

CURRENT MANAGEMENT OF POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY

Fredy Ciputra

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia.
fredyciputra@gmail.com

Abstract

Currently, there are several treatment options that can be offered to patients with PCV, including photodynamic therapy, administration of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents, thermal laser, or a combination of these. Currently, PDT has the highest potential as it is a therapeutic option targeted at the choroid. Although PDT has been recognized as the standard treatment for PCV due to its high regression rate and good functional outcomes, it also has some disadvantages. Initially, PDT treatment for PCV was found to have complications such as acute vision loss and massive subretinal hemorrhage. These complications have been reduced with the introduction of anti-VEGF agents in PCV management. There is no specific anti-VEGF agent that has shown superiority over others. Thermal laser is an effective and relatively cheaper modality of treatment compared to PDT. Thermal laser plays an important role in the management of PCV in extrafoveal, peripapillary, and peripheral areas. Combination therapy is an attractive option for patients with PCV which can provide better polyp closure and visual outcomes, and also a decrease in complication rates compared to monotherapy.

Keywords : Polypoidal Choroidal Vasculopathy, Management, Photodynamic Therapy, Anti-VEGF Agent, Laser Thermal.

Abstrak

Saat ini terdapat beberapa pilihan pengobatan yang dapat diberikan terhadap pasien dengan PCV, diantaranya adalah terapi fotodinamik, pemberian agen *anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF), *laser thermal*, maupun kombinasi antara ketiganya. Saat ini, PDT memiliki potensi yang paling tinggi sebagai pilihan terapeutik yang ditargetkan pada koroid. Meskipun PDT telah dikenal sebagai pengobatan baku untuk PCV karena memiliki angka regresi yang tinggi dan keluaran fungsional yang baik, PDT juga memiliki beberapa kekurangan. Awalnya penanganan PCV dengan PDT ditemukan mengalami komplikasi berupa kehilangan penglihatan akut dan perdarahan subretinal yang masif. Komplikasi ini berkurang dengan diperkenalkannya agen anti-VEGF dalam manajemen PCV. Tidak ada agen anti-VEGF tertentu yang menunjukkan keunggulan dibandingkan yang lain. Laser termal merupakan modalitas penanganan yang efektif dan relative lebih murah dibandingkan PDT. Laser termal berperan penting dalam manajemen PCV pada *area ektrafovea, peripapiler, dan perifer*. Terapi kombinasi merupakan pilihan yang menarik bagi pasien dengan PCV dengan penutupan polip dan keluaran visual yang lebih baik serta penurunan angka komplikasi dibandingkan dengan monoterapi.

Kata Kunci : Polypoidal Choroidal Vasculopathy, Penanganan, Terapi Fotodinamik, Agen Anti-VEGF, Laser Termal.

PENDAHULUAN

Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) adalah penyakit pembuluh darah koroid yang pertama kali di deskripsikan pada

tahun 1990. Secara klinis PCV memiliki ciri berupa makulopati serosanguinus berulang dan adanya nodul jingga.¹ PCV adalah penyebab disabilitas visual yang besar pada sebagian besar populasi Asia

yang diakibatkan oleh makulopati eksudatif. Ada berbagai pilihan tatalaksana untuk penyakit ini, namun tidak ada rekomendasi yang jelas.² Manajemen PCV saat ini telah banyak berubah didasarkan pada manajemen yang didesain untuk *neovascular age-related macular degeneration* (nAMD).³

Tatalaksana PCV bergantung pada lokasi dan aktivitas polip. Seluruh lesi PCV meliputi polip dan *abnormal vascular network* (AVN) harus ditangani. Cairan pada atau dibawah retina, perdarahan dibawah epitel pigmen retina (*retinal pigment epithelium* atau RPE)/subretinal, dan kehilangan penglihatan ≥ 5 huruf ETDRS harus dipertimbangkan sebagai tanda aktivitas penyakit.⁴ Kebocoran pada *fundus fluorescein angiography* (FFA) dapat menjadi gambaran yang mendukung adanya aktivitas penyakit.⁵

Anantharaman dkk merekomendasikan bahwa PCV aktif bergejala harus ditatalaksana, sedangkan untuk kasus aktif tanpa gejala akan bergantung pada pertimbangan klinisi. PCV yang inaktif dapat diobservasi dan dimonitor dengan aman. Jika ditemukan polip multipel pada ICGA yang tersebar pada kutub posterior, namun aktivitas hanya terlihat pada 1 polip saja, direkomendasikan hanya polip itu saja yang ditangani. Polip yang inaktif dapat diobservasi dengan ketat.⁵ Saat ini terdapat beberapa pilihan pengobatan yang dapat diberikan terhadap pasien dengan PCV, diantaranya adalah terapi fotodinamik, pemberian agen *anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF), laser thermal, maupun kombinasi antara ketiganya.

PENATALAKSANAAN

Terapi Fotodinamik (*Photodynamic Therapy* atau PDT)

Terapi yang mampu langsung mengatasi masalah kongesti koroid kemungkinan efektif sebagai penanganan PCV karena adanya bukti yang kuat bahwa gambaran koroid berperan terhadap patofisiologi dari PCV. Saat ini, PDT memiliki potensi yang paling tinggi sebagai pilihan terapeutik yang ditargetkan pada koroid.³ PDT juga diindikasikan dan menjadi pengobatan pilihan pada kasus polip subfoveal atau jukstafoveal yang disertai dengan perluasan *Branching vascular network* (BVN) subfovea.^{2,5}

Pada PDT, pewarna verteporfin (turunan benzoporfirin) disuntikkan secara intravena yang kemudian terserap kedalam sel endotel pembuluh darah koroid. Reseptor lipoprotein pada sel endotel vaskular membantu dalam penyerapan zat pewarna ini kedalam pembuluh koroid abnormal. Laser dioda yang dilakukan pada sel endotel yang terisi verteporfin mengakibatkan trombosis pada pembuluh darah koroid yang berujung pada oklusi dan resolusi dari eksudat dan perdarahan. Sebelum dilakukan PDT, *indocyanine green angiography* (ICGA) harus dilakukan untuk mengetahui dimensi linier terbesar (*greatest linear dimension* atau GLD) lesi serta penilaian lokasi polip dan BVN.² Ukuran titik pada PDT awalnya ditentukan dengan GLD dari lesi berdasarkan FFA. Akhir-akhir ini klinisi menggunakan GLD yang diukur dengan ICGA dan memperoleh hasil yang baik.⁵ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan hiperpermeabilitas vascular koroid (*Choroidal vascular hyperpermeability* atau CVH) dan ketebalan koroid setelah PDT.⁶⁻⁸ PDT memiliki peran dalam memodulasi pembuluh darah koroid besar pada lapisan Haller. PDT mampu mengurangi kebocoran koroid meskipun efek ini tidak bertahan lama karena

pembuluh darah yang berdilatasi kemungkinan merupakan suatu gambaran yang ireversibel yang diakibatkan oleh perubahan struktur yang telah berlangsung secara kronik dan karena adanya pembentukan anastomosis. Gambaran ini mungkin sulit untuk dipulihkan dengan cara farmakologis dan dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme pembentukannya.³

Penelitian yang dilakukan oleh Gomi dkk menunjukkan bahwa dengan PDT, kebocoran pada FFA berhenti pada 86% kasus dengan PCV setelah 1 tahun.⁹ Secara angiografik, Akaza dkk tidak adanya kebocoran pada FFA ditemukan pada 74% kasus dan Chan dkk pada 91% kasus.^{10,11} Kekambuhan polip tercatat di 43,9-77% mata setelah 1 tahun PDT.¹²⁻¹⁴ Regresi polip lengkap diamati pada 78-95% kasus.^{10,11,15,16} Akaza dkk menemukan pembesaran BVN pada 55,8% mata.¹³ Shimizu dkk melaporkan bahwa BVN menghilang 1 minggu setelah kombinasi PDT dan muncul kembali dalam waktu 3 bulan di sebagian besar mata menunjukkan bahwa deteksi BVN menggunakan OCTA selama fase awal mungkin berguna untuk menilai respons awal terhadap pengobatan.¹⁷

Setelah dilakukan PDT, peningkatan ketajaman visual diamati pada lebih dari 80% pasien sebagian besar penelitian (tindak lanjut selama 1 tahun). Hal ini adalah hasil dari regresi polip, penyerapan eksudat dan remodeling pembuluh koroid. Sebanyak 80-95% kasus melaporkan peningkatan ketajaman visual dengan hampir setengah dari kasus mencatat peningkatan visual rata-rata 1,3-2,4 baris.^{10,12,18} ICGA ulangan pasca PDT harus dilakukan dalam 3 bulan untuk mengetahui regresi dan kekambuhan polip.² Akaza dkk mencatat ketajaman visual koreksi terbaik

(*best corrected visual acuity* atau BCVA) akhir yang lebih buruk dibandingkan dengan BCVA awal di semua mata yang dapat dikaitkan dengan atrofi retina di fovea karena eksudasi berulang.¹³

Meskipun PDT telah dikenal sebagai pengobatan baku untuk PCV karena memiliki angka regresi yang tinggi dan keluaran fungsional yang baik, PDT juga memiliki beberapa kekurangan.¹⁹ Pertama, PCV sering muncul sebagai lesi multipel yang tersebar luas, sehingga kemungkinan sulit untuk menangani semua lesi, termasuk polip multipel dan pembuluh darah yang saling berhubungan, dengan satu pancaran PDT. Penanganan hanya pada lesi polipoidal yang bocor saja, tanpa mengobati seluruh kompleks pembuluh darah, dapat menyebabkan persistensi atau perburukan dari eksudasi. Kedua, kemungkinan sulit untuk menangani nodul pada area peripapiler dengan PDT. Ketiga, gambaran yang umumnya terkait dengan PCV, seperti *pigment epithelial detachments* (PED) yang luas atau perdarahan submakula yang luas, biasanya tidak dapat ditangani dengan PDT. Keempat, PCV cenderung kambuh berulang kali, sehingga sering diperlukan beberapa kali PDT, yang dapat meningkatkan risiko atrofi koroid dalam jangka panjang. Kasus perdarahan masif subretinal/suprakoroidal telah dilaporkan segera setelah PDT.¹⁹

Ablasi retina bulosa dan anastomosis korioretinal adalah komplikasi lain yang juga diketahui. Pemeriksaan elektoretinografi menunjukkan bahwa PDT dapat mengganggu fungsi retina meskipun pada PCV subfoveal, sensitivitas retina di area makula meningkat setelah PDT. Robekan RPE, atrofi, iskemia koroid, perdarahan suprakoroid dan jaringan parut fibrosa merupakan komplikasi lainnya.²

Reduced Fluence PDT (RF PDT)

Pada RFPDT, energi cahaya yang digunakan bukanlah 50 J/cm² melainkan 25 J/cm² injeksi verteporfin 6 mg/m² selama 83 detik (300 mW/cm²). Meskipun lebih sedikit penelitian acak yang melaporkan efek RF PDT tetapi penelitian yang tidak terkontrol pada monoterapi RFPDT atau dengan kombinasi anti-VEGF menunjukkan hasil visual yang sebanding dengan *Standard Fluence* PDT (SF PDT).²⁰ Michels dkk melaporkan bahwa pada kelompok SF PDT, 80% kasus menunjukkan perubahan perfusi moderat dari koriokapiler pada ICGA setelah 3 bulan pengobatan, sedangkan pada kelompok RF PDT tidak ada perubahan perfusi koriokapiler derajat sedang hingga berat yang ditemukan.²¹ Ricci dkk. melaporkan persistensi BVN pada tingkat yang lebih tinggi pasca pengobatan RF PDT.²² Anantharaman dkk merekomendasikan bahwa karena kemungkinan perdarahan yang lebih kecil, RF PDT harus dilakukan dalam ukuran lesi >3 diameter cakram optik (*disc diameter* atau DD) atau BCVA \geq 20/40.⁵

Perdarahan subretina yang merupakan komplikasi yang dikenal sebagai akibat dari terapi PDT pada pasien dengan PCV yang terjadi pada sekitar 10-30% kasus.^{2,5} Perdarahan subretina masif dapat menembus vitreus dan menyebabkan perdarahan vitreus yang menyebabkan penurunan tajam penglihatan.¹ Keunggulan dari RF PDT adalah insidensi perdarahan subretina yang lebih rendah dibandingkan SF PDT. Berbagai laporan menunjukkan bahwa risiko perdarahan subretina pada pasien dengan PCV adalah 4,7% hingga 30,8%.⁵ Yamashita dkk melaporkan kejadian perdarahan subretina sebesar 10% pada RF PDT dengan tidak satupun dari kasus dengan >1 DD.²³

Agen anti-VEGF

Matsuoka dkk menemukan peningkatan ekspresi VEGF pada sel endotel dan RPE pada spesimen *nevoaskularisasi koroid* yang diperoleh dari mata dengan PCV.²⁴ Tong dkk juga menemukan peningkatan VEGF dan tingkat faktor turunan epitel pigmen (*pigment epithelial derived factor* atau PEDF) dalam sampel cairan akuos pada mata dengan PCV.²⁵ Maka, penggunaan agen anti-VEGF dapat membantu dalam mengobati PCV kemungkinan karena sifat antipermeabilitasnya yang mengurangi eksudasi dari pembuluh darah koroid, cairan subretina dan memperbaiki penglihatan.² Awalnya penanganan PCV dengan PDT ditemukan mengalami komplikasi berupa kehilangan penglihatan akut dan perdarahan subretinal yang masif. Komplikasi ini berkurang dengan diperkenalkannya agen anti-VEGF dalam manajemen PCV.³

Anantharaman dkk menyarankan untuk memulai monoterapi agen anti-VEGF jika awalnya luas lesi tidak nampak dengan jelas pada ICGA akibat adanya fluoresensi yang terhambat karena adanya perdarahan. Tiga injeksi bulanan harus diberikan. Setelah perdarahan hilang, ICGA dan FFA harus dilakukan kembali. Jika dikonfirmasi sebagai PCV, kombinasi terapi dengan PDT dan agen anti-VEGF harus dilakukan.^{2,5} Resolusi perdarahan subretina, ketajaman visual yang membaik atau stabil, berkurangnya cairan dan eksudasi terlihat pada 80-100% mata dengan agen anti-VEGF.²

Indikasi monoterapi dengan agen anti-VEGF⁵:

1. Perdarahan submakular kecil berkaitan dengan PCV (<4DD)
2. Perdarahan submakular tipis berkaitan dengan PCV (<500 μ m)

3. Batas polip tidak tampak jelas dengan ICGA
4. PCV peripapiler

Tidak ada agen anti-VEGF tertentu yang menunjukkan keunggulan dibandingkan yang lain.² Cho dkk membandingkan efek ranibizumab intravitreal dan bevacizumab pada 121 mata dengan PCV pada studi retrospektif dengan periode tindak lanjut selama 12 bulan. Tidak ada perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok dalam hal regresi polip atau pengurangan ketebalan makula sentral (*central macular thickness* atau CMT).²⁶

Anantharaman dkk menyatakan bahwa ranibizumab merupakan agen anti-VEGF yang terpilih berdasarkan bukti ilmiah tingkat I. Walaupun belum ada bukti ilmiah tingkat I untuk aflibercept, penggunaannya sebagai agen anti-VEGF primer dapat dilakukan berdasarkan pertimbangan klinisi.⁵

Aflibercept memiliki afinitas yang lebih besar untuk VEGF-A, VEGF-B, dan faktor pertumbuhan plasenta (*placental growth factor* atau PGF) dibandingkan ranibizumab dan bevacizumab.^{2,27} Hal ini juga memfasilitasi peningkatan respon pada lesi sub-RPE seperti pada kasus PCV. Aflibercept juga memiliki waktu paruh yang lebih lama sehingga dapat dipertimbangkan dalam kasus yang refrakter terhadap agen anti-VEGF lainnya.^{2,5} Penelitian Saito dkk yang menunjukkan regresi polip sebanyak 50%, perbaikan BCVA, dan penurunan ketebalan retina sentral setelah mengganti ke aflibercept pada pasien yang refrakter terhadap ranibizumab.²⁸

Inoue dkk yang meneliti efektivitas aflibercept pada pasien yang belum pernah diterapi, menunjukkan bahwa dari 75% dari 16 mata yang diteliti mencapai regresi polip

pada akhir bulan ke 6.²⁹ Yamamoto dkk yang mengevaluasi hasil keluaran 90 mata setelah 1 tahun diterapi dengan aflibercept bulanan dalam 3 bulan pertama dan diikuti dengan dosis per 2 bulan. Ditemukan bahwa terdapat peningkatan BCVA yang signifikan secara statistik dan penurunan ketebalan retina sentral pada bulan ke 12. Sekitar 71,1% mata memiliki macula yang kering dan regresi polip lengkap tercapai pada 55,4% kasus dan regresi parsial pada 32,5% kasus.³⁰

Chaikitmongkol dkk menunjukkan terjadi 50% penutupan polip lengkap 2 bulan setelah dimulai terapi dengan aflibercept.³¹ Kecepatan penutupan PL dapat menjadi pertimbangan dalam mentitrasi penanganan.³ Dalam sebuah penelitian acak terkontrol terbaru yang dilakukan oleh Teo dkk, mata dengan PL persisten setelah 3 kali dosis aflibercept awalan perbulan yang juga ditambahkan 3 dosis bulanan mampu mencapai hasil visual yang baik dan persentase penutupan PL yang lebih baik pada bulan ke 6 dan 12.³²

Conbercept, sebuah agen anti-VEGF yang mengikat semua isoform VEGF-A, PGF dan VEGF -B, adalah agen terbaru yang digunakan dalam manajemen PCV.² Studi AURORA yang merupakan studi retrospektif menunjukkan keamanan dan efektivitas conbercept pada dosis 0,5 dan 2 mg.³³

Laser Termal (*Thermal Laser* atau TL)

Laser termal merupakan modalitas penanganan yang efektif dan relative lebih murah dibandingkan PDT. Laser termal berperan penting dalam manajemen PCV karena banyak lesi PCV timbul pada area ekstrafovea, peripapiler, dan perifer.⁵

Laser untuk lesi polip ekstrafovea harus dibatasi hanya untuk lesi kecil yang umumnya tidak memiliki banyak jaringan.⁵

PCV ekstrafoveal, peripapiler dan perifer dapat diterapi dengan laser termal dengan menggunakan laser argon hijau dengan ukuran titik 100 μm –200 μm dan durasi 200–300 ms. Komplikasi berupa parut korioretinal pasca perawatan laser, perluasan parut, skotoma dan pembentukan CNVM dapat terjadi. Oleh karena itu, hanya lesi 1000 μm dari pusat fovea yang dapat dipertimbangkan untuk laser termal dan jika lesi antara 500 μm dan 1000 μm dari pusat fovea maka untuk mengurangi kemungkinan kerusakan fovea akibat perluasan jaringan parut hanya lesi <1000 μm yang dapat dilaser.^{2,5}

Ablasi *feeder vessels* yang dipandu ICGA juga dapat dilakukan jika lesi berada >500 μm dari pusat fovea.³⁴ Anantharaman dkk menyarankan bahwa fotokoagulasi pada *feeder vessel* harus dipertimbangkan pada kasus dimana pembuluh darah tersebut tampak pada ICGA dan berjarak >500 μm dari pusat fovea.⁵ Berbagai penelitian menunjukkan hasil yang baik terkait ablasi *feeder vessel*. Pada penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Nishijima dkk, penggunaan laser fotokologulasi pada *feeder vessel* yang dipandu ICGA menghasilkan resolusi penuh dari *serous macular detachment* pada 66% mata. Lebih dari 53% mata mengalami peningkatan BCVA sebanyak 2 baris atau lebih, dan hanya 13% mata mengalami kehilangan penglihatan setelah penanganan. Namun, 60% mata memerlukan penanganan laser 2 kali atau lebih akibat lesi polipoidal yang rekuren atau persisten.³⁵

Penelitian lain yang dilakukan oleh Kwok dkk menunjukkan bahwa 56% mata yang diterapi dengan TL memiliki ketajaman visual yang stabil dibandingkan dengan 31% pada kelompok nonlaser.³⁶ Lee dkk menemukan bahwa setelah 12 bulan penanganan dengan TL, 75% mata dengan

PCV memiliki visus yang stabil atau membaik dan 64,3% menunjukkan resolusi makulopati klinis atau angiografik. Meskipun telah memperoleh TL, 14,3% mata masih mengalami kebocoran persisten yang mengakibatkan pelepasan neurosensory, dan 10,7% mengalami rekurensi polip subfovea, serta 10,7% mata mengalami CNVM sekunder.³⁷ Lafaut dkk menunjukkan terjadinya 100% regresi polip di area peripapiler, namun hanya 55,5% pada kasus dengan polip macula.³⁸ Yuzawa dkk melakukan studi perbandingan antara TL pada polip (kelompok 1) dan TL pada polip dan AVN (kelompok 2). Yuzawa dkk menunjukkan peningkatan atau stabilisasi BCVA pada 46% mata pada kelompok 2 dibandingkan 90% mata pada kelompok 1.³⁹

Komparasi dan Kombinasi Terapi

Terdapat beberapa uji klinis kunci yang meneliti penanganan PCV, diantaranya adalah:

1. Studi EVEREST (PDT dan ranibizumab)

Studi EVEREST adalah salah satu penelitian acak terkontrol terawal yang spesifik pada PCV.^{3,5} Studi EVEREST melaporkan hasil SF PDT dengan atau tanpa tiga dosis awalan dari 0,5 mg ranibizumab dan monoterapi ranibizumab pada PCV dengan menilai regresi polip pada akhir 6 bulan dengan ICGA. Studi ini adalah uji coba terkontrol acak pertama yang membandingkan terapi kombinasi dan monoterapi agen anti-VEGF pada PCV. Penelitian ini menunjukkan tingkat penutupan polip yang lebih tinggi pada PDT dengan atau tanpa ranibizumab dibandingkan dengan monoterapi ranibizumab (masing-masing 77,8% dan 71,4% vs 28,6%). BCVA yang lebih baik dan ketebalan retina yang baik ditemukan

pada kelompok kombinasi setelah 6 bulan. Penelitian ini menunjukkan bahwa PDT lebih superior dibandingkan monoterapi ranibizumab dalam hal regresi lesi polip.⁴⁰ Penelitian ini membuat PDT tetap populer sebagai pilihan pertama dalam manajemen PCV. Studi EVEREST memiliki keterbatasan berupa waktu tindak lanjut yang relatif pendek (6 bulan) dan kelompok studi kecil (61 mata).^{3,5}

Untuk mengatasi kelemahan dari studi EVEREST, studi EVEREST II dilakukan untuk membandingkan hasil tindak lanjut setelah 24 bulan antara monoterapi ranibizumab 0,5 mg dengan PDT dan ranibizumab pada 322 orang Asia dengan PCV makula. Ditemukan peningkatan BCVA yang lebih baik pada kelompok kombinasi (8,3 baris) dibandingkan monoterapi ranibizumab (5,1 baris) serta tingkat regresi polip yang lebih baik (69,3% pada terapi kombinasi dibandingkan 34,7% pada monoterapi). Diperlukan injeksi yang lebih sedikit pada kelompok kombinasi setelah 12 bulan tindak lanjut dengan resolusi lesi yang lengkap.⁴¹ Studi EVEREST II menunjukkan adanya keuntungan dari kombinasi terapi agen anti-VEGF dan PDT yang menyebabkan terjadi penurunan dilakukannya monoterapi PDT.³

2. Studi LAPTOP (PDT dan ranibizumab)
Studi LAPTOP adalah sebuah penelitian terkontrol acak multisentrik yang dilakukan untuk mengevaluasi efek PDT berbanding agen anti-VEGF dalam hal hasil visual. Sejumlah 93 Pasien terbagi ke dalam dua kelompok: monoterapi SF PDT dan monoterapi ranibizumab dengan tiga injeksi bulanan ranibizumab 0,5 mg. Setelah 12 bulan, kelompok injeksi memiliki peningkatan ketajaman visual yang lebih baik (30,4%) dibandingkan dengan kelompok PDT (17%). Pada

kelompok PDT, 55,3% pasien tidak mengalami perubahan ketajaman visual dan 27,7% mengalami penurunan ketajaman. Pada kelompok monoterapi ranibizumab angka ini adalah masing-masing 60,9% dan 8,7%.⁴²

Dengan demikian, menunjukkan bahwa meskipun penutupan polip lebih baik pada PDT tetapi agen anti-VEGF memiliki hasil yang lebih baik dalam hal perbaikan ketajaman visual.^{2,5} Studi LAPTOP semakin meyakinkan hipotesis bahwa hasil fungsional yang baik dapat dicapai bahkan tanpa PDT, dan bahwa penutupan PL tidak harus berhubungan dengan hasil fungsional.³

3. Studi FUJISAN (PDT dan ranibizumab)
PDT tambahan adalah terapi alternatif bagi mata dengan PL residual. Hal ini dievaluasi dalam studi FUJISAN yang menunjukkan bahwa pemberian ranibizumab intravitreal yang dikombinasikan dengan PDT awalan atau susulan memiliki keluaran fungsional yang serupa (8,1 banding 8,8 huruf ETDRS pada masing-masing kelompok PDT awalan dan susulan, setelah 1 tahun). Kelompok PDT awalan membutuhkan injeksi ranibizumab yang lebih sedikit dibandingkan kelompok PDT susulan. Hanya setengah dari populasi kelompok PDT susulan yang membutuhkan tambahan PDT.⁴²

4. Studi PLANET (PDT dan aflibercept)
Studi PLANET mengevaluasi peran aflibercept intravitreal pada manajemen PCV. Studi ini membandingkan efek aflibercept dengan *rescue* PDT/*sham* PDT pada 333 mata dengan PCV. Pada minggu ke-52, ditemukan hasil visual yang serupa antara monoterapi aflibercept (10,7 huruf) dan terapi kombinasi dengan PDT (10,8 huruf). Sebagian besar mata (hampir 80%) memiliki retina yang bebas cairan

berdasarkan OCT pada akhir penelitian meskipun regresi polip antara kedua kelompok secara statistik tidak signifikan (38,9% pada monoterapi dan 44,8% pada kelompok kombinasi).⁴³ Studi PLANET menyimpulkan bahwa monoterapi aflibercept tidak kalah dengan kombinasi dengan PDT berdasarkan hasil visual yang sangat baik.² Studi PLANET menunjukkan efektivitas dan keamanan monoterapi agen anti-VEGF pada PCV serta menunjukkan bahwa keluaran visual yang baik dapat dicapai meskipun masih ada lesi polip. Perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut mengingat signifikansi dari penutupan polip yang dipertanyakan karena tidak ditemukannya cairan meskipun ditemukan lesi polip yang persisten.³³

Pada Studi PLANET, angka regresi polip lebih rendah dibandingkan penelitian-penelitian diatas. Membandingkan studi PLANET dan EVEREST cukup sulit karena adanya perbedaan metode penelitian. Pada Studi EVEREST, PDT diberikan dari awal, sedangkan pada Studi PLANET PDT diberikan sebagai terapi *rescue*. Regresi polip pada aflibercept (38,9%-75%) lebih tinggi dibandingkan ranibizumab (25%-33%).⁵

Penelitian yang menggabungkan terapi PDT dengan bevacizumab intravitreal atau ranibizumab intravitreal melaporkan penurunan risiko perdarahan subretina dibandingkan dengan monoterapi PDT.⁴⁴⁻⁴⁶ Diperkirakan penurunan permeabilitas vascular dan efek vasokonstriksi dari bevacizumab intravitreal mengakibatkan supresi dari perdarahan dan penurunan dosis PDT itu sendiri juga mengurangi risiko tersebut.⁵

Alasan penggunaan kombinasi antara agen anti-VEGF dan PDT dalam manajemen PCV adalah karena PDT membantu dalam hal regresi polip, mengurangi eksudasi dan

meningkatkan aksi agen anti-VEGF. Hal ini mungkin membantu mengurangi dosis pemberian agen anti-VEGF.² Untuk polip yang disertai dengan AVN pada lokasi ektrafovea dapat diperimbangkan terapi kombinasi antara PDT dan anti-VEGF.⁵

Studi EVEREST, LAPTOP, dan FUJISAN mengevaluasi peran ranibizumab sebagai monoterapi maupun kombinasi. Mereka menunjukkan bahwa regresi polip berkisar 25% hingga 33% dengan hasil keluaran ketajaman visual yang lebih baik. Mengingat tujuan pengobatan berupa penutupan polip dan perbaikan ketajaman visual, ketiga studi ini menunjukkan peran terapi kombinasi SF PDT (tingkat penutupan polip yang lebih tinggi) dan agen anti-VEGF (keluaran visual lebih baik) sebagai terapi awalan.⁵

Cheung dkk membandingkan monoterapi laser termal atau dalam kombinasi dengan anti-VEGF untuk mengobati PCV ektrafoveal. Mereka tidak menemukan perbedaan yang signifikan dalam hasil visual dari kedua kelompok.³⁴

Anantharaman dkk memberikan pedoman penanganan PCV ektrafovea sebagai berikut⁵:

1. Antara 200 μm - \leq 500 μm dari fovea = PDT + 3 dosis awalan agen anti-VEGF.
2. 500 μm - \leq 1000 μm :
 - a. Lesi berukuran $>$ 1000 μm = PDT + 3 dosis awalan agen anti-VEGF
 - b. Ukuran lesi \leq 1000 μm = TL + agen Anti-VEGF
3. Lebih dari 1000 μm dari fovea = TL + agen Anti-VEGF

Penanganan PCV peripapiler dan perifer⁵:

1. PCV aktif simtomatis = TL + agen anti-VEGF
2. PCV aktif asimtomatis = pertimbangkan penanganan
3. PCV inaktif = observasi

Tindak Lanjut

Setelah pengobatan PCV dimulai, evaluasi BCVA, pemeriksaan fundus, dan OCT harus dilakukan setiap bulan dalam 3 bulan pertama. Pengulangan ICGA, FFA dan OCT harus dilakukan pada akhir bulan ke 3 untuk mengetahui kekambuhan polip dan aktivitas penyakit apa pun. Jika terjadi regresi polip lengkap (tidak ada cairan intraretinal atau subretina pada OCT, resolusi pada ICGA, tidak ada kebocoran pada FFA) pasien selanjutnya akan dievaluasi perbulan hingga bulan ke 6 dan per 3 bulan setelahnya. Hal ini disebut sebagai regimen “tunggu dan amati”. Pemeriksaan BCVA dan OCT harus dilakukan pada setiap kunjungan dan pengulangan ICGA dan FFA harus dilakukan pada bulan ke 6 dan 12. Gambaran OCT dapat membantu untuk memutuskan apakah perlu dilakukan ICGA ulang.^{2,5}

Pada gambaran *enhanced* SD-OCT, AVN ditandai dengan undulasi pada garis RPE berhubungan dengan DLS yang nampak jelas. Rekurensi dari cairan subretinal, PED, atau perdarahan subretina baru dapat menjadi indikator yang bermanfaat dari OCT untuk mengulang ICGA. Pada kasus yang umum, DLS hilang ketika terjadi regresi jaringan vaskular dan meningkat ketika jaringan bertambah besar.⁵

Pada pertemuan lanjutan, jika ditemukan penurunan BCVA atau gambaran perdarahan atau eksudasi atau adanya cairan (subretina ataupun intraretinal) pada OCT, ICGA dan FFA harus diulang. Pada PCV dengan regresi yang tidak lengkap, pengobatan ulang dengan SF PDT dan injeksi agen anti-VEGF harus dilakukan dengan evaluasi BCVA dan OCT setiap bulan. Bagi polip rekuren yang terlihat pada FFA/ICGA, pengobatan ulang dengan SF PDT dengan injeksi agen anti-VEGF

intravitreal harus dilakukan. RF PDT dapat dipertimbangkan jika BCVA $\geq 20/40$. Jika FFA/ICGA menunjukkan tidak ada polip namun adanya kebocoran AVN, monoterapi dengan agen anti-VEGF dapat dilakukan.⁵

Tidak adanya respon dapat terjadi akibat takifilaksis ataupun toleransi terhadap pengobatan. Mengganti agen anti-VEGF atau meningkatkan dosis agen anti-VEGF telah dicoba oleh sebagian peneliti. Moon dkk melakukan analisis retrospektif terhadap 32 kasus yang melaporkan efektivitas aflibercept pada pasien yang refrakter dengan penggunaan ranibizumab. Marcus dkk melaporkan efektivitas penggunaan ranibizumab 2,0 mg/0,05 ml pada PCV tanpa adanya peningkatan efek samping.⁴⁷

KESIMPULAN

Terapi kombinasi merupakan pilihan yang menarik bagi pasien dengan PCV dengan penutupan polip dan keluaran visual yang lebih baik serta penurunan angka komplikasi dibandingkan dengan monoterapi. Uji coba terkontrol secara acak yang lebih banyak diperlukan untuk menyempurnakan pengobatan PCV di masa yang akan datang. Rekurensi dari PCV merupakan hal yang menjadi perhatian sehingga pasien perlu di tindak lanjut secara teratur dan diberikan edukasi bahwa pentingnya untuk memperhatikan jika timbul gejala baru.

REFERENSI

1. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (PCV). *Retina*. 1990;10(1):1-8.
2. Sahu Y, Chaudhary N, Joshi M, Gandhi A. Idiopathic polypoidal choroidal

- vasculopathy: a review of literature with clinical update on current management practices. *Int Ophthalmol*. 2021;41(2):753-765. doi:10.1007/s10792-020-01620-0
3. Fenner BJ, Cheung CMG, Sim SS, et al. Evolving treatment paradigms for PCV. *Eye (Basingstoke)*. 2022;36(2):257-265. doi:10.1038/s41433-021-01688-7
 4. Koh AHC, Expert PCV Panel, Chen LJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina*. 2013;33(4):686-716. doi:10.1097/IAE.0b013e3182852446
 5. Anantharaman G, Sheth J, Bhende M, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: Pearls in diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(7):896-908. doi:10.4103/ijo.IJO_1136_17
 6. Baek J, Lee JH, Jeon S, Lee WK. Choroidal morphology and short-term outcomes of combination photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye*. 2019;33(3):419-427. doi:10.1038/s41433-018-0228-7
 7. Azuma K, Okubo A, Nomura Y, et al. Association between pachychoroid and long-term treatment outcomes of photodynamic therapy with intravitreal ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Sci Rep*. 2020;10(1):8337. doi:10.1038/s41598-020-65346-w
 8. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Saito M, Sekiryu T. Subfoveal Retinal and Choroidal Thickness After Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):594-603.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.10.030
 9. Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(1):70-73. doi:10.1136/bjo.2007.122283
 10. Chan WM, Lam DSC, Lai TYY, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1576-1584. doi:10.1016/j.ophtha.2003.12.056
 11. Akaza E, Yuzawa M, Matsumoto Y, Kashiwakura S, Fujita K, Mori R. Role of Photodynamic Therapy in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51(4):270-277. doi:10.1007/s10384-007-0452-3
 12. Silva RM, Figueira J, Cachulo ML, Duarte L, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Polypoidal choroidal vasculopathy and photodynamic therapy with verteporfin. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2005;243(10):973-979. doi:10.1007/s00417-005-1139-4
 13. Akaza E, Yuzawa M, Mori R. Three-year follow-up results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55(1):39-44. doi:10.1007/s10384-010-0886-x
 14. Kurashige Y, Otani A, Sasahara M, et al. Two-Year Results of Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):513-519.e2. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.025
 15. Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, et al. Indocyanine Green Angiography: Guided Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(1):7-14.e1. doi:10.1016/j.ajo.2007.03.014
 16. Lee SC, Seong YS, Kim SS, Koh HJ, Kwon OW. Photodynamic Therapy with Verteporfin for Polypoidal Choroidal Vasculopathy of the Macula. *Ophthalmologica*. 2004;218(3):193-201. doi:10.1159/000076844

17. Asano-Shimizu K, Asano S, Murata H, et al. Early changes of vascular lesions and responses to combined photodynamic therapy in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Int Ophthalmol.* 2020;40(6):1335-1345. doi:10.1007/s10792-020-01299-3
18. Spaide Rf, Donsoff I, Lam DL, Et Al. Treatment Of Polypoidal Choroidal Vasculopathy With Photodynamic Therapy. *Retina.* 2002;22(5):529-535. doi:10.1097/00006982-200210000-00001
19. Lee SY, Kim JG, Joe SG, Chung H, Yoon YH. The Therapeutic Effects of Bevacizumab in Patients with Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Korean Journal of Ophthalmology.* 2008;22(2):92. doi:10.3341/kjo.2008.22.2.92
20. Fan NW, Lau LI, Chen SJ, Yang CS, Lee FL. Comparison of the effect of reduced-fluence photodynamic therapy with intravitreal bevacizumab and standard-fluence alone for polypoidal choroidal vasculopathy. *Journal of the Chinese Medical Association.* 2014;77(2):101-107. doi:10.1016/j.jcma.2013.10.012
21. Michels S, Hansmann F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Influence of Treatment Parameters on Selectivity of Verteporfin Therapy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2006;47(1):371. doi:10.1167/iovs.05-0354
22. Ricci F, Calabrese A, Regine F, Missiroli F, Ciardella AP. Combined Reduced Fluence Photodynamic Therapy And Intravitreal Ranibizumab For Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina.* 2012;32(7):1280-1288. doi:10.1097/IAE.0b013e318236e835
23. Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, Ono A, Tenkumo K. One-Year Results of Reduced-Fluence Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):465-471.e1. doi:10.1016/j.ajo.2009.09.020
24. Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T, Nishimura T, Takahashi K, Matsumura M. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(6):809-815. doi:10.1136/bjo.2003.032466
25. Tong JP, Chan WM, Liu DTL, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(3):456-462. doi:10.1016/j.ajo.2005.10.012
26. Cho HJ, Kim JW, Lee DW, Cho SW, Kim CG. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye.* 2012;26(3):426-433. doi:10.1038/eye.2011.324
27. Hara C, Sawa M, Sayanagi K, Nishida K. One-Year Results Of Intravitreal Aflibercept For Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina.* 2016;36(1):37-45. doi:10.1097/IAE.0767
28. Saito M, Kano M, Itagaki K, Oguchi Y, Sekiryu T. Switching To Intravitreal Aflibercept Injection For Polypoidal Choroidal Vasculopathy Refractory To Ranibizumab. *Retina.* 2014;34(11):2192-2201. doi:10.1097/IAE.0236
29. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Short-Term Efficacy Of Intravitreal Aflibercept In Treatment-Naive Patients With Polypoidal Choroidal Vasculopathy.

- Retina*. 2014;34(11):2178-2184. doi:10.1097/IAE.0229
30. Yamamoto A, Okada AA, Kano M, et al. One-Year Results of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1866-1872. doi:10.1016/j.ophtha.2015.05.024
31. Chaikitmongkol V, Cheung CMG, Koizumi H, Govindahar V, Chhablani J, Lai TYY. Latest developments in polypoidal choroidal vasculopathy: Epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2020;9(3):260-268. doi:10.1097/01.APO.0656992.00746.48
32. Teo KYC, Jordan-Yu JM, Tan ACS, et al. Efficacy of a novel personalised aflibercept monotherapy regimen based on polypoidal lesion closure in participants with polypoidal choroidal vasculopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2022;106(7):987-993. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-318354
33. Qu J, Cheng Y, Li X, Yu L, Ke X. Efficacy Of Intravitreal Injection Of Conbercept In Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina*. 2016;36(5):926-937. doi:10.1097/IAE.0875
34. Gemmy Cheung CM, Yeo I, Li X, et al. Argon Laser With and Without Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Extrafoveal Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(2):295-304.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.08.002
35. Nishijima K, Takahashi M, Akita J, et al. Laser photocoagulation of indocyanine green angiographically identified feeder vessels to idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(4):770-773. doi:10.1016/j.ajo.2003.09.059
36. Kwok A, Lai T, Chan C, Neoh E, Lam D. Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(8):892-897. doi:10.1136/bjo.86.8.892
37. Lee M, Yeo I, Wong D, Ang C. Argon laser photocoagulation for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye*. 2009;23(1):145-148. doi:10.1038/sj.eye.6702955
38. Lafaut BA, Leys AM, Snyers B, Rasquin F, De Laey JJ. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasians. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2000;238(9):752-759. doi:10.1007/s004170000180
39. Yuzawa M, Mori R, Haruyama M. A Study of Laser Photocoagulation for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47(4):379-384. doi:10.1016/S0021-5155(03)00042-X
40. Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32(8):1453-1464. doi:10.1097/IAE.0b013e31824f91e8
41. Tan CS, Ngo WK, Chen JP, et al. EVEREST study report 2: Imaging and grading protocol, and baseline characteristics of a randomised controlled trial of polypoidal choroidal vasculopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(5):624-628. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305674
42. Oishi A, Kojima H, Mandai M, et al. Comparison of the Effect of Ranibizumab and Verteporfin for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: 12-Month LAPTOP Study Results. *Am*

- J Ophthalmol.* 2013;156(4):644-651.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.05.024
43. Lee WK, Iida T, Ogura Y, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(7):786. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1804
44. Sato T, Kishi S, Matsumoto H, Mukai R. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(6):947-954.e1. doi:10.1016/j.ajo.2009.12.038
45. Gomi F, Sawa M, Wakabayashi T, Sasamoto Y, Suzuki M, Tsujikawa M. Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(1):48-54.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.02.008
46. Ruamviboonsuk P, Tadarati M, Vanichvaranont S, Hanutsaha P, Pokawattana N. Photodynamic therapy combined with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: results of a 1-year preliminary study. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(8):1045-1051. doi:10.1136/bjo.2009.173120
47. Moon DRC, Lee DK, Kim SH, You YS, Kwon OW. Aflibercept Treatment for Neovascular Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy Refractory to Anti-vascular Endothelial Growth Factor. *Korean Journal of Ophthalmology.* 2015;29(4):226. doi:10.3341/kjo.2015.29.4.226