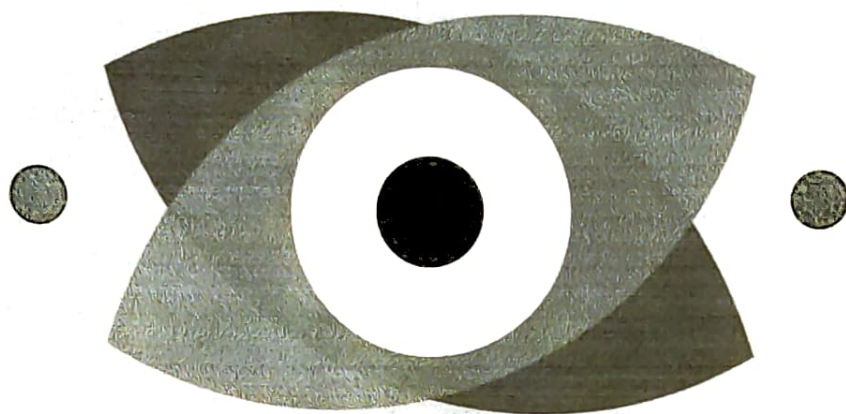


БРОЈ 2 / ВОЛУМЕН 9 / 2022

# МАКЕДОНСКО СПИСАНИЕ ЗА ОФТАЛМОЛОГИЈА



# MACEDONIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

ISSN 1857- 9523  
UDK 617.7

ОСНОВАНО Окт.2014  
FOUNDED Oct.2014

**MACEDONIAN  
OPHTHALMOLOGISTS  
SOCIETY**



**MACEDONIAN MEDICAL  
ASSOCIATION**

[WWW.ZOM.MK](http://WWW.ZOM.MK)

**УЛОГАТА  
НА МОРФОЛОШКИТЕ  
КАРАКТЕРИСТИКИ**

на субретиналниот  
хиперрефлектирачки  
материјал врз регулацијата  
на активноста на влажна  
форма на сенилна  
макуларна дегенерација  
и одговорот на анти-ВЕГФ  
третманот

**THE ROLE  
OF MORPHOLOGICAL  
CHARACTERISTICS**

of subretinal  
hyperreflective  
material on the regulation  
of wet form  
of senile macular  
degeneration and the  
response to anti-VEGF  
treatment

**Јана Нивичка Каева, Милена Голубовиќ,  
Весна Димовска Јорданова,  
Весна Челева Марковска,  
Наташа Трпевска Шекеринов,  
Андријана Петрушевска**

<sup>1</sup> Клиника за очни болести - Скопје,  
Р Северна Македонија

<sup>2</sup> Медицински факултет - Скопје, УКИМ,  
Р Северна Македонија

**Адреса за кореспонденција:  
Асс. др. Јана Нивичка Каева**

ЈЗУ Универзитетска клиника за очни болести,  
"Мајка Тереза", 1000 Скопје  
E-mail: jana\_nivicka2000@yahoo.com

**Jana Nivichka Kjaeva, Milena Golubovikj,  
Vesna Dimovska Jordanova,  
Vesna Cheleva Markovska,  
Natasha Trpevska Shekerinov,  
Andrijana Petrushevska**

<sup>1</sup> Clinic for eye diseases - Skopje,  
R. North Macedonia

<sup>2</sup> Faculty of Medicine - Skopje, UKIM,  
R. North Macedonia

**Corresponding address:  
Jana Nivichka Kjaeva, As.MD**

University Eye Clinic,  
Skopje  
E-mail: jana\_nivicka2000@yahoo.com

**Резиме**

**Вовед:** антивакуларниот фактор на раст (анти-ВЕГФ), терапија кај неоваскуларната сенилна дегенерација на макула, во моментот е стандард на третман и одржување на видната острина кај влажната сенилна макуларна дегенерација. Морфолошките промени, како што се субретиналната течност (sub-retinal fluid, SRF), интраретиналната течност (intraretinal fluid, IRF), течноста под ретиналниот пигментен епител (sub-pigment epithelium fluid, PED) и хиперрефлектирачкиот материјал (hyperreflective material, HRM) се всушност анатомски биомаркери кои се квантитативен маркер за текот, исходот на заболувањето и одговорот на анти-ВЕГФ медикаментот.

**Abstract**

**Purpose:** Antivascular growth factor (anti-VEGF) therapy in neovascular age-related macular degeneration is currently the standard of care for the treatment and maintenance of visual acuity in wet age-related macular degeneration. Morphological changes such as subretinal fluid (SRF), intra-retinal fluid (IRF), fluid under the retinal pigment epithelium (PED) and hyper-reflective material (HRM) are actually anatomical biomarkers that are a quantitative marker for the course, the outcome of the disease and the response to the anti-VEGF medication.

**Цели на студијата:** следење на присуството и типот на HRM, локализираноста и неговите морфолошки карактеристики кај третирани пациенти со анти-VEGF; влијанието на различен тип HRM врз стабилноста на болеста евалуирана преку флукуација на морфолошките маркери и фреквенцијата на интравитреалните апликации на лекот; крајниот исход по видната функција и создавањето на лузна кај пациенти третирани со анти-VEGF.

**Материјали и методи:** студијата е клиничка, ретроспективно-проспективна интервенциска студија која се изведува на Клиниката за очни болести во Скопје кај пациенти со неоваскуларна форма на AMD, третирани и следени во периодот од 2021 до 2022 година. Пациентите кои се земени во оваа студија се со интравитреална апликација на афлиберцепт. Евалуирани се вкупно 20 очи. Кај сите пациенти при влез во студијата е утврдена најдобро искоригирана видна острина (Best corrected visual acuity, BCVA) по Snellen, измерена е висина на интраокуларниот притисок по методата на Schiøtz-тонометрија, извршен комплетен офталмолошки преглед по структурите и е направена SD-OCT (Spectral domain optical coherent tomography) на макула со дополнителна ангиографија OCTA (non-invasive optical tomographic angiography). Апликациите на препаратот се вршени по протокол на апликација на афлиберцепт за влажна форма на AMD со три последователни месечни дози од 0,1 mg. Макуларниот скен беше автоматски сегментиран со апаратот на SD OCT. Со негова помош се доби, на почетокот и на сите последователни контролни снимача, јасна сегментација, анатомска локализација и идентификација на течноста, границите и рефлексивноста на HRM во однос на околните слоеви на ретината (т.е. внатрешната лимитна мембрана, елипсоидната зона и ретиналниот пигментен епител).

**Резултати:** микростудијата и кај двете групи покажа стагнација или подобрување на видната острина кај пациентите со помали промени во волуменот на течноста и на HRM по трите ударни дози на препаратот. Стабилноста на флуидот или отсуството и намалувањето на флуидот даде и намалени вредности на централната фовеална

### Objectives of the study:

1. Monitoring the presence and type of HRM localization and its morphological characteristics in patients treated with anti-VEGF
2. The influence of different type of HRM on the stability of the disease evaluated through the fluctuation of morphological markers and the frequency of intravitreal drug applications
3. Final outcome of visual function and macular thinning or thickening and macular hole formation in patients treated with anti-VEGF

**Materials and methods:** The study is a clinical retrospective-prospective interventional study that is performed at the Clinic for Eye Diseases in Skopje, in patients with a neovascular form of AMD treated and monitored in the period from 2021 to 2022. The patients enrolled in the study are on intravitreal application of aflibercept. A total of 20 eyes were evaluated. Evaluated corrected visual acuity (BCVA) according to Snellen was determined for all patients at the entrance of the study, intraocular pressure measurement was measured according to the Schiøtz tonometry method, a complete ophthalmological examination of the structures was performed and SD-OCT (Spectral domain optical coherent tomography) of the macula with additional angiography OCTA (non-invasive optical tomographic angiography). The applications of the preparation were carried out according to the aflibercept application protocol for the wet form of AMD with three consecutive monthly doses of 0.1 mg. The macular scan was automatically segmented by the SD OCT apparatus. With its help, clear segmentation, anatomical localization and identification of the fluid, boundaries and reflection of the HRM in relation to the surrounding layers of the retina (i.e. the internal limiting membrane, the ellipsoid zone and the retinal pigment epithelium) were obtained at the beginning and on all subsequent control recordings.

**Results:** Microstudies in both groups showed stagnation or improvement in visual acuity in patients with smaller changes in fluid volume and HRM after the three loading doses of the drug. The stability of the fluid or the preservation and reduction of the fluid produced both reduced values of central foveal macular thickness and improvement of the architecture of the layers and establishment of the integrity of the ellipsoid zone. The greater stability of the disease gave less disturbances of the macular

дебелина на макулата и подобрување на архитектониката на слоевите и воспоставување на интегритетот на елипсоидната зона. Поголемата стабилност на болеста даде помали нарушувања на видната функција, помала бројка на апликации и отсуство на создавање фибозна централна лузна во текот на третманот.

**Заклучок:** овие наоди сугерираат дека нестабилноста на активноста на болеста е штетна за оптималниот анатомски исход. Початамошните истражувања ќе бидат фокусирани на поголема валидација на податоците и специфичните предиктори за нестабилноста и одговорот на лекувањето, кои можат да бидат клучни за резултатите од терапијата и за видната функција кај оваа група пациенти. Да се овозможи персонализиран пристап на дозирање за минимализирање на нестабилноста во активноста на болеста кај неоваскуларна, влажна форма на сенилна дегенерација на макула.

**Клучни зборови:** важна АМД, анти-ВЕГФ терапија, анатомски предиктори, морфолошки и функционален исход од третман

## Вовед

Сенилната макуларна дегенерација во развиените земји во светот претставува главна и водечка причина за сериозно нарушување и ирверзибилна загуба на видната функција кај популацијата со и над 50-годишна возраст<sup>1,2</sup>. Неоваскуларната, влажна форма на АМД (*neovascular age related senile macular degeneration*) опфаќа > 90% од популацијата со АМД (*age related macular degeneration*)<sup>3</sup>. Раната и интермедијална развојна фаза на АМД се карактеризира со присуство на ретинални друзи, додека доцната форма е дефинирана со развој на макуларна неоваскуларизација *MNV (macular neovascularization)* или прогресивна атрофија на слојот на фоторецептори, ретиналниот пигментен епител, хориокапиларисот и настанување на т.н. географска атрофија на ткивото (*GA-geographic atrophy*)<sup>4</sup>. Наодот на одредени промени во макулата може да се препише на самиот процес на стареење на популацијата. Макуларна дегенерација дава широк спектар на клинички промени во различни анатомски слоеви на ретината.

Покрај сознанието за методата на флуоресцинска ангиографија (*fluorescein angiography-FA*) како златен стандард за визуелизација и следење на пропуштањето и акумулирањето на флуоресцинските молекули во околното ткиво, оптичката кохерентна томографија (*spectral-domain optical coherence tomography SD-OCT*) како новина во неинвазивната имидинг-дијагностиката на задниот сегмент на окото дава многу попрецизна видливост и јасна сегментација на интратиналните и субретиналните простори.<sup>5</sup> Активноста на хороидалната неоваскуларна мрежа (*choroidal neovascularization, CNV*) може да се утврди со помош на двете техники кои даваат различни, но комплементарни информации за васкуларните комплекси. Тип 2 или таканаречената класична неоваскуларизација класифицирана врз база на наодот на флуоресцинската ангиографија, продира во и преку комплексот на ре-

function, a lower number of applications and the absence of the formation of a fibrous central scar during the treatment.

**Conclusion:** These findings suggest that instability of disease activity is detrimental to optimal anatomic outcome. Further research will be focused on more data validation and specific predictors of instability and response to treatment that may be key to outcome and foveal function in this group of patients. To enable a personalized dosing approach to minimize instability in Boslet activity in neovascular, wet form of senile macular degeneration.

**Keywords:** Important AMD, anti-VEGF therapy, anatomical predictors, morphological and functional outcome of treatment.

ринален применен епител (RPE)/Брухова мембрана (*Bruch's membrane*) и субретиналниот простор над пигментниот епител (*CNV type 2, sub-retinal neovascularization*)<sup>6</sup>. Анти-ВЕГФ (*anti-vascular endothelial growth factor*) неоваскуларна сенилна дегенерација во моментот е стандард за третман на ова заболување<sup>7</sup>. Морфолошките промени како субретиналната течност (*sub-retinal fluid*), ретиналната течност (*intra-retinal fluid, IRF*), течноста под ретиналниот пигмент (*sub-pigment epithelium fluid, sub-PED*) и хиперрефлектирачкиот материјал (*hyperreflective material, HRM*), заедно со фиброваскуларниот PED (*fibrovascular pigment epithelium detachment-FVPED*) се воведени како потенцијални биомаркери во мониторингот на третманот<sup>8,9</sup>. Промената на волуменот на ретиналната течност и HRM имаат влијание на централната макуларна дебелина (*central macular / sub-foveal thickness, CST*) и се квантитативен, мерлив параметар за одговор на третманот<sup>10</sup>. После третманот се уште во фаза на испитување е следењето на инциденцата на варијацијата на HRM и интервалот на појавување како маркер за регулација на активност на неоваскуларната мрежа<sup>11</sup>. Хиперрефлектирачкиот материјал на OCT-томограмот е дефиниран со зголемен рефлективитет кој доведува до нејасна сегментираност на анатомски структури на ретиналните слоеви<sup>12</sup> и се класифицира врз основа на морфолошките карактеристики и локализацијата, односно јасно или нејасно дефиниран ретинална, субретинална или под PED-локализација<sup>13</sup>.

Хиперрефлектирачкиот материјал може да биде изграден од фибрин, одредена течност, крвна содржина, лузна или фиброваскуларно ткаење чија композиција се менува со текот на самото заболување и/или кај анти-ВЕГФ третирани пациенти.

Цели на студијата:

1. следење на присуството и типот на HRM, локализираноста и неговите карактеристики кај третирани пациенти со анти-ВЕГФ;
2. влијанието на различен тип HRM врз стабилноста на болеста евалуирана со флукуација на морфолошките маркери и фреквенцијата на интравитреалните инфузии на лекот;
3. крајниот исход по видната функција и создавањето на лузна кај пациенти третирани со анти-ВЕГФ.

### Материјали и методи

Студијата е клиничка, проспективна интервенциска мала студија која е дефинирана ретроспективно-проспективна студија која се изведува на Клиниката за очна болест во Скопје кај пациенти со неоваскуларна форма на AMD, третирани и следени во периодот од 2021 до 2022 година. Пациентите кои се земени во оваа студија се со интравитреална апликација на препаратот афлиберцепт. Евалуирани се вкупно 20 очи кај пациентите. Протоколот за работа е одобрен од страна на институцијата во којшто се определени критериумите за влез и е во согласност со Хелсиншката декларација. Сите пациенти потпишале информациона согласност за влез и учество. Запознаени се со типот на интервенцијата на администрација, начинот на негово аплицирање и дејствување. Објаснета е важноста на студијата, временската рамка на лекување, како и евентуалните можни компликации на третманот. Кај сите пациенти при влез во студијата е утврдена најдобро искористена видна острота (*best corrected visual acuity, BCVA*) по Snellen-оптотип на растојание од 4 м. Измерена висина на интраокуларен притисок по методата на Schiotz-тониметар и дополнителен офталмолошки преглед по структурите и направена OCT на макуларна мања ќе се изведуваат на истиот апарат на (*DRI OCT Triton, Swept Source OCT, Heidelberg Engineering, Herence Tomography*). Апликациите на препаратот се вршени во согласност со протоколот на апликација на афлиберцепт кај влажна форма на AMD со три последователни

доза од 0,1 mg. Кај сите пациенти беа дадени 3-те месечни дози на препаратот. Понамошните апликации беа спроведени врз основа на претходно утврдени контролни интервали на ОСТ и интервали на аплицирање на препаратот според фиксен режим на q8 дозирање комбиниран со T&E стратегија во зависност од активноста на болеста. Кај двете групи се следеа промените во морфолошките параметри изразени преку квалитативни и квантитативни варијации на истите. Корелација беше направена помеѓу групата која беше дозирана со фиксен режим и групата со продолжен интервал на дозирање. Се спореди активноста на болеста преку следење на варијациите на течноста, централната макуларна дебелина, морфолошките промени и локацијата на HRM со одговорот на анти-VEGF препаратот и BCVA.

Макуларниот скен беше автоматски сегментиран со апаратот на ОСТ. Со негова помош се доби на почетокот и на сите последователни контролни снимања, јасна сегментација, анатомска локализација и идентификација на течноста, границите и рефлексивната на HRM во однос на околните слоеви на ретината (т.е. внатрешната лимитна мембрана, елипсоидната зона и ретиналниот пигментен епител).

### Статистика

Сите податоци беа внесени во база на податоци во статистичката програма SPSS for Windows ver. 23. За приказ на карактеристиките на испитуваната група беа користени стандардните дескриптивни статистички процедури како мерки на централна тенденција (средна вредност и стандардна девијација) за нумеричките променливи и пропорции и проценти за категоричките променливи. Разликите во континуираните нумерички променливи беа испитувани со T-test за независни примероци (за одредување на влијанието на HRM) како и T-test за парови (за одредување на разликите евидентирани на контролните мерења по третманот). Разликите во категоричките променливи беа испитувани со Chi квадрат тест и Фишеровиот exact test. За статистички значајна разлика беше земена секоја разлика со  $p < 0,05$ .

### Резултати

Во нашата мала клиничка студија направивме анализа на дел од морфолошките биомаркери кај вкупно 17 пациенти, односно 20 очи. Просечната возраст на испитаниците изнесува  $68.8 \pm 5.5$  години. Деветмина (52,9%) од испитаниците имаат хиперлипидемија, 10 (58,8 %) хиперхолестеролемија и 9 пациенти (52,9 %) се со хипертензија.

## Статистичка анализа на нумерички променливи

Табела 1.

Paired Samples Statistics		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	BCVA_0	.3850	20	.20590	.04604
	BCVA_3	.5500	20	.22124	.04947
Pair 2	BCVA_0	.3850	20	.20590	.04604
	BCVA_6	.4450	20	.26848	.06003
Pair 3	BCVA_0	.3850	20	.20590	.04604
	BCVA_12	.6000	20	.24279	.05429
Pair 4	CMT_0	317.80	20	69.042	15.438
	CMT_3	252.80	20	61.374	13.724
Pair 5	CMT_0	317.80	20	69.042	15.438
	CMT_6	261.95	20	77.546	17.340
Pair 6	CMT_0	317.80	20	69.042	15.438
	CMT_12	240.75	20	45.912	10.266

Табела 2.

Paired Samples Correlations		N	Correlation	Sig.
Pair 1	BCVA_0 & BCVA_3	20	.791	.000
Pair 2	BCVA_0 & BCVA_6	20	.622	.003
Pair 3	BCVA_0 & BCVA_12	20	.642	.002
Pair 4	CMT_0 & CMT_3	20	.453	.045
Pair 5	CMT_0 & CMT_6	20	-.062	.796
Pair 6	CMT_0 & CMT_12	20	.023	.922

Табела 3.

## Paired Samples Test

	Paired Differences			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference
				Lower
Pair 1 BCVA_0 - BCVA_3	-.16500	.13870	.03101	-.22991
Pair 2 BCVA_0 - BCVA_6	-.06000	.21374	.04779	-.16003
Pair 3 BCVA_0 - BCVA_12	-.21500	.19270	.04309	-.30518
Pair 4 CMT_0 - CMT_3	65.000	68.520	15.321	32.932
Pair 5 CMT_0 - CMT_6	55.850	106.962	23.918	5.790
Pair 6 CMT_0 - CMT_12	77.050	82.017	18.340	38.665

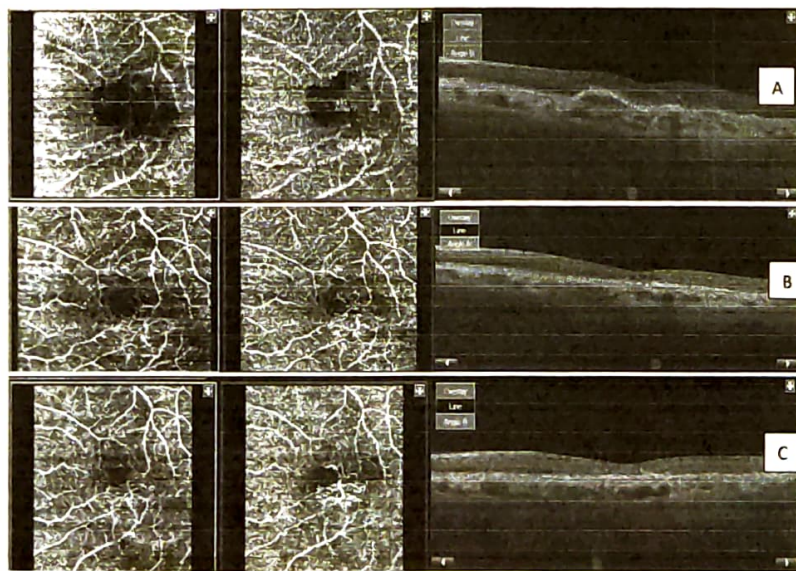
Табела 4.

## Paired Samples Test

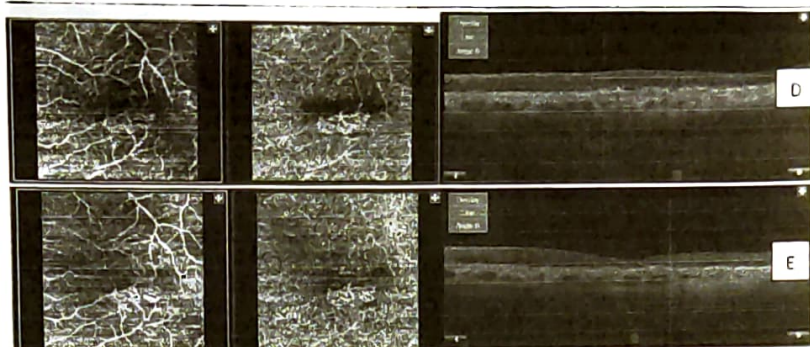
	Paired Differences	95% Confidence Interval of the Difference	t	df	Sig. (2-tailed)	
						Upper
Pair 1	BCVA_0 - BCVA_3	-1.0009	-5.320	19	.000	
Pair 2	BCVA_0 - BCVA_6	.04003	-1.255	19	.225	
Pair 3	BCVA_0 - BCVA_12	-.12482	-4.990	19	.000	
Pair 4	CMT_0 - CMT_3	97.068	4.242	19	.000	
Pair 5	CMT_0 - CMT_6	105.910	2.335	19	.031	
Pair 6	CMT_0 - CMT_12	115.435	4.201	19	.000	

Евидентираваме статистички значајна разлика во вредностите на BCVA на три месеци во споредба со BCVA пред третманот (табела 1). Така просечната вредност на BCVA на три месеци од третманот беше  $0.55 \pm 0.22$  во споредба со  $0.39 \pm 0.21$  пред почетокот на терапијата, и оваа разлика е статистички значајна ( $p < 0.001$ ). Просечната вредност на BCVA на шест месеци од првата апликација беше  $0.39 \pm 0.21$ , додека на 12 месеци  $0.60 \pm 0.24$ , и оваа разлика е статистички значајна ( $p < 0.001$ ). Статистички значајни разлики добивме и при компарација на CMT на почетокот на студијата со вредности од  $318.80 \pm 69.04$  на 3 месеци  $252.80 \pm 61.37$ ,  $261.95 \pm 77.54$  на 6 месеци и на крајот од испитувањето на 12-тиот месец, кога вредностите изнесуваат  $240.75 \pm 45.91$ . Сите со статистички значајна разлика ( $p < 0.001$ ).

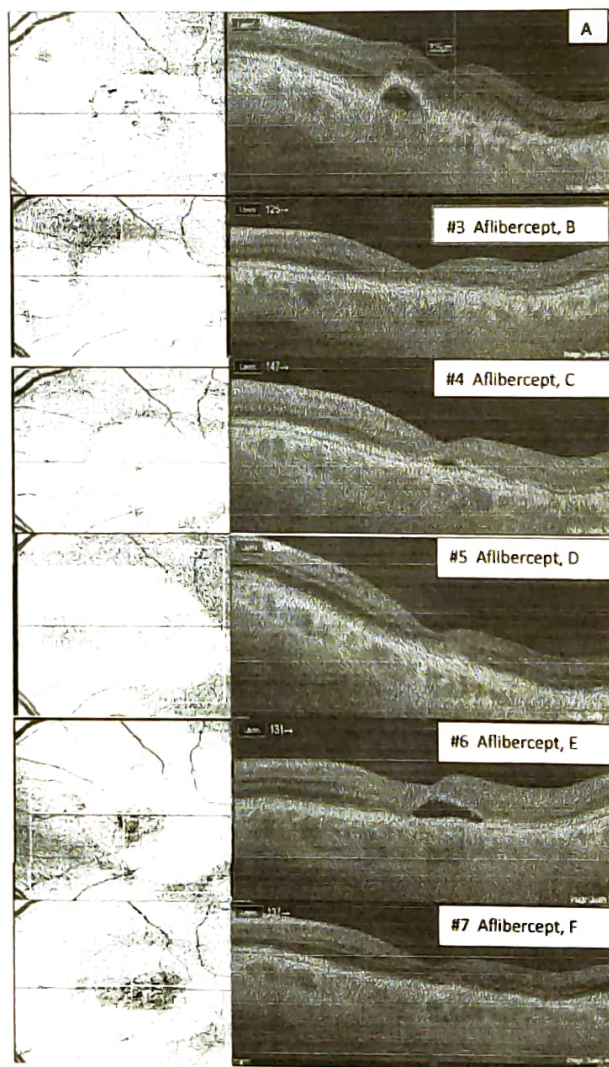
Пациентите со Sub-PED HRM имаа статистички значајност ( $p = 0.037$ ) повисока придобивка на BCVA пред почетокот на терапијата, во споредба со пациентите со SHRM, истата промена се забележува на 3 ( $p = 0.15$ ) и на 6 месеци ( $p = 0.008$ ) од почетокот на апликација на анти-VEGF препаратот афлиберцепт, додека на 12-тиот месец не се забележа статистички значајна разлика. Во однос на апликациите во интервал од 6 месеци, на контролата на 5-тиот месец, кај пациентите кои беа со поголем број апликации добивме функционален и морфолошки подобар наод на контролното OCT-снимање во споредба со очите кај кои имаме помал број апликации за тој временски период ( $p = 0.006$ ). При компарација на 12-тиот месец, добивме исти резултати како и во 6-тиот месец ( $p = 0.01$ ).



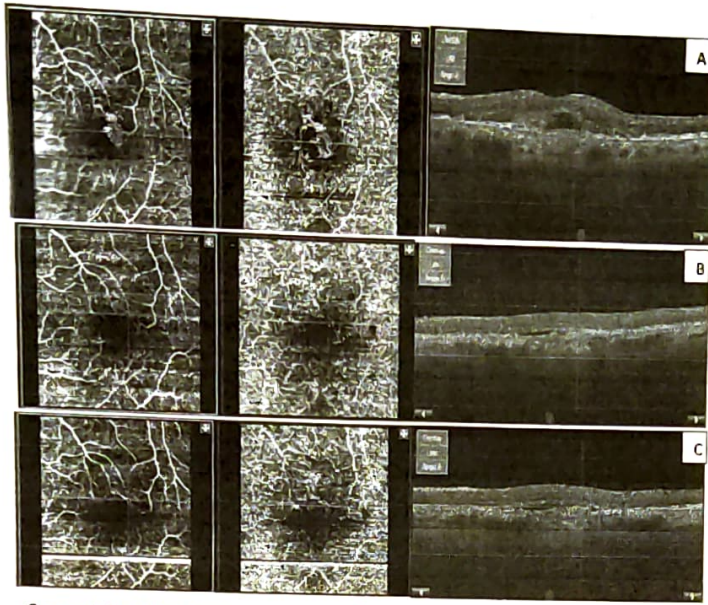




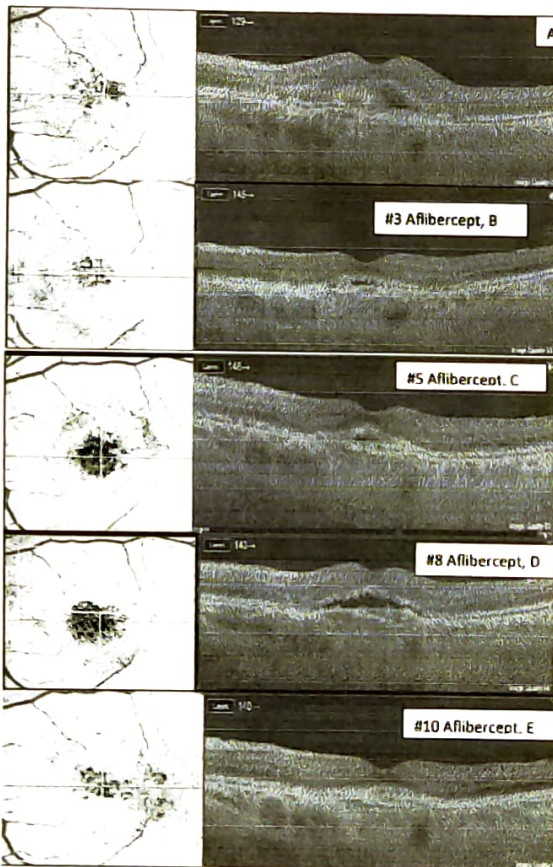
Слика 1. Optical coherence angiographic images OCTA, приказ на ексудативна и неексудативна неоваскуларна лезија под RPE (A, B, C).  
Течност под RPE (D), неактивна лезија (E)



Слика 2. OCT B scan, SHRM, DLS, sub-PED HRM (A), SRF, DLS, sub-PED HRM (B, C)



Слика 3. Optical coherence angiographic images OCTA, приказ на ексудативна неоваскуларна лезија под RPE и Брухова мембрана (Тип1/2) (A, B, C).  
Течност под ретината SRF (A, B, C),SHRM (A, B, C) sub-PED HRM (A, B, C), sub-RPE течност (A)



Слика 4. OCT B scan. SRF, SHRM, sub-PED HRM, DLS (A, B, C) sub-PED HRM DLS (D)

## Дискусија

Во нашата мала студија следени се варијациите на волуменот на ретиналната течност односно зголемувањето, намалувањето или комплетното повлекување на флуидот заедно со ретиналната дебелина го воведовме на почетокот на студијата како предиктор на анатомските промени на слоевите на ретината кај пациенти (очи) со n-AMD. Кај сите нив е отпочнат анти-ВЕРФ третман и се дадени првите три месечни ударни дози на препаратот афлиберцепт. Ретиналната дебелина ја изразивме во мерката микроми ( $\mu\text{m}$ ) преку сегментацијата на централниот дел на макулата во дијаметар од 1 mm од центарот на фовеата, таканаречена клиничка фовеа или CST- TRFT (*Central subfield thickness, total retinal fluid thickness*), и парафовеа, односно CFT- TRFT (*Central foveal thickness, total retinal fluid thickness*)<sup>15,16</sup>. Резултатите што ние ги добивме и се погоре прикажани покажаа дека помалите варијации на волуменот на субретиналната течност SRF придонесоа за намалување на субретиналниот хиперрефлектирачки материјал. Стабилноста и подобрувањата на промените во дебелината, CST, волуменот на SRF како и целокупната течност во ретината овозможува подобрување во архитектурата на слоевите на ретината и се покажаа како морфолошки прогностички биомаркер за текот на болеста. Ретиналната течност има директно влијание на ретиналната дебелина прикажана на OCT-скенот<sup>17</sup>.

PrONTO студијата која го испитува Pro-genata (PRN), т.е. режимот на дозирање по потреба кај пациентот е првата студија во која наодот на OCT започнува да се користи како инклузивна алатка за третман и ретретман кај пациенти кај кои била утврдена CRT од  $\geq 300 \mu\text{m}$ . Како параметар за ретретман било земено секое зголемување на CRT од  $\geq 100 \mu\text{m}$  и се уште заостанат флуид<sup>18</sup>. VIEW 1/2 се 3-тата фаза на клинички студии кои како критериуми за ретретман со афлиберцепт го вклучуваат секое зголемување или повторно појавување на течност, зголемена CRT од  $\geq 100 \mu\text{m}$  споредено со претходната најниско измерена вредност и загуба на  $\geq 5$  ETRS букви компарирано со претходно утврдената најдобра видна острина<sup>19</sup>. Меѓу останатите студии се и HAWK, HARRIER студиите со бролуцизумаб, какс и HARBOR, LUCAS, TREX-AMD и TREND студиите кај кои OCT присуството/отсуството на течност (IRF, SRF) даваат податоци за корелацијата на течноста со ретиналната дебелина, активноста на болеста, анатомскиот исход, видната острина, одговорот и потребниот интервал на дозирање кај AMD пациентите<sup>20,21,22,23,24,25,26</sup>.

OSPREY студијата, рандомизирана, проспективна двојно маскирана студија е 2 фаза на клиничко испитување спроведена во Соединетите Американски Држави која тоталниот индекс на ретинална течност - TRFI (Total retinal fluid index) го воведоа како потенцијален нов биомаркер кај n-AMD<sup>27</sup>. Проценката на OSPREY клиничката студија покажа сигнификантно намалување на флуидот со q8 или проактивно дозирање со препаратот афлиберцепт. Кај нашите испитаници (очи), кај дел на пресекоот на 3-тиот и/или 6-тиот месец се јави реактивност на болеста. Кај таа група за период од 12 месеци беа дадени поголем број апликации. Врз основа на наодите на оптичката кохерентна томографија се продолжи со фиксен режим на (q8) дозирање (комбинирано со T&E варијабилни интервали на апликации) или фиксен T&E (со двонеделно продолжување). Присуството, локализацијата, рефлексивноста, односно ограниченоста, јасната или нејасна граница во однос на околните структури беа внесени како почетен наод за секој пациент (око) на влезот во студијата. OCT-снимање направивме при секоја контрола во зависност од интервалот на апликациите. За анализа ги зедевме тие на 0-тиот, 3, 6, и 12-тиот месец. При интерпретација на томограмот користевме OCT-номенклатура утврдена на новопостигнатиот консензус за дефинирање на просторите помеѓу различните слоеви на ретината<sup>28</sup>. Кај очите кај коишто пред отпочнување со третман имавме присутен нејасно ограничен HRM, во повеќе случаи дојде до намалување на волуменот по првите 3 дози на афлиберцепт, додека само кај неколку пациенти дојде до негово комплетно повлекување. Кај промената на течноста (SRF/INF или sub-PED-fluid), во зависност од нивниот почетен волумен и локализација, кај дел дојде до повлекување и сушење на регијата, додека кај одреден број очи кои на почетокот имаа

поголема количина течност, по трите дози се утврди нејзино значително намалување. Контрола на видната остринa и OCT направивме на 6-тиот месец, при што поголем дел од пациентите на контролниот OCT-томограм повторно имаа наод на флуид или зголемување на неговиот волумен компаративно со наодот на 3-тиот месец. Исто така кај овие пациенти се намали почетната видна остринa, а се зголеми централната ретинална дебелина. Студиите од реална клиничка пракса (RAINBOW) во Франција, (PERSEUS) Германија покажуваат подобри резултати по BCVA кај пациентите кои се третирани со 3 месечни дози на афлиберцепт и понатамошен режим на фиксно дозирање на 8 недели, во споредба со пациентите со т.н. ирегуларен третман, односно продолжен временски интервал<sup>29,30</sup>.

Ова сознание оди во насока на погоре изнесените добиени резултати, според коишто кај сите наши случаи кај коишто по трите дадени последователни дози на 3-тиот или 6-тиот месец дојде до влошување или активирање на крвната мрежа, на крајниот 12-ти месец имаше помала придобивка за крајната BCVA видна остринa. Најсеопфатно објаснување на улогата и влијанието на SHRM дава CATT студијата. Седумдесет и седум проценти од очите на влезот на студијата биле со присутен SHRM, со намалено присуство кај 54 % после 2-рата година и перзистентност кај 34,3 % на крајот на 1-вата година. Испитувани се присуството на SHRM, фоvealната инволвираност, димензиите на SHRM, зголемениот рефлективитет, јасно дефинираните граници, асоцираноста на SHRM со IRF и нарушен интегритет на EZ со инволвирана фовеа. Наодите се споредени со исходот по видната функција на крајот на 1-вата година. Широчината >1500  $\mu$ m на SHRM во однос на висината и засегнатоста на фовеата, се покажува како негативен предиктор по видната остринa. Поголема централната дебелина на SHRM со однос на неговата широчина, е позитивен маркер по BCVA, со оглед на можноста за централна фиксација кај овие пациенти и одржување на задоволителна видна остринa<sup>31</sup>.

### Заклучок

Овие наоди сугерираат дека нестабилноста на активноста на болеста е штетна за оптичкиот анатомски исход. Понатамошните истражувања ќе бидат фокусирани на поголема валидација на податоците и специфичните предиктори за нестабилноста и одговорот на лекувањето кои можат да бидат клучни за резултатите од него и за видната функција кај оваа група пациенти. Да се овозможи персонализиран пристап на дозирање за минимално дозирање на нестабилноста во активноста на болеста кај неоваскуларна, влажна форма на сенилна дегенерација на макула.

### Легенда

VEGF - антивакуларен фактор на раст

SRF - субретиналната течност

IRF - интратретиналната течност

PEL - течноста под ретиналниот пигментен епител

HRM - хиперрефлектирачки материјал

AMD - сенилна макуларна дегенерација

BCVA - најдобро искоригира видна остринa

OCT - оптичка кохерентна томографија

OCTA - оптичка кохерентна томографија ангиографија

WAMD - неоваскуларната, влажна форма на сенилна макуларна дегенерација

MA - макуларна неоваскуларизација

GA - географска атрофија

FA - флуоресцинска ангиографија  
 CNV - хороидалната неоваскуларна мрежа  
 CMT - централна макуларна дебелина  
 CRT - централна ретинална дебелина

### Референци:

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-943.
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564-572.
3. McCannel CA (ed). 2019–2020 Basic and clinical science course. San Francisco: American Academy Of Ophthalmology; 2019.
4. The fovea protective impact
5. Sadda SR, Liakopoulos S, Keane PA, et al. Relationship between angiographic and optical coherence tomographic (OCT) parameters for quantifying choroidal neovascular lesions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(2):175-18
6. Shah AR, Del Priore LV. Natural history of predominantly classic, minimally classic and occult subgroups in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1901-190
7. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144–1167.
8. Simader C, Ritter M, Bolz M, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(6):1237–1245.
9. Waldstein SM, Simader C, Staurenghi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ, et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age related macular degeneration in the VIEW trials. *Ophthalmology* 2016
10. Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1865–1870.
11. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;
12. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert MR. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*. 2010
13. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, et al. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*. 2009;
14. Shah VP, Shah SA, Mrejen S, Freund KB Subretinal hyperreflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration *Retina* 2014
15. Taban M, Sharma S, Williams DR, et al. Comparing retinal thickness measurements using automated fast macular thickness map versus six-radial line scans with manual measurements. *Ophthalmology* 2009

- Chan A, Duker JS, Ko TH, et al. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2006
- 17 Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566–583.
- 18 Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009
- 19 Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;
- 20 CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011
- 21 Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013
- 22 Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015;
- 23 Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, et al. Randomized trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of the TREX-AMD study. *Ophthalmol Retina* 2017
- 24 Silva R, Berta A, Larsen M, et al. Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND study. *Ophthalmology* 2018
- 25 Taban M, Sharma S, Williams DR, et al. Comparing retinal thickness measurements using automated fast macular thickness map versus six-radial line scans with manual measurements. *Ophthalmology* 2009
- 26 Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, et al. Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat-and-extend regimen: FLUID study 24 month results. *Ophthalmology* 2019;
- 27 Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *Ophthalmology*. 2017
- 28 Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U; International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN\$OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN\$OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014;
- 29 Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003
- 30 Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, et al. Five year outcomes with anti vascular endothelial growth factortreatment of neovascular age related macular degeneration: The comparison of age related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016;
- 31 Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS, et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age related maculardegeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013;