; 299(5608): 890-3.
149. Arsic N, Zacchigna S, Zentilin L, Ramirez-Correa G, Pattarini L, Salvi A, Sinagra G, Giacca M. Vascular endothelial growth factor stimulates skeletal muscle regeneration in vivo. *Mol Ther*. 2004; 10:844-54.
150. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, Alitalo K, Kroon ME, Kijlstra A, van Hinsbergh VW, Schlingemann RO. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol*. 1999; 155: 421-8.
151. Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y, Gerber HP, Ferrara N, Crouch RK, Olsen BR. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol*. 2005; 167: 1451-9.

152. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekyama E, Maldonado AE, D'Amore PA. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 18751-6.
153. Deodato B, Arsic N, Zentilin L, Galeano M, Santoro D, Torre V, Altavilla D, Valdembrì D, Bussolino F, Squadrito F, Giacca M. Recombinant AAV vector encoding human VEGF165 enhances wound healing. *Gene Ther*. 2002; 9: 777-85.
154. Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol*. 1998; 152: 1445-52.
155. Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2005; 40: 352-68.
156. Starita C, Patel M, Katz B, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor and the potential therapeutic use of pegaptanib (Macugen) in diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol*. 2007; 39: 122-48.
157. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, Nguyen HV, Aiello LM, Ferrara N, King GL. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1480-7.
158. Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, Chalam KV, Adamis AP. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1998; 105: 232-7.
159. Lashkari K, Hirose T, Yazdany J, McMeel JW, Kazlauskas A, Rahimi N. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Am J Pathol*. 2000; 156: 1337-44.
160. Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, Yeo TK, Brown LF, Berse B, D'Amore PA, Folkman J. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 193: 631-8.

161. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 1538-44.
162. Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED, Song P, LeBlanc V, Streeten BW. Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina. *Brain Res*. 2003; 969: 195-204.
163. Sandercoe TM, Geller SF, Hendrickson AE, Stone J, Provis JM. VEGF expression by ganglion cells in central retina before formation of the foveal depression in monkey retina: evidence of developmental hypoxia. *J Comp Neurol*. 2003; 462: 42-54.
164. Nishijima K, Ng YS, Zhong L, Bradley J, Schubert W, Jo N, Akita J, Samuelsson SJ, Robinson GS, Adamis AP, Shima DT. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol*. 2007; 171: 53-67.
165. Robinson GS, Ju M, Shih SC, Xu X, McMahon G, Caldwell RB, Smith LE. Nonvascular role for VEGF: VEGFR-1, 2 activity is critical for neural retinal development. *FASEB J*. 2001; 15: 1215-7.
166. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004; 25: 581-611.
167. Lee S, Jilani SM, Nikolova GV, Carpizo D, Iruela-Arispe ML. Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors. *J Cell Biol*. 2005; 169: 681-91.
168. Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20: 158-65.
169. Jonas JB, Schmidbauer M, Rensch F. Progression of tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87: 571-2.
170. Ng EW, Shima DT, Calias P, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5: 123-32.



171. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, Amano S, Hida T, Oguchi Y, Adamis AP. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 2155-62.
172. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, Hida T, Oguchi Y, Ambati J, Miller JW, Gragoudas ES, Ng YS, D'Amore PA, Shima DT, Adamis AP. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med.* 2003; 198: 483-9.
173. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group; Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006; 113:1508.e1-25.
174. Wijnngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA.* 2005; 293: 1509-1513.
175. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006; 26: 859-70.
176. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1419-31.
177. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1432-1444.
178. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 145: 239-248.
179. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M.. An optical coherence tomography-guided, variable dosing

- regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 143: 566-583.
180. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 148: 43–58.e1.
181. Boyer DS. Safety and efficacy of ranibizumab in subjects with wet age-related macular degeneration: SAILOR cohorts 1 and 2. Presented at: American Academy of Ophthalmology 2008 Annual Meeting. Atlanta, GA, USA, 8–11 November 2008.
182. Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 614-25.
183. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mittra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 988-993.
184. Ahmadi H, Taei R, Soheilian M, Riazi-Esfahani M, Ahadi H. Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Eur. J. Ophthalmol.* 2008; 18: 297-300.
185. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials: Lucentis-Avastin Trial <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593450>
186. IVAN trial summary page [www.ivan-trial.co.uk](http://www.ivan-trial.co.uk)
187. Manta Study: Avastin Versus Lucentis in Age Related Macular Degeneration (MANTA) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00710229>
188. Prevention of Vision Loss in Patients with Age-Related Macular Degeneration (AMD) by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab (VIBERA) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00559715>
189. Combined PDT and Intravitreal Bevacizumab vs Combination of PDT, Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone for Neovascular AMD <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00370539>

190. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U, VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012; 119: 2537-48. Erratum in: *Ophthalmology*. 2013; 120: 209-10.
191. Kim IK, Husain D, Michaud N, Connolly E, Lane AM, Durrani K, Hafezi-Moghadam A, Gragoudas ES, O'Neill CA, Beyer JC, Miller JW. Effect of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on normal primate retina and choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 357-63.
192. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA, Li W, Connolly E, O'Neill CA, Miller JW. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 338-46.
193. Drolet DW, Nelson J, Tucker CE, Zack PM, Nixon K, Bolin R, Judkins MB, Farmer JA, Wolf JL, Gill SC, Bendele RA. Pharmacokinetics and safety of an anti-vascular endothelial growth factor aptamer (NX1838) following injection into the vitreous humor of rhesus monkeys. *Pharm Res*. 2000; 17: 1503-10.
194. Foy JW, Rittenhouse K, Modi M, Patel M. Local tolerance and systemic safety of pegaptanib sodium in the dog and rabbit. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007; 23: 452-66.
195. Takeda A, Baffi JZ, Kleinman ME, Cho WG, Nozaki M, Yamada K, Kaneko H, Albuquerque RJ, Dridi S, Saito K, Raisler BJ, Budd SJ, Geisen P, Munitz A, Ambati BK, Green MG, Ishibashi T, Wright JD, Humbles AA, Gerard CJ, Ogura Y, Pan Y, Smith JR, Grisanti S, Hartnett ME, Rothenberg ME, Ambati J. CCR3 is a target for age-related macular degeneration diagnosis and therapy. *Nature*. 2009; 460: 225-30.
196. Saint-Geniez M, Maharaj ASR, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, Darland DC, Young MJ, D'Amore PA. Endogenous VEGF is required for visual functions: evidence for a survival role on Muller cells and photoreceptors. *PLoS ONE*. 2008; 3: e3554.

197. Ueno S, Pease ME, Wersinger DM, Masuda T, Viores SA, Licht T, Zack DJ, Quigley H, Keshet E, Campochiaro PA. Prolonged 226 blockade of VEGF family members does not cause identifiable damage to retinal neurons or vessels. *J Cell Physiol.* 2008; 217: 13-22.
198. Miki A, Miki K, Ueno S, Wersinger DM, Berlinicke C, Shaw GC, Usui S, Wang Y, Zack DJ, Campochiaro PA. Prolonged blockade of VEGF receptors does not damage retinal photoreceptors or ganglion cells. *J Cell Physiol.* 2010; 224: 262-72.
199. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic Bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035-1047.
200. Luthra S, Narayanan R, Marques LE, Chwa M, Kim DW, Dong J, Seigel GM, Neekhra A, Gramajo AL, Brown DJ, Kenney MC, Kuppermann BD. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina.* 2006; 26: 512-8.
201. Spitzer MS, Wallenfels-Thilo B, Sierra A, Yoeruek E, Peters S, Henke-Fahle S, Bartz-Schmidt KU, Szurman P; Tuebingen Bevacizumab Study Group.. Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90: 1316-21.
202. Lüke M, Januschowski K, Warga M, Beutel J, Leitritz M, Gelisken F, Grisanti S, Schneider T, Lüke C, Bartz-Schmidt KU, Szurman P; Tuebingen Bevacizumab Study Group. The retinal tolerance to bevacizumab in co-application with a recombinant tissue plasminogen activator. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91: 1077-82.
203. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, Johnson PT, Fisher SK, Perlman I, Loewenstein A. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2006; 26: 262-9.
204. Inan UU, Avci B, Kusbeci T, Kaderli B, Avci R, Temel SG. Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 1773-81.

205. Avci B, Avci R, Inan UU, Kaderli B. Comparative evaluation of apoptotic activity in photoreceptor cells after intravitreal injection of bevacizumab and pegaptanib sodium in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 3438-46.
206. Peters S, Heiduschka P, Julien S, Ziemssen F, Fietz H, Bartz-Schmidt KU; Tübingen Bevacizumab Study Group, Schraermeyer U. Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143: 995-1002.
207. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2006; 113: 992-1001e6.
208. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2805-16.
209. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145: 862-74.
210. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, Kotlovker D, Chung CY, Kim RY; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124: 1532-42.
211. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1432-44.
212. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009; 116: 57-65, e5.

213. Mitka M. Study aims to clarify efficacy, safety of eye drug treatments. *JAMA*. 2007; 297: 1538-9.
214. Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, Gelisken F, Szurman P, Jaissle G, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245: 941-8.
215. Chan CK, Meyer CH, Gross JG, Abraham P, Nuthi AS, Kokame GT, Lin SG, Rauser ME, Kaiser PK. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2007; 27: 541-51.
216. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the Internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90: 1344-9.
217. Kook D, Wolf A, Neubauer AS, Haritoglou C, Priglinger SG, Kampik A, Ulbig MW. [Retinal pigment epithelial tears after intravitreal injection of bevacizumab for AMD: Frequency and progress]. *Ophthalmologe*. 2008; 105: 158-64.
218. Ronan SM, Yoganathan P, Chien FY, Corcóstegui IA, Blumenkranz MS, Deramo VA, Elnor SG, Fastenberg DA, Johnson MW, López M, Mateo C, Moshfeghi DM, Navarro R, Rosenblatt BJ, Sanislo SR, Saxe SJ, Zacks DN. Retinal pigment epithelium tears after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2007; 27: 535-40.
219. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246: 81-7.
220. Mason JO, White MF, Feist RM, Thomley ML, Albert MA, Persaud TO, Yunker JJ, Vail RS. Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Retina*. 2008; 28: 564-7.

221. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, Slakter J, Freund KB, Sorenson J, Klanchnik J, Cooney M. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145: 879-82.
222. Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ, Regillo CD, Pollack J, Heier JS, Hollands H, Sharma S. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina.* 2008; 28: 1395-9.
223. Apte RS, Modi M, Masonson H, Patel M, Whitfield L, Adamis AP, Macugen AMD Study Group. Pegaptanib 1-year systemic safety results from a safety-pharmacokinetic trial in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007; 114: 1702-12.
224. Dayani PN, Siddiqi OK, Holekamp NM. Safety of intravitreal injections in patients receiving warfarin anticoagulation. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144: 451-3.
225. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, Kotsolis AI, Liotsou A, Vergados I. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections. *Retina.* 2009; 29: 313-8.
226. Johnson D, Hollands H, Hollands S, Sharma S. Incidence and characteristics of acute intraocular inflammation after intravitreal injection of bevacizumab: a retrospective cohort study. *Can J Ophthalmol.* 2010; 45: 239-42.
227. Georgopoulos M, Polak K, Prager F, Prünke C, Schmidt-Erfurth U. Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol.* 2009; 93: 457-62.
228. Kiss C, Michels S, Prager F, Weigert G, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Evaluation of anterior chamber inflammatory activity in eyes treated with intravitreal bevacizumab. *Retina.* 2006; 26: 877-81.
229. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina.* 2006; 26: 270-4.
230. Ziemssen F, Luke M, Messias A, Beutel J, Tatar O, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU; Tuebingen Bevacizumab Study Group. Safety monitoring in bevacizumab (Avastin) treatment: retinal function assessed by psychophysical (visual fields, colour vision) and

- electrophysiological (ERG/EOG) tests in two subgroups of patients. *Int Ophthalmol.* 2008; 28: 101-9.
231. Lipski A, Bornfeld N, Jurklies B. Multifocal electroretinography in patients with exudative AMD and intravitreal treatment with pegaptanib sodium. *Retina.* 2007; 27: 864-72.
232. Krishnan R, Goverdhan S, Lochhead J. Intravitreal pegaptanib in severe proliferative diabetic retinopathy leading to the progression of tractional retinal detachment. *Eye.* 2009; 23: 1238-9.
233. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, Saravia M, Avery RL, Wu L, Eid Farah M, Pieramici DJ, Berrocal MH, Sanchez JG. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92: 213-6.
234. Gordon-Angelozzi M, Velez-Montoya R, Fromow-Guerra J, García-Aguirre G, Guerrero-Naranjo JL, Quiroz-Mercado H, Morales-Cantón V. Bevacizumab local complications. [letter]. *Ophthalmology.* 2009; 116: 2264.
235. Moradian S, Ahmadi H, Malihi M, Soheilian M, Dehghan MH, Azarmina M. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246: 1699-705.
236. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246: 1061-3.
237. Zepeda-Romero LC, Liera-Garcia JA, Gutierrez-Padilla JA, Valtierra-Santiago CI, Avila-Gómez CD. Paradoxical vascular--fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Eye.* 2010; 24: 931-3.
238. Chan CK, Abraham P, Meyer CH, Kokame GT, Kaiser PK, Rauser ME, Gross JG, Nuthi AS, Lin SG, Daher NS. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina.* 2010; 30: 203-11.
239. Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium: an old problem in a new era. *Retina.* 2007; 27: 523-34.



240. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, Hodge DO, Diehl N, Hillemeier J. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye*. 2009; 23: 181-5.
241. Gismondi M, Salati C, Salvetat ML, Zeppieri M, Brusini P. Short-term effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2009; 18: 658-61.
242. Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69: 397-403.
243. Grigoropoulos V, Emfietzoglou J, Nikolaidis P, Theodossiadis G, Theodossiadis P. Full thickness macular hole after intravitreal injection of ranibizumab in a patient with retinal pigment epithelium detachment and tear. *Eur J Ophthalmol*. 2010; 20: 469-72.
244. Krishnan R, Goverdhan S, Lochhead J. Submacular haemorrhage after intravitreal bevacizumab compared with intravitreal ranibizumab in large occult choroidal neovascularization. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009; 37: 384-8.
245. Baeteman C, Hoffart L, Galland F, Ridings B, Conrath J. [Subretinal hemorrhage after intravitreal injection of anti-VEGF for age-related macular degeneration: a retrospective study]. *J Fr Ophtalmol*. 2009; 32: 309-13.
246. Mete A, Saygili O, Mete A, Bayram M, Bekir N. Effects of intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy on retrobulbar blood flow parameters in patients with neovascular age-related macular degeneration. *J Clin Ultrasound*. 2010; 38: 66-70.
247. Papadopoulou DN, Mendrinos E, Mangioris G, Donati G, Pournaras CJ. Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009; 116: 1755-61.
248. Ganssaugue M, Wilhelm H, Bartz-Schmidt KU, Aisenbrey S. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NA-AION) after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of angoid streaks in pseudoxanthoma elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247: 1707-10.
249. Hosseini H, Razeghinejad MR. Anterior ischemic optic neuropathy after intravitreal injection of bevacizumab. *J Neuroophthalmol*. 2009; 29: 160-1.

250. Mansour AM, Bynoe LA, Welch JC, Pesavento R, Mahendradas P, Ziemssen F, Pai SA. Retinal vascular events after intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88: 730-5.
251. Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, Schoch H, Euler M, Petit E, Risau W. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *Am J Pathol.* 2000; 156: 965-76.
252. Shimura M, Yasuda K. Macular ischaemia after intravitreal bevacizumab injection in patients with central retinal vein occlusion and a history of diabetes and vascular disease. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94: 381-3.
253. Chen E, Hsu J, Park CH. Acute visual acuity loss following intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2009; 40: 68-70.
254. Meyer CH, Krohne TU, Holz FG. Concentrations of unbound bevacizumab in the aqueous of untreated fellow eyes after single intravitreal injection in humans. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90: 68-70.
255. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology.* 2005; 69 (Suppl 3): 25-33.
256. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, Bergsland E, Ngai J, Holmgren E, Wang J, Hurwitz H. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 1232-9.
257. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology.* 2007; 114: 855-9.
258. Rouvas A, Liarakos VS, Theodossiadis P, Papathanassiou M, Petrou P, Ladas I, Vergados I. The effect of intravitreal ranibizumab on the fellow untreated eye with subfoveal scarring due to exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2009; 223: 383-9.
259. Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M, Ohji M. Vascular endothelial growth factor in fellow eyes of eyes injected with intravitreal bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246: 1379-81.

260. Wu Z, Sadda SR. Effects on the contralateral eye after intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections: a case report. *Ann Acad Med Singapore*. 2008; 37: 591-3.
261. Charbel Issa P, Finger RP, Holz FG, Scholl HP. Eighteen-month follow-up of intravitreal bevacizumab in type 2 idiopathic macular telangiectasia. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 941-5.
262. Al-Dhibi H, Khan AO. Bilateral response following unilateral intravitreal bevacizumab injection in a child with uveitic cystoid macular edema. *J AAPOS*. 2009; 13: 400-2.
263. Neri P, Mariotti C, Mercanti L, Salvolini S, Giovannini A. Vitritis in the contralateral uninjected eye following intravitreal bevacizumab (Avastin). *Int Ophthalmol*. 2008; 28: 425-7.
264. Bae JH, Lee SC. Bilateral intraocular inflammation after intravitreal bevacizumab in Behcet's disease. *Eye*. 2010; 24: 735-45.
265. Gamulescu MA, Helbig H. Lack of therapeutic effect of ranibizumab in fellow eyes after intravitreal administration. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010; 26: 213-6.
266. Velez-Montoya R, Fromow-Guerra J, Burgos O, Landers MB 3rd, Morales-Catón V, Quiroz-Mercado H. The effect of unilateral intravitreal bevacizumab (avastin), in the treatment of diffuse bilateral diabetic macular edema: a pilot study. *Retina*. 2009; 29: 20-6.
267. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, Adamis AP, Buggage R, Cunningham E, Goldbaum M, Katz B, Guyer D., for the VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third year safety results of the V.I.S.I.O.N. trial. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 1606-11.
268. Gillies MC, Wong TY. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2007; 356: 748-9, author reply 749-50.
269. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, Jaafar RF, Saad A, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148: 59-65.

270. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26: 383-90.
271. Stewart MW. Predicted biologic activity of intravitreal bevacizumab. *Retina* 2007; 27: 1196-200.
272. Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, Tatar O, Szurman P, Aisenbrey S, Schneiderhan-Marra N, Xu X; Tübingen Bevacizumab Study Group, Grisanti S. Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in patients with choroidal neovascularisation. *Ophthalmology* 2008; 115: 1750-5.
273. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146: 508-12.
274. Rosen E, Rubowitz A, Ferencz JR. Exposure to verteporfin and bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy during pregnancy. *Eye (Lond)*. 2009; 23: 1479.
275. Wu Z, Huang J, Sadda S. Inadvertent use of bevacizumab to treat choroidal neovascularisation during pregnancy: a case report. *Ann Acad Med Singapore*. 2010; 39: 143-5.
276. Petrou P, Georgalas I, Giavaras G, Anastasiou E, Ntana Z, Petrou. Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88:e136.
277. Gómez Ledesma I, de Santiago Rodríguez MÁ, Follana Neira I, León Garrigosa F. [Neovascular membrane and pregnancy. Treatment with bevacizumab]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2012; 87: 297-300.
278. Lambert HM, Capone A Jr, Aaberg TM, Sternberg P Jr, Mandell BA, Lopez PF. Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1992; 113: 257-62.
279. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994; 101: 1384-1396.

280. Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 285-298.
281. van Meurs JC, ter Averst E, Hofland U, van Hagen PM, Mooy CM, Baarsma GS, Kuijpers RW, Boks T, Stalmans P. Autologous peripheral retinal pigment epithelium translocation in patients with subfoveal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 110-113.
282. Lappas A, Weinberger AW, Foerster AM, Kube T, Rezai KA, Kirchhof B. Iris pigment epithelial cell translocation in exudative age-related macular degeneration. A pilot study in patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 631-641.
283. MacLaren RE, Bird AC, Sathia PJ, Aylward GW. Long-term results of submacular surgery combined with macular translocation of the retinal pigment epithelium in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005; 112: 2081-2087.
284. Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: A surgical approach for age-related macular degeneration? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231: 635-641.
285. Freedman SF, Rojas M, Toth CA. Strabismus surgery for large-angle cyclotorsion after macular translocation surgery. *J Aapos* 2002; 6: 154-162.
286. Freedman SF, Holgado S, Enyedi LB, Toth CA. Management of ocular torsion and diplopia after macular translocation for age-related macular degeneration: prospective clinical study. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 640-648.
287. Toth CA, Freedman SF. Macular translocation with 360-degree peripheral retinectomy impact of technique and surgical experience on visual outcomes. *Retina* 2001; 21: 293-303.
288. Toth CA, Lapolice DJ, Banks AD, Stinnett SS. Improvement in near visual function after macular translocation surgery with 360-degree peripheral retinectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 541-548.
289. de Juan E, Jr., Fujii GY. Limited macular translocation. *Eye* 2001; 15: 413-423.

290. Pawlak D, Glacet-Bernard A, Papp M, Coscas G, Soubrane G. [Results of limited macular translocation in subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration]. *J Fr Ophtalmol* 2004; 27: 3S31-37.
291. Park CH, Toth CA. Macular translocation surgery with 360-degree peripheral retinectomy following ocular photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 830-835.
292. Gronblad E. Color photographs of angioid streaks in the late stages. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1958; 36: 47 472-474.
293. Gelisken O, Hendrikse F, Deutman AF. A long-term follow-up study of laser coagulation of neovascular membranes in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 299-303.
294. Singerman LJ, Hatem G. Laser treatment of choroidal neovascular membranes in angioid streaks. *Retina* 1981; 1: 75-83.
295. Meislik J, Neldner K, Reeve EB, Ellis PP. Laser treatment in maculopathy of pseudoxanthoma elasticum. *Can J Ophthalmol* 1978; 13: 210-212.
296. Deutman AF, Kovacs B. Argon laser treatment in complications of angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1979; 88: 12-17.
297. Gliem M, Finger RP, Fimmers R, Brinkmann CK, Holz FG, Charbel Issa P. Treatment of choroidal neovascularization due to angioid streaks: a comprehensive review. *Retina*. 2013; 33: 1300-14.
298. Newsom RS, McAlister JC, Saeed M, McHugh JD. Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 173-178.
299. Atarashi T, Tamaki Y, Inoue Y, Obata R, Muranaka K, Yanagi Y. Transpupillary thermotherapy for treatment of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Eye* 2004; 18: 615-618.
300. Aras C, Baserer T, Yolar M, Yetik H, Artunay O, Guzel H, Ozkan S. Two cases of choroidal neovascularization treated with transpupillary thermotherapy in angioid streaks. *Retina* 2004; 24: 801-803.

301. Ozdek S, Bozan E, Gürelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Can J Ophthalmol*. 2007; 42: 95-100.
302. Roth DB, Estafanous M, Lewis H. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 390-392.
303. Fujii GY, Humayun MS, Pieramici DJ, Schachat AP, Au Eong KG, de Juan E, Jr. Initial experience of inferior limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization resulting from causes other than age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 90-100.
304. Tanaka M, Shimada H, Haruyama M, Lee Z, Nakajima M, Yuzawa M. [Surgical removal of choroidal neovascularization in angioid streaks]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003; 107: 440-444.
305. Mennel S, Schmidt JC, Meyer CH. Therapeutic strategies in choroidal neovascularizations secondary to angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 580-582; author reply 582-583.
306. Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Pournaras O, Zografos L, Piguet B, Donati G, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES, Lane AM, Birngruber R, van den Bergh H, Strong HA, Manjuris U, Gray T, Fsadni M, Bressler NM. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic causes. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 327-336.
307. Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H, Mat C. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 360-366.
308. Shaikh S, Ruby AJ, Williams GA. Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 1-6.
309. Menchini U, Virgili G, Introini U, Bandello F, Ambesi-Impiombato M, Pece A, Bandello F, Ambesi-Impiombato M, Pece A, Parodi MB, Giacomelli G, Capobianco B, Varano M,

- Brancato R. Outcome of choroidal neovascularization in angioid streaks after photodynamic therapy. *Retina* 2004; 24: 763-771.
310. Browning AC, Chung AK, Ghanchi F, Harding SP, Musadiq M, Talks SJ, Harding SP, Musadiq M, Talks SJ, Yang YC, Amoaku WM; United Kingdom PDT Users Group. Verteporfin photodynamic therapy of choroidal neovascularization in angioid streaks: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology* 2005; 112: 1227-1231.
311. Heimann H, Gelissen F, Wachtlin J, Wehner A, Volker M, Foerster MH, Wehner A, Völker M, Foerster MH, Bartz-Schmidt KU. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularisation associated with angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1115-1123.
312. Arias L, Pujol O, Rubio M, Caminal J. Long-term results of photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 753-7.
313. Ladas ID, Georgalas I, Rouvas AA, Gotsis S, Karagiannis DA, Moschos M. Photodynamic therapy with verteporfin of choroidal neovascularization in angioid streaks: conventional versus early retreatment. *Eur J Ophthalmol*. 2005; 15: 69–73.
314. Teixeira A, Moraes N, Farah ME, Bonomo PP. Choroidal neovascularization treated with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in angioid streaks. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006; 84: 835-6.
315. Wiengand TW, Rogers AH, McCabe F, Reichel E, Duker JS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 47–51.
316. Neri P, Salvolini S, Mariotti C, Mercanti L, Celani S, Giovan-nini A. Longterm control of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks treated with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 155–158.
317. Myung JS, Bhatnagar P, Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ, Yannuzzi LA, Freund KB. Long-term outcomes of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina*. 2010; 30: 748-55.



318. Finger RP, Charbel Issa P, Hendig D, Scholl HP, Holz FG. Monthly ranibizumab for choroidal neovascularizations secondary to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152: 695-703.
319. Shah M, Amoaku WM. Intravitreal ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks. *Eye (Lond)*. 2012; 26: 1194-8.
320. Finger RP, Charbel Issa P, Schmitz-Valckenberg S, et al. Long-term effectiveness of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 2011;31:1268-78.
321. Wiegand TW, Rogers AH, McCabe F, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of choroidal neovascularisation in patients with angioid streaks. *Br J Ophthalmol* 2009;93:47-51.