

KOSTEAN IKÄRAPPEUMAN ANTI-VEGF- HOIDOT KYS SILMÄTAUTIEN POLIKLINIKASSA

Opinnäytetyö

Antti Vänttinen

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / Silmätautien poliklinikka

Huhtikuu 2019

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Vänttinen, Antti Juho Sakari: Kosteaa ikärappeuman anti-VEGF-hoidot KYS silmätautien poliklinikassa

Opinnäytetutkielma, 30 sivua

Tutkielman ohjaajat: professori Kai Kaarniranta, LT Niko Kivinen

Huhtikuu 2019

Tutkimuksen tavoite on selvittää KYS silmätautien poliklinikalla hoidettujen, kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden hoitotuloksia ja selvittää hoitojen (anti-VEGF) kustannusvaikuttavuutta. Samalla on tarkoitus tehdä kirjallisuuskatsaus kostean ikärappeuman nykyhoidosta. Tutkimusaineistona käytettiin KYS silmätautien poliklinikan kostean ikärappeuman tutkimuspotilasaineistoa. Tutkielmaan valikoitui 129 potilasta, joista kerättiin potilaiden käyttölääkitys tutkimuksen alkuhetkellä, tupakointihistoria, hoitojen aikaiset vuosittaiset näöntarkkuudet ja anti-VEGF-hoitokerrat.

Tutkimuksessa 129 potilasta sai tarkasteltavan neljän hoitovuoden aikana yhteensä 1595 injeksiota. 64 %:lla potilaista oli hoitojen alkuhetkellä käytössä verenpainelääkitys, 33 %:lla kolesterolilääkitys ja 26 %:lla asetyylisalisyylihappo. Potilaista 11 % tupakoi hoitojen aloittamisen aikaan ja 21 %:a oli tupakoinut joskus aikaisemmin. Anti-VEGF-injektiokertojen suhdetta hoitovasteeseen ei saatu analysoitua koska verrokkiryhmää ei ollut.

Avainsanat: AMD, nAMD, wAMD, Ikärappeuma, anti-VEGF, verisuonikasvutekijäestäjä

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

Vänttinen, Antti Juho Sakari: Anti-VEGF treatments for neovascular age-related maculopathy in Kuopio University Hospital

Thesis, 30 pages

Tutors: professor Kai Kaarniranta, M.D., Ph.D. Niko Kivinen

April 2019

The objective of this study was to examine anti-VEGF treatments for neovascular age-related maculopathy in Kuopio University Hospital and to assess cost efficiency of the treatments. In addition, the goal was to make literary review of current treatment of the neovascular age-related maculopathy treatment in Finland. The research population consisted of 129 patients with neovascular age-related maculopathy. Yearly data was collected from patient's visual acuity and given intravitreal anti-VEGF injections. General data from patients smoking history and medication was gathered.

The population of 129 patients got total of 1595 intravitreal injections in 4 years period. 64 % of patients had medication for blood pressure, 33 % for high cholesterol and 26 % was using Aspirin. 11 % of the patients were smoking during treatments and 21 % were ex-smokers. The cost efficiency of anti-VEGF treatments could not be assessed due to lack of control group.

Keywords: AMD, wAMD, nAMD, wet macular degeneration, anti-VEGF

Esipuhe

Lääketieteen pääsykokeessa keväällä 2013 oli aineistona silmänpohjan ikärappeuma. Pääsykoe jäi ikuisiksi ajoiksi mieleen elämäni suurimpana käännekohtana opiskelupaikan vuoksi. Samalla jäi mieleen silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi. Ensimmäisinä kuukausina lääketieteellisessä meille kävi luennoimassa kosteasta ikärappeumasta ja sen uusista hoitomuodoista silmätautien professori Kai Kaarniranta. Hänen innostuksensa tutkittavasta aiheesta oli silmiinpistävä ja tästä sai entisestään lisää motivaatiota lääketieteen opintoihin.

Syventävien opintojen aiheen miettiminen tuli omalle kohdalleni ajankohtaiseksi keväällä 2018. Tein listan paperille mitkä aiheet kuluneiden opiskeluvuosien varrelta sopisivat tutkielman pohjaksi. Yksi aiheista oli silmänpohjan ikärappeuma ja päädyin lähestymään prof. Kai Kaarnirantaa sähköpostitse. Iloiseksi yllätykseksi heillä oli juuri lisävoimien tarvetta aiheen tutkimisen parissa ja pääsin heti aloittamaan tutkimusaineiston keräämisen KYS:n silmätautien poliklinikan tutkimuspotilasaineistosta.

Keräsin dataa syksyyn 2018 asti minkä jälkeen syventävien opintojen tekemiseen tuli taukoa alaan sidottujen amanuenssuurien suorittamisen vuoksi. Pääsin aloittamaan työt jälleen helmikuussa 2019 jolloin aikataulu tutkielman valmistumisen osalta oli jo tiukka, sillä lääketieteen lisensiaatin papereilla olisi kesällä tarvetta. Kirjoittaminen sujui kuitenkin ripeästi ja datan analyysissä sain apua KYS:n analytikoilta.

Haluan kiittää erityisesti prof. Kai Kaarnirantaa ja LT Niko Kivistä, jotka mahdollistivat tutkimuksen tekemisen ja tukivat minua työn kaikissa vaiheissa.

Sisällys

1 JOHDANTO	5
Mikä on AMD?	5
2 IKÄRAPPEUMAN TEOREETTINEN TAUSTA	6
2.1 Epidemiologia	6
2.2 Patogeneesi	7
2.3 Diagnostiikka	9
2.4 Hoito	12
2.5 Anti-VEGF-lääkkeet	12
2.5.1 Bevasistumabi (Avastin)	13
2.5.2 Ranibitsumabi (Lucentis)	13
2.5.3 Aflibersepti (Eylea)	14
2.6 Aikaisempia tutkimuksia	15
3 TUTKIMUSTEHTÄVÄ	17
3.1 Tutkimuksen merkitys	17
3.2 Tavoitteet	17
4 AINEISTO JA MENETELMÄT	19
4.1 Tutkimusaineisto	19
4.2 Tutkimusmenetelmät	19
5 TULOKSET	21
6 POHDINTA	26
6.1 Johtopäätökset	26
6.2 Tutkimuksen eettisyyden arviointi	27
6.3 Jatkotutkimuskohteita	27
KIRJALLISUUS	28

1 JOHDANTO

Mikä on AMD?

Silmänpohjan ikärappeuma eli AMD on yleisin näkövammaisuuden aiheuttaja teollistuneissa maissa (Palosaari, 2005). Näkövammarekisterin mukaan 41 % kaikista näkövammoista aiheutui silmänpohjan ikärappeumasta. Yli 65-vuotiailla tämä ikärappeuman osuus näkövammoista oli 59 % ja kostean ikärappeuman osuus oli noin puolet näistä (Ojamo, 2015). Kosteaa ikärappeuma kehittyy nopeasti muutamien päivien tai viikkojen kuluessa ja hoitamattomana noin puolet potilaista tulee vaikeasti näkövammaiseksi viiden vuoden kuluessa (PubMed 1993). Noin 10-20 % ikärappeumaa sairastavista potilaista sairastaa taudin kosteaa muotoa, johon kehitetyt uudet, lasiaisen sisään annosteltavat verisuonikasvutekijän estäjät (anti-VEGF) pysäyttävät taudin etenemisen ja parantavat näön ennustetta (Lim ym, 2012).

2 IKÄRAPPEUMAN TEOREETTINEN TAUSTA

2.1 Epidemiologia

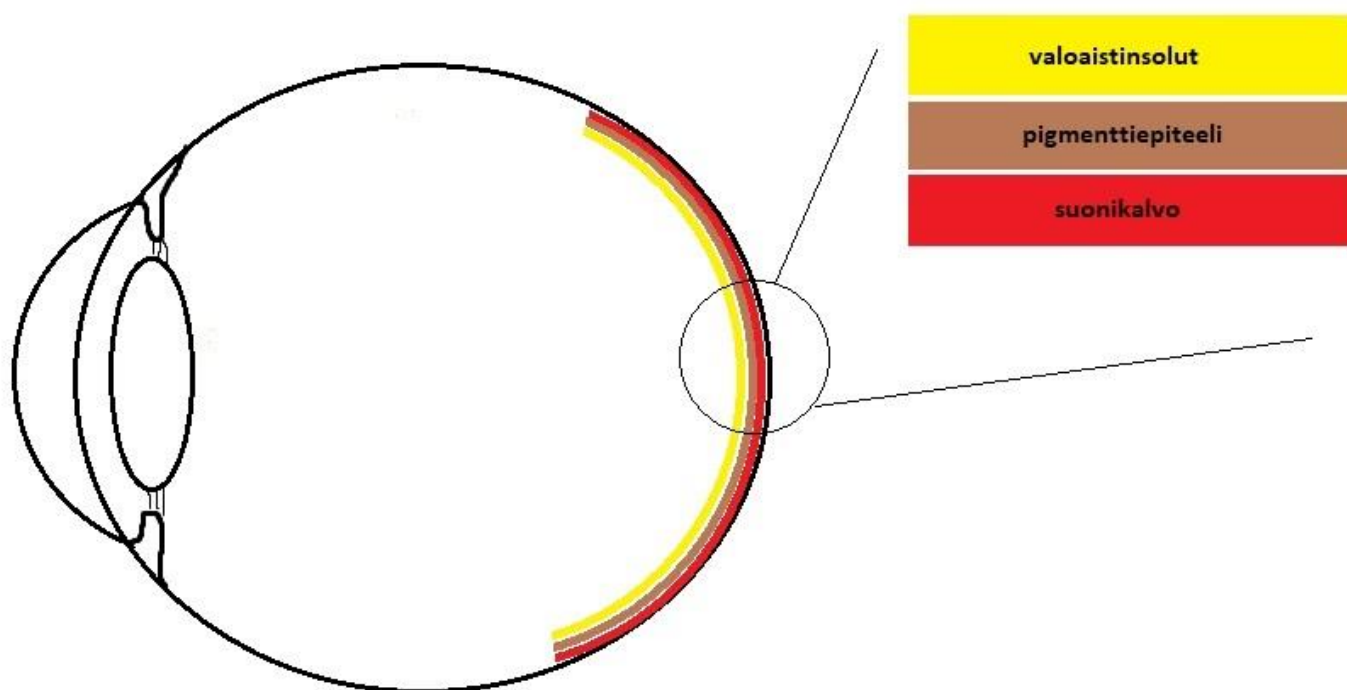
Maailmalla arvioidaan olevan noin 50 miljoonaa ikärappeumaa sairastavaa, joista noin kolmannes luokitellaan näkövammaiseksi (Gordois ym, 2012). Suomessa arvioidaan olevan noin 100 000 ikärappeumaa sairastavaa ihmistä. Ikärappeuma aiheuttaa 60 % yli 65-vuotiaiden näkövammoista (Ojamo, 2012). Silmänpohjan ikärappeumaa esiintyy 65–74-vuotiaiden ikäluokassa 10-15 %:lla, 75–84-vuotiaista 25 %:lla, ja 85 vuotta täyttäneistä 30 %:lla (Jager ym, 2008). Suomessa ikärappeuma aiheuttaa noin 40 % kaikesta ja yli 60 % ikäihmisten näkövammaisuudesta (Näkövammarekisterin vuosikirja 2006). Noin tuhannen ihmisen näkö vammautuu vuosittain ikärappeuman seurauksena ja se on rinnastettavissa elämänlaatua heikentävänä sairautena sepelvaltimotautiin, aivohalvaukseen, syöpään tai kroonisiin nivelsairauksiin (Yuzawa ym, 2013). Kaikista ikärappeumaa sairastavista potilaista noin 10 – 20 % sairastaa taudin kosteaa muotoa (Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim, 2017).

Nimensä mukaisesti ikärappeuman tärkein riskitekijä on ikä. Ikääntymisen lisäksi muita silmänpohjan ikärappeuman riskitekijöitä ovat perimä, tupakointi, valtimonkovettumatauti, verenpaine-tauti, hyperkolesterolemia, ylipaino ja epäterveellinen ruokavalio (Kaariranta ym, 2013). Genetiikka selittää ikärappeuman ilmaantuvuudesta noin 60 % (Seitsonen ym, 2009). Vaikka tupakoinnin lopettaminen ilmeisesti pienentää sairastumisen riskiä (Klein ym, 2014), tupakoinnin aiheuttama suurentunut riski sairastua ikärappeumaan saattaa säilyä jopa 20 vuotta tupakoinnin lopettamisen jälkeen (Zerbib ym, 2014).

2.2 Patogeneesi

Ikärappeumassa silmän verkkokalvon tarkan näkemisen alueelle eli makulaan kehittyy degeneraatiota, mikä johtaa keskeisen näkökyvyn heikkenemiseen. Taudille keskeisiä altistavia tekijöitä ovat geeniperinä, verkkokalvon altistuminen krooniselle hapetusstressille ja tulehdusta aiheuttavien haitallisten proteiinien kertyminen verkkokalvon soluihin tai niiden ulkopuolelle (Kaarniranta ym, 2009). Näiden tekijöiden vaikutuksesta iän myötä verkkokalvon valoistinsoluja huoltavien pigmenttiepiteelisolujen toiminta heikkenee. Tämän seurauksena pigmenttiepiteelin alaiseen Bruchin kalvoon kertyy druseneita eli kuonakyhmyjä ja kalvo paksunee (Kuva 1). Druseneiden läheisyydessä pigmenttiepiteelisolujen toiminta heikkenee entisestään, mikä johtaa läheisten valoistinsolujen rappeutumiseen. Paksuuntunut Bruchin kalvo haurastuu ja sen revetessä ikärappeuma muuttaa luonnettaan kuivasta ikärappeumasta kosteaksi ikärappeumaksi, jossa suonikalvon uudisverisuonia työntyy pigmenttiepiteeliin ja lopulta itse verkkokalvon alle. (Duodecim Patologia, 2010.)

Uudisverisuonten kasvussa verisuonikasvutekijällä, eli Vascular Endothelial Growth Factorilla (VEGF) on keskeinen merkitys sen sitoutuessa endoteelin VEGF-1 ja VEGF-2 -reseptoreihin kiihdyttäen uudisverisuonten kasvua (Duodecim Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, 2014.) Uudisverisuonista tihkuva neste aiheuttaa makulaturvotusta, minkä seurauksena näkökyky heikkenee. Tätä uudisverisuonien kasvutaipumusta vastaan on kehitetty silmän sisään annosteltavia verisuonten kasvutekijöiden estäjiksi kutsuttuja anti-VEGF-lääkkeitä, joilla pystytään hidastamaan tai pysäyttämään kostean ikärappeuman taudinkulkua.



Kuva 1 Silmänpohjan rakenne (mukailtu Duodecim Silmätautien käsikirja, 2019.)

2.3 Diagnostiikka

Kostean ikärappeuman keskeisiä oireita ovat nopea, päivien tai viikkojen aikana tapahtuva lähi- ja kaukonäön näöntarkkuuden heikkeneminen ja kuvien vääristyminen (AMD Käypä Hoito, 2016). Erityisesti tarkka näkeminen vaikeutuu, suorat viivat vääristyvät ja keskeisessä näkökentässä voi olla tumma varjostuma. Myös värinäkö voi heikentyä sinisen ja keltaisen värin näkemisen korostuessa. (Duodecim Silmätautien käsikirja, 2019.) Potilas saattaa huomata näön heikkenemisen vasta, kun parempi silmä sairastuu, jolloin ensin sairastuneen silmän näkö saattaa olla jo menetetty (Silmänpohjan ikärappeuma, Lääkärin käsikirja, 2016). Kostea ikärappeuma eroaa kuivasta ikärappeumasta erityisesti siinä, että kuivassa muodossa tauti etenee hitaasti vuosien ja vuosikymmenien aikana.

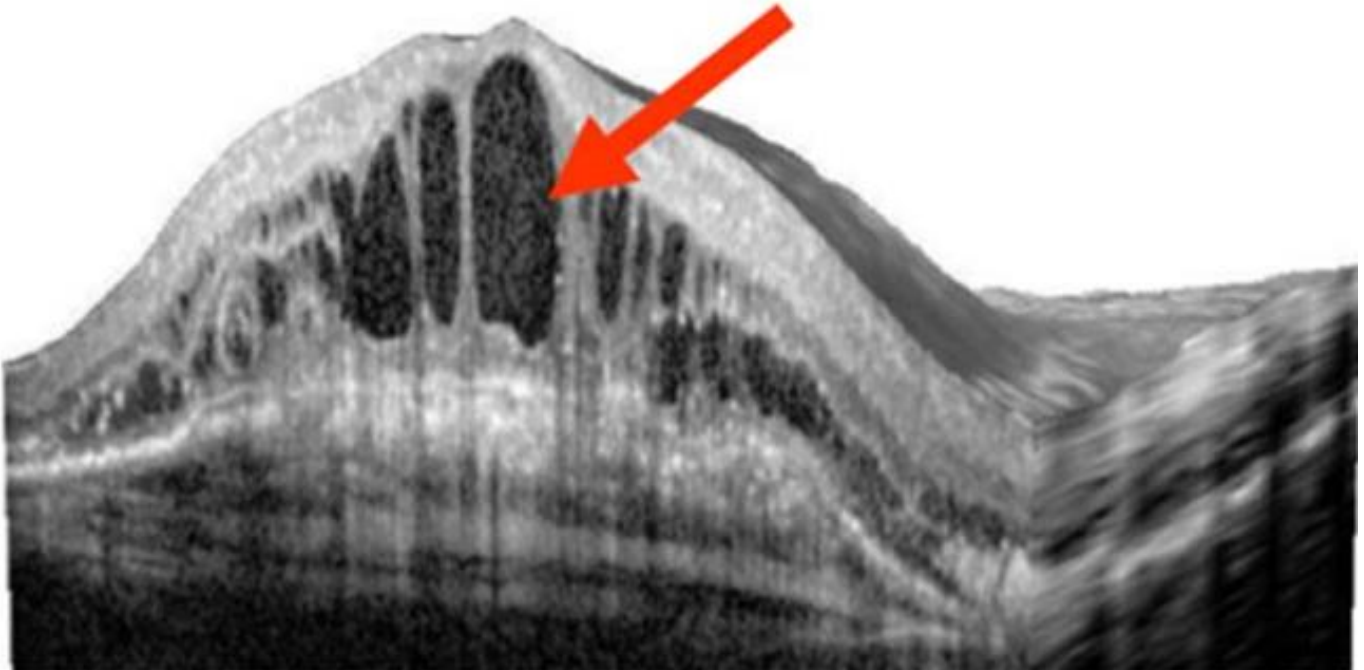
Kun herää epäily kosteasta silmänpohjan ikärappeumasta, tulee potilas lähettää pikaisesti kostean silmänpohjan ikärappeuman diagnostiikkaan ja hoitoon perehtyneen lääkärin arvioon. Muut silmäsairaudet, AMD:n riskitekijät ja yleissairaudet tulee selvittää. Diagnoosi perustuu näöntarkkuuden tutkimiseen ja silmänpohjatutkimuksiin: biomikroskopia, OCT (valokerroskuvaus), pohjakuva, FAG (fluoreseiiniangiografia) ja tarvittaessa ICGA (indosyaniinivihreäangiografia).

Hyvän diagnostisen tason saavuttamiseksi (Kuva 2) kostean ikärappeuman diagnostiikan tulee mahdollisuuksien mukaan perustua vähintään seuraaviin tutkimuksiin: paras korjattu näöntarkkuus (BCVA), biomikroskopia, OCT (Kuva 3) ja pohjakuva (Kuva 4). Kliinisesti selvissä tapauksissa diagnoosiin riittää tyydyttävän tason diagnostikka, eli BCVA, biomikroskopia ja OCT. Kostea silmänpohjan ikärappeumaa hoitavissa yksiköissä tulisi aina olla mahdollisuus lähettää potilas FAG-tutkimukseen (AMD Käypä Hoito, 2016.)

Taso	Näöntarkkuus ¹⁾	Biomikroskopia	OCT	Pohjakuva ²⁾	FAG	ICGA
Erinomainen	x	x	x	x	x	Tarvittaessa
Hyvä	x	x	x	x		Tarvittaessa
Tyydyttävä	x	x	x			

1) Paras korjattu näöntarkkuus
2) Silmämöhjakuvaus tehdään auttamaan diagnostiikkaa ja dokumentaatiota. Se käsittää värivalokuvan, punavapaan kuvan ja tarvittaessa autofluoresenssin. Autofluoresenssikuva voi olla kamera- tai OCT-pohjainen.

Kuva 2 Suositus kostean silmämöhjan ikärappeuman diagnostiikaksi (AMD Käypä Hoito, 2016)



Kuva 3 Nuoli osoittaa kostean silmämöhjan ikärappeuman makulaturvotusta (Duodecim Silmätautien käsikirja, 2019.)



Kuva 4 Silmänpohjakuva silmänpohjan kosteasta ikärappeumasta, jossa nähdään verenvuotoa, kellertäviä druseneita ja vaaleita eksudaatteja (Duodecim Silmätautien käsikirja, 2019)

2.4 Hoito

Suomessa kostean ikärappeuman hoitoon on tällä hetkellä käytössä kolme anti-VEGF-valmistetta: bevasitsumabi (Avastin®), ranibitsumabi (Lucentis®) ja harvemmin annosteltava aflibersepti (Eylea®). Näistä bevasitsumabin virallinen käyttöaihe ei ole silmänpohjan kostea ikärappeuma, mutta se kuuluu silti terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston antaman suosituksen mukaan Suomen julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan. (Kostean ikärappeuman Käypä Hoito, 2016.)

Käypä Hoito -suosituksen mukaan anti-VEGF-hoito on suositeltavaa aloittaa viipymättä kostean ikärappeuman oireiden alkamisen jälkeen. Potilaita hoidetaan ja seurataan kolmen eri protokollan mukaisesti: Fixed, PRN sekä Treat-and-extend. (Kostean ikärappeuman Käypä Hoito, 2016.)

Fixed-protokollassa annetaan jatkuvasti pistoksia säännöllisen väliajan välein (4-6 viikkoa) taudin aktiivisuudesta riippumatta, kunnes hoidon lopettamisen kriteerit täyttyvät. PRN tulee sanoista pro re nata (tarpeen mukaan), jossa hoito annostellaan alkuun 3 kertaa 4-6 viikon välein ja seurantatutkimuksessa pistossarjan lopussa arvioidaan jatkohoito hoitovasteen mukaan. Treat-and-extend-protokollassa annetaan injektioita 4-6 viikon ajan kunnes hoitovaste on saavutettu ja tämän jälkeen seurantaväliä harvennetaan korkeintaan 2 viikon verran kerrallaan ja hoitoihin palataan mikäli havaitaan puutteellinen hoitovaste. (Kostean ikärappeuman Käypä Hoito, 2016.)

2.5 Anti-VEGF-lääkkeet

Silmänpohjan kosteassa ikärappeumassa suonikalvosta pigmenttiepiteelin läpi kasvavat uudisverisuonet tihkuttavat nestettä silmänpohjaan ja aiheuttavat makulaturvotusta. Vaskulaarinen endoteliaalinen kasvutekijä (VEGF) edesauttaa verkkokalvon normaalin verisuoniston kehittymistä sitoutumalla verisuonten endoteelien VEGF-reseptoreihin. (Duodecim Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, 2014). Näistä kasvutekijöistä erityisesti VEGF-A on yhteydessä kostean ikärappeuman kehittymiseen. Uudisverisuonten kasvua estämään on kehitetty kasvutekijäestäjiä eli anti-VEGF-

lääkkeitä. Suomessa näistä on käytössä bevasitsumabi (Avastin®), ranibitsumabi (Lucentis®) ja fuusioproteiini aflibersepti (Eylea®) (Duodecim Silmätautien käsikirja, 2019.)

2.5.1 Bevasistumabi (Avastin®)

Bevasitsumabin (Avastin®) virallinen käyttöaihe ei ole Suomessa silmänpohjan ikärappeuma, mutta se on hyväksytty julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan. Sen käyttö silmänpohjan ikärappeumassa on siis niin sanottua off-label käyttöä. Bevasitsumabi kuuluu farmakoterapeuttiselta ryhmältään syöpälääkkeisiin, immuunivasteen muuntajiin ja monoklonaalisiin vasta-aineisiin (Duodecim lääketietokanta, Avastin®.) Virallisten käyttöaiheiden perusteella se on tarkoitettu metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa. Lääkemolekyylillä on rekombinantti humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (149 kDa), joka on tuotettu kiinankääpiöhamsterin munasarjasoluissa DNA-tekniikalla (Duodecim lääketietokanta, Avastin®).

Bevasitsumabi sitoutuu verisuonen endoteelikasvutekijään ja estää VEGF:n kiinnittymisen endoteelisolun pinnan Flt-1 (VEGFR-1) ja KDR (VEGFR-2) -reseptoreihin (Duodecim lääketietokanta, Avastin®.) Tämä johtaa uudisverisuonituksen kasvun estymiseen, mikä puolestaan vähentää verkkokalvon alla olevaa turvotusta. Bevasitsumabin puoliintumisaika lasiaisessa on 7 vuorokautta ja seerumissa 18-20 vuorokautta (Duodecim Silmätautien käsikirja, 2019).

Avastinia® annostellaan intravitreaalitalaan 1.25 mg (Krebs ym, 2013.) Yksi 4 ml:n pakkaus 24 mg/ml vahvuista Avastinia® maksaa 459.17 euroa.

2.5.2 Ranibitsumabi (Lucentis®)

Ranibitsumabi on humanisoitu rekombinantti monoklonaalinen vasta-ainefragmentti (48 kDa) (Duodecim Silmätautien käsikirja, 2019.) Sillä on Suomessa viralliset käyttöaiheet koston ikärappeuman, diabeettisen makulaturvotuksen, verkkokalvon laskimotukoksen ja silmän suonikalvon uudissuonittumisen hoitoon (Duodecim lääketietokanta, Lucentis)

Ranibitsumabilla on voimakas sitoutumistaipumus VEGF-A-isoformeihin (VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ ja VEGF₁₆₅), jolloin se estää VEGF-A:n sitoutumisen näihin reseptoreihin ja näin ollen hillitsee

uudisverisuonimuodostusta ja stabiloit jo syntyneitä uudisverisuonia (Duodecim lääketietokanta, Lucentis®). Tämä taas johtaa makulaturvotuksen vähenemiseen. Ranibitsumabin puoliintumisaika lasiaisessa on 9 vuorokautta ja seerumissa 2 tuntia (Duodecim Silmätautien käsikirja, 2019.)

Lucentista® annostellaan intravitreaalitilaan 0,5 mg (Duodecim lääketietokanta, Lucentis). Yksi 0.165 ml:n pakkaus 10 mg/ml vahvuista Lucentista maksaa 1187.74 euroa.

2.5.3 Aflibersepti (Eylea®)

Aflibersepti (Eylea®) on tällä hetkellä uusin lääke kostean ikärappeuman hoidossa. Hyväksytyjä käyttöaiheita afliberseptin käytöllä ovat kostea ikärappeuma, diabeettinen makulaturvotus, verkkokalvon laskimotukoksiin liittyvä makulaturvotus ja likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonimuodostus (Duodecim Silmätautien käsikirja, 2019.)

Aflibersepti on fuusioproteiini (97-115 kD) joka sisältää osia ihmisen verisuonten endoteelin VEGF-1 ja VEGF-2 -reseptorien solunulkoisista domeeneista yhdistettynä ihmisen IgG1:n Fc-osaan. Lääkeainetta saadaan tuotettua kiinanhamsterin munasarja (CHO) K1-soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla (Duodecim lääketietokanta, Eylea®). Aflibersepti sitoutuu VEGF-reseptoreihin ja plasentaaliseen kasvutekijään (PIGF) estäen uudisverisuonten muodostumista aiemmin mainitulla mekanismilla (Duodecim Lääketietellinen farmakologia ja toksikologia, 2014). Valmisteen puoliintumisaikoja ei ole raportoitu ihmisillä.

Afliberseptia annostellaan kuukausittain intravitreaalitilaan 0.5 – 2 mg (Käypä hoito Kostean silmänpohjan ikärappeuma, 2016). Yksi 100 mikrolitran pakkaus 40 mg/ml vahvuista Eylea® maksaa 1073.91 euroa.

2.6 Aikaisempia tutkimuksia

Tutkielma pohjautui vahvasti Tampereen silmäkeskuksessa vuonna 2017 tehtyyn tutkimukseen, jossa tutkittiin keskuksessa hoidettujen kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden hoitotuloksia (Kataja ym, 2017). Kyseessä oli retrospektiivinen tutkimus, jossa oli 1117 potilasta, 1349 hoidettua silmää ja 11 562 intravitreaalista injeksiota. Tutkimuksen mukaan kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden näöntarkkuus pysyi kolmen vuoden seurannassa lähtötilannetta vastaavalla tasolla, kun seuranta-aikana annettiin keskimäärin 15.3 intravitreaalista injeksiota.

Vuonna 2007 julkaistiin kaksoissokkoutettu tutkimus ranibitsunamista (Regillo ym, 2007.) Tutkimuksessa randomoitiin potilaita suhteessa 1:1:1 saamaan joko 0.3 mg ranibizumabia (N = 60), 0.5 mg ranibitsunabia (N = 61) tai lumekontrollia (N = 63) ensin kuukauden välein kolmen kuukauden ajan ja sitten neljän kuukauden välein. Tutkimuksen perusteella ranibitsumabi annosteltuna kuukauden välein kolmen kuukauden ajan paransi merkittävästi kosteaa ikärappeumaa sairastavien näkökykyä ilman merkittäviä haittavaikutuksia.

Vuonna 2013 julkaistiin randomoitu kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin ranibitsumabia ja bevasitsumabia kostean ikärappeuman hoidossa (Krebs ym, 2013.) Tutkimuspopulaation 317 potilaasta 154 randomoitiin saamaan 1.25 mg bevasitsumabia ja 163 potilasta randomoitiin saamaan 0.5 mg ranibitsumabia. Molemmat ryhmät saivat intravitreaalisen pistoksen kerran kuussa kolmen kuukauden ajan ja tämän jälkeen hoitoa jatkettiin tarvittaessa. Tutkimustulosten perusteella bevasitsumabin ja ranibitsumabin välillä ei ollut eroa vaikutuksessa näkökyvyn kehitykseen tai sivuvaikutusten ilmaantumiseen.

Vuonna 2017 perustettiin työryhmä yhdenvertaistamaan silmänpohjan kostean ikärappeuman diagnostiikkaa, hoitoa, seuranta ja kustannustehokkuutta (Tuuminen ym, 2017.) Parhaan näyttöön perustuvan tiedon pohjalta paneelissa käytiin läpi seuraavia aihealueita: 1) Miten nAMD diagnosoidaan 2) Millä indikaatioilla nAMD:ta hoidetaan 3) Mitkä kliiniset löydökset ennustavat huonoa hoitoennustetta 4) Onko eri anti-VEGF-valmisteiden välillä eroja tehokkuudessa ja turvallisuudessa 5) Millaista asiantuntemusta anti-VEGF hoito edellyttää 6) Onko hoitoprotokollien välillä eroja hoitotuloksissa, sivuvaikutuksissa tai kustannusvaikuttavuudessa 7) Miten kostean ikärappeuman

hoitoa seurataan 8) Milloin ja millä kriteereillä hoito tai seuranta tulee lopettaa. Paneelin pohjalta laadittiin suomalainen kostean ikärappeuman Käypä Hoito-suositus.

3 TUTKIMUSTEHTÄVÄ

3.1 Tutkimuksen merkitys

Silmänpohjan ikärappeuma on johtava näkövammaisuuden aiheuttaja kehittyneissä maissa ja sen prevalenssi tulee lähivuosina lisääntymään merkittävästi väestön ikääntyessä. Tilastokeskuksen mukaan 31.12.2018 Suomen väestöstä 21.9 % oli yli 65-vuotiaita. Tämä luku tulee Tilastokeskuksen ennusteen mukaan kasvamaan tasaisesti seuraavien vuosien aikana siten, että vuonna 2020 yli 65-vuotiaita on 22.7 %, vuonna 2030 26.2 % ja vuonna 2040 27.2 %. Samalla hoitojen piirissä olevien, kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden määrä kasvaa. Kosteaa ikärappeuman lääkehoito on tällä hetkellä kallista. Esimerkiksi anti-VEGF-valmiste Eyleaa® käytettäessä yhden injektion hinnaksi voi tulla yli 1000 euroa ja pistoksia annetaan useita kuukauden välein. Koska yhteiskunnan resurssit ovat rajalliset, on tärkeää tutkia millaiset potilaat hyötyvät hoidosta ja millaisella hoitosuunnitelmalla päästään parhaaseen lopputulokseen. Samalla saadaan lisäinformaatiota siitä, missä vaiheessa potilaiden hoito ja seuranta kannattaa lopettaa.

Diagnostiikan tarkentumisen ja hoitokäytäntöjen parantumisen myötä on mahdollista saada autettua useampaa ihmistä aiemmilla resursseilla.

3.2 Tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää KYS silmätautien poliklinikalla Käypä Hoito -suosituksen mukaisesti hoidettujen kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden hoitotuloksia. Samalla saadaan käsitys käytettyjen injektioiden volyymin potilasta kohden. Aineisto mahdollistaa tutkimuspotilaiden kostean ikärappeuman riskitekijöiden tarkastelun tupakoinnin ja ylipainon osalta, sekä viitteellisesti käyttölääkityksen kautta verenpainetaudin ja hyperkolesterolemian osalta.

Aiempana tutkimustavoitteena oli tarkastella potilaiden iän, käyttölääkityksen, tupakointihistorian, BMI:n ja annettujen injektio kertojen vaikutusta hoitotuloksiin (näöntarkkuuden kehittyminen). Tämä

tavoite jouduttiin kuitenkin hylkäämään, sillä tutkielmassa tarkasteltiin vain kosteaa ikärappeumaa sairastavaa tutkimuspopulaatiota ilman kontrolliryhmää.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1 Tutkimusaineisto

Tutkimus oli retrospektiivinen yksikeskustutkimus. Tutkimusaineistona toimi KYS silmätautien poliklinikalla Käypä Hoidon mukaan hoidetut kosteaa ikärappeumaa sairastavat tutkimuspotilaat (N=231). Potilasaineisto oli numerokoodattu, joten kerätyssä datassa ei ollut potilaiden tunnistetietoja.

Tutkimuspotilaiden sairauskertomukset käytiin läpi koko anti-VEGF-hoitojen ja seurannan ajalta. Sairauskertomuksista kerättiin hoitojen alkuhetkellä potilaiden paras korjattu näöntarkkuus (BCVA), ikä, sukupuoli, pituus, paino, käyttölääkitys sekä tupakointihistoria. Anti-VEGF-pistosten lukumäärä hoitojen alusta kirjattiin pistoksen ja silmän tarkkuudella vuositasolla. Potilaiden ikä ensimmäisen silmän hoitojen alussa ja mahdollisen toisen silmän hoitojen alussa kirjattiin. Samalla tilastoitiin hoitojen alusta alkaen vuosittainen näöntarkkuus. Eri anti-VEGF-valmisteiden vaihtaminen hoidon aikana hyväksyttiin.

Datan keräämisen jälkeen tutkimuksesta päädyttiin jättämään pois Magucenilla (pegaptanibi) hoidetut potilaat, sillä Magucen-injektiot eivät enää kuulu Käypä Hoitoon. Samalla potilasaineistosta karsittiin sellaiset potilaat, jotka eivät olleet saaneet intravitreaalisia injektioita kostean ikärappeuman hoitoon. Näin ollen lopulliseksi potilasmääräksi muodostui N=129. Tämän jälkeen data käsiteltiin numeeriseen muotoon näöntarkkuuksien osalta, jotta siitä oli mahdollista tehdä numeerisia analyyseja. Näöntarkkuudet, jotka olivat huonompia kuin 0.05, annettiin numeerinen arvo 0.

4.2 Tutkimusmenetelmät

Tutkimusparametrit kerättiin Excel-taulukkoon ja data käsiteltiin numeerisesti analysoitavaan muotoon. Kustakin muuttujasta laskettiin summa, keskiarvo ja keskihajonta. Muuttujista oli tarkoitus tehdä syväluotaavampi analyysi erityisesti taustatekijöiden, pistosten lukumäärän ja näöntarkkuuden välillä, mutta tätä varten tutkielmassa ei oltu kerätty dataa verrokkiryhmästä. Tästä syystä tämä analyysi päätettiin jättää jatkotutkimuskohteeksi. Lasketuista parametreista tarkasteltiin

tutkimuspotilaiden kostean ikärappeuman riskitekijöitä ja saatiin käsitys vuosittain käytettävistä injektiohoitojen määristä. Samalla tarkasteltiin pintapuolisesti näöntarkkuuden keskimääräistä kehitystä seuranta-aikana. Potilaiden käyttölääkityksestä ja tupakointihistoriasta saatiin epäsuorasti viitteitä kostean ikärappeuman riskitekijöistä.

5 TULOKSET

Tutkimuspotilaista 37 oli miehiä ja 92 naisia (Taulukko 1). Yhteensä tutkimuspotilaita valikoitui aineistoon 129. Naispotilaiden suurempi edustavuus voi selittyä potilaiden korkealla keski-ikäällä (77 vuotta hoitojen alkaessa, Taulukko 2.), jolloin vanhemmissa ikäluokissa naisten osuus kasvaa koska naiset elävät miehiä pidempään. Ero voinee osittain selittyä myös sattumalla.

	Lukumäärä	Prosentti	Validoitu prosentti	Kumulatiivinen prosentti
M	37	28,7	28,7	28,7
N	92	71,3	71,3	100,0
Yhteensä	129	100,0	100,0	

Taulukko 1. Tutkimuspopulaation jakautuminen miehiin (M) ja naisiin (N)

Ensimmäisen silmän hoitojen alkaessa potilaat olivat keskimäärin 78.6 vuoden ikäisiä, kun keskihajonta oli 6.62 vuotta (Taulukko 2). Toisen silmän hoitojen alkaessa potilaat olivat keskimäärin 77.3 vuoden ikäisiä keskihajonnan ollessa 16.0 vuotta. Suurempi keskihajonta toisen silmän hoitojen alkaessa selittyy ainakin osittain sillä, että potilaita, joilta hoidettiin seuranta-aikana toinenkin silmä oli vähemmän. Potilaiden korkea ikä selittyy sillä, että ikä on yksi kostean ikärappeuman keskeisin riskitekijä, eli kun ikää tulee lisää, niin kostean ikärappeuman ilmaantuvuus kasvaa.

	Ikä kun 1. silmän hoito alkoi	Ikä kun 2. silmän hoito alkoi
Keskiarvo	78.6	77.3
Keskihajonta	6.62	16.0

Taulukko 2. Potilaiden ikä ensimmäisen ja toisen silmän hoidon alkaessa

Tupakointi on yksi kostean ikärappeuman riskitekijä. Potilaista 14 tupakoi aktiivisesti hoitojen aloittamishetkellä ja 27 oli tupakoinut joskus aikaisemmin ennen hoitojen aloittamista (Taulukko 3).

Nykyinen tupakointi	Aikaisempi tupakointi
14	27

Taulukko 3. Kuinka monta potilasta tupakoi tai oli tupakoinut hoitojen alkuhetkellä

Potilaiden pituuden, painon ja BMI:n keskiarvot olivat 163 cm, 69.0 kg ja 25.8 kg/m² (Taulukko 4). Vastaavat keskihajonnat olivat 8.57, 12.7 ja 3.92. Tutkimuspotilaat olivat siis nykystandardeilla mitattuna lyhyitä, mutta kun huomioidaan että nykysukupolvet ovat aiempia pidempiä ja että mittaustuloksissa on jo mukana vanhuuden tuomaa lyhentymää niin ero ei ole niin huomattava. Keskimääräinen painoindeksi osuu hyvin lähelle normaalipainoa (BMI alle 25 kg/m²). Jos BMI olisi huomattavan korkea, tämä antaisi epäsuorasti viitteitä potilaiden mahdollisista kardiovaskulaarisista riskitekijöistä.

	Pituus (cm)	Paino (kg)	BMI
Keskiarvo	163	69.0	25.8
Keskihajonta	8.57	12.7	3.92

Taulukko 4. Tutkimuspotilaiden pituus, paino ja BMI

Silmänpohjan ikärappeuman hoidon alussa 82:lla potilaalla oli käytössä verenpainelääke, 42:lla kolesterolilääke, 31:llä Marevan (varfariini), 34:llä Primaspan (asetyyliisalisyylihappo), 10:llä NOAC (suora antikoagulantti) ja 3:lla Plavix (Taulukko 5). Tässä tulee huomata, että mikäli yhdellä potilaalla oli käytössä useampia lääkkeitä, nämä laskettiin erikseen molempien lääkkeiden kohdalle. Taulukon perusteella 64 %:lla potilaista oli verenpainelääkitys, 33 %:lla kolesterolilääkitys ja 26 %:lla oli käytössä Primaspan. Nämä antavat epäsuorasti viitteitä kostean silmänpohjan ikärappeuman riskitekijöistä, sillä verenpaine- ja kolesterolilääkkeitä sekä Primaspania käytetään valtimonkovettumataudin hoidossa, joka taas on kostean ikärappeuman yksi riskitekijä.

Verenpainelääke	Kolesterolilääke	Marevan	Primaspan	NOAC	Plavix
82	42	31	34	10	3

Taulukko 5. Potilaiden käyttölääkitys hoitojen alussa

Tutkimuspotilaista 118 sai Avastinia[®], 30 Eyleaa[®] ja 36 Lucentista[®] (Taulukko 6). Tämä on linjassa nykytiedon kanssa, sillä Avastin[®] oli KYS silmätautien poliklinikassa seuranta-aikana käytetyin anti-VEGF-valmiste. Eyleaa[®] potilaat olivat saaneet vähiten, sillä se oli kaikista uusien valmiste. Taulukosta tulee huomioida, että potilaat, jotka olivat saaneet seuranta-aikana useampaa kuin yhtä valmistetta, lasketaan useampaan sarakkeeseen.

Avastin [®]	Eylea [®]	Lucentis [®]
118	30	36

Taulukko 6. Kuinka moni potilas sai Avastinia, Eyleaa tai Lucentista kostean ikärappeuman hoitoon

Intravitreaalisia pistoksia annettiin neljän ensimmäisen vuoden aikana oikeaan silmään ensimmäisestä vuodesta alkaen 329, 191, 151 ja 164 (Taulukko 7). Vastaavat pistosmäärät vasempaan silmään olivat ensimmäisestä vuodesta alkaen 302, 137, 156 ja 165. Keskiarvoisesti pistoksia annettiin oikeaan silmään ensimmäisenä vuotena 4.0, toisena 4.0, kolmantena 4.1 ja neljäntenä 5.1. Vasempaan silmään

annettiin ensimmäisenä vuotena keskimäärin 4.2, toisena 4.2, kolmantena 4.6 ja neljäntenä 4.6 pistosta. Datan perusteella ensimmäisenä vuonna annetaan selvästi eniten pistoksia ja seuraavina vuosina tasaisemmin. Tarkasteluväli rajattiin neljään vuodeen, sillä tämän jälkeen pistoksia ja seurattavia tutkittavia alkoi olla merkittävästi vähemmän.

	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi
Pistoksia oikeaan	329	191	151	164
- keskiarvo	4.0	4.0	4.1	5.1
- keskihajonta	2.0	1.9	2.6	3.1
Pistoksia vasempaan	302	137	156	165
- keskiarvo	4.2	4.2	4.6	4.6
- keskihajonta	1.9	2.6	2.3	2.5

Taulukko 7. Intravitreaalisten pistosten lukumäärä, keskiarvo ja keskihajonta vuositasonalla

Taulukossa 8 tarkastellaan parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) kehitystä hoitojen alkuhetkestä neljän vuoden päähän. 0-tilanne on diagnoosihetken näöntarkkuus juuri ennen hoitojen aloittamista. Datasta nähdään, että keskimääräinen oikean silmän näöntarkkuus paranee lähtötasosta (0.37) ensimmäisen vuoden hoitojen jälkeen tasolle 0.41, toisen vuoden jälkeen tasolle 0.46 minkä jälkeen kolmas ja neljäs vuosi laskevat tasolle 0.40. Vasemman silmän osalta keskimääräinen näöntarkkuus lähtötilanteessa oli 0.43, minkä jälkeen ensimmäisen vuoden hoitojen jälkeen se oli 0.44, toisen 0.40, kolmannen 0.41 ja neljännen vuoden jälkeen 0.44. Taulukosta tulee huomioida, että sekoittamassa on myös sellaisten potilaiden näöntarkkuuksia, jotka eivät olleet saaneet kyseisenä vuonna intravitreaalisia pistoksia.

	0-tilanne	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi
Keskiarvo oikea	0.37	0.41	0.46	0.40	0.40
Keskihajonta oikea	0.25	0.22	0.25	0.23	0.25
Keskiarvo vasen	0.43	0.44	0.40	0.41	0.44
Keskihajonta vasen	0.23	0.24	0.23	0.22	0.24

Taulukko 8. Parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) kehitys vuositasolla lähtötilanteesta alkaen

6 POHDINTA

6.1 Johtopäätökset

Suomessa on tällä hetkellä n. 100 000 ikärappeumaa sairastavaa potilasta joista 10-20 % eli 10 000 – 20 000 potilasta sairastaa taudin kosteaa muotoa, johon on hoitona anti-VEGF-lääkkeet (Ojamo, 2012). Tutkimuksessa 129 potilasta sai tarkasteltavan neljän hoitovuoden aikana yhteensä 1595 injeksiota. Jos kaikki 129 tutkimuspotilasta olisi hoidettu esimerkiksi Eylealla® (1074e/pistos), tämän kustannus olisi karkeasti 1.7 miljoonaa euroa.

Tilastokeskuksen mukaan 31.12.2018 Suomen väestöstä 21.9 % oli yli 65-vuotiaita. Tämä luku tulee Tilastokeskuksen ennusteen mukaan kasvamaan tasaisesti seuraavien vuosien aikana siten, että vuonna 2020 yli 65-vuotiaita on 22.7 %, vuonna 2030 26.2 % ja vuonna 2040 27.2 %. Tämän seurauksena silmänpohjan kostean ikärappeuman ilmaantuvuus ja hoitomenot kasvavat.

Tutkimuksen perusteella 64 %:lla potilaista oli hoitojen alkuhetkellä käytössä verenpainelääkitys, 33 %:lla kolesterolilääkitys ja 26 %:lla asetyylisalisyylihappo. Potilaista 11 % tupakoi hoitojen aloittamisen aikaan ja 21 %:a oli tupakoinut joskus aikaisemmin. Edellä mainittujen lääkkeiden käyttö antaa epäsuorasti informaatiota potilaiden kostean ikärappeuman etiologiasta, sillä näitä lääkkeitä käytetään valtimonkovettumataudin hoidossa. Valtimonkovettumatauti ja tupakointi ovat kostean ikärappeuman riskitekijöitä.

Tutkimusdatan perusteella karkeasti tarkastellen keskimääräiset näöntarkkuudet eivät neljän hoitovuoden aikana huonontuneet eivätkä parantuneet. Alkuperäisenä tutkimusajatuksena oli tarkastella näöntarkkuuden vastetta pistoksille yksilötasolla, mutta koska tutkielmassa ei kerätty dataa verrokkiryhmästä niin tätä ei voitu tehdä. Näin ollen tutkielmassa keskityttiin analysoimaan pelkkää kosteaa ikärappeumaa sairastavaa tutkimuspopulaatiota.

6.2 Tutkimuksen eettisyyden arviointi

Koska kyseessä oli retrospektiivinen tutkimus ja tutkimusdatassa ei ole potilaiden tunnistetietoja, niin tutkimukseen ei tarvinnut hakea eettisen toimikunnan suostumusta. Tutkijalla oli kirjallinen lupa KYS silmätautien poliklinikan tutkimusaineiston käyttöön.

6.3 Jatkotutkimuskohteita

Silmänpohjan kostea ikärappeuma on nykyisillä lääkkeillä pysäytettävissä ja hidastettavissa oleva tauti. Väestön ikääntyessä ja diagnostiikan tarkentuessa kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden määrä kasvaa. Jatkossa on tärkeää pystyä tunnistamaan ne potilaat, jotka hyötyvät kostean ikärappeuman lääkähoidosta ja toisaalta myös ne, joiden ennuste lääkähoidosta huolimatta on huono. Samalla tulee selvittää entistä paremmin millaisella hoitoprotokollalla millaisiakin potilaita kannattaa hoitaa parhaan hoitotuloksen saavuttamiseksi. Erityisesti näillä saroilla tarvitaan paljon lisätutkimusta.

Kerätystä datasta on mahdollista tehdä tutkimusta pistoshoitojen tehokkuudesta vertaamalla dataa verrokkiaineistoon. Datasta voi myös tehdä tutkimusta potilaiden kostean ikärappeuman riskitekijöiden ja hoitotulosten välillä.

KIRJALLISUUS

1. Duodecim Patologia, 2012;23.95:1068-1069
2. Duodecim Silmätautien käsikirja, 2018
3. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1993;111:1189-99 [PubMed](#)
4. Gordo A, Cutler H, Pezzullo L ym. An estimation of the worldwide economic and health burden of visual impairment. Glob Public Health 2012;7:465–81.
5. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2008;358:2606–1
6. Kaarniranta K, Seitsonen S, Paimela T, ym. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2009;125(2):145–53.
7. Kaarniranta K, Sinha D, Blasiak J ym. Autophagy and heterophagy dysregulation leads to retinal pigment epithelium dysfunction and development of age-related macular degeneration. Autophagy 2013;9:973–84.
8. Kaarniranta K. Vääristyvä kuva silmänpohjan ikärappeumassa – kuinka hoidetaan? Suomen Lääkärilehti 2009;64(44):3759–63.
9. Kataja M, Hujanen P, Huhtala H, Kaarniranta K, Tuulonen A, Uusitalo-Jarvinen H. Outcome of anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration in real-life setting. Br J Ophthalmol. 2017;102(7):959-965.
10. Käypä Hoito, Kosteä silmänpohjan ikärappeuma (AMD), 2016
11. Kivinen N. The Role of Autophagy in Age-related Macular Degeneration, Studies into the pathogenesis of AMD University of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences Publications of the University of Eastern Finland. Dissertations in Health Sciences Number 400. 2017. 117p
12. Klein R, Lee KE, Gangnon RE ym. Relation of smoking, drinking, and physical activity to changes in vision over a 20-year period: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 2014;121:1220-8 [PubMed](#)
13. Klein R, Peto T, Bird A ym. The epidemiology of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2004;137:486-95 [PubMed](#)

14. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2013;97:266-271.
15. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2009;125(2):145-53 Kai Kaarniranta, Sanna Seitsonen, Tuoma Paimela, Seppo Meri ja Ilkka Immonen Katsaus
16. Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J ym. Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012;153:678-86, 686.e1-2 [PubMed](#)
17. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897–908.
18. Ojamo M. Näkövammarekisterin vuosikirja 2011. Helsinki: Näkö-vammaisten keskusliitto ry. 2012.
19. Ojamo M. Näkövammarekisterin vuosikirja 2014. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos ja Näkövammaisten keskusliitto ry. Helsinki 2015
20. Palosaari T. Silmänpohjan ikärappeuma. *Duodecim* 2005;121:1533-40
21. Regillo, Carl D. et al. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1 *American Journal of Ophthalmology* , Volume 145 , Issue 2 , 239 - 248.e5
22. Seitsonen S, Onkamo P, Immonen I, Järvelä I. Silmänpohjan ikärappeuman alttiusgeenien tunnistaminen – molekyyli­genetiikan menestystarina. *Duodecim* 2009;125:2360-4
23. Silmänpohjan ikärappeuma, Lääkärin käsikirja, 2016
24. [Terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti](http://terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti)
25. Tuuminen, R, Uusitalo-Järvinen, H, Aaltonen, V et al. (2017): The Finnish national guideline for diagnostics, treatment and follow-up of patients with wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 95(Suppl 3): i1– i9
26. Yuzawa M, Fujita K, Tanaka E, Wang EC. Assessing quality of life in the treatment of patients with age-related macular degeneration: clinical research findings and recommendations for clinical practice. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1325–32.
27. Zerbib J, Delcourt C, Puche N ym. Risk factors for exudative age-related macular degeneration in a large French case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:899-907 [PubMed](#)