



Intravitreal Anti-VEGF Tedavisine Yetersiz Cevaplı Neovasküler Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonlu Gözlerde Polipoidal Koroidal Vaskülopati Sıklığı

Prevalence of Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Resistant to Intravitreal Anti-VEGF Treatment

✉ Jale Menteş, ✉ Mine Esen Barış

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: İntravitreal (İV) anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) tedavisine cevapsız neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (nvYBMD) olgularında polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) sıklığının saptanması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 2011-2018 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Birimi'nde tedavi almamış naif ve aktif nvYBMD tanısı konulan ve İV anti-VEGF tedavisine rağmen tedaviye yetersiz cevap veren gözler arasında indosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA) çekilebilenler dahil edilmiştir. Klinik muayenede taze hemorajisi olan veya spektral domain-optik koherens tomografide subretinal, intraretinal, retina pigment epitel altında sıvı saptanan ve floresein anjiyografide buna eşlik eden boya sızıntısı saptanan gözler aktif nvYBMD olarak kabul edilmişlerdir. Ardışık olarak en az 6 doz tedavi uygulanmasına rağmen aktivasyon bulguları devam eden gözler yetersiz cevaplı gözler olarak kabul edilmiş ve İSYA çekilerek PKV varlığı araştırılmıştır. PKV tanısı için Everest 2 kriterleri temel alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 88 hastanın 97 gözü dahil edilmiştir. Hastaların 44'ü (%50) erkek, 44'ü (%50) kadın olup yaş ortalamaları 75,9±8,3 (aralık: 59-93) yıldır. İSYA çekilene kadar yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 7,3±2,2 (aralık: 6-15) olmuştur. İSYA tetkiki sonucu 62 gözde (%63,9) PKV varlığı tespit edilmiştir.

Sonuç: İV anti-VEGF tedavisine direncin nedenlerinden biri olarak gösterilen PKV'nin prevalansı Türkiye'de tedaviye cevapsız olgular arasında oldukça yüksektir (%63,9). Hem tedaviye yanıtızlığın sebebinin aydınlatılması, hem de tedavi modifikasyonlarının yapılabilmesi için İV anti-VEGF tedavisine dirençli her olguda İSYA çekilerek PKV varlığı araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF, polipoidal koroidal vaskülopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

Abstract

Objectives: To determine the prevalence of polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) in intravitreal (IV) anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF)-resistant neovascular age-related macular degeneration (nvAMD) cases.

Materials and Methods: Eyes that were diagnosed as having active and treatment-naïve nvAMD in the Ege University Ophthalmology Department, Retina Unit in 2011-2018, were non-responsive to IV anti-VEGF treatment, and for which indocyanine angiography (ICGA) could be obtained were included in the study. Active nvAMD was defined as the presence of fresh hemorrhage on clinical examination or findings of subretinal, intraretinal, or sub-retinal pigment epithelial fluid on spectral domain optical coherence tomography and accompanying fluorescein dye leakage in fluorescein angiography. Eyes that had activation findings despite at least 6

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mine Esen Barış, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: mine.baris@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-1341-6737

Geliş Tarihi/Received: 23.02.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.10.2021

Cite this article as: Menteş J, Barış ME. Prevalence of Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Resistant to Intravitreal Anti-VEGF Treatment. Turk J Ophthalmol 2022;52:338-341

©Telif Hakkı 2022 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

consecutive intravitreal anti-VEGF injections were defined as non-responders and underwent ICGA to assess for PCV. The diagnosis of PCV was based on the Everest II study criterion.

Results: A total of 97 eyes of 88 patients were included in the study. Of 88 patients, 44 (50%) were female, 44 (50%) were male, and the mean age was 75.9 ± 8.3 years (range: 59-93). The mean number of anti-VEGF injections until the time of ICGA was 7.3 ± 2.2 (range: 6-15). PCV was detected in 62 eyes (63.9%) on ICGA.

Conclusion: The prevalence of PCV is quite high among eyes with IV anti-VEGF treatment-resistant nvAMD in Turkey (63.9%). ICGA evaluation for PCV should be conducted for all nvAMD cases that are non-responsive to IV anti-VEGF treatment, both to shed light on the reason for resistance and to modify treatment as necessary.

Keywords: Anti-VEGF, polypoidal choroidal vasculopathy, age-related macular degeneration

Giriş

Günümüzde aktif, neovasküler tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun (nvYBMD) tedavisinde anti-vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (anti-VEGF) intravitreal (İV) yolla enjeksiyonu standart bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiş bulunmaktadır. Konu ile ilgili olarak çok sayıda hasta üzerinde yapılmış olan prospektif, çok merkezli, kontrollü faz 3 klinik araştırmalarda gözlerin büyük bir kısmının anti-VEGF tedavilere iyi cevaplar verdiği, görme keskinliklerinde artış ve/veya korunma sağlandığı ve retinadaki hemoraji ve/veya eksüdatif değişikliklerde olumlu anatomik iyileşmeler elde edildiği bildirilmektedir.^{1,2} Ancak bu olumlu sonuçlara rağmen az sayıda da olsa bazı gözlerin anti-VEGF ilaçlara yeterli cevap vermediği, persistans ve/veya kötüleşmelerin geliştiği de bilinen bir gerçektir.

Anti-VEGF tedaviye yetersiz cevap veren ya da direnç gösteren nvYBMD'li gözlerde en önemli sebeplerden birinin nvYBMD'nin alt tiplerinin varlığı olabileceği kabul edilmektedir.^{3,4} Alt tiplerden biri olarak kabul edilen polipoidal koroidal vaskülopati (PKV), klinik olarak nökslerle seyreden, sıklıkla seröz ve hemorajik retina pigment epitel (RPE) dekolmanları ile birlikte olan ve iç koroidal damarlardan kaynaklanan polipoidal vasküler dilatasyonlar ve/veya anormal dallanmış vasküler ağlar ile karakterize bir hastalıktır.^{4,5} PKV tanısı koymak ve poliplerin varlığını göstermek için indosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA) tetkiki altın standart olarak kabul edilmektedir.⁶ PKV prevalansı ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda sarı ırkta, beyaz ırka oranla daha yüksek oranda görüldüğü, ancak bu oranların çeşitli toplumlar ve ırklarda oldukça farklılıklar gösterdiği de belirtilmiştir.^{7,8,9,10,11,12,13} Anti-VEGF tedaviye yetersiz olarak cevap veren gözlerde PKV sıklığı çok az çalışmada araştırılmıştır.^{3,14,15,16,17}

Bu çalışmada, kliniğimizde İV anti-VEGF tedavisine yetersiz cevap veren nvYBMD'li gözlerde PKV sıklığının saptanması amacı ile bir klinik araştırma yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif kesitsel klinik araştırmaya 2011-2018 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Birimi'nde tedavi almamış naif ve aktif nvYBMD tanısı konularak 4-6 hafta ara ile ardışık olarak en az 6 kez İV anti-VEGF tedavisi uygulanmasına rağmen tedaviye yetersiz cevap veren gözler arasından İSYA çekilebilen 88 hastanın

97 gözü dahil edilmiştir. Daha önce nvYBMD nedeni ile tedavi uygulanmış gözler, 6 kezden daha az tedavi uygulanmış gözler, tedavilerin ardışık ve düzenli olarak yapılamadığı gözler ile indosiyanin boya temin edemeyen ve İSYA çekimi için kontraendikasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmış olup Ege Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (karar no: 12-2/47, 2013) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan da (işlem no: 1135321/06.03.2013) onay alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınarak yürütülmüştür.

Klinik muayenede taze hemorajisi olan veya spektral domain-optik koherens tomografide (SD-OKT) subretinal, intraretinal, veya RPE altında sıvı saptanan ve floresein anjiyografide (FA) buna eşlik eden boya sızıntısı saptanan gözler aktif nvYBMD olarak kabul edilmiştir. Bu gözlerle tedavi olarak ameliyathane koşullarında, tam steril şartlarda İV olarak ranibizumab (RBZ) (Lucentis; 0,5 mg/0,05 mL RBZ, Genentech Inc., San Francisco, CA, ABD) ya da aflibercept (A) (Eylea; 2 mg/0,05 mL A, Bayer/Regeneron Pharmaceuticals, Inc, Tarrytown, NY, ABD) enjeksiyonu yapılmıştır. İV anti-VEGF tedavisini takiben 4-6 hafta her hastanın son kontrol muayeneleri yapılmış olup düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) ölçümü ve biyomikroskop ile göz dibi bakısına ilaveten SD-OKT bulguları da değerlendirilmiştir. Ardışık olarak yapılan 3 İV anti-VEGF tedavisinden 4-6 hafta sonraki kontrol muayenesinde aktivasyon bulguları devam eden gözlerde tedaviye aynı aralıklar ile devam edilirken, aktivasyon bulguları saptanmayan gözlerde "tedavi et ve uzat" protokolüne göre tedavi aralıkları her kontrol muayenesinde bir önceki aralığa 2 hafta daha ilave edilmek sureti ile uzatılmıştır.

Ardışık olarak en az 6 doz tedavi uygulanmasına rağmen son tedaviden bir ay sonra yapılan kontrol muayenesinde aktivasyon bulguları devam eden gözler yetersiz cevaplı gözler olarak kabul edilmiş ve boya temin edilebilen hastalara (Heilderberg Spectralis HRA+OKT, (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) İSYA çekilerek PKV varlığı araştırılmıştır. PKV tanısı için Everest 2 kriterleri temel alınmıştır.¹⁴

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 88 hastanın 44'ü (%50) erkek, 44'ü (%50) kadın olup 9 olgunun (%9,09) bilateral olduğu ve yaş ortalamalarının $75,9 \pm 8,3$ (59-93) yıl olduğu tespit edilmiştir. Toplam 97 gözün dahil edildiği çalışmada, uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı $7,3 \pm 2,2$ (6-15) olup ortalama takip süresi

31,6±4 (8-90) ay olarak saptanmıştır. Ortalama başlangıç DEİGK 0,63±0,46 (0-1,8) LogMar, İSYA çekimi sırasındaki kesitsel ortalama DEİGK 0,62±0,14 (0-1,8) LogMar olarak tespit edilmiştir.

İSYA çekimine kadar olan sürede anti-VEGF ilaç olarak 89 (%91,7) gözde RBZ uygulanmış olup 6 (%6,18) gözde ise ortalama 8 (5-11) doz RBZ uygulamasını takiben A'ya geçiş yapılmıştır.

Ardışık olarak uygulanan en az 6 (ortalama 7,3±2,2) anti-VEGF tedaviye yetersiz olarak cevap veren gözlerde İSYA tetkiki sonucu 62 gözde (%63,9) PKV varlığı tespit edilmiştir. Resim 1'de 9 İV anti-VEGF enjeksiyonuna rağmen eksüdatif bulguları ilerleyen bir gözün başlangıçtan itibaren fundus görünümü ve OKT kesitleri izlenmektedir (Resim 1a-d). Resim 2'de ise aynı gözün 9. enjeksiyon sonunda çekilen FA görüntüleri (Resim 2a,b) ile İSYA'da polipler izlenmektedir (Resim 2c,d).

Tartışma

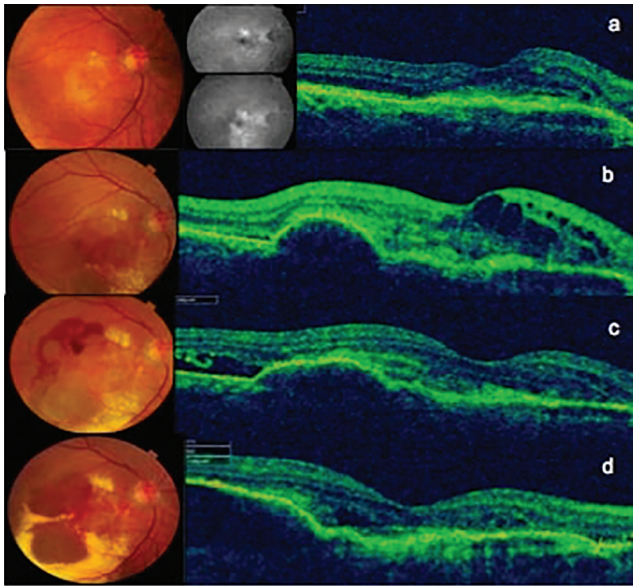
Bu prospektif, kesitsel klinik araştırmada ardışık olarak en az 6 kez İV anti-VEGF tedavi yapılmasına rağmen klinik muayene ve SD-OCT'de aktivasyon bulguları devam eden tedaviye yetersiz cevaplı 95 gözde İSYA çekilerek PKV sıklığı araştırılmış ve %63,9 olarak saptanmıştır.

Günümüzde nvYBMD tedavisinde standart bir tedavi olarak kabul edilen İV anti-VEGF tedavisine rağmen az sayıda da olsa bazı gözlerde aktivasyon belirtilerinin devam etmekte ısrarlı olduğu hatta şiddetlendiği bilinmektedir. Tedaviye yetersiz cevaplı ya da dirençli olarak isimlendirilen bu gözlerin bir kısmında sebebin alta yatan PKV, retinal anjiyomatöz proliferans, kronik santral seröz koryoretinopati (SSKR), SSKR'ye sekonder

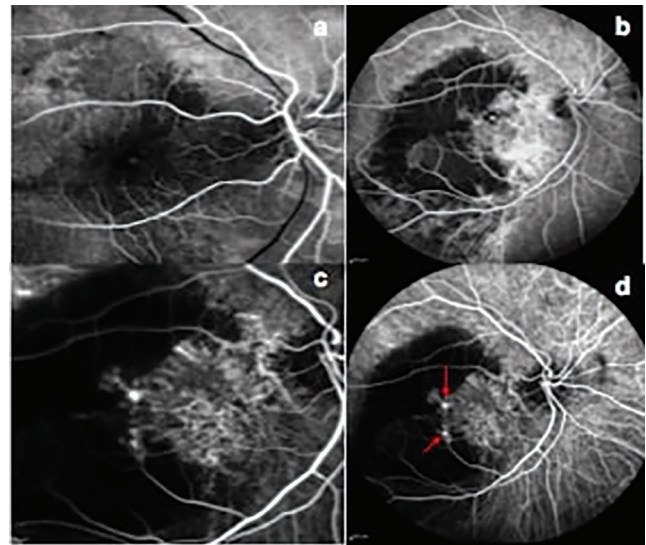
neovaskülarizasyon, drusenoid pigment epitel dekolmanı, adult vitelliform maküler distrofi gibi YBMD'nin alt tipleri ya da onu taklit eden hastalıklar olduğu düşünülmektedir.¹⁷

Literatürde PKV prevalansı, ülkelere, etnik gruplara ve ırklara göre oldukça farklı oranlarda bildirilmektedir. Sarı ırk ve Asya toplumlarında %54,7'ye varan oranlar bildirilirken¹³, beyaz ırkta ise %4-9,8 arasında sıklıklar bildirilmektedir.^{7,8,9,10} Önceden eksüdatif tip YBMD tanısı konulmuş hastalarda PKV sıklığı Yunanistan'da yapılan bir çalışmada %8,2 olarak saptanırken, İtalya'da %9,8, Kore'de %24 ve Hindistan'da %49,7 olarak bildirilmiştir.^{9,10,11,12} Kanımızca prevalans oranlarındaki bu farklı bildirimlerin önemli sebeplerinden birisi de PKV tanısı için altın standart olan kabul edilen İSYA tetkikinin birçok ülke ya da klinikte rutin olarak uygulanmıyor olması gerçeğidir.

Tedaviye yetersiz cevaplı gözler arasında PKV sıklığının çok daha yüksek olabileceği tahmin edilmekle birlikte bu konuda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hepsisi de retrospektif olarak yapılmış olan çalışmalar arasında Kokame ve ark.,¹⁵ farklı etnik gruplardan oluşan hastalarda yaptıkları çalışmalarında İV anti-VEGF tedaviye cevapsız nvYBMD olgularında PKV prevalansını %50, tedaviye cevaplı olgularda ise %30,2 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada PKV prevalansının tedaviye dirençli Asya kökenli hastalarda %56,2, beyaz ırkta %43,2 olduğu; tedaviye duyarlı hastalarda ise bu oranların sırası ile %37,1 ve %16,0 olduğu vurgulanmıştır. Hartz ve Prunte¹⁶ İsviçre'de, beyaz ırka mensup hastalarda yaptıkları bir çalışmada, en az 8 kez uygulanan İV RBZ tedavisine dirençli olgularda PKV sıklığını %21,5, tedaviye cevaplı gözlerde ise %3,8 olarak saptamışlardır. Ozkaya ve ark.,¹⁷ İV RBZ'ye zayıf cevaplı nvYBMD'li gözlerde ayırıcı tanıda İSYA'nın rolünü araştırdıkları retrospektif çalışmalarında PKV sıklığını %56,1 olarak bildirmişlerdir.



Resim 1. Sağ gözüne neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısı ile intravitreal Ranibizumab enjeksiyonları yapılan bir hastaya ait renkli fundus fotoğrafları ile spektral domain-optik koherens tomografi görüntüleri: a) İlk muayene, b) Üç enjeksiyon sonrası, c) Altı enjeksiyon sonrası, d) Dokuz enjeksiyon sonrası



Resim 2. Resim 1'de görüntüleri izlenen hastanın dokuz enjeksiyon sonrası anjiyografik görüntüleri; a) ve b) floresein anjiyografisinin erken ve geç dönem görüntüleri, c) ve d) indosyanin yeşili anjiyografisinin erken ve geç dönem görüntülerinde 2 adet polip yapısı izlenmektedir (kırmızı oklar)

Çalışmamız, kliniğimize başvuran Türk hastalar üzerinde yapılmış olup en az 6 doz İV anti-VEGF tedavisine yetersiz olarak cevap veren gözlerde PKV sıklığı %63,9 olarak saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma İV anti-VEGF tedavisine cevapsız nvYBMD'li Türk hastalarda PKV sıklığının araştırıldığı, prospektif olarak planlanmış literatürdeki ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Çalışma sonuçlarımız, Türkiye'de İV anti-VEGF tedavisine yetersiz cevaplı nvYBMD hastaları arasında PKV sıklığının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, oranlarımızın literatürde bildirilen dirençli olgulardaki PKV prevalansları arasında Asya kökenli toplum oranlarına daha yakın olduğu görülmektedir.^{12,13,15}

Çalışmamızda anti-VEGF ilaç olarak olguların hemen hepsinde ilk 6 dozun RBZ olmasının yanı sıra tedavilerin ardışık olarak uygulanmış olması ve takiplerinin çok düzenli yapılmış olması nedeni ile çalışmamızın oldukça homojen bir gruba içermekte olduğunu ve bu durumun sonuçlarımızın güvenilirliğini arttırdığını düşünmekteyiz. Türkiye'de indosiyenin boya temin edilmesindeki zorluklar nedeni bir-iki yıl öncesine kadar yeni tanı konulan olgularda bile İSYA tetkikinin rutin tanı yöntemleri arasında yer alamadığını belirtirken ilk tanı anında İSYA çekilmesi ve PKV varlığının başlangıçta saptanmasının tedavi ve takip protokollerinde farklı modifikasyonları uygulama açısından önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

İV anti-VEGF ilaç tedavisine yetersiz cevap veren gözler arasında PKV sıklığının yüksek olarak saptanması nedeni ile bu tür dirençli gözlerde İSYA çekilerek PKV varlığının araştırılmasının hem tedaviye yetersizliğin sebebinin anlaşılması hem de tedavi protokolüne farklı tedavi alternatiflerinin eklenmesi açısından yol gösterici olacağı kanısındayız.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (karar no: 12-2/47, 2013) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan da (işlem no: 1135321/06.03.2013) onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: J.M., Konsept: J.M., Dizayn: J.M., Veri Toplama veya İşleme: M.E.B., Analiz veya Yorumlama: J.M., M.E.B., Literatür Arama: M.E.B., Yazan: M.E.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-1431.
2. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;116:57-65.
3. Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:70-78.
4. Stangos AN, Gandhi JS, Nair-Sahni J, Heimann H, Pournaras CJ, Harding SP. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:666-673.
5. Yannuzzi LA. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. AAO-Macula Society Meeting. Miami, FL, 1982.
6. Koh AH; Expert PCV Panel, Chen LJ, Chen SJ, Chen Y, Giridhar A, Iida T, Kim H, Yuk Yau Lai T, Lee WK, Li X, Han Lim T, Ruamviboonsuk P, Sharma T, Tang S, Yuzawa M. Polypoidal choroidal vasculopathy evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina.* 2013;33:686-716.
7. Lafaut BA, Leys AM, Snyers B, Rasquin F, De Laey JJ. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasians. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000;238:752-759.
8. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, Goldbaum M, Tang KC, Spaide RF, Freund KB, Slakter JS, Guyer DR, Sorenson JA, Fisher Y, Maberley D, Orlock DA. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1503-1510.
9. Ladas ID, Rouvas AA, Moschos MM, Synodinos EE, Karagiannis DA, Koutsandrea CN. Polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration in Greek population. *Eye (Lond).* 2004;18:455-459.
10. Scassellati-Sforzolini B, Mariotti C, Bryan R, Yannuzzi LA, Giuliani M, Giovannini A. Polypoidal choroidal vasculopathy in Italy. *Retina.* 2001;21:121-125.
11. Byeon SH, Lee SC, Oh HS, Kim SS, Koh HJ, Kwon OW. Incidence and clinical patterns of polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52:57-62.
12. Kumar M, Moptom SE, Sen P, Khetan V, Bhende M, Sivaprasad S, Raman R; Sankara Nethralaya Vitreoretinal Study Group (SNVR-Study Group). Prevalence of polypoidal choroidal vasculopathy in Indian population: Risk factors, clinical and imaging characteristics. *PLoS One.* 2020;15:e0231901.
13. Shio K, Takahashi K, Yamada H, Wada M, Nagai Y, Otsuji T, Nishikawa M, Mitsuma Y, Yamazaki Y, Matsumura M, Uyama M. Polypoidal choroidal vasculopathy - incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1392-1396.
14. Tan CS, Ngo WK, Chen JP, Tan NW, Lim TH; EVEREST Study Group. EVEREST study report 2: imaging and grading protocol, and baseline characteristics of a randomised controlled trial of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:624-628.
15. Kokame GT, deCarlo TE, Kaneko KN, Omizo JN, Lian R. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Resistance in Exudative Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmol Retina.* 2019;3:744-752.
16. Hatz K, Prünte C. Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Caucasian Patients with Presumed Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Poor Ranibizumab Response. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:188-194.
17. Ozkaya A, Alagoz C, Garip R, Alkin Z, Perente I, Yazici AT, Taskapili M. The role of indocyanine green angiography imaging in further differential diagnosis of patients with nAMD who are morphologically poor responders to ranibizumab in a real-life setting. *Eye.* 2016;30:958-965.