

Corneal Neovascularization

הוכן על ידי:

פרופ' מייקל מימוני
ד"ר מרגריטה ספיר
פרופ' דוד צדוק
ד"ר איתי לביא
פרופ' איתן לבני
פרופ' גיא קליינמן

בשם:

חוג קרנית

איגוד רופאי העיניים הישראלי

דצמבר 2025



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לאנשי צוות רפואי ואינם באים במקום שיקול דעתם בכל מצב נתון

תוכן העניינים

4	הקדמה.....
4	מבוא.....
4	פתופיזיולוגיה ואתיולוגיה.....
7	אבחון, מהלך טבעי וסיבוכים.....
8	טיפולים שמרניים.....
11	טיפולים פרוצדורליים.....
15	סיכום והמלצות.....

הקדמה

נייר עמדה זה עוסק בכלי דם פתולוגיים בקרנית (Corneal Neovascularization - CNV), בדגש על אתיולוגיה וטיפול. נייר העמדה הוא פרי עבודת צוות מקצועי ונכתב בהסתמך על הספרות הרפואית העדכנית ביותר שהייתה זמינה בעת כתיבתו. עם זאת, מחברי המסמך רואים חשיבות עליונה בשמירת חופש שיקול הדעת המקצועי של כל רופא ורופאה מול המקרה הקליני הספציפי שלפניהם ואין בהמלצות אלו בכדי לחייב בחירה או הימנעות מטיפול זה או אחר.

מבוא

קרנית העין היא רקמה א-ווסקולרית ייחודית, שתפקידה לשמר שקיפות אופטית גבוהה ולהוות את הרכיב העיקרי בשבירת קרני האור בדרכם אל הרשתית. חדירה של כלי דם פתולוגיים אל תוך הקרנית, תהליך המכונה CNV, נוצרת כאשר מנגנוני האנטי-אנגיוגנזה הפיזיולוגיים של הקרנית כושלים. מצב זה יכול להוביל לירידה בחדות הראייה, שקיעת ליפידים בקרנית ומהווה גורם סיכון משמעותי לדחיית שתלי קרנית במטופלים שעברו השתלת קרנית. על פי ההערכות, CNV פוגעת בכ-1.4 מיליון אנשים ברחבי העולם מדי שנה, עם שכיחות גבוהה יותר במדינות מתפתחות, שם דלקות קרנית זיהומיות וטראומה נפוצות יותר. לעומת זאת, במדינות מפותחות, סיבוכים הקשורים לשימוש בעדשות מגע והפרעות של פני שטח העין (ocular surface disorders) תורמים משמעותית להופעת CNV. התופעה יכולה להתרחש בכל גיל, אך שכיחה יותר במבוגרים בשל שכיחות גבוהה יותר של גורמי הסיכון באוכלוסייה זו. השכיחות בין גברים לנשים דומה, כאשר מרבית המקרים הם חד-צדדיים (75.8%). מכיוון שאין כיום קונצנזוס טיפולי ברור או הנחיות קליניות מוסדרות בישראל לניהול CNV, ישנה חשיבות רבה לפרסום נייר עמדה זה מטעם איגוד רופאי העיניים וחוג הקרנית. מטרת מסמך זה היא להציע לרופאים מסגרת עדכנית, מבוססת ראיות לאבחון וטיפול ב- CNV.

מקורות

1. Lasagni Vitar RM, Triolo G, Fonteyne P, Acuti Martellucci C, Manzoli L, Rama P, Ferrari G. Epidemiology of Corneal Neovascularization and Its Impact on Visual Acuity and Sensitivity: A 14-Year Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 733538.
2. Abdelfattah NS, Amgad M, Zayed AA, Salem H, Elkhanany AE, Hussein H, Abd El-Baky N. Clinical correlates of common corneal neovascular diseases: a literature review. *International journal of ophthalmology* 2015; 8: 182-93.

פתופיזיולוגיה ואתיולוגיה

הקרנית שומרת על א-ווסקולריות באמצעות מנגנונים מולקולריים מורכבים המבוססים על איזון בין גורמים מעודדי יצירת כלי דם חדשים (angiogenesis) לגורמים המדכאים אותה. כאשר שיווי המשקל מופר - בשל דלקת, טראומה, זיהום או גירוי כרוני - מתחילה היווצרות של כלי דם חדשים החודרים לקרנית מכיוון גובלת הקרנית (היקף הקרנית). בתהליך הפתופיזיולוגי של CNV מעורבים מספר גורמים מרכזיים, ובראשם vascular endothelial growth factor (VEGF-A), אשר מגייס מקרופאג'ים ותאי דלקת נוספים לרקמת הקרנית ומעודד הן יצירת כלי דם (hemangiogenesis) והן שגשוג לימפתי (lymphangiogenesis). לצד VEGF קיימת חשיבות למגוון ציטוקינים פרו-דלקתיים אחרים כגון IL-1, IL-6, TNF- α , וכן לפקטורי גדילה נוספים (FGF, PDGF), חלבונים פרוטאוליטיים (matrix metalloproteinases), angiostatin, endostatin ו-thrombospondin. כלל הגורמים הנ"ל יוצרים מעגל של היזון חוזר בו שגשוג כלי הדם מאפשר נגישות מוגברת עבור פקטורים מעודדי דלקת לרקמת הקרנית, המעודדים יצירת כלי דם נוספים. הגורמים השכיחים ביותר להיווצרות CNV חד-ודו-צדדי הינם מצבים דלקתיים לא זיהומיים (48.9%-76.8%, בהתאמה). עבור מחלה חד צדדית, הגורמים הבאים בשכיחותם הינם זיהום קרנית (32.6%) וגורם בלתי ידוע (18.5%). עבור

מחלה דו- צדדית, גורם בלתי ידוע הוא השני בשכיחותו (19.4%) ואילו גורם זיהומי נחשב נדיר יחסית וגורם ל-3.8% בלבד מהמקרים. בתוך קבוצת הגורמים הזיהומיים, קרטיטיס הרפטי חוזר (HSV) הינו הגורם השכיח ביותר הן במחלה חד-צדדית והן בדי-צדדית. קרטיטיס משני ל-HSV גורם ל-CNV במספר מנגנונים במקביל לרבות דלקת כרונית, פגיעה בעצבוב הקרנית והפחתת רמות VEGF deactivating factor קרנית.

גורם חשוב ונפוץ נוסף ל-CNV הינו שימוש כרוני בעדשות מגע, במיוחד בעדשות רכות ובמקרים של התאמה לקויה או שימוש ממושך. זהו הגורם הלא-זיהומי השכיח ביותר ל-CNV וכ-10-30% מהמשתמשים באופן קבוע בעדשות מגע יפתחו מידה מסוימת של CNV. המנגנון ל-CNV במקרים אלה הינו משני להיפוקסיה ו/או פגיעה בפני שטח של העין וחסר תאים לימבליים.

להלן פירוט הגורמים המוכרים ל-CNV קרנית:

Aniridia	גנטי/ מולד
(Keratoconus (advanced	
Terrien marginal degeneration	
Amoebic/parasitic	זיהומי
Bacterial	
Viral	
Fungal	
Chemical burns	מכאני/כימי
Contact lenses	
Hypoxia	
Postoperative	
Allergic keratoconjunctivitis	דלקת מתמשכת
Autoimmune disease-associated Blepharitis	
Chronic corneal graft rejection	
Graft versus host syndrome	
Limbal stem cell deficiency	
Neurotrophic keratopathy	
Ocular cicatricial pemphigoid	
Rosacea	
Steven Johnson syndrome	

מקורות

1. Lasagni Vitar RM, Triolo G, Fonteyne P, Acuti Martellucci C, Manzoli L, Rama P, Ferrari G. Epidemiology of Corneal Neovascularization and Its Impact on Visual Acuity and Sensitivity: A 14-Year Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)* 2021; **8**: 733538.
2. Abdelfattah NS, Amgad M, Zayed AA, Salem H, Elkhanany AE, Hussein H, Abd El-Baky N. Clinical correlates of common corneal neovascular diseases: a literature review. *International journal of ophthalmology* 2015; **8**: 182-93.
3. Cursiefen C, Rummelt C, Kuchle M. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor alpha, and transforming growth factor beta1 in human corneas with neovascularization. *Cornea* 2000; **19**: 526-33.
4. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, Jackson D, Cao J, Radziejewski C, D'Amore PA, Dana MR, Wiegand SJ, Streilein JW. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004; **113**: 1040-50.
5. Zhu S, Dekaris I, Duncker G, Dana MR. Early expression of proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha after corneal transplantation. *J Interferon Cytokine Res* 1999; **19**: 661-9.
6. Biswas PS, Banerjee K, Kinchington PR, Rouse BT. Involvement of IL-6 in the paracrine production of VEGF in ocular HSV-1 infection. *Experimental eye research* 2006; **82**: 46-54.
7. Gurung HR, Carr MM, Bryant K, Chucair-Elliott AJ, Carr DJ. Fibroblast growth factor-2 drives and maintains progressive corneal neovascularization following HSV-1 infection. *Mucosal Immunol* 2018; **11**: 172-85.
8. Lee S, Zheng M, Kim B, Rouse BT. Role of matrix metalloproteinase-9 in angiogenesis caused by ocular infection with herpes simplex virus. *J Clin Invest* 2002; **110**: 1105-11.
9. Ambati BK, Jousen AM, Ambati J, Moromizato Y, Guha C, Javaherian K, Gillies S, O'Reilly MS, Adamis AP. Angiostatin inhibits and regresses corneal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2002; **120**: 1063-8.
10. Kuhlmann A, Amann K, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse FE, Cursiefen C. Endothelin-1 and ETA/ETB receptor protein and mRNA: expression in normal and vascularized human corneas. *Cornea* 2005; **24**: 837-44.
11. Bardag-Gorce F, Hoffman C, Meepe I, Ferrini M, Hoft RH, Oliva J, Niihara Y. Thrombospondin-1 induction and VEGF reduction by proteasome inhibition. *Heliyon* 2023; **9**: e13397.
12. Zhou AY, Bai YJ, Zhao M, Yu WZ, Li XX. KH902, a recombinant human VEGF receptor fusion protein, reduced the level of placental growth factor in alkali burn induced-corneal neovascularization. *Ophthalmic Res* 2013; **50**: 180-6.
13. Dell S, Peters S, Muther P, Kociok N, Jousen AM. The role of PDGF receptor inhibitors and PI3-kinase signaling in the pathogenesis of corneal neovascularization. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006; **47**: 1928-37.
14. Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *The ocular surface* 2019; **17**: 40-9.
15. Almulhim A, Alkhalifah MI, Kalantan H, Alsarhani WK. Bacterial Keratitis: Clinical Features, Causative Organisms, and Outcome During a 13-year Study Period. *Cornea* 2023; **42**: 702-7.

אבחון, מהלך טבעי וסיבוכים

CNV מתבטא כחדירה של כלי דם מהגובלת לקרנית בצורה של ענף יחיד או רשת מסועפת של כלי דם. עומק חדירת כלי הדם משתנה בהתאם לאטיולוגיה: חדירה שטחית לרוב נגרמת על רקע הפרעות פני שטח העין, ואילו CNV בעומק בינוני-עמוק אופיינית לקרטיטיס סטרומלי, כאשר הרפס וסיפיליס גורמים ל-CNV העמוק ביותר שעשוי להגיע קרוב לדסצמט (descemet).

אחד המאפיינים השכיחים הנלווים ל-CNV הוא הצטברות ליפידים בסטרומת הקרנית סביב כלי הדם הפתולוגיים-lipid keratopathy. בשלבים מוקדמים מדובר בשקיעת ליפידים רכים, בעוד שבשלבים כרוניים מופיעים משקעים צפופים וקבועים. בנוסף, CNV עלול לגרום להיווצרות בצקת קרניתית, פגמים אפיתליאליים מתמשכים וצלקות-כולם בעלי פוטנציאל לפגיעה משמעותית בחדות הראייה. לבסוף, הווסקולריזציה המוגברת מגבירה את הסיכון לדחיית שתל קרנית במטופלים הזקוקים להשתלת קרנית.

מהלך המחלה תלוי בגורם הראשוני ובמהירות הטיפול בו. ברוב המקרים בהם הגורם הראשוני אינו מטופל, כלי הדם ממשיכים להתרחב, חודרים עמוק יותר, עם נזק מתמשך לתפקוד הראיית. לעומת זאת, כלי דם צעירים ובלתי מיוצבים ניתנים לטיפול קל יותר, ובמקרים מסוימים אף יכולים לעבור רגרסיה חלקית ספונטנית לאחר טיפול בגורם הראשוני. האבחנה והבירור מבוססים על אנמנזה מכוונת, בדיקת עיניים יסודית, אשר רצוי שתהיה בשילוב תיעוד צילומי לצורך מעקב. בכל מקרה של CNV חשוב לתשאל את המטופל היטב באשר לגורמים אפשריים לרבות היסטוריה של דלקות, טראומה, שימוש בעדשות מגע ומחלות עיניים קודמות.

האבחנה המדויקת של סוג ה-CNV, עומקו ואופיו (פעיל לעומת לא פעיל) הינה חיונית לצורך בחירת הטיפול המתאים, ובמיוחד לפני תכנון ניתוחי קרנית. לרוב ניתן להתרשם מנתונים אלה באופן קליני, אך במקרים מסוימים ניתן להיעזר בבדיקות הדמייה נוספות:

- **אנגיוגרפיה פלואורסצינית של הסגמנט הקדמי** - לזיהוי דלף מכלי דם פעילים ואפיון טיבם (נכנסים/יוצאים) לצורך תכנון פעולות פולשניות במידת הצורך.
- **OCT אנגיורפיה של הקרנית** - מאפשרת הדמייה לא פולשנית של עומק כלי הדם והערכת זרימת הדם.
- **טופוגרפיה וטופוגרפיה קרניתית** - לאיתור שינויים מבניים נלווים, במיוחד בקרנית א-סימטרית.

מקורות

1. Abdelfattah NS, Amgad M, Zayed AA, Salem H, Elkhany AE, Hussein H, Abd El-Baky N. Clinical correlates of common corneal neovascular diseases: a literature review. International journal of ophthalmology 2015; **8**: 182-93.
2. Rangu N, Dang DH, Riaz KM. Current trends in the management of corneal neovascularization. Curr Opin Ophthalmol 2024; **35**: 329-42.
3. Wen Y, Chen Z, McAlinden C, Zhou X, Huang J. Recent advances in corneal neovascularization imaging. Experimental eye research 2024; **244**: 109930.
4. Natasha Spiteri, Vito Romano, Yalin Zheng, Sohraab Yadav, Rahul Dwivedi, Jern Chen, Sajjad Ahmad, Colin E Willoughby, Stephen B Kaye. Corneal angiography for guiding and evaluating fine-needle diathermy treatment of corneal neovascularization. Ophthalmology 2015 Jun;122(6):1079-84.

טיפול ב-CNV

באופן כללי, כלי דם חדשים ובלתי בשלים (אשר מכילים מעט פריציטים וממברנה בזלית בשכבה יחידה בלבד) נחשבים לרגישים לטיפול תרופתי או פרמקולוגי כגון סטרואידים או מעכבי VEGF. עם זאת, כלי דם ותיקים יותר ("formed vessels"), אשר התבססו ומכוסים בפריציטים, ממברנה בזלית רב-שכבתית ושריר חלק, אינם תלויים עוד בפקטורי גדילה אנגיוגניים, ודורשים הרס ישיר של הכלי (כגון לייזר, fine needle diathermy [FND] או כימואמבוליזציה תוך-כלית עם מיטומיצין [MICE]).

טיפולים שמרניים

הגישה השמרנית לטיפול ב-CNV מתמקדת בשלושה יעדים עיקריים: שליטה בגורם הראשוני, עיכוב התקדמות כלי הדם החדשים, וניסיון לגרום לרגסיה של כלי דם קיימים. הצלחת הטיפול השמרני תלויה במידה רבה במועד ההתערבות - ככל שההתערבות מוקדמת יותר, הסיכוי לרגסיה של כלי הדם גבוה יותר.

1. שליטה בגורם הראשוני

השלב הראשון והחיוני בכל מקרה של CNV הוא **טיפול בגורם הבסיסי**:

- הפסקת שימוש בעדשות מגע.
 - טיפול אנטי-ויראלי ומניעת הישנות במקרים של הרפס קרניתי.
 - הסרת תפרים רופפים לאחר השתלת קרנית.
 - טיפול מקומי או סיסטמי להפחתת דלקת מקומית.
 - טיפול משולב בתסמונת עין יבשה קשה, דלקת עפעפיים ורוזציה.
- ללא שליטה בגורם הראשוני, כל ניסיון לטפל בכלי הדם עצמם צפוי להיכשל בטווח הארוך.

2. סטרואידים

סטרואידים ממשיכים להוות את עמוד התווך בטיפול בדלקת האחראית ליצירת כלי דם חדשים. מנגנון הפעולה כולל דיכוי פעילות תאי דלקת, הפחתת ציטוקינים פרו-אנגיוגניים, והאטת פעילות פיברובלסטים. ניתן לתת סטרואידים בטיפות, בהזרקה תת-לחמיתית ואף סיסטמית - בהתאם לעומק החדירה, מידת הדלקת ומצב פני הקרנית. עם זאת, חשוב להדגיש שסטרואידים אינם יעילים כנגד כלי דם אשר הספיקו להתבסס וחשוב להיזהר מתופעות לוואי אפשריות, בהן עיכוב אפיתליזציה, קטרקט, עליית לחץ תוך-עיני וסיכון לזיהומים חוזרים.

3. תרופות אנטי-VEGF

מעכבי VEGF פועלים על המנגנון המרכזי השני בפתופיזיולוגיה של CNV. מחקרים שבחנו את השימוש הטופיקלי ב-bevacizumab בריכוזים של 5-10 מ"ג/מ"ל, במינון של 2-4 פעמים ביום, הראו תוצאות מעורבות - כאשר אצל חלק מהמטופלים דווח על ירידה משמעותית בשטח CNV ובקוטר הכלים, ללא תופעות לוואי משמעותיות. גם הזרקה תת-לחמיתית שלו (1.25-5 מ"ג, לרוב חד-פעמית אך לעיתים ניתנת גם כהזרקה חודשית חוזרת) הראתה הצלחה חלקית. שילוב בין טיפול טופיקלי להזרקה תת-לחמית עשוי לשפר את התוצאות לפי חלק מהמחקרים, אם כי דווחו מקרים של פגיעות בשלמות האפיתל והידקקות הקרנית.

גם הזרקה תת-לחמית בודדת של aflibercept בנפח של 0.08 מ"ל בריכוז 25 מ"ג/מ"ל נבחנה כטיפול ל-CNV עם תוצאות מעורבות. לבסוף, ranibizumab, אשר דומה במבנהו ל-bevacizumab אך קטן ממנו, עשוי להציע חדירות טובה יותר לקרנית. מחקרים הראו ירידה משמעותית בשטח CNV ובקוטר כלי הדם בשימוש הטופיקלי בו בריכוז 1% ארבע פעמים ביום, אך ללא עדיפות ברורה לעומת bevacizumab.

בשורה התחתונה, אף שלחלק ממעכבי VEGF עשוי להיות תפקיד בטיפול ב-CNV, השימוש השגרתי בהם מוגבל בשל היותם טיפולים שאינם מאושרים רשמית (off-label), יעילותם המוגבלת ושיעורי הישנות גבוהים של לפחות 30%.

4. תרופות נוספות

- **טקוולימוס (Tacrolimus)** - הראה תוצאות מביחות בבעלי חיים במתן טופיקלי ותת-לחמיתי אך טרם הוכח מחקרים בבני אדם.
- **ציקלוספורין (Cyclosporine)** - מתן טופיקלי/ תת לחמיתי לא הדגים יעילות מספקת.
- **טטרציקלינים** - עשויים לעכב פעילות דלקתית, אולם נחקרו בעיקר בשלב האקוטי של הדלקת ולא בשלבים כרוניים.
- **(NSAIDs) Non-steroidal anti-inflammatory drugs** - נמצאו יעילים במודלים של בעלי חיים אך אינם מומלצים לשימוש עקב סיכון מוגבר לפגיעה בשלמות אפיתל הקרנית.

מקורות

1. Wen Y, Chen Z, McAlinden C, Zhou X, Huang J. Recent advances in corneal neovascularization imaging. *Experimental eye research* 2024; **244**: 109930.
2. Cursiefen C, Hofmann-Rummelt C, Kuchle M, Schlötzer-Schrehardt U. Pericyte recruitment in human corneal angiogenesis: an ultrastructural study with clinicopathological correlation. *The British journal of ophthalmology* 2003; **87**: 101-6.
3. Roshandel D, Eslani M, Baradaran-Rafii A, Cheung AY, Kurji K, Jabbehdari S, Maiz A, Jalali S, Djalilian AR, Holland EJ. Current and emerging therapies for corneal neovascularization. *The ocular surface* 2018; **16**: 398-414.
4. Cursiefen C, Wenkel H, Martus P, Langenbucher A, Nguyen NX, Seitz B, Kuchle M, Naumann GO. Impact of short-term versus long-term topical steroids on corneal neovascularization after non-high-risk keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; **239**: 514-21.
5. Drzyzga Ł, Śpiewak D, Dorecka M, Wyględowska-Promieńska D. Available Therapeutic Options for Corneal Neovascularization: A Review. *Int J Mol Sci* 2024; **25**.
6. Athanasiadis Y, Novitskaya E, Nithyanandrajah GA, Sharma A. Subconjunctival triamcinolone for the treatment of corneal graft rejection and new vessels. *Cont Lens Anterior Eye* 2009; **32**: 31-2.
7. Kang S, Chung SK. The effect of subconjunctival combined treatment of bevacizumab and triamcinolone acetonide on corneal neovascularization in rabbits. *Cornea* 2010; **29**: 192-6.
8. Eiger-Moscovich M, Livny E, Sella R, Gal-Or O, Nisgav Y, Livnat T, Bahar I. Comparison of Subconjunctival Aflibercept and Betamethasone for the Treatment of Formed Corneal Neovascularization in a Rabbit Model. *Ophthalmic Res* 2019; **62**: 116-22.
9. Conway MD, Kivilcim M, Peyman GA, Morales AM, Manzano RPA. Inhibition of Experimental Corneal Neovascularization by Diclofenac, Ketorolac, and Etanercept. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006; **47**: 1639-.
10. Pakneshan P, Birsner AE, Adini I, Becker CM, D'Amato RJ. Differential suppression of vascular permeability and corneal angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008; **49**: 3909-13.
11. Gaynes BI, Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf* 2002; **25**: 233-50.
12. Park J-H, Joo C-K, Chung SK. Comparative Study of Tacrolimus and Bevacizumab on Corneal Neovascularization in Rabbits. *Cornea* 2015; **34**.
13. Chen L, Zhong J, Li S, Li W, Wang B, Deng Y, Yuan J. The long-term effect of tacrolimus on alkali burn-induced corneal neovascularization and inflammation surpasses that of anti-vascular endothelial growth factor. *Drug Des Devel Ther* 2018; **12**: 2959-69.

14. Bock F, Matthaehi M, Reinhard T, Böhringer D, Christoph J, Ganslandt T, Cursiefen C. High-Dose Subconjunctival Cyclosporine A Implants Do Not Affect Corneal Neovascularization after High-Risk Keratoplasty. *Ophthalmology* 2014; **121**: 1677-82.
15. Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N, Hamrah P, Jurkunas UV, Pineda R, 2nd, Pavan-Langston D, Dana R. Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study. *Arch Ophthalmol* 2009; **127**: 381-9.
16. Waisbourd M, Levinger E, Varssano D, Moisseiev E, Zayit-Soudri S, Barak A, Loewenstein A, Barequet I. High-dose topical bevacizumab for corneal neovascularization. *Pharmacology* 2013; **92**: 310-4.
17. Papathanassiou M, Theodoropoulou S, Analitis A, Tzonou A, Theodossiadis PG. Vascular endothelial growth factor inhibitors for treatment of corneal neovascularization: a meta-analysis. *Cornea* 2013; **32**: 435-44.
18. Petsoglou C, Balaggan KS, Dart JK, Bunce C, Xing W, Ali RR, Tuft SJ. Subconjunctival bevacizumab induces regression of corneal neovascularisation: a pilot randomised placebo-controlled double-masked trial. *The British journal of ophthalmology* 2013; **97**: 28-32.
19. Agarwal S, Angayarkanni N, Iyer G, Srinivasan B, Natarajan R, Charola S, Arumugam S, Padmanabhan P. Clinico-biochemical correlation of the effect of subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea* 2014; **33**: 1016-21.
20. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea* 2008; **27**: 142-7.
21. Yeung SN, Lichtinger A, Kim P, Amiran MD, Slomovic AR. Combined use of subconjunctival and intracorneal bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea* 2011; **30**: 1110-4.
22. Dohlman TH, McSoley M, Amparo F, Carreno-Galeano T, Wang M, Dastjerdi M, Singh RB, Coco G, Di Zazzo A, Shikari H, Saboo U, Sippel K, Ciralsky J, Yoo SH, Sticca M, Wakamatsu TH, Murthy S, Hamrah P, Jurkunas U, Ciolino JB, Gomes JAP, Perez VL, Yin J, Dana R. Bevacizumab in High-Risk Corneal Transplantation: A Pilot Multicenter Prospective Randomized Control Trial. *Ophthalmology* 2022; **129**: 865-79.
23. Sella R, Ben Ishai M, Livny E, Nahum Y, Bahar I. Subconjunctival Aflibercept for the Treatment of Formed Corneal Neovascularization. *Eye Contact Lens* 2021; **47**: 180-4.
24. Gore A, Kadar T, Cohen M, Gutman H, Gez R, Dachir S, Horwitz V. The use of aflibercept (VEGF trap) in mitigating sulfur mustard-induced corneal neovascularization in a rabbit model. *Toxicol Rep* 2023; **10**: 206-15.
25. Stevenson W, Cheng SF, Dastjerdi MH, Ferrari G, Dana R. Corneal neovascularization and the utility of topical VEGF inhibition: ranibizumab (Lucentis) vs bevacizumab (Avastin). *The ocular surface* 2012; **10**: 67-83.
26. Kim EK, Kong SJ, Chung SK. Comparative study of ranibizumab and bevacizumab on corneal neovascularization in rabbits. *Cornea* 2014; **33**: 60-4.
27. Rangu N, Riaz KM. Mitomycin intravascular chemoembolization (MICE) to treat corneal vascularization prior to penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2024; **33**: 101993.
28. Chu HS, Chen TC, Hu FR, Chen WL. Recurrence of corneal neovascularization associated with lipid deposition after subconjunctival injection of bevacizumab. *Cornea* 2013; **32**: 1446-53.

טיפולים פולשניים

כאמור, כאשר מדובר בכלי דם בשלים (Formed vessels), כלומר כאלו שכבר עטופים בפריציטים ובעלי ממברנה בזלית מרובדת - הטיפולים השמרניים בלבד לרוב אינם מספקים. במצבים אלו יש צורך בהתערבות ישירה במטרה להשיג חסימה מכוונת של כלי הדם או הרס של הרקמה הווסקולרית.

1. Mitomycin Intravascular Chemoembolization (MICE)

מיטומיצין C (MMC) הינו בעל השפעה ציטוטוקסית בלתי הפיכה על תאי האנדותרל של כלי הדם, ובכך מונע שגשוג כלי דם. בשונה מטיפולים המבוססים על מעכבי VEGF, יעילות ה-MMC אינה נפגעת על ידי נוכחות פריציטים בכלי הדם, דבר שהופך אותו ליעיל לטיפול גם בשלב הכרוני של ה-CNV.

MICE מבוצע על ידי הזרקת של כמויות זעירות של MMC בריכוז 0.4 מ"ג/מ"ל ($0.01\text{--}0.05 \text{ מ"ל}$) לתוך כלי הדם של CNV בסמוך ללימבוס, תוך הפעלת לחץ הידרוסטטי רטרוגרדי למילוי הן של הכלים הנכנסים והן של היוצאים עד הלבנתם. ההזרקה נעשית עם מזרק של 1 מ"ל המחובר למחט 33G, תוך תחושת התנגדות מינימלית בלבד בעת ההזרקה (על מנת לוודא שלא מבוצעת הזרקת לסטרומת הקרנית).

הטכניקה תוארה לראשונה על ידי Mimouni וחבריו בשנת 2022, ומאז עוררה עניין גובר. פורסמו מספר סדרות מקרה קטנות עד כה, כולן דיווחו על תוצאות חיוביות עם נסיגה ניכרת של כלי הדם בתוך שבועיים מהטיפול, למעט מקרה אחד שבו הנסיגה התרחשה לאחר 20 שבועות. לא דווח על הישנות של כלי הדם למשך לפחות 8 חודשים לאחר ההליך. בנוסף, ניתן להשתמש ב-MICE כטיפול מניעתי לפני השתלת קרנית מתוכננת על מנת להפחית את הסיכון לדחיית שתל בעיניים בסיכון גבוה, כפי שדווח במספר סדרות בעבר. יש לציין שטרם פורסמו מחקרים גדולים על טכניקה זו ולכן קשה כעת לקבוע בבירור את פרופיל הבטיחות והיעילות שלה, כמו גם את האינדיקציות המדויקות לטיפול זה.

סיבוכים פוטנציאליים של הטכניקה כוללים דמם תוך-סטרומלי, פגיעה בתאי אנדותרל הקרנית, וצלקות. יש לציין כי מקרים הכוללים CNV עמוק או CNV רב-מוקדי ללא כלי דם דומיננטיים עשויים שלא להתאים לטיפול MICE.

מקורות

1. Seki Y, Toba K, Fuse I, Sato N, Niwano H, Takahashi H, Tanabe N, Aizawa Y. In vitro effect of cyclosporin A, mitomycin C and prednisolone on cell kinetics in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Thromb Res* 2005; **115**: 219-28.
2. Goldsberry DH, Epstein RJ, Majmudar PA, Epstein RH, Dennis RF, Holley G, Edelhauser HF. Effect of mitomycin C on the corneal endothelium when used for corneal subepithelial haze prophylaxis following photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2007; **23**: 724-7.
3. Mimouni M, Ouano D. Initial outcomes of mitomycin intravascular chemoembolization (MICE) for corneal neovascularization. *Int Ophthalmol* 2022; **42**: 2407-16.
4. Addeen SZ, Oyoun Z, Alfaily H, Anbari A. Outcomes of mitomycin C intravascular chemoembolization (MICE) in refractory corneal neovascularization after failed keratoplasty. *Digit J Ophthalmol* 2023; **29**: 9-13.

2. Fine Needle Diathermy (FND)

FND היא שיטה כירורגית פשוטה ויעילה יחסית, אשר מבוססת על שימוש במחט דקה דרכה מוזרם זרם חשמלי לשורש כלי הדם הפתולוגיים במטרה לגרום לטרומבוזיס של כלי הדם הפתולוגיים בתוך הקרנית. הפרוצדורה מתבצעת באמצעות מכשיר קואגולציה חד-קוטבי, המעביר זרם במגע עם מחט בקוטר של 33-34G אל תוך סטרומת הקרנית באזור שבו נמצאים כלי הדם הפתולוגיים. ניתן לשפר את יעילות הפרוצדורה על ידי החדרת קצה המחט ישירות אל תוך חלל כלי הדם, כאשר הדבר אפשרי. לצורך שמירה על בטיחות מרבית, יש להשתמש בעוצמה המינימלית האפשרית של הדיאטרמיה ולהפעילה אך ורק עד להופעת הלבנה קלה של הסטרומה, לרוב לא יותר משלוש שניות.

השיטה תוארה לראשונה בשנת 2000 על ידי Pillai וחבריו, אשר בחנו את תוצאות הטיפול ב-14 עיניים עם CNV והדגימו נסיגה של CNV בכל העיניים שטופלו, במעקב ממוצע של 10.3 חודשים. מאז נערכו מספר מחקרים נוספים אשר מצאו שיעורי נסיגה צנועים יותר, אך עדיין משמעותיים. במחקר רטרופקטיבי בן 5 שנים שכלל 56 עיניים, דיווחו Trikha וחבריו על שיעור נסיגה של 68.1% לאחר טיפול יחיד במעקב ראשון ממוצע של 6.9 שבועות. ב-89.3% מהעיניים הושגה נסיגה לאחר אחד או שני טיפולים בלבד. יש לציין שבמעקב ממוצע של 18.9 חודשים לא דווח על הישנות באף אחד מהמטופלים. עם זאת, בסדרת מקרים אחרת הודגמה הישנות של כ-35.7% על פני מעקב בטווח של עד 15 חודשים.

טיפול ב-FND כטיפול עצמאי או בשילוב עם הזרקת תת-לחמית של bevacizumab לפני השתלת קרנית בעיניים בסיכון גבוה הדגים שיעורי הישרדות של שתלים בטווח של 84.6%-92.9% שנה לאחר הניתוח. תופעות לוואי אפשריות כוללות דמם תוך-קרניתי, מיקרו-פרפורציות, פגיעה בשלמות האפיתל ועכירות של סטרומת הקרנית.

מקורות

1. Pillai CT, Dua HS, Hossain P. Fine needle diathermy occlusion of corneal vessels. Investigative ophthalmology & visual science 2000; **41**: 2148-53.
2. Faraj LA, Elalfy MS, Said DG, Dua HS. Fine needle diathermy occlusion of corneal vessels. The British journal of ophthalmology 2014; **98**: 1287-90.
3. Trikha S, Parikh S, Osmond C, Anderson DF, Hossain PN. Long-term outcomes of Fine Needle Diathermy for established corneal neovascularisation. The British journal of ophthalmology 2014; **98**: 454-8.
4. Hos D, Le VNH, Hellmich M, Siebelmann S, Roters S, Bachmann BO, Cursiefen C. Risk of Corneal Graft Rejection After High-risk Keratoplasty Following Fine-needle Vessel Coagulation of Corneal Neovascularization Combined With Bevacizumab: A Pilot Study. Transplant Direct 2019; **5**: e452.
5. Yanyan Koenig, Felix Bock, Friedrich E Kruse, Katja Stock, Claus Cursiefen. Angioregressive pretreatment of mature corneal blood vessels before keratoplasty: fine-needle vessel coagulation combined with anti-VEGFs. Cornea 2012 Aug;31(8):887-92.

3. Corneal Cross-Linking (CXL)

CXL הוא טיפול פוטוכימי שפותח במקור לייצוב קרטוקונוס, אך בשנים האחרונות הוערך גם כגישה אפשרית לעיכוב והפחתת שגשוג כלי דם פתולוגיים בקרנית. מנגנון הפעולה העיקרי הוא השראת מוות תאי האנדותרל בכלי הדם (ולעתים גם של תאי לימפה), ובכך יצירת חסימה חלקית או מלאה של ה-CNV. טכניקת ה-CXL לטיפול ב-CNV כוללת הסרה מקומית של האפיתל באזור כלי הדם הפתולוגיים ולאחר מכן חשיפה מבוקרת של סטרומת הקרנית לשילוב של ריבופלאבין ואור אולטרה-סגול (UV) מבלי לערב את הלימבוס. טיפול זה הדגים נסיגה של 70% בכלי הדם קרניתיים בעת ביצוע ה-CXL בעת השתלת קרנית בעובי מלא (PKP), עם הישרדות של השתל הקרנית לאחר מכן בכל העיניים שנכללו במחקר במעקב של 4 חודשים. יש צורך במחקרים פרוספקטיביים נוספים עם משך מעקב ארוך יותר על מנת לבסס את יעילות ובטיחות הטיפול.

מקורות

1. Hou Y, Le VNH, Tóth G, Siebelmann S, Horstmann J, Gabriel T, Bock F, Cursiefen C. UV light crosslinking regresses mature corneal blood and lymphatic vessels and promotes subsequent high-risk corneal transplant survival. *Am J Transplant* 2018; **18**: 2873-84.
2. Zhu Y, Li L, Reinach PS, Li Y, Ge C, Qu J, Chen W. Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and UVA Regulates Hemangiogenesis and Lymphangiogenesis in Rats. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; **59**: 3702-12.
3. Schaub F, Hou Y, Zhang W, Bock F, Hos D, Cursiefen C. Corneal Crosslinking to Regress Pathologic Corneal Neovascularization Before High-Risk Keratoplasty. *Cornea* 2021; **40**: 147-55.

4. טיפול בלייזר

Photodynamic Therapy (PDT) הינה טכניקה מבוססת לייזר לא-תרמי בשילוב חומר פוטוסנסיטיבי סיסטמי, שנועדה להשיג הרס סלקטיבי של כלי דם פתולוגיים. במחקר על מספר קטן של עיניים הודגם ש-PDT גורם לנסיגה של CNV ב-77.8% וחסימה מלאה של כלי הדם ב-50% מהעיניים במעקב של שנה. שילוב של PDT עם הזרקת תת-לחמית של bevacizumab הניב שיעור חסימת כלי דם של 66.7% לאחר שנה. דרושים מחקרים קליניים רחבי היקף נוספים לאימות הממצאים הללו.

בנוסף ל-PDT, נעשה שימוש בלייזרים נוספים לצורך טיפול ב-CNV לרבות: לייזר ארגון צהוב (577 ננומטר) ולייזר קריפטון צהוב (568 ננומטר), אשר פועלים על ההמוגלובין בכלי הדם, וכן Nd:YAG. שני סוגי הלייזר עשויים להיות יעילים בטיפול בכלים יוצאים (efferent vessels), אך נראה שפחות יעילים כנגד הכלים הנכנסים (afferent vessels) הדקים, שבהם זרימת הדם מהירה יותר. טיפולים משולבים של לייזרים אלה עם bevacizumab בהזרקת תת-לחמית נבדקו אף הם במספר דיווחי מקרה באופן מוצלח. עם זאת, יש צורך במחקרים נוספים לביסוס היעילות והבטיחות ארוכת הטווח של הטיפולים הללו, במיוחד לאור דיווחים על סיבוכים פוסט-טיפוליים, כולל דימום קרנית ופגיעה בקשתית.

מקורות

1. Zhu Y, Li L, Reinach PS, Li Y, Ge C, Qu J, Chen W. Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and UVA Regulates Hemangiogenesis and Lymphangiogenesis in Rats. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; **59**: 3702-12.
2. Schaub F, Hou Y, Zhang W, Bock F, Hos D, Cursiefen C. Corneal Crosslinking to Regress Pathologic Corneal Neovascularization Before High-Risk Keratoplasty. *Cornea* 2021; **40**: 147-55.
3. Bucher F, Bi Y, Gehlsen U, Hos D, Cursiefen C, Bock F. Regression of mature lymphatic vessels in the cornea by photodynamic therapy. *The British journal of ophthalmology* 2014; **98**: 391-5.
4. Yoon KC, You IC, Kang IS, Im SK, Ahn JK, Park YG, Ahn KY. Photodynamic therapy with verteporfin for corneal neovascularization. *American journal of ophthalmology* 2007; **144**: 390-5.
5. You IC, Im SK, Lee SH, Yoon KC. Photodynamic therapy with verteporfin combined with subconjunctival injection of bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea* 2011; **30**: 30-3.
6. Anand N, Reidy JJ, Riaz KM. Short-term regression of corneal neovascularization with combination therapy of argon green laser photocoagulation and subconjunctival bevacizumab. *Int Med Case Rep J* 2019; **12**: 89-92.
7. Lakshmipathy M, Susvar P, Popet K, Rajagopal R. Subconjunctival bevacizumab and argon laser photocoagulation for preexisting neovascularization following deep lamellar anterior keratoplasty. *Indian J Ophthalmol* 2019; **67**: 1193-4.
8. Gerten G. Bevacizumab (avastin) and argon laser to treat neovascularization in corneal transplant surgery. *Cornea* 2008; **27**: 1195-9.
9. Nirankari VS, Baer JC. Corneal argon laser photocoagulation for neovascularization in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1986; **93**: 1304-9.
10. Kumar J, Gehra A, Sirohi N. Role of Frequency Doubled Nd: Yag Laser in Treatment of Corneal Neovascularisation. *J Clin Diagn Res* 2016; **10**: Nc01-4.

סיכום והמלצות

אף על פי שמחקרים שונים מראים תוצאות טובות מאוד בטיפול ב-CNV בטכניקות השונות שהוצגו לעיל, CNV מהווה אתגר קליני משמעותי כיוון שתוצאות ה-real life הקליניות אינן כה טובות ואחוזי ההישנות גבוהים. CNV עלול לגרום לירידה בחדות הראייה, לפגיעה קבועה בשקיפות הקרנית ולהפחתת סיכויי ההצלחה של השתלות קרנית. הגישה לטיפול ב-CNV צריכה להיות רב-שלבית, תוך אבחון מדויק של האטיולוגיה, מאפייני כלי הדם ועומק המעורבות הקרנית.

שליטה בגורם הבסיסי - בין אם מדובר בזיהום או דלקת כרונית - היא תנאי הכרחי להצלחת כל טיפול. בשלבים מוקדמים, בהם כלי הדם חדשים ועדיין אינם מבוססים, יש עדיפות לגישה שמרנית: טיפול אנטי-דלקתי באמצעות סטרואידים, ולעתים תוספת של אנטי-VEGF באופן טופיקלי או תת-לחמית. כאשר מדובר בכלי דם בשלים, המוגנים על ידי פריציטים ודופן מרובדת, נדרשת גישה פרוצדוראלית אקטיבית. האפשרויות כוללות: MICE, FND, CXL, לייזרים. כאשר העדויות המחקריות מבוססות יותר עבור MICE ו-FND לעומת השיטות האחרות.

לפיכך, אנו ממליצים על מספר צעדי מפתח בעת ניהול CNV. אבחון מוקדם של CNV חשוב לצורך התאמת טיפול שמרני לפני שהכלים הופכים לעמידים- יש לטפל בגורם הראשוני לפני כל פעולה ממוקדת בכלי הדם עצמם. לאחר התייחסות לגורם הבסיסי ל-CNV יש לבחור את הגישה המתאימה לכל מטופל בהתחשב בגיל כלי הדם, מיקומם, עומקם, והאם מתוכננת פרוצדורה כירורגית עתידית. לבסוף, לאור שיעורי הישנות משמעותיים של CNV, יש צורך בהמשך מעקב ארוך טווח, במיוחד על כלי דם שלא עברו נסיגה מוחלטת.



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה