

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ
ΤΩΝ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΕΩΝ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΥΓΡΑΣ
ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΩΧΡΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ
AFLIBERCERT ΚΑΙ RANIBIZUMAB**

ΜΙΧΑΗΛ Δ. ΚΑΡΑΜΠΕΛΑ

Χειρουργού Οφθαλμίατρου

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2021

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Αίτηση Έναρξης Διδακτορικής Διατριβής	18/04/2018 (αρ. πρ. 1718024690)
Ορισμός Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής	24/05/2018 (αρ. πρ. 1718028972)
Κατάθεση Θέματος/Ερευνητικού Πρωτοκόλλου	26/09/2018 (αρ. πρ. 1819002903)
Κατάθεση Πρώτης Έκθεσης Προόδου	25/10/2019 (αρ. πρ. 1920006835)
Κατάθεση Δεύτερης Έκθεσης Προόδου	04/11/2020 (αρ. πρ. 50370)
Κατάθεση Τρίτης Έκθεσης Προόδου	22/02/2021 (αρ. πρ. 9959)
Κατάθεση Διδακτορικής Διατριβής	25/05/2021 (αρ. πρ. 2699)
Ορισμός Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής	30/06/2021 (αρ. πρ. 45248)

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

1. Μπρούζας Δημήτριος: Καθηγητής Οφθαλμολογίας - Ά Πανεπιστημιακή Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών (Επιβλέπον μέλος)
2. Παπακωνσταντίνου Δημήτριος: Καθηγητής Οφθαλμολογίας - Ά Πανεπιστημιακή Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών
3. Γεωργάλας Ηλίας: Καθηγητής Οφθαλμολογίας - Ά Πανεπιστημιακή Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Πέτρος Π. Σφηκάκης

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| 1. Μπρούζας Δημήτριος | Καθηγητής (Επιβλέπον μέλος) |
| 2. Παπακωνσταντίνου Δημήτριος | Καθηγητής |
| 3. Γεωργάλας Ηλίας | Καθηγητής |
| 4. Κυμιωνής Γεώργιος | Αναπληρωτής Καθηγητής |
| 5. Χατζηστεφάνου Κλειώ | Αναπληρώτρια Καθηγήτρια |
| 6. Δρούτσας Κωνσταντίνος | Επίκουρος Καθηγητής |
| 7. Χατζηράλλη Ειρήνη | Επίκουρη Καθηγήτρια |

Βαθμός:

Άριστα

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ. ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ 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 ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ 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 ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ 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 ΕΚΛΑΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΑΥΤΟ ΕΔΩ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΜΟΙΡΑΣΤΩ ΜΑΖΙ ΤΟΥΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΕ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΝΑΓΚΗ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΕΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ. ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΕΣ, ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΙΣΤΕΙ ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΟΥΝ ΤΟΥΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΣΥΜΦΩΝΗΣΕΙ ΕΓΓΡΑΦΩΣ, ΕΙΣ ΟΥΔΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ. ΘΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΧΩΡΙΣ ΠΟΤΕ ΕΚΟΥΣΙΩΣ ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Η ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΔΕ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑΝ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΘΕΙ ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ ΝΑ ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΟ ΒΙΟ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟ ΑΓΝΟ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟ ΝΟΜΟ. ΔΕ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΥΤΕ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΕΣ ΔΕ ΟΙΚΙΕΣ ΕΙΣΕΛΘΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΛΘΩ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ, ΑΠΕΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΗ ΖΗΜΙΑ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ ΠΡΑΞΗ ΕΠΙ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ. ΟΣΑ ΔΕ ΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ Η ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΘΟΥΝ, ΘΑ ΚΡΑΤΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΘΕΩΡΩΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΔΕ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΣΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ. ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

Στους γονείς μου

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΜΙΧΑΗΛ Δ. ΚΑΡΑΜΠΕΛΑ

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

Χειρουργός Οφθαλμίατρος

Επιμελητής Α ΕΣΥ, ΓΝΑ Ιπποκράτειο

ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ

2002: Πτυχίο Ιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών

2010: Δίπλωμα του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου
Οφθαλμολογίας. (Fellow of the European Board of
Ophthalmology - FEBO)

2010: Τίτλος Ειδικότητας Οφθαλμολογίας

2016 Member of the Royal College of Ophthalmologists
(MRCOphth)

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ / ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

2004-2010: Ειδίκευση στην Οφθαλμολογία (Νομαρχία Αθηνών, αρ.
απόφασης 5036/17-11-2010) στα: Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου, Watford
General Hospital, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας και Ά Κλινική του
Οφθαλμιατρείου Αθηνών.

2010-2013: Εξειδίκευση στην Παθολογία Αμφιβληστροειδούς (Medical
Retina Fellowship) στο Moorfields Eye Hospital, London, UK.

ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΘΕΣΕΙΣ - ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

2002-2003: Τρίμηνη Υπηρεσία στο Γενικό Νοσοκομείο Σύρου και Υπηρεσία
Υπαίθρου στο Περιφερικό Αγροτικό Ιατρείο Στενής Τήνου.

2004-2010: Ειδικευόμενος Ιατρός στην Οφθαλμολογία.

2010: Συντονιστής στο Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας (Ε.Κ.ΕΠ.Υ.) του
Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.

2010-2011: Medical Retina Fellow στο Moorfields Eye Hospital, Λέκτορας του
University College of London – Υπεύθυνος για την διδασκαλία των
προπτυχιακών 5ετών φοιτητών ιατρικής.

2011-2013: Medical Retina Fellow/Research Fellow στο Moorfields Eye Hospital.

2013: Locum Consultant στο Τμήμα Παθολογίας Αμφιβληστροειδούς του Οφθαλμολογικού τμήματος του νοσοκομείου Hinchingsbrooke Hospital, UK.

2013-2014: Locum Consultant στο Τμήμα Παθολογίας Αμφιβληστροειδούς του Οφθαλμολογικού τμήματος του νοσοκομείου Watford General Hospital, London, UK.

2014-2019: Consultant στο Τμήμα Παθολογίας Αμφιβληστροειδούς του Οφθαλμολογικού τμήματος του νοσοκομείου Watford General Hospital, London, UK.

2016-2019: Συντονιστής Διευθυντής (Clinical Director) του Οφθαλμολογικού Τμήματος του νοσοκομείου Watford General Hospital, London, UK.

2019- : Επιμελητής Α ΕΣΥ Οφθαλμολογίας στο ΓΝΑ Ιπποκράτειο.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Προπτυχιακή εκπαίδευση

Λέκτορας του University College of London – Υπεύθυνος για την διδασκαλία των προπτυχιακών 5ετών φοιτητών ιατρικής (2010).

Μεταπτυχιακή εκπαίδευση

Εκπαίδευση φοιτητών και ειδικευόμενων ιατρών στα Watford General Hospital, London, UK και ΓΝΑ Ιπποκράτειο (2013 έως σήμερα).

ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ- ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΚΑΤΟΠΙΝ ΠΡΟΣΚΛΗΣΕΩΣ: 16

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ-ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ: 77

ΜΕΛΟΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ

Editorial Board member στο περιοδικό Ophthalmology and Therapy

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ: 10

ΜΕΛΟΣ ΔΙΕΘΝΩΝ & ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

1. Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Υαλοειδούς - Αμφιβληστροειδούς
2. Μέλος του Βρετανικού Κολλέγιου Οφθαλμολογίας (Royal College of Ophthalmologists)
3. Μέλος της Αμερικάνικης Ακαδημίας Οφθαλμολογίας (American Academy of Ophthalmology)
4. Fellow of the European Board of Ophthalmology (FEBO)
5. Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών
6. Μέλος του Βρετανικού Ιατρικού Συμβουλίου (General Medical Council)
7. Μέλος του UK National Uveitis Clinical Study Group

ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΑ ΠΡΟΣΟΝΤΑ

Άριστη γνώση Αγγλικών

Άριστη γνώση προγραμμάτων επεξεργασίας ιατρικών απεικονιστικών δεδομένων, στατιστικών προγραμμάτων και πληροφοριακών συστημάτων (Hospital Information Systems).

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Δημοσιεύσεις: 24

1. Σε διεθνή περιοδικά: **22**
2. Σε Ελληνικά περιοδικά: **2**

Σειρά συγγραφέα: Πρώτη, δεύτερη και τελευταίος συγγραφέας: **16/24 (67%)**

Αναφορές: **593**, h-index: **12**, i10-index: **13**

Ανακοινώσεις: 52

1. Σε Διεθνή Συνέδρια: **18**
2. Σε Ελληνικά Συνέδρια: **34**

Αντί προλόγου

Η παρούσα εργασία είναι το αποτέλεσμα μιας ενδιαφέρουσας ερευνητικής αναζήτησης πάνω σε ένα θέμα που αποτελεί σημαντική πρόκληση για όσους αντιμετωπίζουν ασθενείς με υγρά ηλικιακή εκφύλιση ωχράς. Η ερευνητική αυτή προσπάθεια ξεκίνησε με αφορμή τη διαπίστωση των σημαντικών ερευνητικών κενών στο πεδίο της ποσοτικής μελέτης της απόκρισης των ινοαγγειακών αποκολλήσεων του μελάγχρου επιθηλίου στους παράγοντες anti-VEGF. Το θέμα αυτό αφορά ολόκληρη την οφθαλμολογική κοινότητα και ιδιαίτερα τους ειδικούς της παθολογίας του αμφιβληστροειδούς.

Η παρούσα μελέτη εμπεριέχει μια καινούργια μέθοδο λεπτομερειακής οριοθέτησης των αποκολλήσεων του μελάγχρου επιθηλίου χρησιμοποιώντας ένα custom-made πρόγραμμα ώστε να εξαχθούν ακριβείς ποσοτικές μετρήσεις (ύψος, εμβαδόν βάσης, όγκος και οπτική ανακλαστικότητα) και να αναλυθεί η απόκριση των αποκολλήσεων του μελάγχρου επιθηλίου σε δυο διαφορετικούς παράγοντες anti-VEGF.

Το γεγονός ότι οι αποκολλήσεις του μελάγχρου επιθηλίου αποτελούν αρνητικό προγνωστικό παράγοντα στα πλαίσια της υγρής μορφής ηλικιακής εκφύλισης ωχράς καθιστά την αντιμετώπιση και παρακολούθηση τους ένα πεδίο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την οφθαλμολογική κοινότητα. Η παρούσα διατριβή προσφέρει σημαντικές πληροφορίες και νέα δεδομένα σχετικά με την απόκριση στη θεραπεία καθώς και για τους προγνωστικούς δείκτες.

Τέλος, θέλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή και επιβλέποντα της διατριβής μου κ. Δημήτριο Μπρούζα για την έμπρακτη στήριξή του και την εμπιστοσύνη του, όχι μόνο κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής αυτής αλλά και επί σειρά ετών που έχω την τιμή να τον γνωρίζω.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
Κεφάλαιο 1: Παθοφυσιολογία	6
1.1. Ορώδη PED	7
1.2. Drusenoid PED	7
1.3. Ινοαγγειακά/αιμορραγικά PED	8
Κεφάλαιο 2: Κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά	9
2.1. Ορώδη PED	9
2.2. Drusenoid PED	10
2.3. Ινοαγγειακά/αιμορραγικά PED	14
Κεφάλαιο 3: Φυσική ιστορία και θεραπευτικές παρεμβάσεις	19
3.1. Ορώδη PED	19
3.2. Drusenoid PED	19
3.3. Ινοαγγειακά/αιμορραγικά PED	20
3.4. Ρήξεις του RPE	25
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	27
Κεφάλαιο 1: Σκοπός	28
Κεφάλαιο 2: Υλικό και μέθοδοι	29
2.1. Πληθυσμός της μελέτης	29
2.2. Συλλογή δεδομένων	29
2.3. Διενέργεια και ανάλυση των OCT scans	30
2.3.1. Πρωτόκολλο σάρωσης OCT	30
2.3.2. Πρωτόκολλο τμηματοποίησης (segmentation)	34
2.4. Στατιστική ανάλυση	35
Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα	37
3.1. Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών	37
3.2. Ποιοτικά OCT δεδομένα και Όραση	39
3.2.1. Ανάλυση όλων των ασθενών	39
3.2.2. Συγκριτική ανάλυση μεταξύ των δυο ομάδων	44
3.3. Ποσοτικά OCT δεδομένα	46
3.3.1. Ανάλυση όλων των ασθενών	46

3.3.2. Συγκριτική ανάλυση μεταξύ των δυο ομάδων	49
3.3.3. Πολυπαραγοντική ανάλυση	54
3.3.4. Επαναληψιμότητα μεταξύ ερευνητών (Inter-observer Reproducibility)	58
3.3.5. Παρουσίαση περιστατικών	60
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	62
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	65
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	66
ABSTRACT	68
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	69
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	79
Α. Δημοσιεύσεις	79
Β. Ανακοινώσεις	81

Εισαγωγή

Η αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου (PED) συνίσταται στον διαχωρισμό του μελάγχρου επιθηλίου (RPE) και της βασικής του μεμβράνης από την έσω κολλαγενώδη στοιβάδα της μεμβράνης του Bruch. Τα PED μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με το περιεχόμενό τους (ως drusenoid, ορώδη και ινοαγγειακά ή αιμορραγικά) και απαντώνται σε ένα εύρος διαφορετικών παθήσεων του αμφιβληστροειδούς συμπεριλαμβανομένης της ηλικιακής εκφύλισης ωχράς (AMD). Τα drusenoid PED συναντώνται στην ξηρά AMD, ενώ τα ινοαγγειακά και αιμορραγικά αποτελούν χαρακτηριστικό της υγρής μορφής και σηματοδοτούν την παρουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Τα PED περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Gass το 1966 ως ορώδεις αποκολλήσεις του RPE (Gass et al 1966). Στη συνέχεια ο Gass πραγματοποίησε μια μελέτη σε 200 οφθαλμούς με AMD και περιέγραψε ορώδη αλλά και ινοαγγειακά και αιμορραγικά PED τα οποία είχαν αρνητική επίδραση στην όραση (Gass et al 1972). Το 1985 τα drusenoid PED περιγράφηκαν ως ένας τρίτος τύπος PED στα πλαίσια της AMD (Casswell et al). Τα PED αποτελούν συχνό χαρακτηριστικό της AMD (συμπεριλαμβανομένης της ιδιοπαθούς πολυποειδικής χοριοειδοπάθειας) και εμφανίζονται σε περίπου 80% των ασθενών με υγρά AMD (Bird et al 1986, Bird et al 1991, Poliner et al, Yannuzzi et al, Pauleikhoff et al 2002).

Ο ρόλος των PED στην AMD αποτελεί ένα ενδιαφέρον πεδίο για πολλούς λόγους. Τα PED θεωρούνται αρνητικός προγνωστικός παράγοντας σε σχέση με την όραση των ασθενών και μελέτες έχουν δείξει ότι ενώ κάποια στοιχεία της υγρής AMD (όπως το ενδο- και υπο- αμφιβληστροειδικό υγρό) ανταποκρίνονται καλά στους αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες (anti-VEGF), η απόκριση των PED δεν είναι τόσο ικανοποιητική (He et al, Mariani et al, Parodi et al).

Τα τελευταία χρόνια, η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) έχει συμβάλει σημαντικά στην καλύτερη μελέτη των PED ενώ ταυτόχρονα έχει πλεονεκτήματα έναντι της κλασσικής αγγειογραφίας. Η αγγειογραφία φλουοροσκεϊνής και ινδοκυανίνης αποτελούν επεμβατικές απεικονιστικές εξετάσεις ενώ η ερμηνεία τους είναι καθαρά υποκειμενική. Σε αντίθεση, οι

πρόσφατες εξελίξεις τόσο στο hardware και στο software στις διάφορες πλατφόρμες OCT αλλά και στα πεδία της τεχνητής νοημοσύνης(neural networks, deep learning) μας δίνουν την δυνατότητα της ημί- ή και πλήρως αυτοματοποιημένης ταυτοποίησης και οριοθέτησης των PED, με αποτέλεσμα να είμαστε πολύ κοντά στην αξιόπιστη και επαναλήψιμη μελέτη και ποσοτικοποίηση της μορφολογίας τους (Lee et al, Lumbroso et al, Schmidt-Erfurth et al, Moraes et al). Επιπλέον, το OCT είναι ικανό να μας δώσει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την φύση και σύσταση του εσωτερικού περιεχομένου των PED, βασιζόμενο στον τρόπο με τον οποίο ανακλά το φως. Η μέτρηση της οπτικής ανακλαστικότητας με OCT έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα ως αντικειμενικός βιοδείκτης σε πληθώρα παθήσεων και έχει επίσης συσχετισθεί με την αγγειακή διαρροή (Keane et al, Horii et al, Sonoda et al, Murakami et al, Coscas et al 2012). Τέλος, η μελέτη της ανακλαστικότητας του περιεχομένου των PED θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης σε σχέση με την απόκριση τους στη θεραπεία αφού έχει δείχθει ότι PED με χαμηλή εσωτερική ανακλαστικότητα εμφανίζουν καλλίτερη απόκριση στους anti-VEGF σε σχέση με τα πιο υπερ-ανακλαστικά PED (Broadhead et al, Dirani et al).

Λίγες προηγούμενες μελέτες χρησιμοποίησαν το OCT για την ποσοτικοποίηση των PED, αλλά η ανάλυση τους βασίστηκε σε μια προσεγγιστική εκτίμηση του πραγματικού σχήματος και όγκου τους, είτε θεωρώντας ότι όλα τα PED έχουν βάση ίδιου σχήματος είτε καταφεύγοντας σε μαθηματικές φόρμουλες (Penha et al, Ho et al).

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η ακριβής μορφομετρική μελέτη των ινοαγγειακών PED και της απόκρισης τους στην θεραπεία με δύο διαφορετικούς παράγοντες anti-VEGF. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήσαμε ένα custom-made πρόγραμμα το οποίο επιτρέπει τον χειρωνακτικό καθορισμό των ορίων των PED με μεγάλη λεπτομέρεια και ως εκ τούτου παρέχει πλήρη εικόνα του πραγματικού σχήματος και μεγέθους των PED.

Η διατριβή αναπτύσσεται σε δύο μέρη, το Γενικό και το Ειδικό. Το Γενικό Μέρος περιέχει μια εκτεταμένη ανασκόπηση των PED σε έδαφος ξηράς ή υγράς AMD. Αναλύονται οι διάφοροι τύποι των PED, η παθοφυσιολογία τους, τα ιδιαίτερα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά τους καθώς και η

φυσική τους πορεία και η αποτελεσματικότητα των υπαρχόντων θεραπευτικών σχημάτων. Στο Ειδικό Μέρος της διατριβής παρουσιάζεται ο σκοπός, η μεθοδολογία καθώς και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την έρευνα μας και τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Τέλος γίνεται ανάλυση των ευρημάτων της μελέτης στο πλαίσιο των δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας και εξαγωγή συμπερασμάτων.

Συντομογραφίες

RPE	μελάγχρουν επιθήλιο
PED	αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου
AMD	ηλίκιακή εκφύλιση ωχράς
anti-VEGF	αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες
OCT	οπτική τομογραφία συνοχής

Γενικό Μέρος

Κεφάλαιο 1. Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της AMD σχετίζεται με ένα σύνθετο δίκτυο πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ μεταβολικών, λειτουργικών, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ένας από τους βασικούς στόχους των παραπάνω παραγόντων είναι το σύμπλεγμα RPE-Μεμβράνης του Bruch. Είναι γνωστό ότι η διαδικασία της γήρανσης επιφέρει δομικές αλλαγές τόσο στο RPE όσο και στην Μεμβράνη του Bruch όπως η απώλεια κοκκίων μελανίνης, η εναπόθεση υλικών, η ασβεστοποίηση και οι μικρορήξεις (Sarks et al, Okubo et al, Campochiaro et al, Green et al 1977, Ramrattan et al, Spraul et al, van der Schaf et al). Ιστολογικές μελέτες και πιο πρόσφατα μελέτες που χρησιμοποιούν OCT έχουν δείξει ότι το πάχος της μεμβράνης του Bruch αυξάνεται γραμμικά με την ηλικία (Green et al 1977, Ramrattan et al, Karampelas et al).

Η δημιουργία των PED στα πλαίσια της AMD σχετίζεται με τους παρακάτω μηχανισμούς:

α) Την σταδιακή εναπόθεση υλικών και πάχυνση της μεμβράνης του Bruch λόγω γήρανσης, με αποτέλεσμα την προοδευτική ελάττωση της υδραυλικής αγωγιμότητας και διαπερατότητας στη ροή υγρών (Casswell et al, Bird et al 1991, Morre et al).

β) Την σταδιακή συσσώρευση μεταβολικών παραπροϊόντων (residual bodies) στα κύτταρα του RPE, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό drusen και στον διαχωρισμό του RPE από την μεμβράνη του Bruch (Gass et al 1972, Pauleikhoff et al 1990, Bressler et al).

γ) Τον σχηματισμό χοριοειδικής νεοαγγείωσης και την διείσδυση παθολογικών αγγείων που διαρρέουν στον χώρο υπό το RPE μέσω της μεμβράνης του Bruch (Gass et al 1984, Green et al 1985).

1.1. Ορώδη PED

Η παθογένεση των οροδών PED σε έδαφος AMD σχετίζεται με ένα φάσμα διάφορων μηχανισμών όπως οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις της μεμβράνης του Bruch και η εμφάνιση χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Μια αρχική υπόθεση ήταν ότι η αποκόλληση του RPE οφειλόταν στην δίοδο υγρού από τα χοριοτριχοειδή και μέσω της μεμβράνης του Bruch (Gass 1967) αλλά δεν επιβεβαιώθηκε πειραματικά. Το 1986 οι Bird και Marshall εισήγαγαν την έννοια της ελάττωμένης υδροδιαπερατότητας στο επίπεδο της μεμβράνης του Bruch εξαιτίας της γήρανσης (Bird et al 1986). Το 1987 οι Fisher et al ανακοίνωσαν ότι η διαπερατότητα της μεμβράνης του Bruch μειώνεται προοδευτικά (Fisher et al) και αυτό επιβεβαιώθηκε και σε επόμενες μελέτες (Morre et al, Starita et al). Συγκεκριμένα, βρέθηκε μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του πάχους της μεμβράνης του Bruch το οποίο κυμαίνεται από 2 μm στην πρώτη δεκαετία της ζωής μέχρι 4.7 μm στην δέκατη δεκαετία (Ramrattan et al). Αυτή η πάχυνση αλλά και η συνεχής συσσώρευση λιπιδίων θεωρούνται ότι αποτελούν τις κύριες αιτίες της παρατηρούμενης σταδιακής μείωσης της υδραυλικής αγωγιμότητας στην μεμβράνη του Bruch. Η σταδιακή αυτή αύξηση του υδρόφοβου χαρακτήρα της μεμβράνης του Bruch δημιουργεί ένα φραγμό στην φυσιολογική δίοδο υγρού προς τα χοριοτριχοειδή η οποία εκτελείται από τις αντλίες ιόντων του RPE και με αυτό τον τρόπο δημιουργείται η αποκόλληση του RPE. Επιπρόσθετα, παρόλο το γεγονός ότι δεν υπάρχει χοριοειδική νεοαγγείωση σε όλα τα ορώδη PED, η παρουσία της αποτελεί μια δεύτερη πηγή για το υγρό που καταλαμβάνει το χώρο κάτω από το RPE.

1.2. Drusenoid PED

Ο σχηματισμός των drusenoid PED στο έδαφος AMD σχετίζεται με την σταδιακή εναπόθεση υλικών στο σύμπλεγμα RPE-Μεμβράνης του Bruch. Τα drusenoid PED θεωρούνται ότι είναι το αποτέλεσμα της προοδευτικής μεγέθυνσης και συνένωσης προυπάρχοντων μαλακών drusen (Bird et al 1991, Bressler et al, Klein et al). Οι εναποθέσεις αυτές εκτός του ότι μειώνουν την υδραυλική αγωγιμότητα της μεμβράνης του Bruch επηρεάζουν και τις αντλίες ιόντων του RPE. Οι παραπάνω μηχανισμοί διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην

διαδικασία μεταλλαγής των σκληρών drusen σε μαλακά αλλά και στην προοδευτική συνένωση των μαλακών drusen και τον σχηματισμό drusenoid PED (Bird et al 1991).

Επι του παρόντος, δεν υπάρχει κάποιο καθιερωμένο κριτήριο για την διάκριση μεταξύ μεγάλων drusen και drusenoid PED, αλλά η Age-Related Eye Disease Study όρισε τα μεγάλα drusen ως αυτά με διάμετρο μεγαλύτερη των 125 μm και τα drusenoid PED ως αυτά με διάμετρο μεγαλύτερη των 350 μm (Cukras et al).

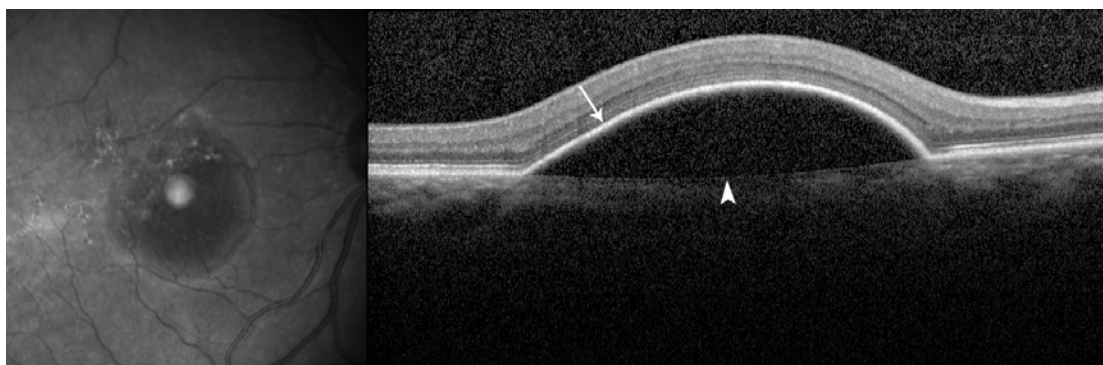
1.3. Ινοαγγειακά/αιμορραγικά PED

Τα ινοαγγειακά PED υποδηλώνουν την ύπαρξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης (Coscas et al 2007). Τα παθολογικά νεοαγγεία εκφύονται από τον χοριοειδή και αποκτούν πρόσβαση στον χώρο υπό το RPE μέσω μικρορήξεων στην μεμβράνη του Bruch. Τα νεοαγγεία συνήθως επεκτείνονται πλαγίως μεταξύ RPE και μεμβράνης του Bruch και στη συνέχεια δημιουργούν ένα οργανωμένο αγγειακό δίκτυο (Macular Photocoagulation Study Group, Young et al). Η έλλειψη ολοκληρωμένου έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού στα νεοαγγεία αυτά σχετίζεται με διαρροή και αιμορραγία και έτσι παίζει κεντρικό ρόλο στον σχηματισμό των ινοαγγειακών και αιμορραγικών PED (Gass 1984). Επίσης η ιδιοπαθής πολυποειδική χοριοειδοπάθεια η οποία θεωρείται ότι ανήκει στο φάσμα της AMD, χαρακτηρίζεται από πολλαπλά, συχνά υποτροπιάζοντα αιμορραγικά PED, λόγω της παρουσίας ανευρυσματικών αγγείων που αιμορραγούν και διαρέουν κάτω από το RPE (Yannuzzi et al 1990).

Κεφάλαιο 2. Κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά

2.1. Ορώδη PED

Τα ορώδη PED στην βιομικροσκόπηση με την σχισμοειδή λυχνία φαίνονται ως θολωτές ανασηκώσεις του RPE με σαφή όρια (Gass et al 1966). Μπορεί να είναι διαφανή ή να έχουν πορτοκαλοκίτρινη απόχρωση. Στην φλουοραγγειογραφία, χαρακτηρίζονται από πρώιμο υπερφθορισμό σε έναν σαφώς αφοριζόμενο χώρο και σταδιακή λίμναση (pooling) χωρίς την παρουσία διαρροής (Yannuzzi et al 1997). Στις περιπτώσεις που υπάρχει μια υπερφθορίζουσα εντομή στο άκρο του PED, η παρουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης είναι πιθανή (Gass et al 1984, Sato et al). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αγγειογραφία με ινδοκυανίνη αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για την διάκριση ενός αγγειωμένου από ένα μη αγγειωμένο PED. Τα ορώδη PED στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη εμφανίζονται ως υποφθορίζοντες περιοχές (Yannuzzi et al 1994). Σε αντίθεση, τα ινοαγγειακά PED θα εμφανίσουν υπερφθορίζοντα εντομή ή και μεγαλύτερη περιοχή (plaque) λόγω της ύπαρξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης (Yannuzzi et al 1994). Στον αυτοφθορισμό, τα ορώδη PED συνήθως εμφανίζονται ως μια περιοχή υπεραυτοφθορισμού, η οποία μπορεί να έχει υποαυτοφθορίζοντα όρια (Karadimas et al). Σε μερικές περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί και άλλα ευρήματα όπως υποαυτοφθορισμός και ακτινωτές υπεραυτοφθορίζοντες γραμμές. Τα ευρήματα αυτά σχετίζονται κυρίως με την παρουσία υπερπλασίας του RPE (Roth et al). Στο OCT, ένα ορώδες PED θα φανεί ως μια ομαλή, ημικυκλική ανύψωση του RPE πάνω από έναν υποανακλαστικό χώρο στη βάση του οποίου τις περισσότερες φορές είναι ορατή η μεμβράνη του Bruch ως μια λεπτή ευθεία υπερανακλαστική γραμμή (Coscas et al 2007) (Εικόνα 1).

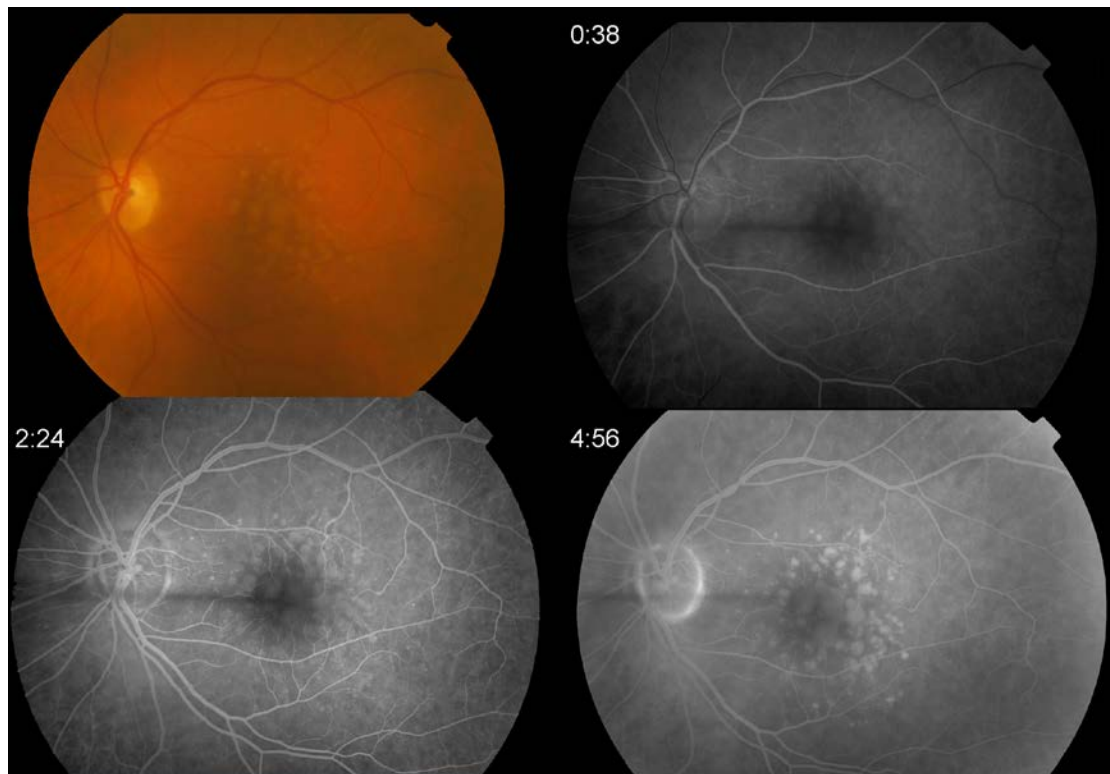


Εικόνα 1. Spectral Domain OCT ενός ορώδους PED. Το PED εμφανίζεται ως μια ημικυκλική ανύψωση του RPE (βέλος) πάνω από έναν ομοιόμορφο υποανακλαστικό χώρο. Η μεμβράνη του Bruch είναι εμφανής στην βάση του PED (κεφαλή βέλους).

Η παρουσία ενδο- ή υπο- αμφιβληστροειδικού υγρού ή υπερανακλαστικών περιοχών στο εσωτερικό του PED κάνει πολύ πιθανή την ύπαρξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Παρόλαυτα, μια μικρή αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς στα όρια ενός οξύαιχμου ορώδους PED μπορεί να μην σχετίζεται με χοριοειδική νεοαγγείωση αλλά να οφείλεται σε μηχανικό στρες και "τέντωμα" του αμφιβληστροειδούς (Sikorski et al).

2.2. Drusenoid PED

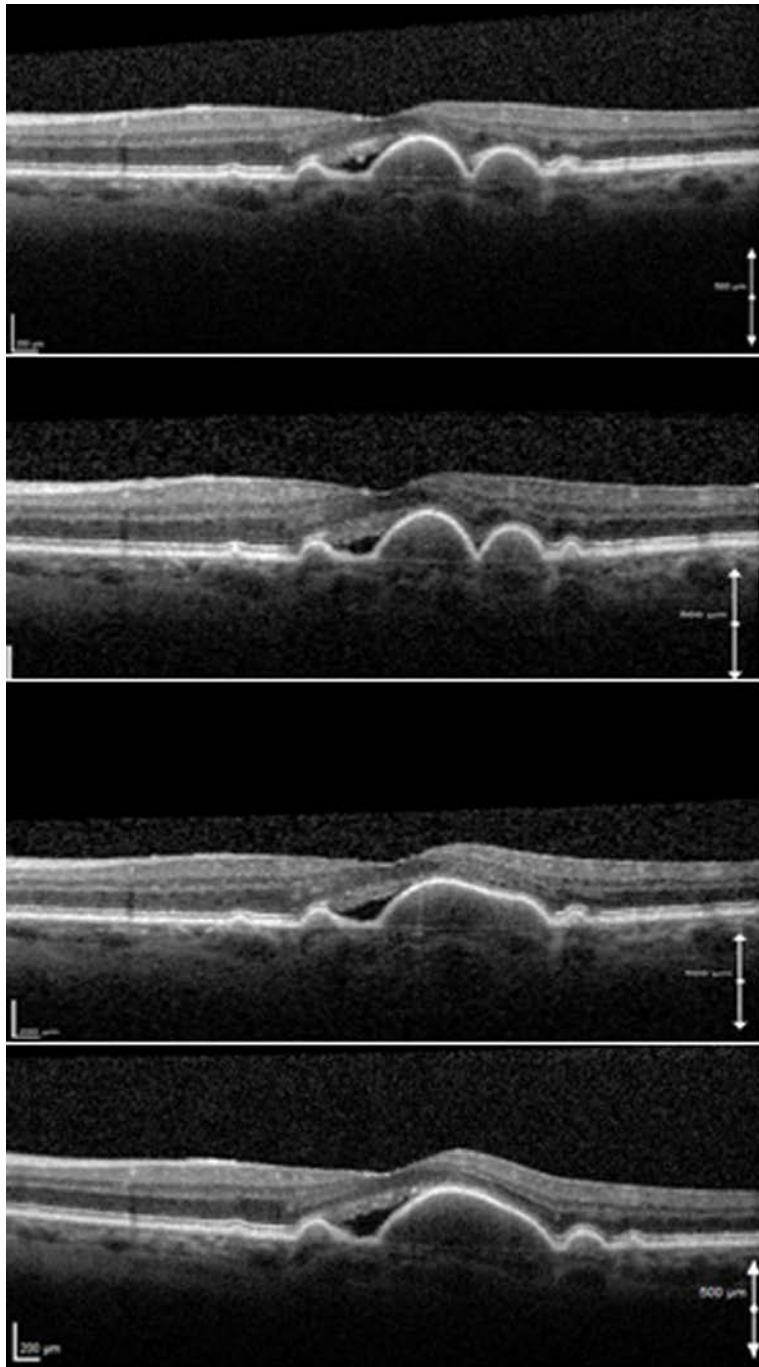
Τα drusenoid PED εμφανίζονται ως ασπρο-κίτρινες ανυψώσεις του RPE και εντοπίζονται συνήθως εντός του οπίσθιου πόλου. Συνήθως έχουν πριονωτά όρια και ανώμαλη επιφάνεια με υπερχρωστικές περιοχές (Gass JDM: Stereoscopic Atlas 1997). Στην φλουοραγγειογραφία, τις περισσότερες φορές εμφανίζουν πρώιμο ήπιο υπερφθορισμό και όψιμο υπερφθορισμό από χρώση (staining) χωρίς την παρουσία διαρροής (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Drusenoid PED σε μία γυναίκα 76 ετών. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού με πολλαπλά μαλακά drusen, διαταραχές RPE και ένα κεντρικό drusenoid PED. Πρώιμη, μέση και όψιμη φάση φλουοραγγειογραφίας όπου φαίνεται πρώιμος υπερφθορισμός στις περιοχές των drusen και του PED καθώς και ώψιμο staining χωρίς διαρροή.

Επίσης, μπορεί να υπάρχουν εστιακές περιοχές υπερ- ή υποφθορισμού που αντιστοιχούν σε περιοχές ατροφίας ή υπέρχρωσης (Gass JDM: Stereoscopic Atlas 1997). Στην αγγειογραφία ινδοκυανίνης, τα drusenoid PED εμφανίζονται ως ομοιόμορφες περιοχές ισο- ή υποφθορισμού (Arnold et al, Flower et al). Στον αυτοφθορισμό, η τυπική τους εμφάνιση είναι ως περιοχές υπερ- ή ισοαυτοφθορισμού (Schmitz-Valckenberg et al). Είναι σύνηθες να έχουν υποαυτοφθορίζοντα άλω καθώς και εστιακές περιοχές υπεραυτοφθορισμού που αντιστοιχούν σε υπερχρωστικές περιοχές (Karadimas et al). Στο OCT, εμφανίζονται ως υπεργέρσεις του RPE πάνω από ομοιογενείς χώρους με μέτρια υπερανაკλαστικότητα. Η μεμβράνη του Bruch φαίνεται συχνά στην βάση τους. Στις περιπτώσεις με σημαντική ετερογένεια στην οπτική ανακλαστικότητα του εσωτερικού του PED και/ή με ενδο- ή υπο-αμφιβληστροειδικό υγρό θα πρέπει να θεωρείται πιθανή η ύπαρξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Σε μερικές περιπτώσεις, η ύπαρξη ενός μικρού

υποανακλαστικού χώρου δίπλα στο PED ο οποίος δεν μεταβάλλεται με τον χρόνο, μπορεί να μην σχετίζεται με χοριοειδική νεοαγγείωση αλλά σε μηχανικό τέντωμα του αμφιβληστροειδούς (Sikorski et al) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Spectral Domain OCT scans από μια γυναίκα 68 ετών με μαλακά drusen και έναν παρακείμενο υποανακλαστικό χώρο που αφορούν περίοδο 3 ετών. Τα OCT scans γίνονταν ετήσια. Παρατηρήστε την σταδιακή συγχώνευση των μαλακών drusen και την δημιουργία ενός drusenoid PED. Το PED έχει ομοιογενές ελαφρώς υπερανακλαστικό εσωτερικό και η μεμβράνη του Bruch είναι ορατή στη βάση του. Κατα τη διάρκεια των 3 ετών, τόσο ο υποανακλαστικός χώρος όσο και η όραση παρέμειναν σταθερά.

. 2.3. Ινοαγγειακά/αιμορραγικά PED

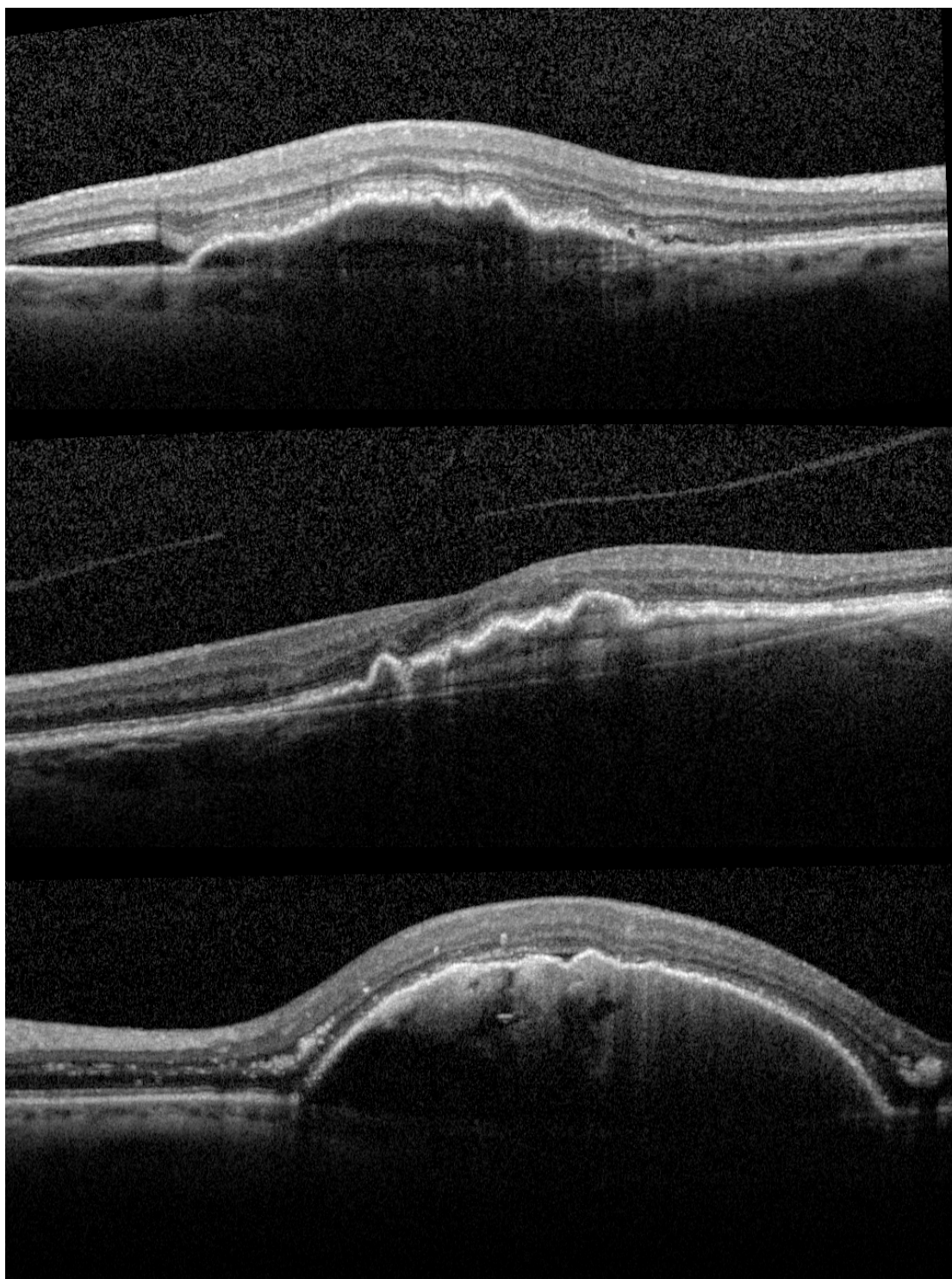
Τα ινοαγγειακά και τα αιμορραγικά PED σχετίζονται με την παρουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Ο συχνότερος τύπος χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ο Τύπου 1, με βάση την αρχική ταξινόμηση του Gass, και ο οποίος αντιστοιχεί σε ανάπτυξη νεοαγγείων κάτω από το RPE (Gass et al 1994). Άλλοι τύποι χοριοειδικής νεοαγγείωσης που σχετίζονται με ινοαγγειακά PED είναι ο Τύπου 3 (αμφιβληστροειδική αγγειομάτωση) και η ιδιοπαθής πολυποειδική χοριοειδοπάθεια.

Κατά την κλινική εξέταση εμφανίζονται ως υπεργέρσεις του RPE με ανώμαλη επιφάνεια και πολύ συχνά έχουν συνδυασμό από ορώδη, αιμορραγικά και ινώδη στοιχεία. Άλλα ευρήματα αποτελούν το υπο- και ενδοαμφιβληστροειδικό υγρό, τα εξιδρώματα και οι αιμορραγίες (Gass et al 1984). Στην φλουοραγγειογραφία, η τυπική τους εικόνα είναι ο κοκκώδης υπερφθορισμός, ο οποίος ξεκινάει στα 1-2 λεπτά μετά την έγχυση του σκιαγραφικού και συνοδεύεται από όψιμη διαρροή και/ή υπερφθορισμό χρώσης (staining). Η φλουοραγγειογραφική αυτή εικόνα αντιστοιχεί στον ένα από τους δύο τύπους της αγγειογραφικής εικόνας που ονομάζουμε "κρύφια" χοριοειδική νεοαγγείωση, με τον δεύτερο να συνίσταται στην όψιμη διαρροή απροσδιόριστης εστίας (Macular Photocoagulation Study Group 1991). Σε γενικές γραμμές και σε αντίθεση με τον "κλασσικό" τύπο χοριοειδικής νεοαγγείωσης, στον αγγειογραφικό τύπο της "κρύφιας" χοριοειδικής νεοαγγείωσης η νεοαγγειακή μεμβράνη δεν απεικονίζεται με σαφήνεια στην πρώιμη φάση της φλουοραγγειογραφίας, λόγω της εντόπισης της κάτω από το RPE και της συχνής παρεμβολής αίματος και ινικής. Τα αιμορραγικά PED επιδεικνύουν απόκρυψη (masking) σε όλες τις φάσεις.

Στην αγγειογραφία ινδοκυανίνης, τα ινοαγγειακά PED παρουσιάζουν είτε μια εστιακή καλά περιγεγραμμένη περιοχή υπερφθορισμού μικρότερη μιας θηλαίας διαμέτρου (hot spot) ή μια μεγαλύτερη υπερφθορίζουσα περιοχή με όρια που μπορεί να είναι σαφή ή και όχι (plaque) (Yannuzzi et al 1994). Στην περίπτωση της ιδιοπαθούς πολυποειδικής χοριοειδοπάθειας, η αγγειογραφία με ινδοκυανίνη μπορεί να αποκαλύψει τους πολύποδες καθώς και το συνοδό διακλαδούμενο αγγειακό δίκτυο το οποίο είναι επίσης ευκρινές στην OCT αγγειογραφία.

Στον αυτοφθορισμό, τα ινοαγγειακά PED εμφανίζουν ποικιλία εικόνων όπως υπερ- και υποαυτοφθορίζοντες περιοχές που αντιστοιχούν σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων του RPE, απώλεια φωτουποδοχέων, οργανωμένη αιμορραγία, ατροφία ή απόκρυψη από φρέσκο αίμα (Camacho et al, Batioglu et al).

Στο OCT και σε αντίθεση με τα ορώδη PED, συνήθως εμφανίζονται ως ανώμαλες υπεγέρσεις του RPE με εσωτερικό που δεν είναι καθολικά υποανακλαστικό (Coscas et al 2007). Σε αντίθεση με τα drusenoid PED, εμφανίζουν ανομοιογενές εσωτερικό με υπερανακλαστικά και υποανακλαστικά στρώματα (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Spectral Domain OCT scans από διαφορετικές περιπτώσεις ινοαγγειακών PED. Παρατηρήστε την ανώμαλη υπέγερση του RPE, το ανομοιογενές υπερανακλαστικό εσωτερικό, την ύπαρξη υποαμφιβληστροειδικού υγρού (ανώτερη,κατώτερη εικόνα) και την ύπαρξη υπερανακλαστικών κοκκίων στον νευροαμφιβληστροειδή (ανώτερη,κατώτερη εικόνα).

Η τεχνική του Enhanced depth imaging-OCT όπως έχει περιγραφεί από τον Spaide, παρέχει καλύτερη απεικόνιση και μπορεί να προσφέρει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το εσωτερικό των PED (Spaide et al). Άλλα συνήθη σημεία στο OCT είναι η παρουσία ενδο- ή υποαμφιβληστροειδικού υγρού και υπερανακλαστικές περιοχές από εξιδρώματα, αίμα ή μετανάστευση κυττάρων RPE.

Η OCT αγγειογραφία είναι μία σχετικά πρόσφατη μη επεμβατική εξέταση η οποία μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην διαφοροποίηση μεταξύ αγγειωμένων και μη αγγειωμένων PED (Jia et al). Στα ινοαγγειακά PED, η παρουσία παθολογικής αιματικής ροής στα cross-sectional scans και η παρουσία ενός ανώμαλου αγγειακού δικτύου στις εικόνες en-face μπορούν εύκολα να ανιχνευθούν (Veronese et al, Tan et al).

Τα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά των διάφορων τύπων PED συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

	Ορώδη PED	Drusenoid PED	Ινοαγγειακά/Αιμορραγικά PED
Βυθοσκόπηση	θολωτή υπέργερση του RPE με σαφή όρια	κιτρινόλευκη υπέργερση του RPE με προιονωτά όρια	υπέργερση του RPE με ανώμαλα όρια
Φλουοραγγειογραφία	πρώιμος υπερφθορισμός χωρίς διαρροή	πρώιμος ήπιος υπερφθορισμός με όψιμο staining	κοκκώδης υπερφθορισμός με όψιμη διαρροή και/ή staining
Αγγειογραφία Ινδοκυανίνης	υποφθορισμός	ισο- ή υποφθορισμός	hot spot ή plaque
Αυτοφθορισμός	υπεραυτοφθορίζουσα περιοχή με υποαυτοφθορίζοντα όρια	ισο- ή υπεραυτοφθορισμός	υπο- ή υπεραυτοφθορισμός
Οπτική Τομογραφία Συνοχής	ημικυκλική υπέργερση του RPE με υποανακλαστικό εσωτερικό	υπέργερση του RPE με ομοιογενές και ήπια υπερανακλαστικό εσωτερικό	ανώμαλη υπέργερση του RPE με ανομοιογενές εσωτερικό

Πίνακας 1. Σύνοψη κλινικών και απεικονιστικών χαρακτηριστικών των διάφορων τύπων PED.

Κεφάλαιο 3. Φυσική ιστορία και θεραπευτικές παρεμβάσεις

3.1. Ορώδη PED

Τα ορώδη μη αγγειωμένα PED είναι παρόντα σε περίπου 10% των ασθενών με AMD (Laatikainen et al, Guyer et al, Lommatzsch et al). Συνήθως δεν αποτελούν άμεσο κίνδυνο για την όραση και λόγω της απουσίας χοριοειδικής νεοαγγείωσης έχουν μια πιο χρόνια και ήπια εξέλιξη (Poliner et al). Προηγούμενες μελέτες με μέσο χρόνο παρακολούθησης από 19.6 έως 27 μήνες, έδειξαν ότι 32%-39% των περιπτώσεων ανέπτυξαν χοριοειδική νεοαγγείωση, σε 21%-38% το PED επιπεδώθηκε και οδήγησε σε περιοχή ατροφίας και σε 22% παρέμεινε αμετάβλητο. Παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης χοριοειδικής νεοαγγείωσης είναι η μεγάλη ηλικία, η μεγάλη διάμετρος της βάσης του PED και το προηγούμενο ιστορικό χοριοειδικής νεοαγγείωσης στον άλλο οφθαλμό (Poliner et al, Elman et al, Meredith et al).

Επι του παρόντος, καμία θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για τα ορώδη μη αγγειωμένα PED και στην κλινική πράξη οι περισσότερες περιπτώσεις απλά παρακολουθούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα (Braunstein et al, Tvenning et al).

3.2. Drusenoid PED

Τα Drusenoid PED αποτελούν χαρακτηριστικά του ενδιάμεσου σταδίου της ξηράς AMD και ανευρίσκονται στο 8% των ασθενών με AMD (Cukras et al). Η φυσική τους πορεία έχει μελετηθεί στην προοπτική, πολυκεντρική μακροχρόνια μελέτη Age-Related Eye Disease Study (Cukras et al). Εντός 5 ετών, 42% των οφθαλμών εξελίχθηκαν στο προχωρημένο στάδιο της AMD (το 19% ανέπτυξε κεντρική γεωγραφική ατροφία και το 23% ανέπτυξε χοριοειδική νεοαγγείωση). Στο 40% των οφθαλμών παρατηρήθηκε ελάττωση της οπτικής οξύτητας κατά 15 ή περισσότερα γράμματα. Προηγούμενες αναδρομικές μελέτες βρήκαν παρόμοια αποτελέσματα: σε 22-67% των οφθαλμών τα PED παρέμειναν σταθερά ή μεγάλωσαν, σε 49-65% των οφθαλμών υπήρξε εξέλιξη

σε κεντρική γεωγραφική ατροφία και 9-13% ανέπτυξαν χοριοειδική νεοαγγείωση (Casswell et al, Bird et al 1986, Hartnett et al, Roquet et al).

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει ενδεδειγμένη θεραπεία για τα drusenoid PED. Στο παρελθόν, έγιναν κάποιες δοκιμαστικές θεραπείες θερμικού laser με αρνητικά αποτελέσματα (Friberg et al), και ως εκ τούτου οι περιπτώσεις αυτές παρακολουθούνται για την ανίχνευση εξέλιξης στα προχωρημένα στάδια της AMD.

3.3. Ινοαγγειακά/αιμορραγικά PED

Τα ινοαγγειακά PED ανευρίσκονται στο 62% με 80% των οφθαλμών με υγρά AMD (Coscas et al 2000, Cho et al, Schmidt-Erfurth et al). Η φυσική τους ιστορία (όπως γενικά της υγράς AMD) δεν είναι καλή (Caswell et al, Pauleikoff et al, Hoerster et al). Χωρίς καμία θεραπεία, περίπου το 50% των ασθενών με πρόσφατη διάγνωση ινοαγγειακού PED θα έχει σημαντική απώλεια όρασης (> 3 γραμμές ETDRS) κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου (Pauleikoff et al). Η έλευση των παραγόντων anti-VEGF αποτέλεσε επανάσταση στην θεραπεία της υγράς AMD, παρόλαυτα τα ινοαγγειακά PED έχουν συσχετισθεί με χειρότερη πρόγνωση για την όραση αλλά και με κακή απόκριση στη θεραπεία (Schmidt-Erfurth et al, Hoerster et al, Mariani et al).

Οι Au et al μελέτησαν αναδρομικά 88 οφθαλμούς με ινοαγγειακά PED οι οποίοι έλαβαν bevacizumab, ranibizumab ή aflibercept (Au et al). Στο ένα έτος, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μεταβολή της οπτικής οξύτητας σε καμία από τις 3 ομάδες. Η μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας ήταν -0.01 logmar στην ομάδα της bevacizumab, 0.1 logmar στην ομάδα της ranibizumab και 0.03 logmar στην ομάδα της aflibercept. Συνολικά, 18.5% των οφθαλμών βελτιώσαν την όραση 3 σειρές ή περισσότερο, 16.9% είχαν επιδείνωση της όρασης πάνω από 3 σειρές και σε 64.6% η όραση έμεινε σταθερή. Η μέση μείωση του ύψους του PED στο 1 έτος ήταν 64.38 μm για την bevacizumab, 78.89 μm για την ranibizumab και 174.53 μm για την aflibercept. Η μείωση του ύψους του PED ήταν μεγαλύτερη μετά από την πρώτη ένεση και στις 3 ομάδες. Η aflibercept μείωσε το ύψος του PED σημαντικά περισσότερο από την bevacizumab στους 1 και 12 μήνες και από την ranibizumab στους 1 και 6 μήνες. Ο μέσος αριθμός ενέσεων ήταν 8.6 για

την bevacizumab, 10.7 για την ranibizumab και 10.8 για την aflibercept. Τέλος, δεν βρέθηκε καμία σημαντική μεταβολή στις διαστάσεις της βάσης του PED και έτσι σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η επίδραση των παραγόντων anti-VEGF στα PED συνίσταται κυρίως στην μείωση του ύψους τους δηλαδή στην επιπέδωση τους.

Οι Cho et al έκαναν μια αναδρομική μελέτη σε 202 οφθαλμούς με ινοαγγειακά PED οι οποίοι έλαβαν ranibizumab ή aflibercept (Cho et al). Στους 12 μήνες, η μέση οπτική οξύτητα βελτιώθηκε κατά 5 γράμματα με μέσο αριθμό ενέσεων 4.88 ± 1.22 . Η μέση μείωση του ύψους του PED ήταν 223 μm και το PED εξαφανίστηκε τελείως στο 19.3% των οφθαλμών. 22 οφθαλμοί (9.9%) επιπλέχθηκαν με ρήξη του RPE, 11 μετά από ranibizumab (8.4%) και 9 μετά από aflibercept (12.7%).

Μία post hoc ανάλυση της προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης HARBOR περιλάμβανε 598 οφθαλμούς με ινοαγγειακά PED οι οποίοι έλαβαν δυο διαφορετικές δοσολογίες (0.5 mg and 2 mg) ranibizumab και με 2 διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα (μηνιαίως και as-needed-PRN) (Sarraf et al). Στα δυο έτη, η μέση αύξηση οπτικής οξύτητας στους ασθενείς με PED ήταν 7.9 γράμματα έναντι 9.7 γραμμάτων στους ασθενείς χωρίς PED. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.08$). Επιπροσθέτως, δεν βρέθηκε διαφορά στην μεταβολή της όρασης μεταξύ των 4 ομάδων. Ο μέσος αριθμός ενέσεων στα 2 έτη για την ομάδα 0.5 mg ranibizumab PRN ήταν 14 και ελαφρώς μεγαλύτερος συγκρινόμενος με τον μέσο αριθμό ενέσεων στους ασθενείς χωρίς PED που ήταν 12.5 ενέσεις. Οι ασθενείς στην ομάδα 2 mg ranibizumab PRN με PED έλαβαν παρόμοιο αριθμό ενέσεων (11.6 ενέσεις) με αυτούς χωρίς PED (10.7 ενέσεις). Η μέση μείωση του ύψους του PED ήταν 178.6 μm και το PED εξαφανίστηκε τελείως στο 56% των ασθενων στα 2 έτη. Παρατηρήθηκε μια τάση για μεγαλύτερο ποσοστό εξαφάνισης του PED στους οφθαλμούς που έλαβαν 2 mg ranibizumab. Παρόλαυτα, η ομάδα των ασθενών με πλήρη υποχώρηση του PED δεν είχε καλύτερο αποτέλεσμα στην όραση και επομένως φαίνεται ότι η πλήρης εξαφάνιση του PED πιθανώς να μην σχετίζεται με την αύξηση στην οπτική οξύτητα η οποία φαίνεται να εξαρτάται περισσότερο με την υποχώρηση του ενδο- και υποαμφιβληστροειδικού υγρού (Schmidt-Erfurth U et al, Chen et al). Επίσης, οι ασθενείς με πλήρη επιπεδοποίηση των PED είχαν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν ατροφία

στα 2 έτη. Συνολικά, 28 από τους 598 ασθενείς (4.7%) με PED κατά το baseline έπαθαν ρήξη του RPE κατά την διάρκεια της μελέτης και η κατανομή των ρήξεων αυτών ήταν παρόμοια στις διαφορετικές ομάδες.

Μία post hoc ανάλυση των προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών VIEW ανέλυσε 1353 οφθαλμούς με ινοαγγειακά PED οι οποίοι έλαβαν μηνιαία ranibizumab, μηνιαία aflibercept ή aflibercept κάθε διμηνο (Waldstein et al). Στο 1 έτος, το PED υποχώρησε πλήρως στο 28% των ασθενών με ranibizumab, στο 40% των ασθενών με μηνιαία aflibercept και στο 34% των ασθενών με διμηνιαία aflibercept. Στην ανάλυση αυτή δεν ανακοινώθηκαν οι μεταβολές της οπτικής οξύτητας αλλά η παρουσία PED στο baseline συσχετίσθηκε με μικρότερη αύξηση στην όραση κατά 1.88 γράμματα στο 1 έτος.

Οι Inoue et al πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη σε 57 οφθαλμούς με PED και διάγνωση υγράς AMD οι οποίοι έλαβαν ranibizumab με PRN πρωτόκολλο (Inoue et al). Στο 1 έτος, η μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας ήταν 0.04 logmar (< 5 γράμματα) με 6 ενέσεις κατά μέσο όρο. Το ποσοστό ρήξης του RPE ήταν 1.8%.

Οι Panos et al έκαναν μια παρόμοια προοπτική μελέτη με 62 οφθαλμούς και PRN ranibizumab (Panos et al). Στο 1 έτος, η μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας ήταν -0.11 logmar (~5 γράμματα) με 6.6 ενέσεις κατά μέσο όρο. Η μέση ελάττωση του ύψους των PED ήταν 157.5 μm και το ποσοστό ρήξης του RPE ήταν 1.6%.

Οι Chen et al πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη σε 36 οφθαλμούς με ινοαγγειακά PED και Type 1 ή Type 3 χοριοειδική νεοαγγείωση (Chen et al). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μηνιαίες ενέσεις aflibercept για 6 μήνες και στη συνέχεια 3 διμηνιαίες ενέσεις ενώ 3 επιπλέον ενέσεις επιτρέπονταν εάν υπήρχε ενδο- και υποαμφιβληστροειδικό υγρό. Στο baseline, 78% των οφθαλμών είχε Type 1 χοριοειδική νεοαγγείωση και 22% Type 3. Στο 1 έτος, η μέση αύξηση της οπτικής οξύτητας ήταν 6.5 γράμματα με 10 ενέσεις κατά μέσο όρο. Οι οφθαλμοί με Type 3 χοριοειδική νεοαγγείωση είχαν μεγαλύτερη αύξηση στην όραση κατά 9.2 γράμματα σε σχέση με τους οφθαλμούς με Type 1 χοριοειδική νεοαγγείωση, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η μέση μείωση του ύψους του PED ήταν 347 μm (380 μm στην ομάδα με Type 1

χοριοειδική νεοαγγείωση και 314 μm στην ομάδα με Type 3 χοριοειδική νεοαγγείωση). Το ποσοστό ρήξης του RPE ήταν 13.9%.

Οι Dirani et al μελέτησαν τους παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την απόκριση των PED στην ranibizumab και aflibercept (Dirani et al). Η μεταβολή της οπτικής οξύτητας είχε συσχέτιση με την όραση στο baseline, την παρουσία ή απουσία υποαμφιβληστροειδικού υγρού και την παρουσία Type 3 χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Δεν συσχετίσθηκε με το είδος των ενέσεων. Συγκεκριμένα, η μεταβολή της οπτικής οξύτητας είχε αρνητική συσχέτιση με την όραση στο baseline. Οι οφθαλμοί με υποαμφιβληστροειδικό υγρό στο OCT κατά τη διάγνωση είχαν μεγαλύτερη αύξηση στην όραση τους κατά 9 γράμματα σε σχέση με τους οφθαλμούς χωρίς υποαμφιβληστροειδικό υγρό. Παρομοίως, οι οφθαλμοί με Type 3 χοριοειδική νεοαγγείωση είχαν μεγαλύτερη αύξηση στην όραση τους κατά 10.5 γράμματα σε σχέση με τους οφθαλμούς με Type 1 χοριοειδική νεοαγγείωση. Η μείωση του ύψους του PED συσχετίσθηκε με ψηλότερα PED στο baseline, μικρότερη ανακλαστικότητα στο OCT και με την χρήση aflibercept. Παρόλαυτα, η μείωση του ύψους του PED δεν επέφερε και ανάλογη βελτίωση στην οπτική οξύτητα. Αυτή η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ βελτίωσης όρασης και πλήρους επιπεδοποίησης του PED έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες (Sarraf et al, Chen et al, Ach et al). Επίσης, η πλειοψηφία των μελετών με οφθαλμούς που είχαν PED τα οποία δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab ή ranibizumab και μεταπήδησαν σε aflibercept, παρόλο που εμφάνισαν ανατομική βελτίωση, αυτή δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχη βελτίωση στην όραση (Kanasa-Thanas et al, de Massoungnes et al, Spooner et al).

Τα αποτελέσματα της θεραπείας των ινοαγγειακών PED με anti-VEGF συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Μελέτη	Τύπος Μελέτης	Αριθμός Οφθαλμών	Φάρμακο	Follo w-up	Μέση μεταβολή όρασης (γράμματα	Μέσος αριθμός ενέσεων	Μέση μεταβολή στο ύψος του PED	Ποσο στό ρήξης RPE
Au et al	αναδρομική	88	bevacizumab, ranibizumab, aflibercept	1 έτος	-5	10	-105.9 μm	μη διαθέσιμο
Cho et al	αναδρομική	202	ranibizumab, aflibercept	1 έτος	5	4.9	-223 μm	9.9%
Sarraf et al	post-hoc ανάλυση	598	ranibizumab	2 έτη	7.9	14 (PRN 0.5 mg group)	-178.6 μm	4.7 %
Inoue et al	προοπτική	57	ranibizumab	1 έτος	< 5	6	μη διαθέσιμο	1.8%
Panos et al	προοπτική	62	ranibizumab	1 έτος	5	6.6	-157.5 μm	1.6%
Chen et al	προοπτική	36	aflibercept	1 έτος	6.5	10	-347 μm	13.9%

Πίνακας 2. Σύνοψη αποτελεσμάτων της θεραπείας των ινοαγγειακών PED με παράγοντες anti-VEGF.

3.4. Ρήξεις του RPE

Η ρήξη του RPE περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Hoskin ως μια επιπλοκή των PED επί εδάφους υγράς AMD και στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων προκαλεί οξεία επιδείνωση της όρασης (Hoskin et al). Κατά την κλινική εξέταση εμφανίζεται ως μια περιοχή γυμνού χοριοειδούς δίπλα σε μια περιοχή υπέρχρωσης. Στην φλουοραγγειογραφία φαίνεται ως μια περιοχή υπερφθορισμού με σαφή όρια που αντιστοιχεί στην περιοχή χωρίς RPE δίπλα σε μια περιοχή υποφθορισμού που αντιστοιχεί στο αναδιπλωμένο RPE. Στο OCT είναι εμφανής μια εστιακή διαταραχή στο σημείο ρήξης του RPE και υπερανακλαστικότητα του υποκείμενου χοριοειδούς στην περιοχή χωρίς RPE. Ο αυτοφθορισμός αναδुकνεί μια υποαυτοφθορίζουσα περιοχή που αντιστοιχεί στην απώλεια RPE.

Οι ρήξεις του RPE έχουν την τάση να συμβαίνουν κατά μήκος της βάσης του PED κοντά στο σημείο μεταξύ του επικολλημένου και του αποκολλημένου RPE (Hoskin et al). Η παθοφυσιολογία τους σχετίζεται με ελκτικές δυνάμεις κατά μήκος της στοιβαδας του RPE λόγω συστολής της νεοαγγειακής μεμβράνης καθώς και με μηχανικό στρες στην βάση του PED λόγω αυξημένης υδροστατικής πίεσης (Gass et al 1984, Gelisken et al). Συνήθως συμβαίνουν αυτόματα αλλά μπορεί να συμβούν και μετά από θεραπεία όπως laser φωτοπηξία, φωτοδυναμική θεραπεία και ενέσεις anti-VEGF (Pauleikoff et al, Hartnett et al, Gass et al 1984, Cantrill et al, Gelisken et al, Dhalla et al, Chan et al, Doguizi et al). Στη φυσική ιστορία των ινοαγγειακών PED, το ποσοστό αυτόματης ρήξης του RPE έχει βρεθεί να κυμαίνεται μεταξύ 10% και 12.5% (Caswell et al, Pauleikoff et al, Hoskin et al, Chuang et al). Το αντίστοιχο ποσοστό μετά από θεραπεία με anti-VEGF κυμαίνεται μεταξύ 12% και 27% (Doguizi et al). Παράγοντες που σχετίζονται με υψηλό ρίσκο ρήξης του RPE είναι το μεγάλο ύψος του PED και ο μικρός λόγος μεγέθους μεταξύ χοριοειδικής νεοαγγείωσης και PED (Chiang et al).

Επι του παρόντος, υπάρχει διχογνωμία σχετικά με την θεραπεία έπειτα από ρήξη του RPE. Μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων τριών τυχαιοποιημένων μελετών φάσης 3 έδειξε ότι οι ασθενείς στους οποίους συνεχίστηκε η θεραπεία μετά την ρήξη του RPE είχαν καλύτερα αποτελέσματα στην όραση (Cunningham et al). Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε ότι η

συνέχιση των ενέσεων anti-VEGF μετά από ρήξη του RPE είχε ως αποτέλεσμα την σταθεροποίηση της όρασης στους 12 μήνες (Larsen et al). Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, φαίνεται ότι η συνέχιση με anti-VEGF μετά από ρήξη του RPE μπορεί να είναι ωφέλιμη ειδικά σε ασθενείς με ενεργό χοριοειδική νεοαγγείωση.

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 1. Σκοπός

Ο ρόλος των ινοαγγειακών PED στα πλαίσια της AMD αποτελεί ένα θέμα το οποίο απασχολεί ιδιαίτερως την οφθαλμολογική κοινότητα λόγω της σχετικά αρνητικής πρόγνωσης που επιφέρει η παρουσία τους αλλά και της μη καλής απόκρισης τους στις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Τα τελευταία χρόνια, η μη επεμβατική τεχνολογία του OCT (και ειδικά του Spectral Domain) έχει βελτιώσει σημαντικά την διάγνωση αλλά και την παρακολούθηση των ασθενών με PED. Ειδικότερα, η ικανότητα για επαναλήψιμες εξετάσεις καθώς και η δυνατότητα ποσοτικοποίησης καθιστά το OCT ιδανικό εργαλείο στην μελέτη αυτών των περιπτώσεων.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάλυση της απόκρισης των ινοαγγειακών PED σε δυο διαφορετικούς anti-VEGF παράγοντες μέσω της λεπτομερούς μορφομετρικής μελέτης με OCT.

Οι κύριοι στόχοι της μελέτης είναι:

1. Η ποσοτικοποίηση και μέτρηση του μέγιστου ύψους, του εμβαδού βάσης και του όγκου των PED.
2. Η ποσοτικοποίηση και μέτρηση της οπτικής ανακλαστικότητας του εσωτερικού των PED.
3. Η ανάλυση των μεταβολών των παραπάνω μεγεθών έπειτα απο θεραπεία με δυο διαφορετικούς παράγοντες anti-VEGF.
4. Η σύγκριση της απόκρισης μεταξύ των δυο παραγόντων.
5. Η ανεύρεση προγνωστικών παραγόντων οι οποίοι σχετίζονται με καλύτερη απόκριση.

Κεφάλαιο 2. Υλικό και μέθοδοι

2.1. Πληθυσμός της μελέτης

Η εύρεση των ασθενών ήταν αναδρομική και είχε τα παρακάτω κριτήρια:

Ασθενείς που διαγνώσθηκαν με ενεργό AMD υγράς μορφής και PED χωρίς προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με aflibercept ή ranibizumab και στους οποίους διενεργήθηκαν OCT scans. Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νόσο, ο δεξιός οφθαλμός επιλέχθηκε. Οφθαλμοί με ελάχιστο ύψος PED τα 125 μm και χρόνο παρακολούθησης τουλάχιστον 12 μηνών επιλέχθηκαν.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν : η ύπαρξη ιδιοπαθούς πολυποειδικής χοριοειδικής αγγειοπάθειας ή αμφιβληστροειδικής αγγειομάτωσης, η ύπαρξη οποιασδήποτε άλλης αμφιβληστροειδικής νόσου εκτός από AMD, υψηλή μυωπία (> 6 διοπτρίες) και σακχαρώδης διαβήτης.

Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ranibizumab είχαν μια δόση φόρτωσης με 3 μηνιαίες ενέσεις και μετά συνέχισαν με πρωτόκολλο PRN και μηνιαία παρακολούθηση. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν aflibercept είχαν μια δόση φόρτωσης με 3 μηνιαίες ενέσεις και μετά συνέχισαν με ενέσεις ανα δίμηνο.

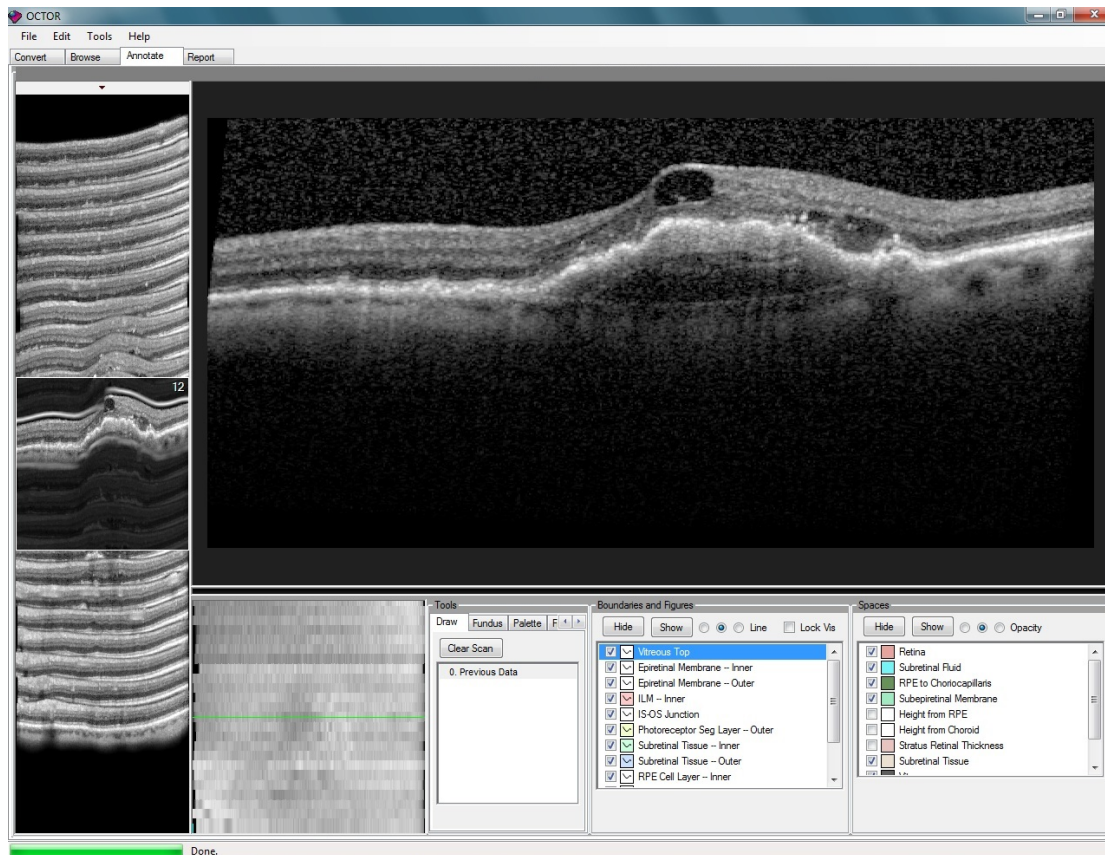
2.2. Συλλογή δεδομένων

Τα κλινικά δεδομένα και τα δεδομένα από το OCT, συλλέχθηκαν κατά το baseline, 3 μήνες μετά την πρώτη ένεση και στο 1 έτος. Τα κλινικά δεδομένα ήταν: ηλικία, φύλο, μέγιστη διορθούμενη οπτική οξύτητα και αριθμός ενέσεων. Τα δεδομένα από το OCT ήταν: μέγιστο ύψος PED, εμβαδόν βάσης, όγκος και οπτική ανακλαστικότητα.

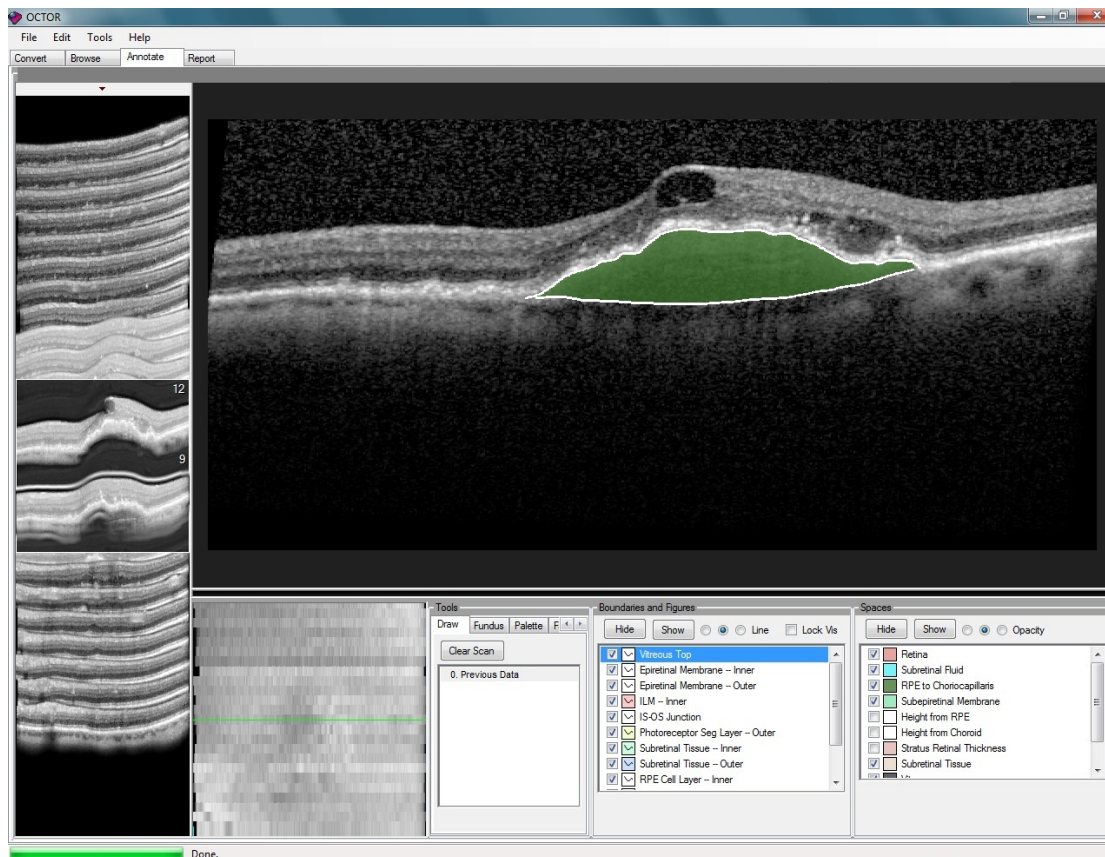
2.3. Διενέργεια και ανάλυση των OCT scans

2.3.1. Πρωτόκολλο σάρωσης OCT

Όλα τα OCT έγιναν χρησιμοποιώντας ένα εμπορικά διαθέσιμο Spectral Domain OCT scanner (Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany). Κάθε scan κάλυπτε μια περιοχή 6 mm x 6 mm με κέντρο το κεντρικό βοθρίο και το οποίο αποτελούνταν από 19 B-scans των 1024 pixels. Κάθε ξεχωριστό B-scan δημιουργούνται από την επανάληψη 20 scans (averaging). Στη συνέχεια, τα scans εξάχθηκαν από το σύστημα OCT ώστε να αναλυθούν με το custom made software “OCTOR” το οποίο δημιουργήθηκε και διατίθεται ελεύθερα από το Doheny Image Reading Center, Los Angeles. Η χρήση του OCTOR για ανάλυση OCT scans έχει περιγραφεί και αξιολογηθεί σε προηγούμενες μελέτες (Keane et al, Sadda et al 2007, Sadda et al 2010, Karampelas et al). Το εν λόγω software επιτρέπει την εύκολη περιήγηση μεταξύ των OCT scans και τον χειρωνακτικό καθορισμό των περιοχών που μας ενδιαφέρουν σε κάθε B-scan (Εικόνες 5 και 6).



Εικόνα 5. Άνοιγμα ενός OCT scan με το πρόγραμμα OCTOR. Όλες οι υπάρχουσες τομές (B-scans) έχουν εισαχθεί. Στο σχήμα φαίνεται μία εκ των τομών στην οποία υπάρχει PED με συνοδό ενδοαμφιβληστροειδικό υγρό. Στο κάτω όριο του PED είναι εμφανής η μεμβράνη του Bruch.



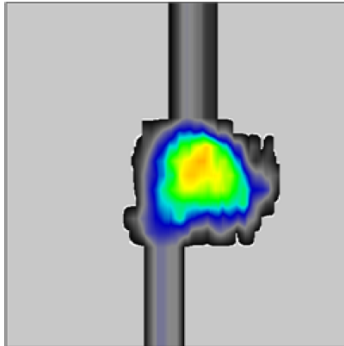
Εικόνα 6. Το ίδιο OCT scan μετά από χειρωνακτική οριοθέτηση του PED σε όλες τις τομές. Το PED ορίσθηκε ως ο χώρος μεταξύ της έξω επιφάνειας του μελάγχρου επιθηλίου (άνω γραμμή) και της μεμβράνης του Bruch (κάτω γραμμή).

Βασιζόμενο στα όρια αυτά, το software υπολογίζει το μέγιστο ύψος, το εμβαδόν βάσης και τον όγκο του PED. Επίσης, η ανακλαστικότητα όλων των ριχεί στο εσωτερικό του PED καταμετρούνταν και έτσι υπολογιζόνταν η μέση ανακλαστικότητα του εσωτερικού του PED. Να σημειωθεί ότι δεν πραγματοποιήσαμε καμία αλλαγή στην αντίθεση (contrast) των εξαγόμενων εικόνων κατά τη διάρκεια της όλης διαδικασίας (Εικόνα 7).

OS

PED Thickness

RPE Cell Layer -- Outer to Bruch's

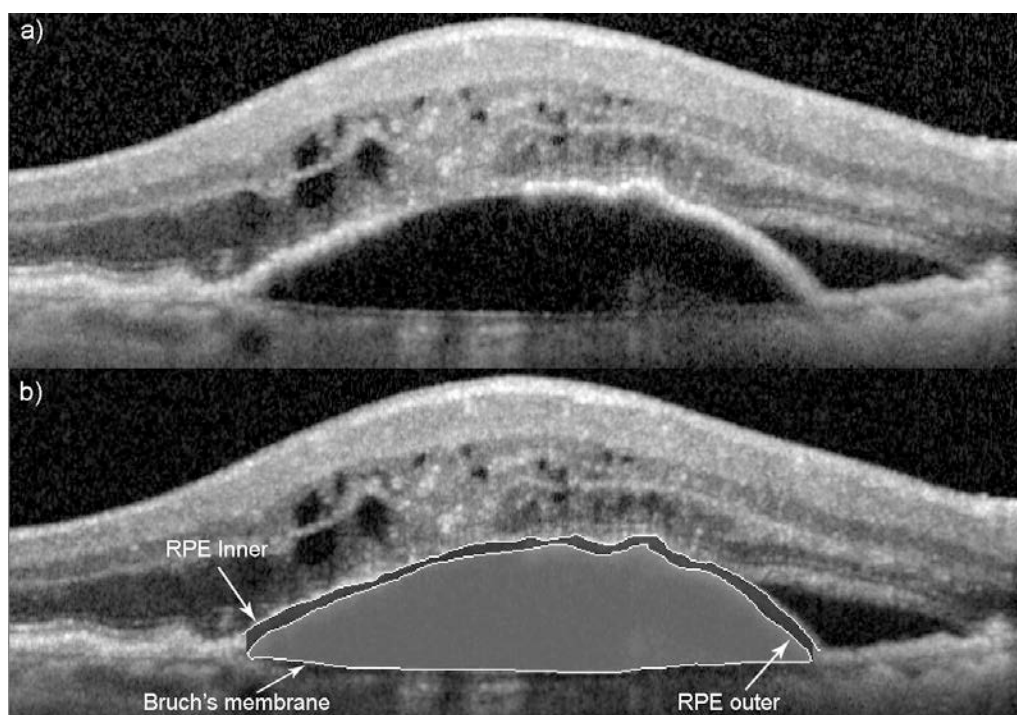


Field No.	Mean (um)	Volume (mm^3)	Mean Intensity	Area (mm^2)	Max (um)	Min (um)
Total Scan	111.7	0.89	0.3602	8.01	342.94	0.00

Εικόνα 7. Ένα report από το software OCTOR έπειτα από χειρωνακτική οριοθέτηση του PED σε όλες τις τομές του OCT scan. Το μέγιστο ύψος σε μm , η επιφάνεια βάσης σε mm^2 , ο όγκος σε mm^3 και η μέση οπτική πυκνότητα του περιεχομένου του PED αναγράφονται.

2.3.2. Πρωτόκολλο τμηματοποίησης (segmentation)

Τα έσω και έξω όρια του RPE και η μεμβράνη του Bruch οριοθετήθηκαν χειρωνακτικά (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. a) Spectral domain OCT scan με PED, υπο- και ενδοαμφιβληστροειδικό υγρό. b) Χειρωνακτική οριοθέτηση (segmentation) των έσω και έξω ορίων του RPE καθώς και της μεμβράνης του Bruch.

Το PED ορίσθηκε ως ο χώρος μεταξύ έξω ορίου του RPE και της μεμβράνης του Bruch. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας της χειρωνακτικής οριοθέτησης το software υπολόγιζε το μέγιστο ύψος του PED σε μm , το εμβαδόν της βάσης του σε mm^2 , τον όγκο του σε mm^3 καθώς και την μέση οπτική ανακλαστικότητα του εσωτερικού του.

Προκειμένου να ελαχιστοποιήσουμε την επίδραση της έντασης του σήματος OCT στην μέτρηση της ανακλαστικότητας από παράγοντες όπως θολερότητες προσθίου ημιμορίου, διακυμάνσεις της ποιότητας του εκάστοτε scan και άλλους παράγοντες σχετιζόμενους με την διαδικασία λήψης,

υπολογίσαμε και την μέση οπτική ανακλαστικότητα του τμήματος του RPE ακριβώς πάνω από το PED. Με αυτό τον τρόπο χρησιμοποιήσαμε την ανακλαστικότητα του RPE ως τιμή αναφοράς ώστε να υπολογίσουμε έναν λόγο οπτικής ανακλαστικότητας, την σχετική ανακλαστικότητα PED/RPE. Η χρήση λόγων οπτικής ανακλαστικότητας OCT έχει χρησιμοποιηθεί και σε προηγούμενες μελέτες (Keane et al, Barthelmes et al, Ahlers et al, Neudorfer et al) και παρέχει έναν αξιόπιστο τρόπο αξιολόγησης τιμών ανακλαστικότητας.

Η χειρωνακτική οριοθέτηση έγινε χωρίς προηγούμενη γνώση των κλινικών στοιχείων ώστε να αποφευχθεί οποιαδήποτε πηγή bias στην μελέτη. Προκειμένου να υπολογιστεί η επαναληψιμότητα της μεθόδου χειρωνακτικής οριοθέτησης (inter-observer reproducibility), 50 OCT scans από 50 ασθενείς (25 από την ομάδα ranibizumab και 25 από την ομάδα aflibercept), οριοθετήθηκαν και από έναν δεύτερο ανεξάρτητο ερευνητή.

2.4. Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με στατιστική συχνότητας (frequency statistics) και περιγραφική στατιστική (descriptive statistics). Η υπόθεση κανονικότητας για τις ποσοτικές μεταβλητές ελέγχθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας Shapiro-Wilk καθώς και με Q-Q plots. Τα δεδομένα εμφάνισαν σημαντική εκτροπή από την κανονική κατανομή και επομένως χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικά τεστ. Για την σύγκριση δεδομένων μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό Mann-Whitney U test. Για τον συσχετισμό των διαφόρων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό Spearman test. Για τον υπολογισμό της επαναληψιμότητας (inter-observer reproducibility) χρησιμοποιήθηκαν Bland-Altman plots και αναλύθηκε η μέση διαφορά μεταξύ των μετρήσεων των δυο ερευνητών, το διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% CI) και τα 95% όρια συμφωνίας μεταξύ των δύο ερευνητών (95% limits of agreement (LoA)) τα οποία ορίζονται ως η μέση τιμή της διαφοράς μεταξύ των μετρήσεων των δυο ερευνητών ± 1.96 σταθερές αποκλίσεις. Για να διαπιστώσουμε αν τα 95% όρια συμφωνίας (LoA) των δυο ερευνητών ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά χρησιμοποιήσαμε το F test (variance ratio test).

Όλοι οι στατιστικοί έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι (two-sided) και το επίπεδο σημαντικότητας α ήταν ίσο με 0,05 ($\alpha=0,05$). Η στατιστική ανάλυση έγινε με το SPSS (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) και το MedCalc (MedCalc Software, Belgium).

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

3.1. Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών

Ο αρχικός αριθμός των οφθαλμών που ανευρέθησαν για εισαγωγή στην μελέτη ήταν 78. Από αυτούς, 5 οφθαλμοί εξαιρέθηκαν γιατί ανέπτυξαν ρήξη του RPE (2 οφθαλμοί που έλαβαν ranibizumab και 3 οφθαλμοί που έλαβαν aflibercept). Στην μελέτη εισήχθησαν και αναλύθηκαν 73 οφθαλμοί. 36 οφθαλμοί έλαβαν ranibizumab και 37 οφθαλμοί έλαβαν aflibercept. Και τα δυο φάρμακα ήταν καλά ανεκτά από όλους τους ασθενείς και δεν σημειώθηκε καμία σημαντική επιπλοκή κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης.

Μια σύνοψη των γενικών δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών και των ποσοτικών δεδομένων από τα OCT του baseline βρίσκεται στον Πίνακα 3.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των βασικών χαρακτηριστικών ανάμεσα στις δυο ομάδες.

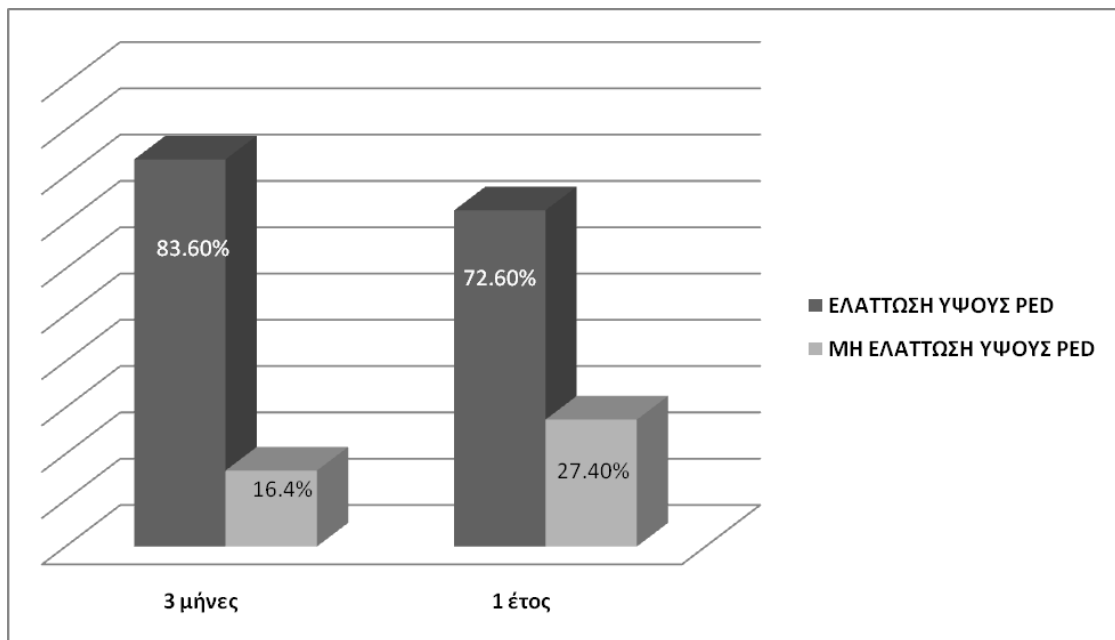
	Όλοι οι οφθαλμοί	Ομάδα Ranibizumab	Ομάδα Aflibercept	
Ηλικία, μέση (εύρος)	82 (67-99)	82.4 (67-97)	81.7 (69-99)	$p=0.615$
Φύλο, Άνδρες/Γυναίκες	34/39	17/19	17/20	$p=0.914$
Οπτική οξύτητα, μέση \pm SD (γράμματα ETDRS)	54.4 \pm 13.1	53.2 \pm 11.4	55.5 \pm 14.6	$p=0.331$
Αριθμός ενέσεων, μέση (εύρος)	6.9 (4-9)	6.8 (4-9)	7	$p=0.226$
Μέγιστο ύψος PED, μέση \pm SD (μm)	357.5 \pm 196.7	355.6 \pm 164.7	359.3 \pm 225.9	$p=0.620$
Εμβαδόν βάσης PED , μέση \pm SD (mm^2)	9.9 \pm 3.8	10.3 \pm 3.4	9.6 \pm 4.2	$p=0.520$
Όγκος PED, mean \pm SD (mm^3)	1.3 \pm 1.2	1.2 \pm 0.8	1.4 \pm 1.5	$p=0.484$
Σχετική ανακλαστικότητα PED/RPE, μέση \pm SD	0.49 \pm 0.13	0.49 \pm 0.14	0.49 \pm 0.12	$p=0.683$

Πίνακας 3. Σύνοψη χαρακτηριστικών των ασθενών κατά το baseline

3.2. Ποιοτικά OCT δεδομένα και Όραση

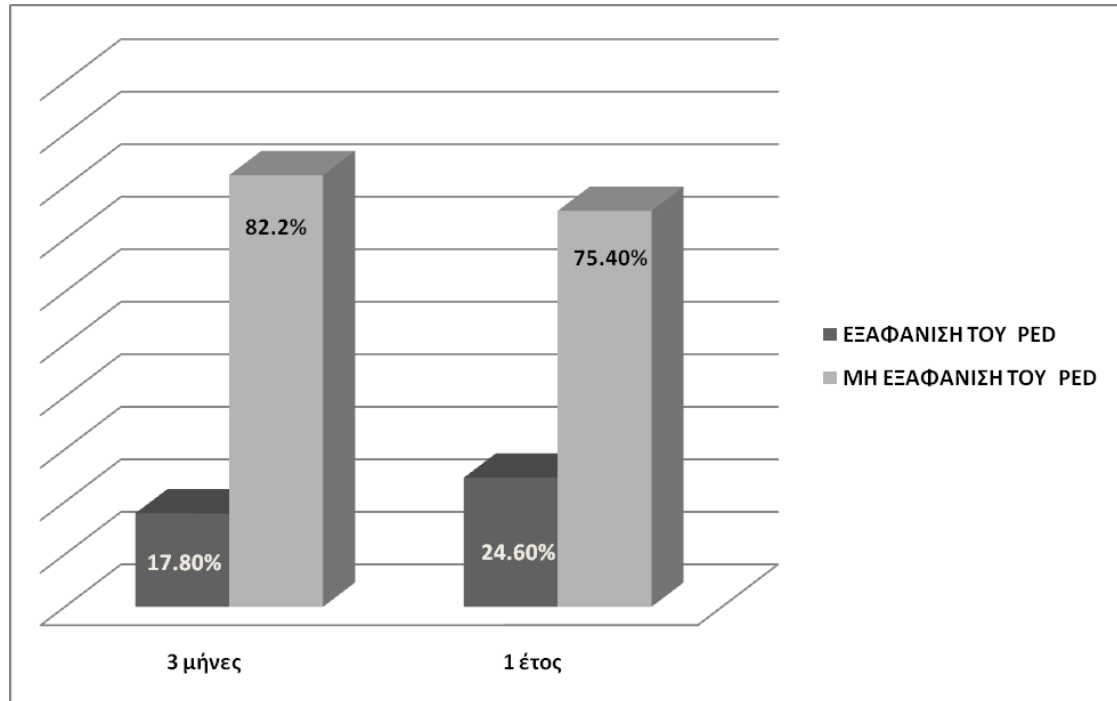
3.2.1. Ανάλυση όλων των ασθενών

Το μέγιστο ύψος PED ελαττώθηκε ($>5 \mu\text{m}$) σε 61 οφθαλμούς (83.6%) μετά τις 3 πρώτες ενέσεις και σε 53 οφθαλμούς (72.6%) στο 1 έτος (Εικόνα 9).



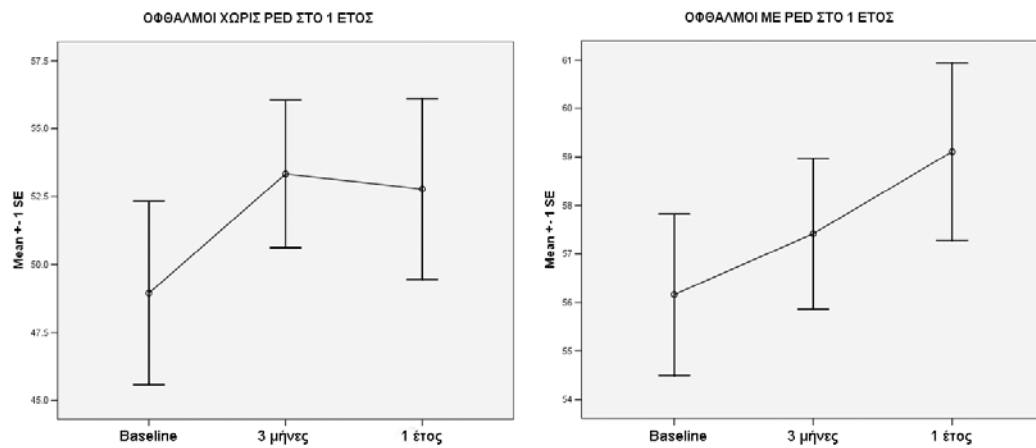
Εικόνα 9. Ποσοστά οφθαλμών στα οποία παρατηρήθηκε ελάττωση του μέγιστου ύψους του PED ($< 5 \mu\text{m}$) στους 3 μήνες και 1 έτος.

Το PED εξαφανίσθηκε σε 13 οφθαλμούς (17.8%) μετά τις 3 πρώτες ενέσεις και σε 18 οφθαλμούς (24.6%) στο 1 έτος (Εικόνα 10).



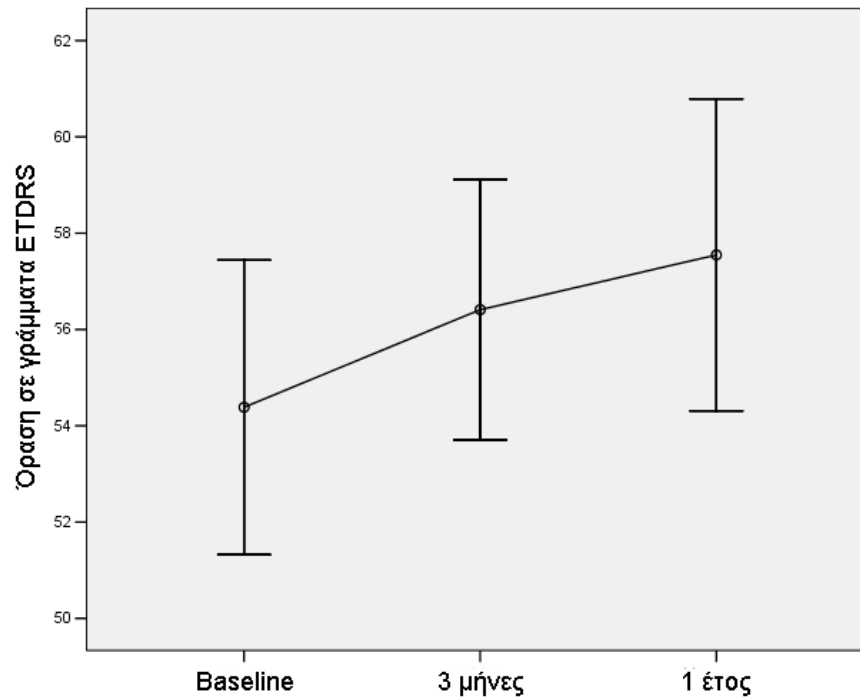
Εικόνα 10. Ποσοστά οφθαλμών στα οποία παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση του PED στους 3 μήνες και 1 έτος.

Στο 1 έτος, δεν βρέθηκε διαφορά στην μεταβολή της όρασης μεταξύ οφθαλμών με πλήρη επιπέδωση του PED και αυτών χωρίς ($p=0.868$) (Εικόνα 11).



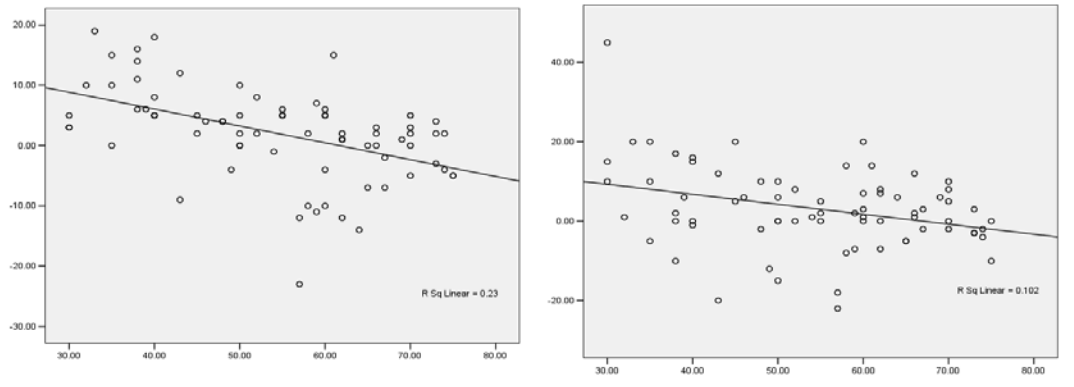
Εικόνα 11. Πορεία οπτικής οξύτητας για τους οφθαλμούς με πλήρη υποχώρηση του PED στο 1 έτος, και για τους οφθαλμούς χωρίς πλήρη υποχώρηση του PED.

Η μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας ήταν 2 γράμματα ETDRS \pm 7.6 στους 3 μήνες και 3.2 γράμματα ETDRS \pm 10.3 στο 1 έτος (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Πορεία οπτικής οξύτητας για όλους τους οφθαλμούς.

Η μεταβολή της όρασης στους 3 μήνες και στο 1 έτος είχε αρνητική συσχέτιση με την αρχική όραση ($p=0.000$ και $p=0.014$) (Εικόνα 12) αλλά δεν υπήρχε καμία συσχέτιση με τα μορφομετρικά δεδομένα των PED ή με το είδος φαρμάκου.

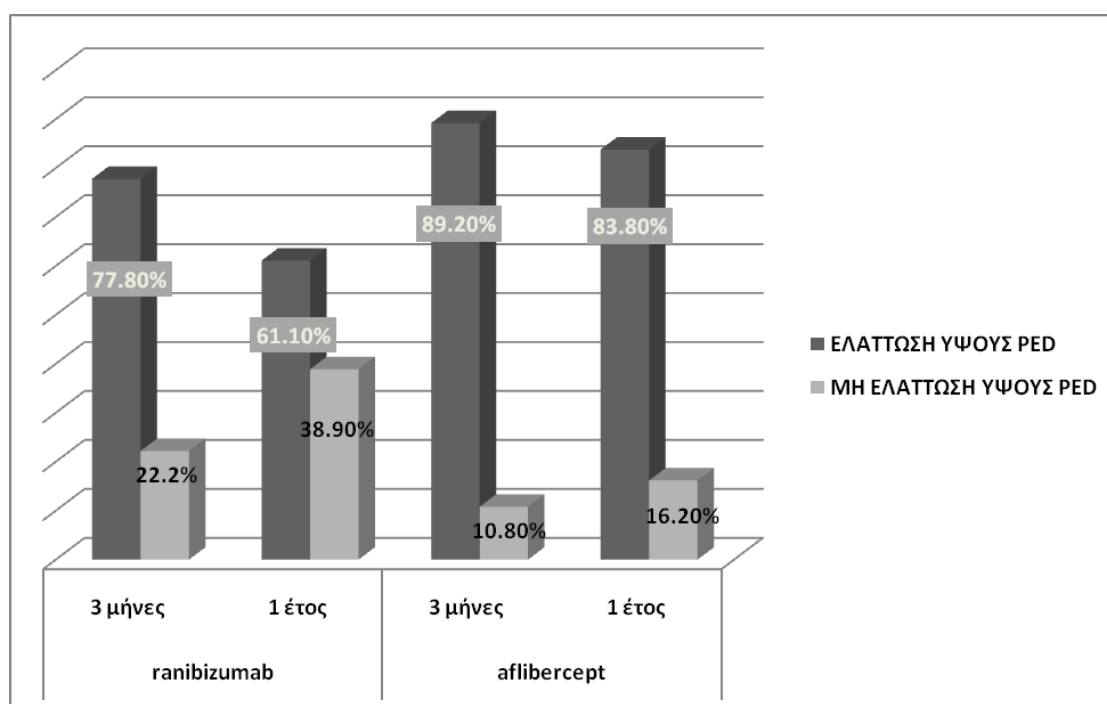


Εικόνα 13. Αρνητική συσχέτιση της μεταβολής της οπτικής οξύτητας (κάθετος άξονας) στους 3 μήνες και 1 έτος με την αρχική οπτική οξύτητα (οριζόντιος άξονας).

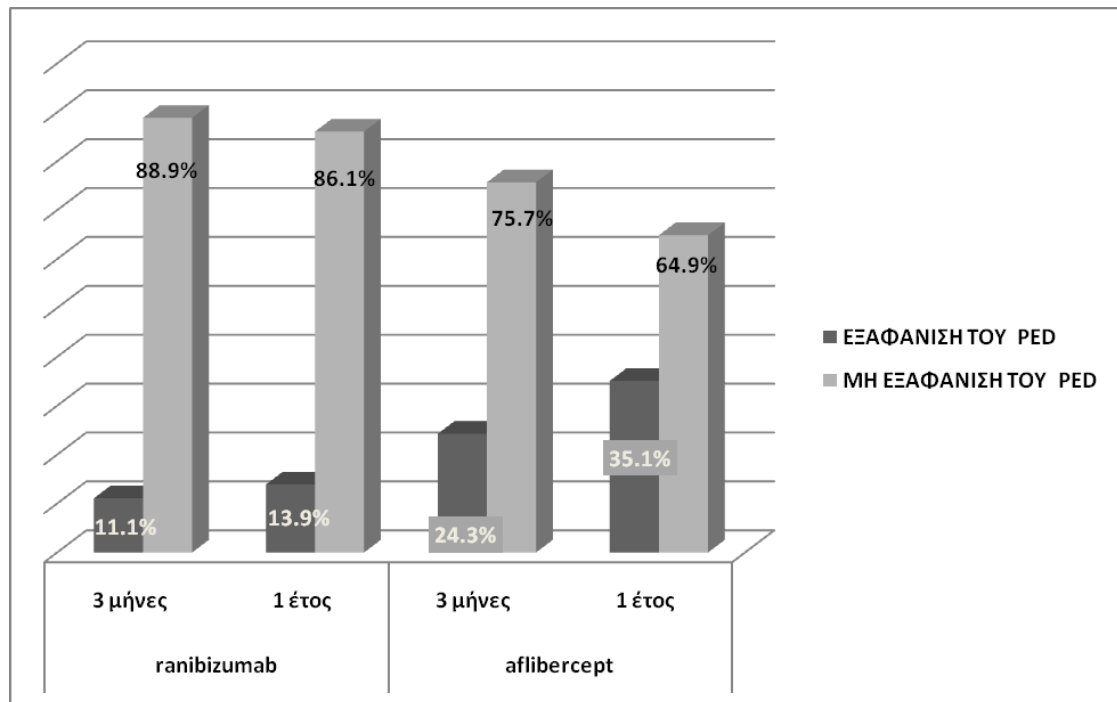
3.2.2. Συγκριτική ανάλυση μεταξύ των δυο ομάδων

Στην ομάδα της ranibizumab, το μέγιστο ύψος PED ελαττώθηκε (>5 μ m) σε 28 οφθαλμούς (77.8%) μετά απο τις 3 πρώτες ενέσεις και σε 22 οφθαλμούς (61.1%) στο 1 έτος. Το PED υποχώρησε πλήρως σε 4 οφθαλμούς (11.1%) μετά απο τις 3 πρώτες ενέσεις και σε 5 οφθαλμούς (13.9%) στο 1 έτος.

Στην ομάδα της aflibercept, το μέγιστο ύψος PED ελαττώθηκε (>5 μ m) σε 33 οφθαλμούς (89.2%) μετά απο τις 3 πρώτες ενέσεις και σε 31 οφθαλμούς (83.8%) στο 1 έτος. Το PED υποχώρησε πλήρως σε 9 οφθαλμούς (24.3%) μετά απο τις 3 πρώτες ενέσεις και σε 13 οφθαλμούς (35.1%) στο 1 έτος (Εικόνες 14 και 15).



Εικόνα 14. Ποσοστά οφθαλμών στα οποία παρατηρήθηκε ελάττωση του μέγιστου ύψους του PED (< 5 μ m) στους 3 μήνες και 1 έτος για τις δυο ομάδες.



Εικόνα 15. Ποσοστά οφθαλμών στα οποία παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση του PED στους 3 μήνες και 1 έτος για τις δυο ομάδες.

Στην ομάδα της ranibizumab, η μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας ήταν 1.9 γράμματα ETDRS \pm 7.9 στους 3 μήνες και 2.4 γράμματα ETDRS \pm 10.6 στο 1 έτος.

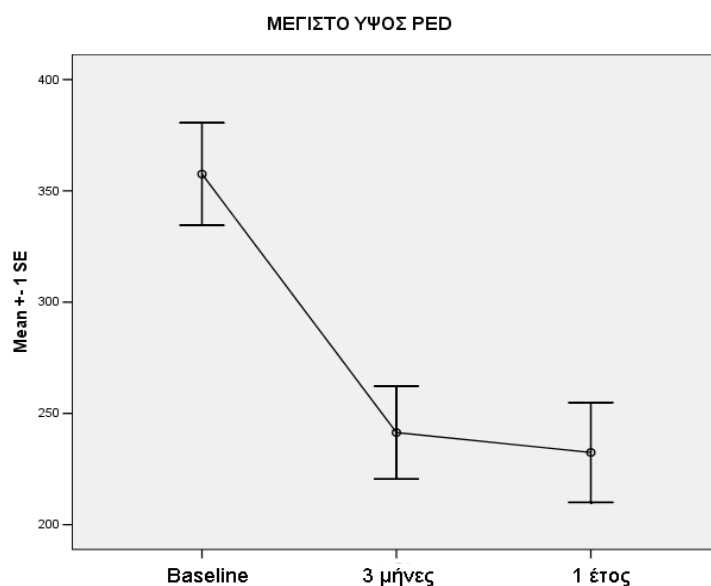
Στην ομάδα της aflibercept, η μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας ήταν 2.2 γράμματα ETDRS \pm 7.5 στους 3 μήνες και 3.9 γράμματα ETDRS \pm 10.2 στο 1 έτος.

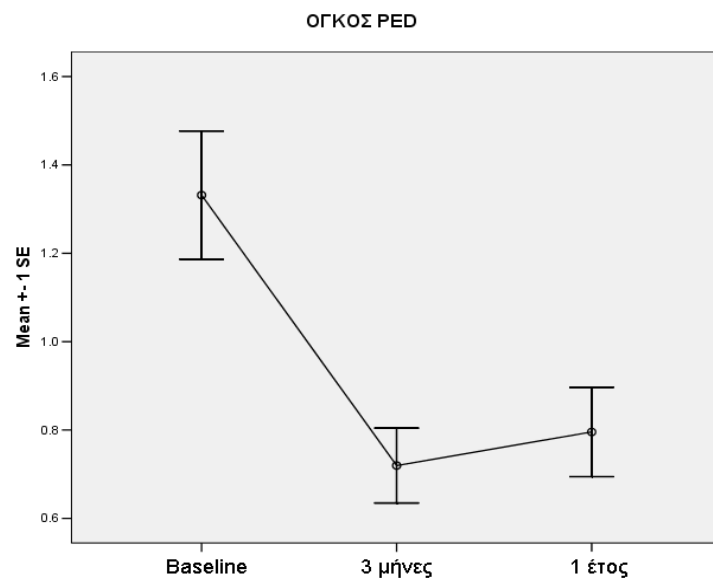
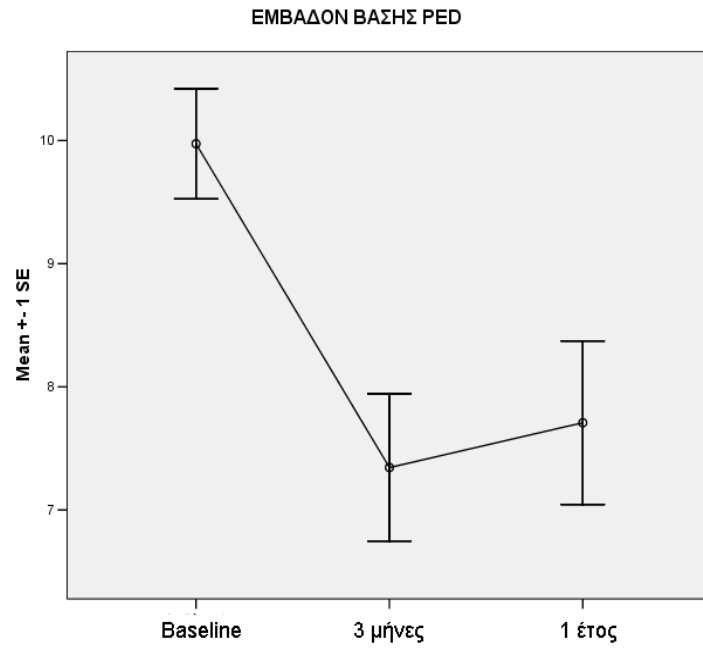
Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μεταβολή οπτικής οξύτητας μεταξύ των δυο ομάδων, τόσο στους 3 μήνες όσο και στο 1 έτος ($p=0.595$, $p=0.965$).

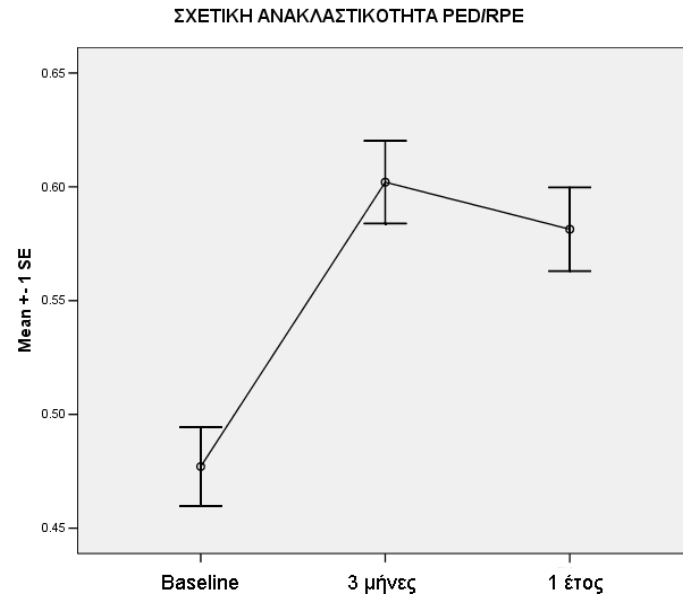
3.3. Ποσοτικά OCT δεδομένα

3.3.1. Ανάλυση όλων των ασθενών

Η μέση μείωση του μέγιστου ύψους PED ήταν $116.1 \mu\text{m} \pm 151.6$ μετά τις 3 πρώτες ενέσεις και $125 \mu\text{m} \pm 197.1$ στο 1 έτος. Η μέση μείωση του εμβαδού βάσης του PED ήταν $2.67 \text{ mm}^2 \pm 5.08$ μετά τις 3 πρώτες ενέσεις και $2.26 \text{ mm}^2 \pm 5.41$ στο 1 έτος. Η μέση μείωση του όγκου του PED ήταν $0.62 \text{ mm}^3 \pm 1.02$ μετά τις 3 πρώτες ενέσεις και $0.54 \text{ mm}^3 \pm 1.22$ στο 1 έτος. Τέλος, η μέση σχετική ανακλαστικότητα PED/RPE αυξήθηκε κατά 0.12 ± 0.13 μετά τις 3 πρώτες ενέσεις και κατά 0.11 ± 0.14 στο 1 έτος (Εικόνα 16).







Εικόνα 16. Πορεία της μέσης τιμής του μέγιστου ύψους, εμβαδού βάσης, όγκου και σχετικής ανακλαστικότητας των PED στο σύνολο των οφθαλμών.

3.3.2 Συγκριτική ανάλυση μεταξύ των δυο ομάδων

Οι μεταβολές των μορφομετρικών OCT δεδομένων στους 3 μήνες και 1 έτος για τις ομάδες της ranibizumab και της aflibercept φαίνονται συγκριτικά στον Πίνακα 4 και στην Εικόνα 17.

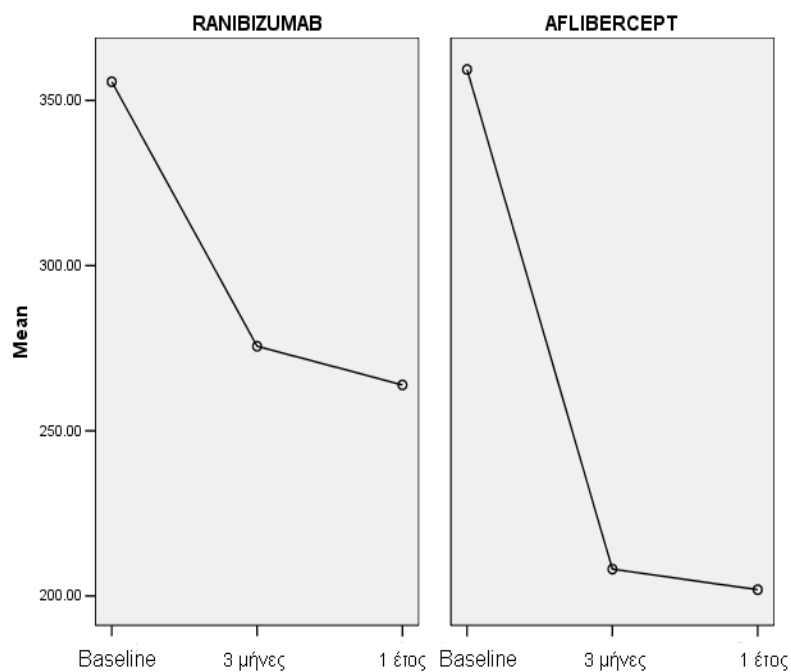
	Ranibizumab		Aflibercept			
	3 μήνες	1 έτος	3 μήνες	1 έτος		
Μεταβολή Μέγιστου ύψους PED, μέση \pm SD (μm)	-80.1 \pm 146.7	-91.8 \pm 178	-151.2 \pm 149.9	-157.4 \pm 211.4	$p=0.032^*$	$p=0.014^*$
Μεταβολή στο Εμβαδόν βάσης PED, μέση \pm SD (mm^2)	-1.66 \pm 5.32	-1.11 \pm 5.04	-3.61 \pm 4.72	-3.38 \pm 5.58	$p=0.086$	$p=0.038^*$
Μεταβολή Όγκου PED, mean \pm SD (mm^3)	-0.39 \pm 0.87	-0.38 \pm 0.92	-0.83 \pm 1.11	-0.69 \pm 1.44	$p=0.014^*$	$p=0.030^*$
Μεταβολή Σχετικής ανακλαστικότητας PED/RPE, μέση \pm SD	0.08 \pm 0.12	0.06 \pm 0.14	0.16 \pm 0.13	0.14 \pm 0.16	$p=0.006^{**}$	$p=0.008^{**}$

Πίνακας 4. Συγκριτική παρουσίαση OCT μορφομετρικών δεδομένων για τις δυο ομάδες

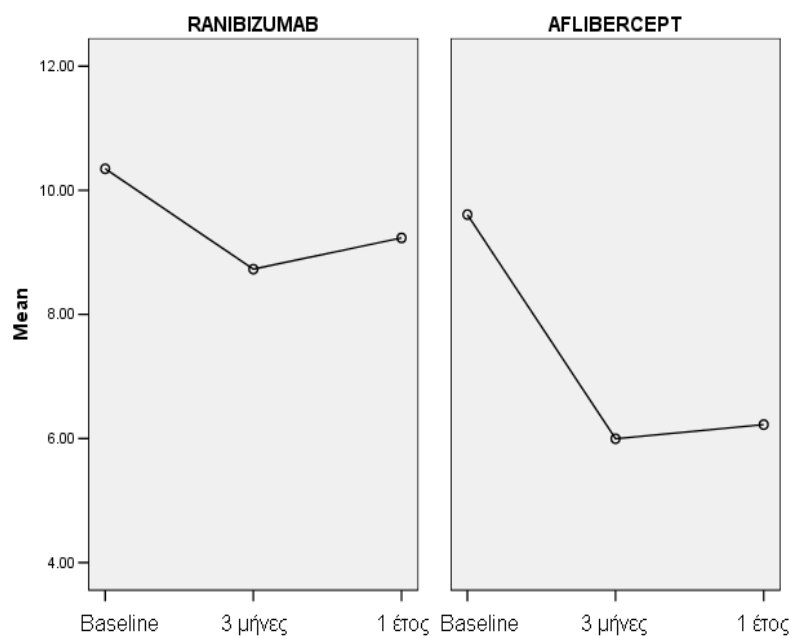
* διαφορά στατιστικά σημαντική στο 0.05 level

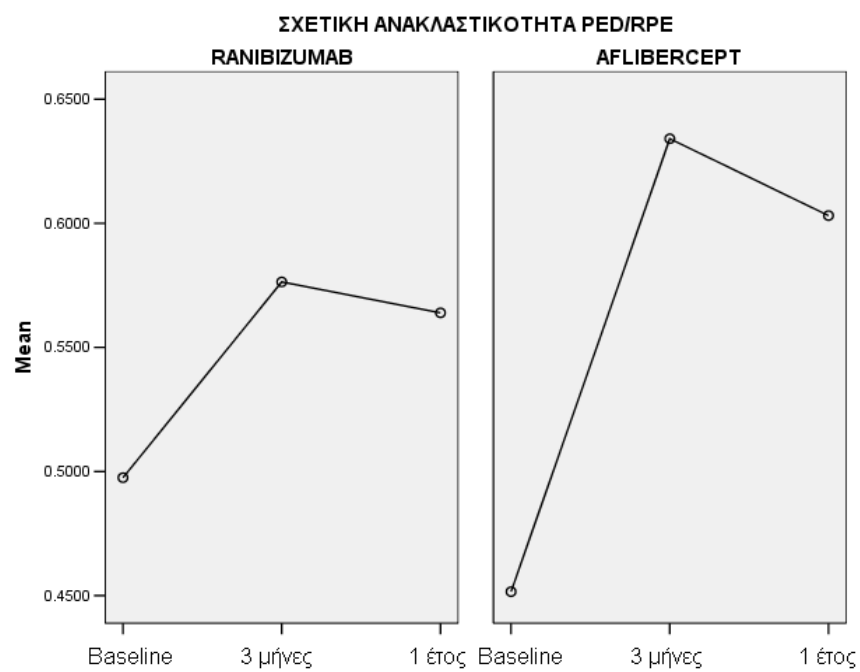
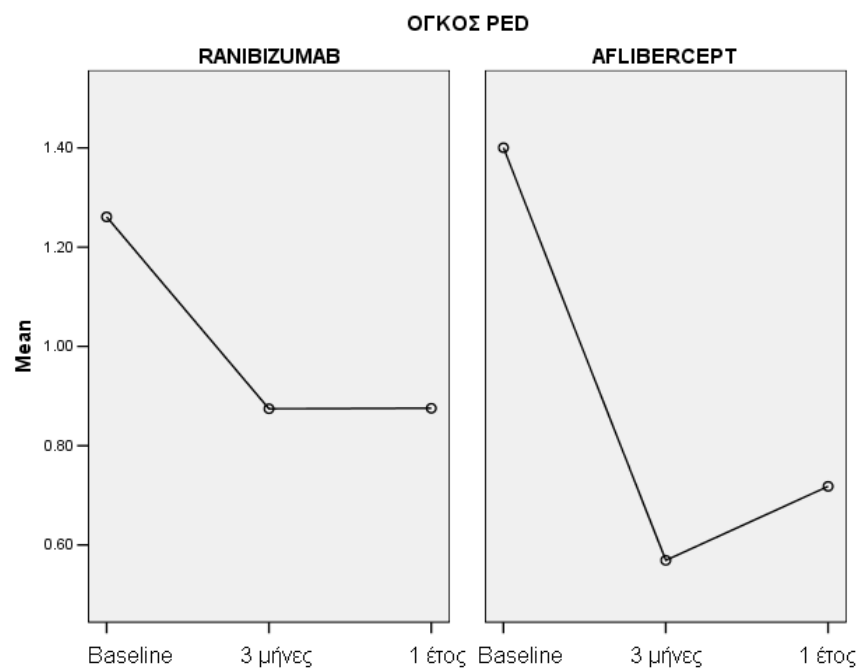
** διαφορά στατιστικά σημαντική στο 0.01 level

ΜΕΓΙΣΤΟ ΥΨΟΣ PED



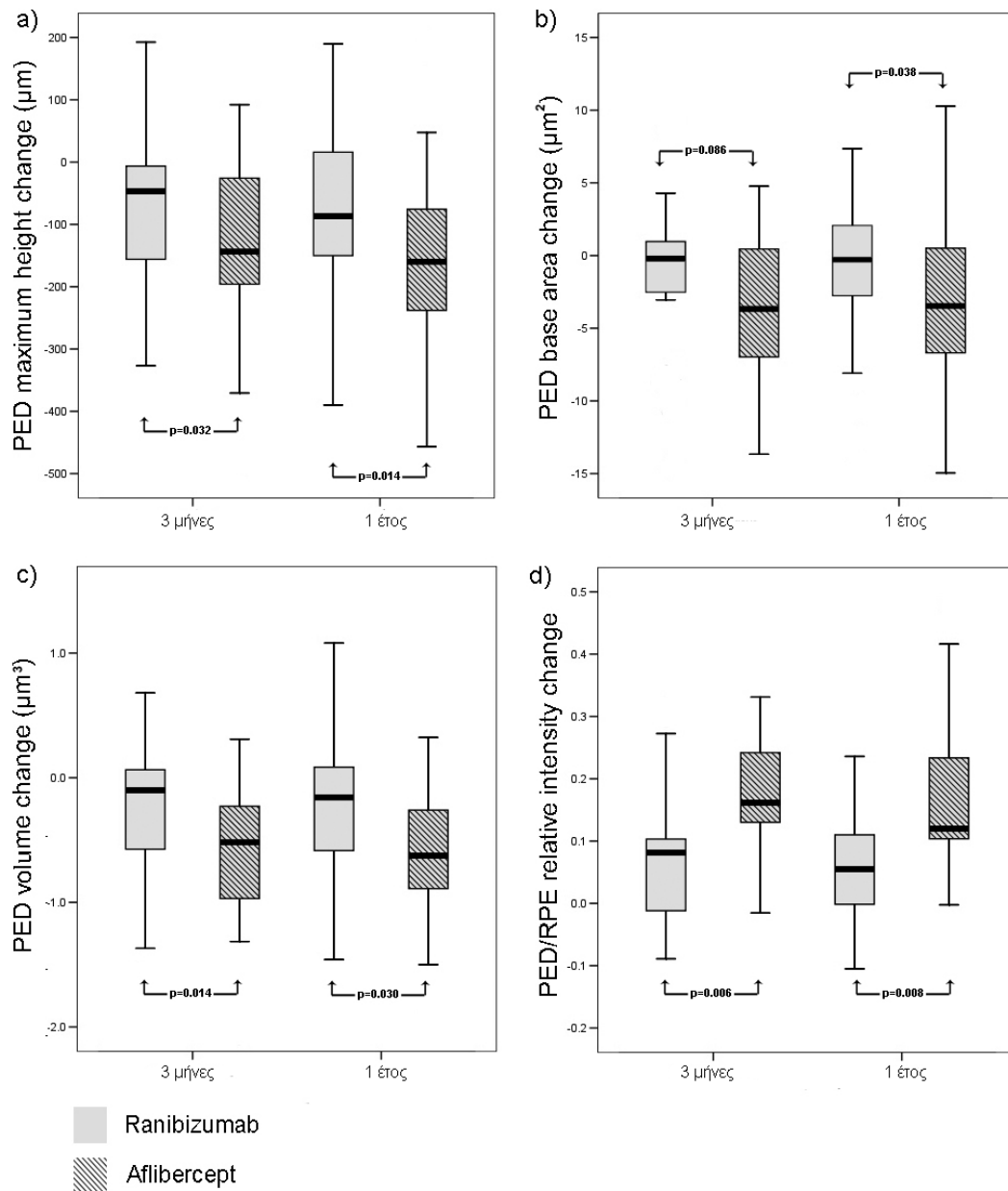
ΕΜΒΑΔΟΝ ΒΑΣΗΣ PED





Εικόνα 17. Πορεία της μέσης τιμής του μέγιστου ύψους, εμβαδού βάσης, όγκου και σχετικής ανακλαστικότητας των PED για την ομάδα της ranibizumab και της aflibercept.

Οι οφθαλμοί που έλαβαν aflibercept είχαν μεγαλύτερη μείωση στο μέγιστο ύψος, εμβαδόν βάσης και όγκο PED σε σύγκριση με τους οφθαλμούς που έλαβαν ranibizumab. Οι διαφορές αυτές ήταν όλες στατιστικά σημαντικές (εκτός από την μεταβολή στο εμβαδόν βάσης στους 3 μήνες). Επιπλέον, η αύξηση της σχετικής ανακλαστικότητας PED/RPE που παρατηρήθηκε στο σύνολο των οφθαλμών ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της aflibercept (Εικόνα 18).

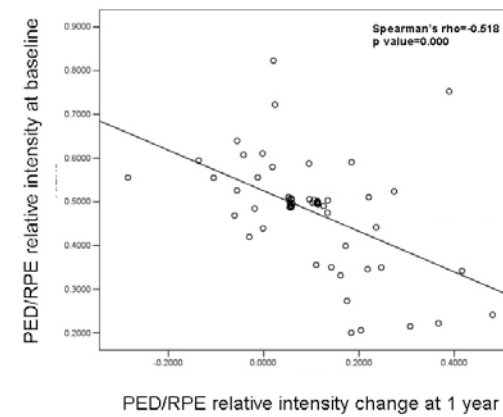
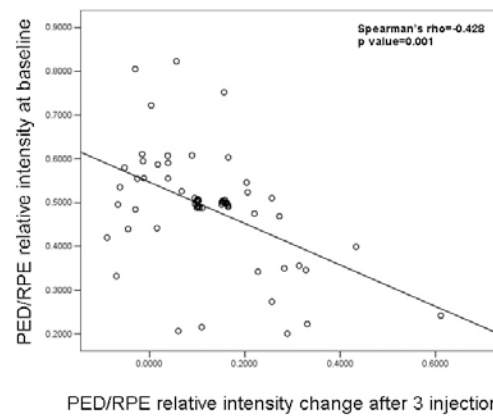
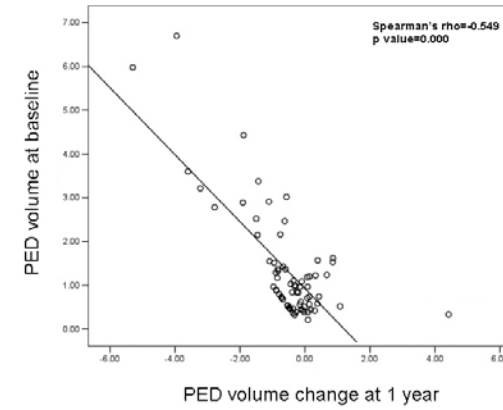
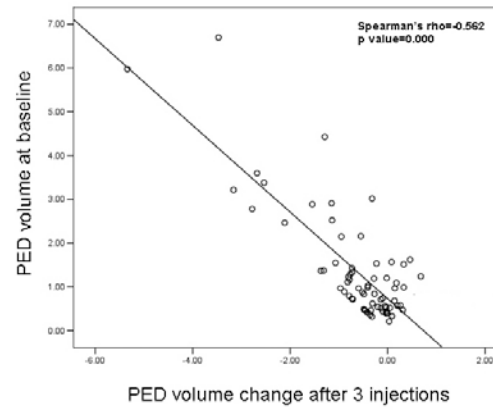
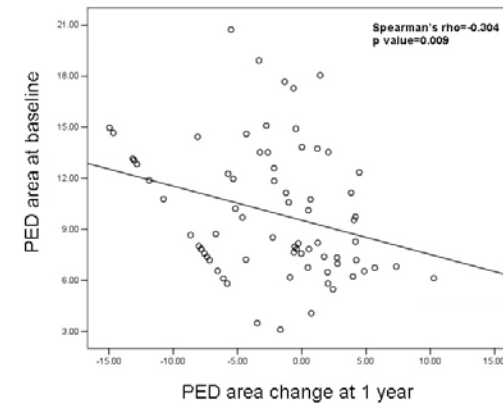
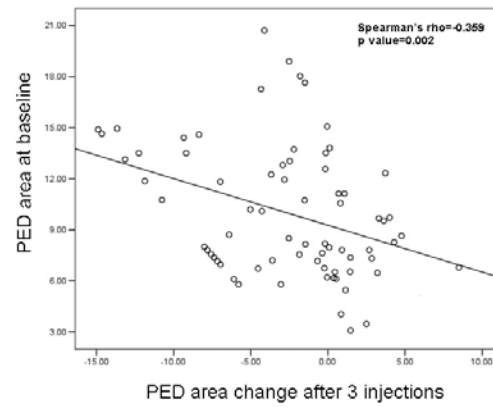
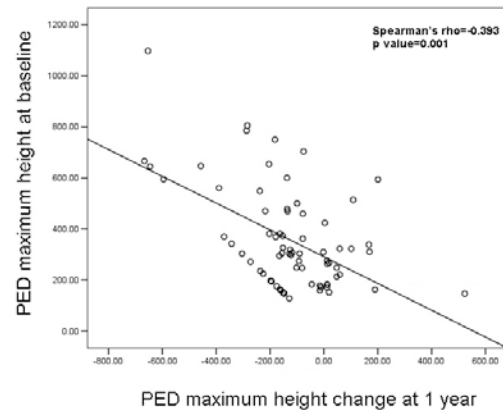
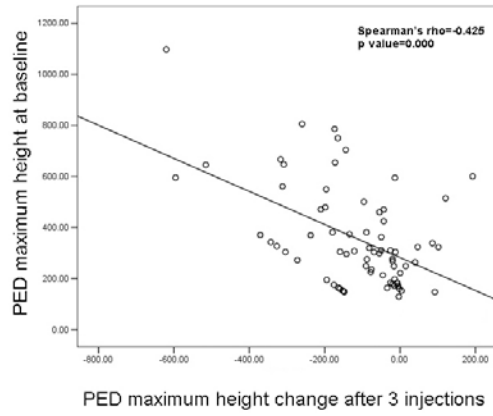


Εικόνα 18. Box plots των μεταβολών του α) μέγιστου ύψους, β) εμβαδού βάσης, γ) όγκου και δ) σχετικής ανακλαστικότητας PED/RPE για την ομάδα της ranibizumab και της aflibercept στους 3 μήνες και 1 έτος.

Οι οριζόντιες γραμμές στο εσωτερικό του κάθε κουτιού αναπαριστούν την διάμεσο τιμή (median) κάθε ομάδας, τα άκρα των κουτιών αναπαριστούν τα ανώτερα και κατώτερα quartiles και οι καθετες γραμμές πάνω και κάτω από κάθε κουτί τις ελάχιστες και μέγιστες τιμές εξαιρουμένων των ακραίων τιμών (outliers)

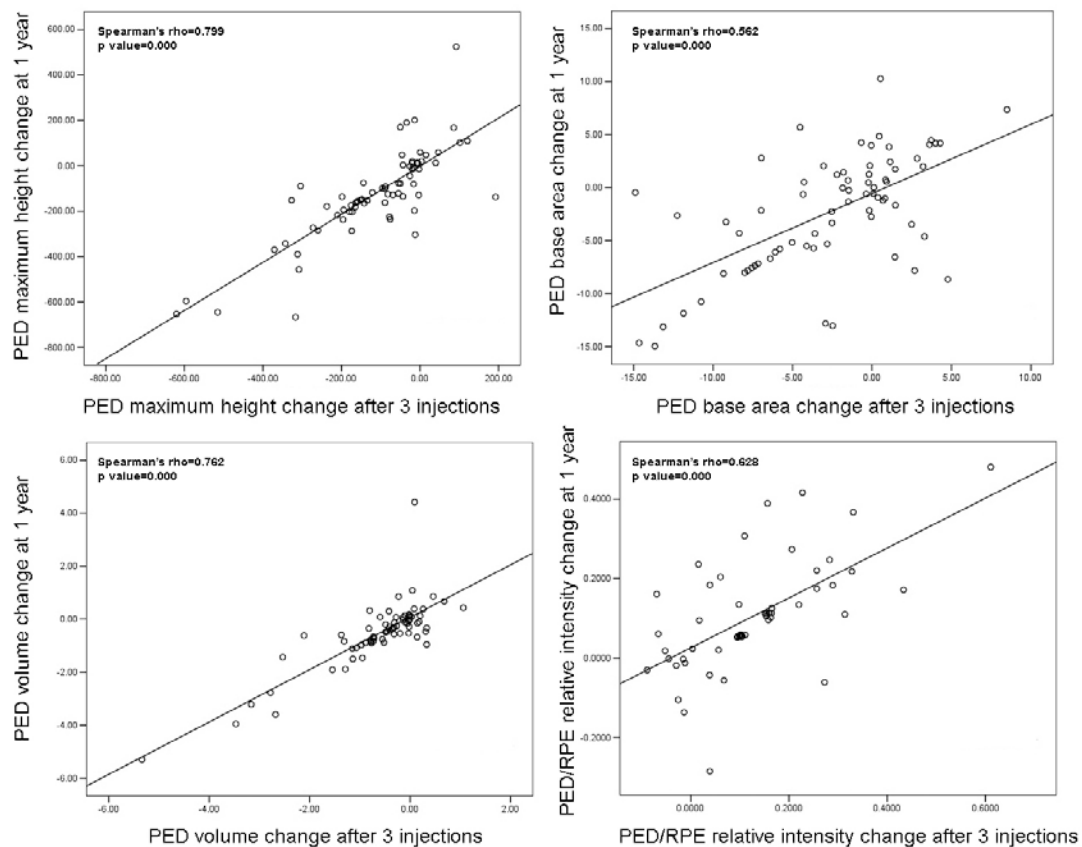
3.3.3. Πολυπαραγοντική ανάλυση

Οι παρατηρούμενες μορφομετρικές μεταβολές στους 3 μήνες και στο 1 έτος (μεταβολή του μέγιστου ύψους, του εμβαδού βάσης, του όγκου και της σχετικής ανακλαστικότητας PED/RPE) εμφάνισαν ισχυρή συσχέτιση με τις αρχικές τιμές τους ($p < 0.01$ για όλα τα ζεύγη συσχετίσεων) (Εικόνα 19).



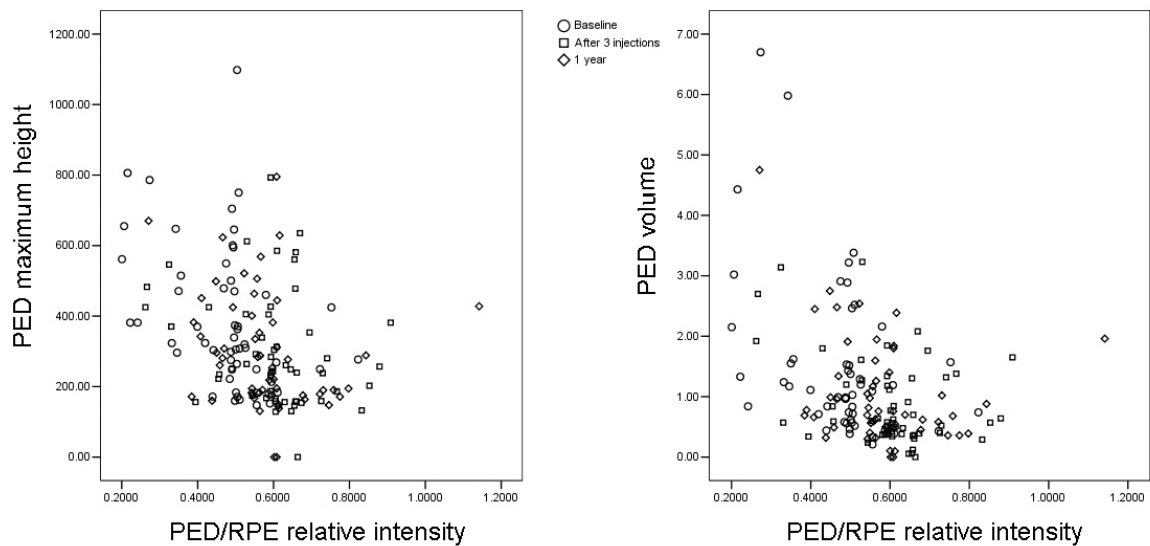
Εικόνα 19. Scatter plots που δείχνουν την συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών του μέγιστου ύψους, του εμβαδόν βάσης, του όγκου και της σχετικής ανακλαστικότητας PED/RPE στους 3 μήνες και 1 έτος και των αρχικών τους τιμών στο baseline. Οι ευθείες γραμμές αναπαριστούν την regression line.

Επίσης, οι παρατηρούμενες μεταβολές στα μορφομετρικά δεδομένα στο 1 έτος είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις αντίστοιχες μεταβολές στους 3 μήνες ($p=0.000$) (Εικόνα 20).



Εικόνα 20. Scatter plots που δείχνουν την συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών του μέγιστου ύψους, του εμβαδού βάσης, του όγκου και της σχετικής ανακλαστικότητας PED/RPE στους 3 μήνες και 1 έτος. Οι ευθείες γραμμές αναπαριστούν την regression line.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα ήταν ότι η σχετική ανακλαστικότητα PED/RPE είχε αρνητική συσχέτιση με το μέγιστο ύψος PED ($p=0.000$ -baseline, $p=0.006$ -3 μήνες, $p=0.018$ -1 έτος) και με τον όγκο του PED ($p=0.000$ -baseline, $p=0.024$ -3 μήνες, $p=0.025$ -1 έτος) καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (Εικόνα 21).



Εικόνα 21. Scatter plots που δείχνουν την συσχέτιση μεταξύ της σχετικής ανακλαστικότητας PED/RPE και του μέγιστου ύψους και όγκου του PED κατά το baseline, στους 3 μήνες και στο 1 έτος.

3.3.4. Επαναληψιμότητα μεταξύ ερευνητών (Inter-observer Reproducibility)

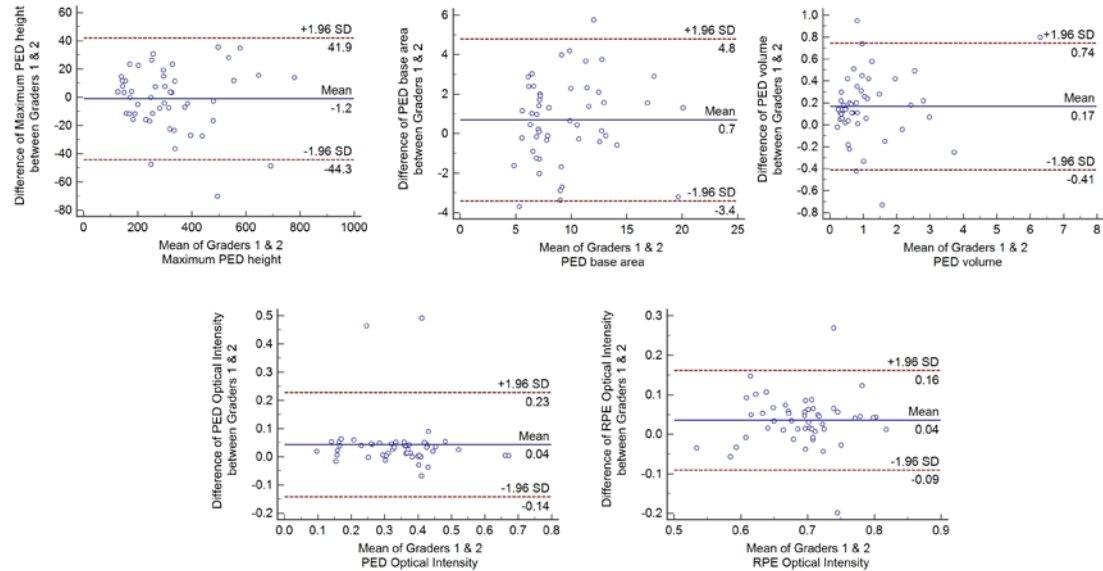
Τα αποτελέσματα της ανάλυσης της επαναληψιμότητας των μετρήσεων από τα scans (n=50) τα οποία τμηματοποιήθηκαν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές φαίνονται στον Πίνακα 5.

	Inter-observer Mean Difference	95% CI	95% Limits of Agreement	F Test	P Value
Μέγιστο ύψος PED (μm)	-1.2	-7.45 to 5.06	86.2	1.02	0.950
Εμβαδόν βάσης PED (mm^2)	0.7	0.1 to 1.3	8.2	1.14	0.657
Όγκος PED (mm^3)	0.17	0.08 to 0.25	1.15	1.09	0.752
Οπτική ανακλαστικότητα PED	0.04	0.02 to 0.07	0.37	1.05	0.845
Οπτική ανακλαστικότητα RPE	0.04	0.02 to 0.05	0.25	1.07	0.803

Πίνακας 4. Ανάλυση της επαναληψιμότητας των OCT μορφομετρικών δεδομένων με Bland-Altman plots και το F test (variance ratio test).

Τα Bland-Altman plots χρησιμοποιήθηκαν για την απεικόνιση του βαθμού συμφωνίας μεταξύ των δυο ερευνητών. Η Εικόνα 22 περιέχει τα Bland-Altman

plots για το μέγιστο ύψος PED, εμβαδόν βάσης PED, όγκο PED και την οπτική ανακλαστικότητα του PED και του RPE.

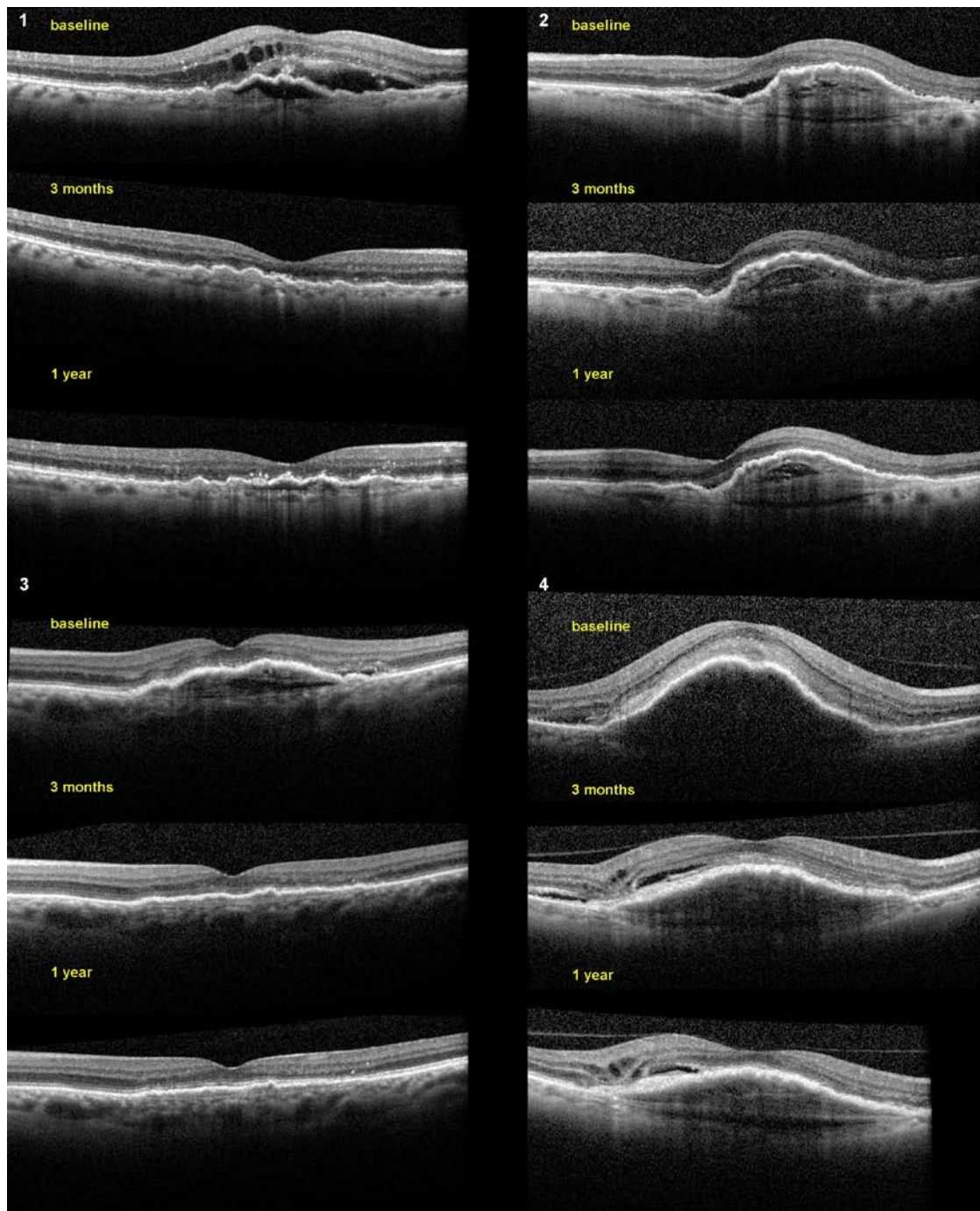


Εικόνα 22. Bland-Altman plots για το μέγιστο ύψος PED, εμβαδόν βάσης PED, όγκο PED και την οπτική ανακλαστικότητα του PED και του RPE. Στον κάθετο άξονα βρίσκεται η διαφορά των μετρήσεων μεταξύ των δυο ερευνητών και στον οριζόντιο άξονα η μέση τιμή των μετρήσεων από τους δυο ερευνητές. Η συνεχής οριζόντια γραμμή αναπαριστά την μέση διαφορά και οι διακεκομμένες οριζόντιες γραμμές τα 95% όρια συμφωνίας..

Συνολικά, διαπιστώσαμε πολύ καλή συμφωνία μεταξύ των μετρήσεων από τους δυο ανεξάρτητους ερευνητές. Το F test δεν ήταν στατιστικά σημαντικό για καμία μεταβλητή με p values από 0.657-0.950.

3.3.5. Παρουσίαση περιστατικών

Τέσσερα περιστατικά (δύο που έλαβαν ranibizumab και δύο που έλαβαν aflibercept) μαζί με τα OCT scans από το baseline, τους 3 μήνες και το 1 έτος παρουσιάζονται στην Εικόνα 23.



Εικόνα 23. OCT scans από 4 ασθενείς. Οι ασθενείς 1 και 2 έλαβαν ranibizumab. Οι ασθενείς 3 και 4 έλαβαν aflibercept. Ασθενής 1. Στο baseline, η όραση ήταν 52 γράμματα ETDRS και το OCT έδειξε ένα ανώμαλο PED με ανομοιογενές περιεχόμενο, ενδο- και υπο- αμφιβληστροειδικό υγρό (IRF,SRF) και ενδοαμφιβληστροειδικά υπερανακλαστικά κοκκία. Στους 3 μήνες η όραση βελτιώθηκε στα 73 γράμματα και το OCT έδειξε συρρίκνωση του PED και εξαφάνιση των IRF και SRF. Στο 1 έτος, η όραση ήταν 70 γράμματα και το OCT ήταν αμετάβλητο μετά από 5 ενέσεις. Παρατηρήστε την παρουσία υπερανακλαστικών κοκκίων, που κατά πάσα πιθανότητα αναπαριστούν μετανάστευση του RPE. Ασθενής 2. Στο baseline, η όραση ήταν 73 γράμματα και το OCT έδειξε ένα ανώμαλο PED με ανομοιογενές περιεχόμενο και SRF. Στους 3 μήνες η όραση ήταν 70 γράμματα και το OCT έδειξε εξαφάνιση του SRF χωρίς σημαντική μεταβολή στο μέγεθος του PED. Στο 1 έτος, η όραση ήταν 70 γράμματα και το PED παρέμεινε αμετάβλητο ενώ υπήρχε λίγο SRF μετά από 8 ενέσεις. Ασθενής 3. Στο baseline, η όραση ήταν 68 γράμματα και το OCT έδειξε ένα ανώμαλο PED με ανομοιογενές περιεχόμενο, ήπιο SRF και ενδοαμφιβληστροειδικά υπερανακλαστικά κοκκία. Στους 3 μήνες η όραση βελτιώθηκε στα 78 γράμματα με εξαφάνιση του PED και του SRF. Στο 1 έτος, η όραση ήταν 75 γράμματα και το OCT παρέμεινε αμετάβλητο μετά από 7 ενέσεις. Ασθενής 4. Στο baseline, η όραση ήταν 60 γράμματα και το OCT έδειξε ένα ανώμαλο PED με υποανακλαστικό περιεχόμενο και ήπιο IRF και SRF. Στους 3 μήνες η όραση ήταν 50 γράμματα με συρρίκνωση του PED, εξαφάνιση του IRF αλλά όχι του SRF και μια περιοχή ατροφίας. Στο 1 έτος, η όραση ήταν 61 γράμματα και το OCT παρέμεινε αμετάβλητο μετά από 7 ενέσεις. Παρατηρήστε την προοδευτική αύξηση της ανακλαστικότητας του εσωτερικού του PED.

Συζήτηση

Τα ινοαγγειακά PED αποτελούν εύρημα σε 62% με 80% των οφθαλμών με υγρά AMD και η παρουσία τους έχει συσχετισθεί με χειρότερα αποτελέσματα σχετικά με την όραση καθώς και με χειρότερη απόκριση στη θεραπεία (He et al, Mariani et al, Cho et al). Στην παρούσα εργασία, χρησιμοποιήσαμε χειρωνακτική οριοθέτηση για την αντικειμενική ανάλυση OCT μορφομετρικών δεδομένων με σκοπό την μελέτη της απόκρισης των ινοαγγειακών PED σε δυο διαφορετικούς παράγοντες anti-VEGF.

Και τα δυο φάρμακα επέφεραν ανατομική βελτίωση και είχαν ως αποτέλεσμα την μείωση του μέγιστου ύψους, του εμβαδού βάσης και του όγκου των PED καθώς και την αντίστοιχη αύξηση στην σχετική ανακλαστικότητα του περιεχομένου τους. Η μέση μείωση του μέγιστου ύψους ήταν 116.1 μm στους 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και 125 μm στον ένα χρόνο ενώ το PED υποχώρησε πλήρως στο 17.8% των οφθαλμών στους 3 μήνες και στο 24.6% των οφθαλμών στο 1 έτος. Οι τιμές της μείωσης του μέγιστου ύψους PED από δύο προηγούμενες κλινικές μελέτες σε νοσοκομειακό περιβάλλον ήταν 71.5 μm και 223 μm ενώ σε μόνο μία από αυτές υπολογίστηκε το ποσοστό πλήρους υποχώρησης των PED και ήταν 19.3% (Au et al, Cho et al).

Επιπλέον, η μελέτη μας έδειξε ότι εκτός από το μέγιστο ύψος, στο 1 έτος υπήρχε σημαντική μείωση και του εμβαδού βάσης και του όγκου. Αυτές οι σημαντικές μεταβολές σε όλες τις διαστάσεις του PED έρχονται σε αντίθεση με το εύρημα προηγούμενης μελέτης κατά την οποία βρέθηκε αλλαγή κυρίως μόνο στο μέγιστο ύψος του PED μετά από παράγοντες anti-VEGF (Au et al). Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι στην μελέτη μας έγινε ακριβής ανάλυση όλων των διαστάσεων του PED η οποία βασίστηκε σε χειρωνακτική οριοθέτηση και έτσι ήταν εφικτή η λεπτομερειακή μελέτη των μορφομετρικών μεταβολών των PED.

Η μέση αύξηση της οπτικής οξύτητας στο 1 έτος ήταν 3.2 γράμματα, εύρημα που συμφωνεί με προηγούμενες κλινικές μελέτες στις οποίες η μεταβολή της οπτικής οξύτητας κυμάνθηκε από -5 έως 7.9 γράμματα, και φανερώνει τη σχετικά δυσμενή πρόγνωση σε αυτή την κατηγορία ασθενών (Au

et al, Cho et al, Sarraf et al, Inoue et al, Panos et al, Chen et al). Οι οφθαλμοί στην ομάδα της aflibercept είχαν πιο καλή ανατομική βελτίωση η οποία όμως δεν συνοδεύθηκε και από αντίστοιχη αύξηση στην βελτίωση της όρασης. Πιο συγκεκριμένα, η μεταβολή της όρασης στο 1 έτος είχε συσχέτιση μόνο με την αρχική όραση και δεν συσχετίστηκε με κανένα από τα μορφομετρικά χαρακτηριστικά ή τον παράγοντα anti-VEGF. Επιπλέον, δεν βρήκαμε σημαντική διαφορά στην μεταβολή της οπτικής οξύτητας μεταξύ των οφθαλμών με πλήρη υποχώρηση του PED στο 1 έτος και αυτών χωρίς. Τα ευρήματα αυτά, επιβεβαιώνουν προηγούμενες παρατηρήσεις για έλλειψη συσχέτισης μεταξύ ανατομικής και λειτουργικής βελτίωσης στους οφθαλμούς με ινοαγγειακά PED (Parodi et al, Broadhead et al, Punjabi et al).

Οι παρατηρούμενες μεταβολές στα PED και την οπτική οξύτητα, είχαν ισχυρή συσχέτιση με τις αρχικές τους τιμές και τα ανατομικά και λειτουργικά ωφέλη στο 1 έτος συσχετίστηκαν με τα αντίστοιχα στους 3 μήνες. Τα μεγαλύτερα PED με πιο υποανακλαστικό περιεχόμενο είχαν καλύτερη ανατομική απόκριση μετά από τις 3 πρώτες ενέσεις και στο 1 έτος. Με τον ίδιο τρόπο, οφθαλμοί με χειρότερη αρχική όραση είχαν την τάση να έχουν μεγαλύτερες αυξήσεις της οπτικής οξύτητας στο 1 έτος και επίσης η αύξηση της οπτικής οξύτητας στο 1 έτος είχε θετική συσχέτιση με την αυτή στους 3 μήνες. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, φαίνεται ότι σε οφθαλμούς με ινοαγγειακά PED η ανατομική και λειτουργική βελτίωση στους 3 μήνες φαίνεται να έχει θετική προγνωστική αξία για αντίστοιχη βελτίωση στο 1 έτος.

Στην παρούσα έρευνα βρήκαμε ότι η σχετική ανακλαστικότητα PED/RPE αυξήθηκε με τη θεραπεία με anti-VEGF, ιδίως στην ομάδα της aflibercept. Είναι γνωστό ότι η παρουσία του VEGF προκαλεί αγγειακή διαρροή και η χαμηλή ανακλαστικότητα στο OCT έχει συνδεθεί με ενεργό χοριοειδική νεοαγγείωση και διαρροή στην φλουοραγγειογραφία (Giani et al). Η στεγανοποιητική δράση των παραγόντων anti-VEGF μειώνει την έκταση της διαρροής και η δικιά μας υπόθεση είναι ότι καθώς τα ορώδη τμήματα μειώνονται, η επίδραση των υπερανακλαστικών στοιχείων όπως λιπίδια, πρωτείνες και ινική στην ανάκλαση της δέσμης laser του OCT μεγιστοποιείται με αποτέλεσμα την γενική αύξηση της υπερανακλαστικότητας στο εσωτερικό χώρο του PED. Όντως, στην μελέτη μας η μείωση του μεγέθους του PED σχετίστηκε με αύξηση της σχετικής ανακλαστικότητας. Τα ευρήματα αυτά

καταδεικνύουν ότι εκτός από την μείωση του μεγέθους του PED, η αύξηση της οπτικής ανακλαστικότητας του περιεχομένου τους φαίνεται ότι αποτελεί έναν ακόμα δείκτη απόκρισης στην θεραπεία με anti-VEGF.

Η αξία της παρούσας διδακτορικής διατριβής στηρίζεται στα παρακάτω δύο βασικά στοιχεία:

1. Πρωτοτυπία: Η παρούσα ερευνητική εργασία είναι πρωτότυπη, διότι είναι η πρώτη η οποία χρησιμοποιεί ακριβή χειρωνακτική οριοθέτηση των OCT scans προκειμένου να μελετήσει την απόκριση των ινοαγγειακών PED στους παράγοντες anti-VEGF. Λίγες μόνο προηγούμενες δημοσιευμένες εργασίες χρησιμοποίησαν OCT για να μελετήσουν τα ινοαγγειακά PED, αλλά η μορφομετρική τους ανάλυση βασίστηκε σε κατά προσέγγιση εκτίμηση του πραγματικού σχήματος των PED. Σε αντίθεση, η παρούσα μελέτη δεν βασίστηκε σε προσεγγιστική εκτίμηση αλλά στην λεπτομερειακή αποτύπωση του πραγματικού σχήματος των PED κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anti-VEGF.

2. Εγκυρότητα: Πολλά από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν τα ευρήματα προηγούμενων δημοσιευμένων μελετών σε διεθνή έγκριτα περιοδικά. Επιπλέον, η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε τηρεί βασικούς κανόνες της επιστημονικής έρευνας και η μέθοδος χειρωνακτικής οριοθέτησης που ακολουθήσαμε είχε πολύ καλή επαναληψιμότητα. Ελήφθησαν όλα τα απαραίτητα μέτρα ώστε ο πληθυσμός της μελέτης να είναι ομοιογενής, τηρώντας πιστά τα προδιατυπωμένα κριτήρια επιλογής ασθενών. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε δεν υπήρχε διαφορά όσο αναφορά στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών μεταξύ των δυο υποομάδων. Επιπρόσθετα, για την μελέτη της οπτικής ανακλαστικότητας έγινε χρήση του λόγου ανακλαστικότητας PED προς ανακλαστικότητα RPE, ώστε να εξουδετερωθεί η δράση πιθανών συγχυτικών παραγόντων και να έχουμε μια όσο το δυνατόν πιο αντικειμενική εκτίμηση της οπτικής ανακλαστικότητας και των μεταβολών της.

.Συμπεράσματα

1. Η θεραπεία με παράγοντες anti-VEGF είχε ως αποτέλεσμα την μείωση όλων των διαστάσεων των PED και την αύξηση της ανακλαστικότητας του εσωτερικού τους.
2. Οι παρατηρούμενες μορφομετρικές μεταβολές στους 3 μήνες και στο 1 έτος (μεταβολή του μέγιστου ύψους, του εμβαδού βάσης, του όγκου και της σχετικής ανακλαστικότητας PED/RPE) εμφάνισαν ισχυρή συσχέτιση με τις αρχικές τιμές τους. Τα μεγαλύτερα και πιο υπο-ανακλαστικά PED εμφάνισαν καλύτερη ανατομική απόκριση στους παράγοντες anti-VEGF.
3. Οι μεταβολές αυτές ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα της aflibercept αλλά δεν συνοδεύτηκαν και από μεγαλύτερη αύξηση της όρασης. Συνολικά, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μεταβολή της όρασης μεταξύ ranibizumab και aflibercept.
4. Δεν βρήκαμε συσχέτιση μεταξύ των ανατομικών και των λειτουργικών μεταβολών. Η μεταβολή της όρασης δεν συσχετίστηκε με κανένα από τα μορφομετρικά χαρακτηριστικά των PED παρά μόνο με την αρχική όραση. Στο 1 έτος, δεν βρέθηκε διαφορά στην μεταβολή της όρασης μεταξύ οφθαλμών με πλήρη επιπέδωση του PED και αυτών χωρίς.
5. Η ανατομική και λειτουργική απόκριση που παρουσίασαν οι ασθενείς στο 1 έτος συσχετίστηκε με την αντίστοιχη απόκριση στους 3 μήνες. Αυτό σημαίνει ότι η απόκριση των ινοαγγειακών PED μετά από 3 ενέσεις anti-VEGF μπορεί να έχει προγνωστική αξία για την προσδοκούμενη απόκριση στο 1 έτος.
6. Εκτός από την μείωση του μεγέθους του PED, η αύξηση της οπτικής ανακλαστικότητας του περιεχομένου τους φαίνεται ότι αποτελεί έναν ακόμα δείκτη απόκρισης στην θεραπεία με anti-VEGF.

Περίληψη

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΕΩΝ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΥΓΡΑΣ ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΩΧΡΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ AFLIBERCCEPT ΚΑΙ RANIBIZUMAB

ΜΙΧΑΗΛ Δ. ΚΑΡΑΜΠΕΛΑ, MD, FEBO, MRCOPHTH

Χειρουργού Οφθαλμιάτρου

Σκοπός: Η μελέτη των ινοαγγειακών αποκολλήσεων του μελάγχρου επιθηλίου (PED) και της απόκρισης τους σε δυο διαφορετικούς παράγοντες anti-VEGF, χρησιμοποιώντας μορφομετρική ανάλυση OCT.

Υλικό και μέθοδοι: Εβδομήντα-τρεις οφθαλμοί με ινοαγγειακά PED ($>125 \mu\text{m}$) και χωρίς προηγούμενη θεραπεία που έλαβαν ranibizumab ή aflibercept συλλέχθηκαν αναδρομικά. Η επεξεργασία των OCT scans έγινε με ένα custom-made software που επέτρεπε την χειρωνακτική οριοθέτηση των PED και τον υπολογισμό του μέγιστου ύψους, εμβαδού βάσης, όγκου και οπτικής ανακλαστικότητας του εσωτερικού τους κατά το baseline, μετά από τις 3 πρώτες ενέσεις και στο 1 έτος.

Αποτελέσματα: Η μεταβολή της οπτικής οξύτητας ήταν 2 γράμματα ETDRS \pm 7.6 στους 3 μήνες και 3.2 γράμματα ETDRS \pm 10.3 στο 1 έτος. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μεταβολή όρασης μεταξύ των δυο φαρμάκων. Στο 1 έτος, η θεραπεία με anti-VEGF είχε ως αποτέλεσμα την μέση μείωση του μέγιστου ύψους των PED κατά $125 \mu\text{m}$, του εμβαδού βάσης κατά 2.26 mm^2 και του όγκου κατά 0.54 mm^3 καθώς και αντίστοιχη αύξηση της οπτικής ανακλαστικότητας. Οι μεταβολές αυτές ήταν πιο έντονες στην ομάδα της aflibercept. Οι παρατηρούμενες μεταβολές στα PED και στην οπτική οξύτητα στο 1 έτος είχαν ισχυρή συσχέτιση με τις αντίστοιχες μεταβολές που παρατηρήθηκαν στους 3 μήνες.

Συμπεράσματα: Η θεραπεία με anti-VEGF είχε ως αποτέλεσμα την μείωση όλων των διαστάσεων των PED και την αύξηση της οπτικής ανακλαστικότητας του περιεχομένου τους. Τα υψηλότερα, μεγαλύτερα και πιο υποανακλαστικά

PED είχαν καλύτερη ανατομική απόκριση, ειδικά με την aflibercept, η οποία όμως δεν συνοδεύθηκε και απο μεγαλύτερο κέρδος στην όραση.

Abstract

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF FIBROVASCULAR PIGMENT EPITHELIAL DETACHMENTS TREATED WITH RANIBIZUMAB AND AFLIBERCEPT

MICHAEL KARAMELAS,MD,FEBO,MRCOPHTH
Consultant Ophthalmic Surgeon

PURPOSE

To assess fibrovascular PEDs and their response to two different anti-VEGF agents using OCT morphometric analysis.

METHODS

73 consecutive, treatment-naïve eyes with fibrovascular PED ($>125\text{ }\mu\text{m}$) treated with ranibizumab or aflibercept were retrospectively included. A custom-made software was used to manually segment and calculate PED maximum height, base area, volume and internal reflectivity at baseline, after 3 injections and one year.

RESULTS

VA change was 2 ETDRS letters ± 7.6 after 3 injections and 3.2 ETDRS letters ± 10.3 at 1 year. There was no significant difference between VA changes amongst the two drugs. At one year, anti-VEGF treatment resulted in a mean reduction of $125\text{ }\mu\text{m}$ in maximum PED height, of 2.26 mm^2 in base area and of 0.54 mm^3 in volume with a corresponding increase in reflectivity. These changes were more prominent in the aflibercept group. The observed PED and VA changes at year 1 were strongly correlated with their values at baseline and after 3 injections.

CONCLUSIONS

Anti-VEGF treatment resulted in a reduction of all PED dimensions and a corresponding increase in optical reflectivity. Higher, larger and more hyporeflective PEDs demonstrated a better anatomical response, especially with aflibercept, but this was not correlated with VA.

Βιβλιογραφία

- Ach T, Hoeh AE, Ruppenstein M, Kretz FT, Dithmar S. Intravitreal bevacizumab in vascular pigment epithelium detachment as a result of subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2010;30(9):1420–1425
- Ahlers C, Golbaz I, Einwallner E, et al. Identification of optical density ratios in subretinal fluid as a clinically relevant biomarker in exudative macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50:3417–3424.
- Arnold JJ, Quaranta M, Soubrane G, et al. Indocyanine green angiography of drusen. *Am J Ophthalmol* 1997;124:344–356.
- Au A, Parikh VS, Singh RP, et al. Comparison of anti-VEGF therapies on fibrovascular pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jul;101(7):970-975.
- Barthelmes D, Sutter FK, Gillies MC. Differential optical densities of intraretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:3529–3534.
- Batioglu F, Demirel S, Ozmert E, Oguz YG, Ozyol P. Autofluorescence patterns as a predictive factor for neovascularization. *Optom Vis Sci*. 2014;91(8):950–5.
- Bird AC (1991) Doyne Lecture: Pathogenesis of retinal pigment epithelial detachment in the elderly: the relevance of Bruch's membrane change. *Eye* 5:1–12
- Bird AC, Marshall J. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1986;105 (Pt 6):674-82.
- Braunstein RA, Gass JD. Serous detachments of the retinal pigment epithelium in patients with senile macular disease. *Am J Ophthalmol* 1979;88:652–660.
- Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, et al: Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 14:130--42, 1994
- Broadhead GK, Hong T, Zhu M, et al. Response of pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept among patients with treatment-

- resistant neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35:975–981.
- Camacho N, Barteselli G, Nezgoda JT, et al. Significance of the hyperautofluorescent ring associated with choroidal neovascularisation in eyes undergoing anti-VEGF therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(9):1277–83.
- Campochiaro PA, Jerdon JA, Glaser BM. The extracellular matrix of human retinal pigment epithelial cells in vivo and its synthesis in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1615–21.
- Cantrill HL, Ramsay RC, Knobloch WH. Rips in the pigment epithelium. *Archives of Ophthalmology*. 1983;101(7):1074–1079.
- Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol* 1985;69:397–403.
- Chan CK, Meyer CH, Gross JG, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:541-551.
- Chen E, Kaiser RS, Vander JF. Intravitreal bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment with occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;7(4):445–450
- Chen X, Al-Sheikh M, Chan CK, et al. Type 1 versus type 3 neovascularization in pigment epithelial detachments associated with age-related macular degeneration after anti-vascular endothelial growth factor therapy: a prospective study. *Retina* 2016;36(S1):S50–S64.
- Chiang A, Chang LK, Yu F, Sarraf D. Predictors of anti-VEGF- associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis. *Retina* 2008;28:1265-1269.
- Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of Pigment Epithelial Detachment to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2016 Jun;166:112-119.
- Chuang EL, Bird AC. Repair after tears of the retinal pigment epithelium. *Eye*. 1988;2(Pt 1):106-13.
- Coscas F, Coscas G, Querques G, et al. En Face Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of Fibrovascular Pigment Epithelium

- Detachment. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012;53:4147.
- Coscas F, Coscas G, Souied E, Tick S, Soubrane G. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007 Oct;144(4):592-9.
- Cukras C, Agron E, Klein ML, et al. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. *Ophthalmology* 2010;117:489–499.
- Cunningham ET Jr, Feiner L, Chung C, Tuomi L, Ehrlich JS. Incidence of retinal pigment epithelial tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118: 2447–2452.
- de Massoungnes S, Dirani A, Ambresin A, Decugis D, Marchionno L, Mantel I. Pigment epithelial detachment response to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab: Time Course and Drug Effects. *Retina.* 2016 May;36(5):881-8.
- Dhalla MS, Blinder KJ, Tewari A, Hariprasad SM, Apte RS. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal pegaptanib sodium. *American Journal of Ophthalmology.* 2006;141(4):752–754.
- Dirani A, Ambresin A, Marchionno L, Decugis D, Mantel I. Factors Influencing the Treatment Response of Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2015 Oct;160(4):732-8.
- Doguizi S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina.* 2014 Jun;34(6):1156-62.
- Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, et al. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93: 224–230.
- Fisher RF. The influence of age on some ocular basement membranes. *Eye (Lond).* 1987;1 (Pt 2):184-9.

- Flower RW, Csaky KG, Murphy RP. Disparity between fundus camera and scanning laser ophthalmoscope indocyanine green imaging of retinal pigment epithelium detachments. *Retina* 1998;18:260–268.
- Freeman WR, Kozak I, Yuson RMS, et al. Prognostic implications of pigment epithelial detachment in bevacizumab (avastin)-treated eyes with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Retina* 2011;31:1812–1818.
- Friberg TR, Brennen PM, Freeman WR, Musch DC, Group PS. Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 2: 810-nanometer laser to eyes with drusen: bilaterally eligible patients. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging*. 2009; 40(6):530–538.
- Gass JD, Norton EW, Justice J Jr. Serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1966;70:990 – 1015.
- Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1994;118:285–298.
- Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1972;70:409–436.
- Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol*. 1967;63(3):Suppl:1-139
- Gass JD. Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *British Journal of Ophthalmology*. 1984; 68(8):513–519.
- Gass JD. Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. A sign of occult choroidal neovascularization. *Retina* 1984;4:205–220.
- Gass JDM: *Stereoscopic Atlas of Macular Disease: Diagnosis and Management*. ed 4. St. Louis, Mosby, ed 4 1997. pp 24-6 and 82-7.
- Gelissen F, Inhoffen W, Partsch M, Schneider U, Kreissig I. Retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *American Journal of Ophthalmology*. 2001; 131(4):518–520.
- Green WR, Key SN. Senile macular degeneration: a histopathological study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:180–254.

- Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH: Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92:615—27.
- Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Digital indocyaninegreen videoangiography of occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1994;101:1727–1735.
- Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*. 1992; 230(1):11–19.
- He L, Silva RA, Moshfeghi DM, et al. Aflibercept for the treatment of retinal pigment epithelial detachments. *Retina* 2016;36:492–498.
- Ho J, Adhi M, Bauman C, et al. Agreement and reproducibility of retinal pigment epithelial detachment volumetric measurements through optical coherence tomography. *Retina* 2015;35:467–472.
- Hoerster R, Muether PS, Sitniska V, Kirchhof B, Fauser S Fibrovascular pigment epithelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovascular age-related macular degeneration.. *Retina*. 2014 Sep;34(9):1767-73.
- Horii T, Murakami T, Akagi T, et al. Optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces is related to recurrent diabetic macular edema after triamcinolone. *Retina* 2015;35:264–271.
- Hoskin A, Bird AC, Sehmi K. Tears of detached retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1981;65:417–422.
- Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Variable response of vascularized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on lesion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2013;33:990–997
- Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:1435–1444.
- Kanasa-Thanan A, Grewal DS, Gill MK, Lyon AT, Mirza RG. Quantification of Change in Pigment Epithelial Detachment Volume and Morphology After Transition to Intravitreal Aflibercept in Eyes With Recalcitrant Neovascular AMD: 18-Month Results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015 Jun;46(6):638-41.

- Karadimas P, Bouzas EA. Fundus autofluorescence imaging in serous and drusenoid pigment epithelial detachments associated with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1163–1165.
- Karampelas M, Sim DA, Keane PA, et al. Evaluation of retinal pigment epithelium-Bruch's membrane complex thickness in dry age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2013 Oct;97(10):1256-61.
- Keane PA, Karampelas M, Sim DA et al. Objective measurement of vitreous inflammation using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014 Sep;121(9):1706-14
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997 Jan;104(1):7-21.
- Laatikainen L, Hoffren M. Long-term follow-up study of nonsenile detachment of the retinal pigment epithelium. *Eur J Ophthalmol* 991;1:79–84.
- Larsen PP, Oishi A, Bedar M, et al. Ranibizumab in pigment epithelial tears secondary to age-related macular degeneration: a prospective study. *Retina*. 2019 Dec;39(12):2369-2377.
- Lee SY, Stetson PF, Ruiz-Garcia H, et al. Automated Characterization of Pigment Epithelial Detachment by Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012;53:164.
- Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, et al. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye (Lond)* 2009;23:2163–2168.
- Lumbroso B, Savastano MC, Rispoli M, et al. Morphologic differences, according to etiology, in pigment epithelial detachments by means of en face optical coherence tomography. *Retina* 2011;31:553–558.
- Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 109;1991:1242–1257.
- Mariani A, Deli A, Ambresin A, Mantel I. Characteristics of eyes with secondary loss of VA receiving variable dosing ranibizumab for

- neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1635–42.
- Meredith TA, Braley RE, Aaberg TM. Natural history of serous detachments of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1979;88:643–651.
- Moraes G, Fu DJ, Wilson M, et al. Quantitative Analysis of OCT for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using Deep Learning. *Ophthalmology*. 2020 Sep 24:S0161-6420(20)30930-1.
- Morre DJ, Hussain AA, Marshall J. Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1290 –1297.
- Murakami T, Nishijima K, Akagi T, et al. Optical Coherence Tomographic Reflectivity of Photoreceptors beneath Cystoid Spaces in Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012;53:1506.
- Neudorfer M, Weinberg A, Loewenstein A, Barak A. Differential Optical Density of Subretinal Spaces. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012;53:3104.
- Okubo A, Rosa RH Jr, Bunce CV, et al. The relationships of age changes in retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:443–9.
- Panos GD, Gatzoufas Z, Petropoulos IK, Dardabounis D, Thumann G, Hafezi F. Effect of ranibizumab on serous and vascular pigment epithelial detachments associated with exudative age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Jul 10;7:565-9.
- Parodi MB, Iacono P, Papayannis A, et al. Intravitreal Ranibizumab for Pigment Epithelium Detachment With Subfoveal Occult Choroidal Neovascularization: A Prospective 24-Month Case Series. *American Journal of Ophthalmology* 2013;155:103–108.e2
- Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, et al: Aging changes in Bruch's membrane. A histochemical and morphologic study. *Ophthalmology* 97:171-8, 1990.
- Pauleikoff D, Loffert D, Spital G, et al. Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:533–538.

- Penha FM, Gregori G, Garcia Filho CA, et al. Quantitative changes in retinal pigment epithelial detachments as a predictor for retreatment with anti-VEGF therapy. *Retina* 2013;33:459–466.
- Poliner LS, Olk RJ, Burgess D, Gordon ME. Natural history of retinal pigment epithelial detachments in age related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93:543–551
- Punjabi OS, Huang J, Rodriguez L, et al. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *British Journal of Ophthalmology* 2013;97:1024–1031.
- Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, et al. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857–64.
- Roquet W, Roudot-Thoraval F, Coscas G, Soubrane G. Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 2004; 88(5):638–642.
- Roth F, Holz FG. Age-related macular degeneration III—pigment epithelium detachment. In: Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Spaide RF, Bird AC, eds. *Atlas of Fundus Autofluorescence Imaging*. Heidelberg, Germany: Springer; 2007:165–177.
- Sadda SR, Joeres S, Wu Z et al. Error correction and quantitative subanalysis of optical coherence tomography data using computer-assisted grading. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Feb;48(2):839-48.
- Sadda SR, Keane PA, Ouyang Y, et al. Impact of scanning density on measurements from spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51:1071–1078.
- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)* 1988;2:552–77
- Sarraf D, London NJ, Khurana RN, et al. Ranibizumab Treatment for Pigment Epithelial Detachment Secondary to Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Post Hoc Analysis of the HARBOR Study. *Ophthalmology*. 2016 Oct;123(10):2213-24.
- Sato T, Iida T, Hagimura N, Kishi S. Correlation of optical coherence tomography with angiography in retinal pigment epithelial detachment

- associated with age-related macular degeneration. *Retina* 2004;24:910–914.
- Schmidt-Erfurth U, Vogl WD, Jampol LM, et al. Application of Automated Quantification of Fluid Volumes to Anti-VEGF Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Sep;127(9):1211-1219.
- Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:822–832.
- Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG. Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2009;54:96–117.
- Sikorski BL, Bukowska D, Kaluzny JJ, Szkulmowski M, Kowalczyk A, Wojtkowski M. Drusen with accompanying fluid underneath the sensory retina. *Ophthalmology*. 2011 Jan;118(1):82-92.
- Sonoda S, Sakamoto T, Shirasawa M, et al. Correlation Between Reflectivity of Subretinal Fluid in OCT Images and Concentration of Intravitreal VEGF in Eyes With Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013;54:5367.
- Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;147: 644–652.
- Spooner K, Hong T, Wijeyakumar W, Chang AA. Switching to aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analysis. *Clin Ophthalmol*. 2017 Jan 6;11:161-177.
- Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE, et al. Histologic and morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in postmortem eyes with age-related macular degeneration and histologic examination of surgically excised choroidal neovascular membranes. *Surv Ophthalmol* 1999;44(Suppl 1): S10–32.

- Starita C, Hussain AA, Patmore A, Marshall J. Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 Mar;38(3):762-7.
- Tan ACS, Freund KB, Balaratnasingam C, Simhaee D, Yannuzzi LA. Imaging of pigment epithelial detachments with optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2018 Sep;38(9):1759-1769.
- Tvenning AO, Hedels C, Krohn J, Austeng D. Treatment of large avascular retinal pigment epithelium detachments in age-related macular degeneration with aflibercept, photodynamic therapy, and triamcinolone acetonide. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:233-241.
- van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, et al. Histologic features of the early stages of age-related macular degeneration. A statistical analysis. *Ophthalmology* 1992;99:278–86.
- Veronese C, Maiolo C, Morara M, Armstrong GW, Ciardella AP. Optical coherence tomography angiography to assess pigment epithelial detachment. *Retina.* 2016 Mar;36(3):645-50.
- Waldstein SM, Simader C, Staurenghi G, et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the VIEW trials. *Ophthalmology* 2016;123:1521–1529.
- Yannuzzi LA, Flower RW, Slakter JS. Indocyanine green angiography. In: Yannuzzi LA, Flower RW, Slakter JS, eds. *Indocyanine Green Angiography.* St Louis, MO: Mosby; 1997.
- Yannuzzi LA, Hope-Ross M, Slakter JS, et al. Analysis of vascularized pigment epithelial detachments using indocyanine green videoangiography. *Retina* 1994;14:99–113.
- Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina* 1990;10:1–8
- Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1987 Mar-Apr;31(5):291-306.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

A. Δημοσιεύσεις

Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά με αναφορά στη βάση δεδομένων PubMed

1. **Karampelas M**, Malamos P, Petrou P, Georgalas I, Papaconstantinou D, Brouzas D. Retinal Pigment Epithelial Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther.* 2020 Dec;9(4):739-756. doi: 10.1007/s40123-020-00291-5. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32809132; PMCID: PMC7708599.
2. **Karampelas M**, Syriga M, Petrou P, Georgalas I, Papaconstantinou D, Brouzas D. Morphometric analysis of fibrovascular pigment epithelial detachments treated with ranibizumab and aflibercept. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Mar 29:11206721211005706. doi: 10.1177/11206721211005706. Online ahead of print. PMID: 33781111



REVIEW

Retinal Pigment Epithelial Detachment in Age-Related Macular Degeneration

Michael Karampelas · Panagiotis Malamos · Petros Petrou ·
Ilias Georgalas · Dimitrios Papaconstantinou · Dimitrios Brouzas

Received: July 9, 2020 / Published online: August 18, 2020
© The Author(s) 2020

ABSTRACT

Retinal pigment epithelial detachment is defined as a separation of the retinal pigment epithelium from the inner collagenous layer of Bruch's membrane. It is a common manifestation in both dry and wet types of age-related macular degeneration. This review aims to provide a comprehensive guide to the pathophysiology, clinical and imaging characteristics, natural course and treatment of the various types of pigment epithelial detachments in order to assist in diagnosis and management of this important feature of age-related macular degeneration.

Digital Features To view digital features for this article go to <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12765821>.

M. Karampelas (✉)
Ophthalmology Department, Hippokraton General
Hospital, Athens, Greece
e-mail: mkekarampelas@hotmail.com

P. Malamos
Imaging of the Fundus and Macula, Athens, Greece

P. Petrou · I. Georgalas · D. Papaconstantinou ·
D. Brouzas
First Division of Ophthalmology, School of
Medicine, National and Kapodistrian University of
Athens, "G. Gennimatas" General Hospital, Athens,
Greece

Keywords: Age-related macular degeneration;
Drusenoid; Fibrovascular; Haemorrhagic;
Pigment epithelial detachment; Serous

Key Summary Points

Retinal pigment epithelial detachment (PED) is a common manifestation in both dry and wet types of age-related macular degeneration (AMD).

PEDs often result in loss of vision by either atrophy or choroidal neovascularization.

Multimodal imaging is essential for the correct recognition of their various types and appropriate patient counselling and management.

Intravitreal anti-VEGF therapy is an effective treatment in the majority of eyes with fibrovascular PEDs and similar visual outcomes have been reported with different treatment regimens.

INTRODUCTION

Retinal pigment epithelial detachment (PED) is defined as a separation of the retinal pigment epithelium (RPE) from the inner collagenous

Morphometric analysis of fibrovascular pigment epithelial detachments treated with ranibizumab and aflibercept

Michael Karampelas¹ , Maria Syriga¹, Petros Petrou² ,
Ilias Georgalas², Dimitrios Papaconstantinou² and
Dimitrios Brouzas²

Abstract

Purpose: To assess fibrovascular pigment epithelial detachments (PED) and their response to two different anti-VEGF agents using optical coherence tomography (OCT) morphometric analysis.

Methods: Seventy-three consecutive, treatment-naïve eyes with fibrovascular PED ($>125\ \mu\text{m}$) treated with ranibizumab or aflibercept were retrospectively included. A custom-made software was used to manually segment and calculate PED maximum height, base area, volume and internal reflectivity at baseline, after three injections and 1 year.

Results: Visual acuity (VA) change was 2 ETDRS letters ± 7.6 after three injections and 3.2 ETDRS letters ± 10.3 at 1 year. There was no significant difference between VA changes amongst the two drugs. At 1 year, anti-VEGF treatment resulted in a mean reduction of $125\ \mu\text{m}$ in maximum PED height, of $2.26\ \text{mm}^2$ in base area and of $0.54\ \text{mm}^3$ in volume with a corresponding increase in reflectivity. These changes were more prominent in the aflibercept group. The observed PED and VA changes at year 1 were strongly correlated with their values at baseline and after three injections.

Conclusions: Anti-VEGF treatment resulted in a reduction of all PED dimensions and a corresponding increase in optical reflectivity. Higher, larger and more hypo-reflective PEDs demonstrated a better anatomical response, especially with aflibercept, but this was not correlated with VA.

Keywords

Age-related macular degeneration, retina, optics/refraction/instruments, retina - medical therapies, pharmacology

Date received: 16 February 2021; accepted: 7 March 2021

Introduction

Retinal pigment epithelial detachment (PED) refers to a separation of the retinal pigment epithelium (RPE) from the inner collagenous layer of Bruch's membrane. PEDs may be classified according to their content (as drusenoid, serous, fibrovascular or haemorrhagic) and are seen in a range of retinal conditions including age-related macular degeneration (AMD). Drusenoid PEDs are typical of dry AMD, whereas fibrovascular and haemorrhagic ones are frequently seen in wet AMD, indicating the presence of macular neovascularisation (MNV).

The role of PEDs in AMD is of interest for several reasons. PEDs are considered to be an indicator of poor visual prognosis.^{1–3} Studies have shown that whilst some features

of neovascular AMD (such as intra-retinal and sub-retinal fluid) respond well to anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment, PEDs may not.^{1–3} Amongst anti-VEGF treatments, aflibercept appears superior in promoting PED involution, however similar visual outcomes

¹Ophthalmology Department, Hippokraton General Hospital, Athens, Greece

²First Division of Ophthalmology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "G. Gennimatas" General Hospital, Athens, Greece

Corresponding author:

Michael Karampelas, Ophthalmology Department, Hippokraton General Hospital, Leof. Vasilissis Sofias 114, Athens 11527, Greece.
Email: mikelkarampelas@hotmail.com

B. Ανακοινώσεις

1. Καραμπελάς Μιχάλης, Πέτρος Πέτρου, Παπακωνσταντίνου Δημήτριος, Γεωργαλάς Ηλίας, Μπρούζας Δημήτριος. Συγκριτική ποσοτική και μορφομετρική μελέτη της απόκρισης των αποκολλήσεων μελάγχρου επιθηλίου σε έδαφος υγράς ηλικιακής εκφύλισης ωχράς μετά απο θεραπεία με ranibizumab και aflibercept. 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υαλοειδούς – Αμφιβληστοειδούς, Αθήνα, 28-30 Ιανουαρίου 2021.



RAPID FIRE PRESENTATIONS

- 1 Αφαίρεση βαριάς σιλκόνης (HD OXANE) μέσω τεχνικών μικρού Gauge
Λάσπας Παναγιώτης
Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική του Μάιντς, Γερμανία
- 2 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΕΩΝ ΜΕΛΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΥΓΡΑΣ ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΩΧΡΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ RANIBIZUMAB ΚΑΙ AFIBERCEPT
Καραμπελάς Μιχάλης¹, Πέτρου Πέτρος², Παπακωνσταντίνου Δημήτριος², Γεωργαλάς Ηλίας², Μπρούζας Δημήτριος³
¹ Οφθαλμολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Ιπποκράτειο ² Α Πανεπιστημιακή Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών
- 3 Χειρουργική αντιμετώπιση οφθαλμικού τραύματος με ενδοαμφιβληστροειδικό ξένο σώμα
Ντόβας Π., Κορομπιλία Α., Λαφωινιάτης Ν., Αθανασίου Α., Μαυρικάκης Ε.
Κρατική Οφθαλμολογική Κλινική ΓΝΑ Γ.Γεννηματά, Τμήμα Χειρουργικής Υαλοειδούς
- 4 Diabetic retinopathy in Greece: prevalence and risk factors studied in the medical retina clinic of a Greek tertiary hospital
Syrgia Maria, Ioannou Zina, Theodorou Maria, Nousias Petros, Dagalaki Ioanna, Karampelas Michael
Hippokraton General Hospital, Athens, Greece
- 5 Χρόνος αναμονής για την έγκριση ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων με το σύστημα ηλεκτρονικής προέγκρισης
Θεοδώρου Μαρία, Συρίγα Μαρία, Ιωάννου Ζήνα, Νούσιας Πέτρος, Καραμπελάς Μιχαήλ
ΓΝΑ Ιπποκράτειο
- 6 Επιπτώσεις της πανδημίας Covid-19 στην αντιμετώπιση χρόνιων παθήσεων του αμφιβληστροειδούς
Λαφωινιάτης Νικόλαος, Πανίτσα Γερασμία, Κισκήρα Ευτυχία-Ελευθερία, Κανελλόπουλος Σπυρίδων, Μαυρικάκης Εμμανουήλ
Κρατική Οφθαλμολογική Κλινική Γ.Ν.Α Γ.Γεννηματάς
- 7 Bilateral cystoid macular edema after intravenous infusion of Rituximab and its successful resolution after the application of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex)
Rouvas Alexandros, Gouliopoulos Nikolaos, Bouratzis Nikolaos, Douvali Maria, Theodossiadis Panagiotis
2nd Department of Ophthalmology, University of Athens Medical School, 'Attikon' General Hospital Athens, 1 Rimini Str, Haidari, 12462 Athens, Greece
- 8 Treat and extend versus Pro Re Nata treatment regimen. Which one is preferable in the maintenance phase of polypoidal choroidal vasculopathy?
Rouvas Alexandros, Gouliopoulos Nikolaos, Douvali Maria, Koutsocheras Georgios, Bouratzis Nikolaos, Theodorou Maria, Bougatsou Panagiota, Theodossiadis Panagiotis
2nd Department of Ophthalmology, University of Athens Medical School, 'Attikon' General Hospital Athens, 1 Rimini Str, Haidari, 12462 Athens, Greece
- 9 Συσχετίζεται η συχνότητα των υποτροπών σε ασθενείς με εξιδρωματικού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας με τις εποχές του χρόνου;
Ρουβάς Αλέξανδρος, Μπουρατζής Νικόλαος, Θεοδοσιάδης Παναγιώτης, Γκουλιόπουλος Νικόλαος
Β' Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, «Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικό»
- 10 The association of diabetic retinopathy and impaired arterial wall properties
Gouliopoulos Nikolaos^{1,2}, Moschos Marilita², Siasos Gerasimos³, Rouvas Alexandros¹, Oikonomou Evangelos³, Athanasiou Dimitrios³, Dimitropoulos Stathis³, Konsola Theodosia³, Kollia Christina³, Siasou Georgia², Tousoulis Dimitrios³
¹ 2nd Department of Ophthalmology, University of Athens Medical School, 'Attikon' General Hospital of Athens
² 1st Department of Ophthalmology, University of Athens Medical School, 'G. Gennimatas' General Hospital of Athens
³ 1st Department of Cardiology, University of Athens Medical School, 'Hippokraton' General Hospital of Athens