

**VARFARIININ KÄYTTÖ KOSTEAA SILMÄNPOHJAN IKÄRAPPEUMAA
SAIRASTAVILLA POTILAILLA**

Heidi Siintamo

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Silmätautien yksikkö

Maaliskuu 2019

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

Heidi Siintamo: Varfariinin käyttö kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla

Opinnäytetutkielma: 39 sivua, 1 liite

Ohjaajat: LL Jussi Paterno, professori Kai Kaarniranta

Maaliskuu 2019

TIIVISTELMÄ

Avainsanat: Silmänpohjan ikärappeuma, varfariini

Tämä tutkimus on pilottitutkimus, jossa selvitettiin varfariinin käytön yleisyyttä kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla ja varfariiniin assosioituvaa kostean silmänpohjan ikärappeuman riskiä. Sukupuolen tiedetään vaikuttavan kostean silmänpohjan ikärappeuman riskiin. Tässä tutkimuksessa selvitettiin myös verisuonten endoteelikasvutekijän estohoidossa annettujen pistosten määrää suhteessa sukupuoleen. Tämä tutkielma on tapaus-verrokkiasetelmassa toteutettu retrospektiivinen poikkileikkaustutkimus, jonka aineisto on koottu Kuopion yliopistollisen sairaalan silmätautien poliklinikassa vuosina 2004 – 2013 hoidetuista potilaista.

Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma on ikääntymiseen liittyvä, länsimaissa yleisin sokeutta aiheuttava silmänsairaus. Eri syistä johtuva näkövammaisuus on naisilla huomattavasti yleisempää kuin miehillä. Tutkimustieto naissukupuolen assosioitumisesta kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan on osin ristiriitaista. Naissukupuoli vaikuttaa olevan ainakin heikko riskitekijä. Kosteassa silmänpohjan ikärappeumassa ongelmana ovat nesteen ja veren tihkuminen suonen seinämän läpi sekä silmänsisäiset verenvuodot. Verenvuodot saattavat irrottaa silmänpohjan kudokset toisistaan sekä aiheuttaa arpeutumista ja siten vaurioittaa näkökykyä pysyvästi, vaikka vuodot tyrehtyisivät itsestään tai saataisiin toimenpitein tyrehtymään. Kosteassa silmänpohjan ikärappeumassa pyritäänkin ennaltaehkäisemään vuotoja.

Varfariini on maailman yleisimmin käytetty veren hyytymistä estävä lääke, jonka terapeuttinen leveys on kapea. Varfariinin merkittävänä haittavaikutuksena ovat verenvuodot. Varfariinin käyttö on yleisempää vanhemmissa ikäryhmissä, kuten kostean silmänpohjan ikärappeuman esiintyvyysskin. Kardiovaskulaarisairauksilla, joiden yhteydessä usein aloitetaan varfariinihoito, ja kostealla silmänpohjan ikärappeumalla on osin yhteisiä riskitekijöitä. Varfariinihoidon tarpeen arvioinnissa naissukupuoli on itsenäinen riskitekijä.

Tämän tutkimuksen tuloksista havaittiin varfariinin käytön olevan yli kaksi kertaa yleisempää kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla kuin verrokkiryhmällä. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella tässä pohjoissavolaisessa aineistossa varfariinin käyttö assosioitui yli kaksi kertaa suurempaan riskiin sairastaa kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin myös eroja pro re nata -protokollalla annettujen intravitreaalisten verisuonen endoteelikasvutekijän estäjäpistosten keskimääräisessä lukumäärässä sukupuolen perusteella. Tämän tutkimuksen aineistossa naisten saamien pistosten lukumäärän keskiarvo oli hieman miesten saamien pistosten lukumäärän keskiarvoa suurempi, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Heidi Siintamo: Warfarin use among patients with wet age-related macular degeneration

Thesis: 39 pages, 1 attachment

Tutors: MD Jussi Paterno, Professor Kai Kaarniranta

March 2019

ABSTRACT

Keywords: age-related macular degeneration, warfarin

This study is a pilot study to examine warfarin use among patients with wet age-related macular degeneration. The second goal of this study was to assess the risk of wet age-related macular degeneration associated with warfarin use. Gender is known to affect the risk of wet age-related macular degeneration. The third topic examined in this study was the difference in number of injections given in anti-vascular endothel growth factor (anti-VEGF) therapy of wet age-related macular degeneration according to gender. This retrospective cross-sectional study was conducted in a case-control design. The data of patients treated in Kuopio University Hospital's Ophthalmology Clinic between the years 2004 – 2013 was gathered to compose the material of this study.

Wet age-related macular degeneration is the most common eye disease to cause blindness in the western world. Visual impairment due to different reasons is more common among women than men. The scientific data on the association between wet age-related macular degeneration and female gender is partly contradictory. Female gender appears to be at least a weak riskfactor of age-related macular degeneration. In wet age-related macular degeneration exudate and blood leak through the endothel of retinal neovascular blood vessels. Retinal neovascularization can also cause intraocular hemorrhaging. Hemorrhaging may cause separation of the ocular tissue layers and thus cause scarring. This may permanently damage the patients visual acuity, even in the case of spontaneous haemostasis or succesful operative tamponation. The preferred approach in treating wet age-related macular degeneration is to prevent hemorrhaging.

Warfarin is globally the most widely used anticoagulant drug. It has a narrow therapeutic range. The most significant adverse effect of warfarin is haemorrhaging. Warfarin use is more common among the elderly, as is the prevalence of wet age-related macular degeneration. Wet age-related macular degeration and cardiovascular diseases that indicate the iniatiation of warfarin therapy have common risk factors. Female gender is an independent risk factor taken into account when estimating risk factor profile of an individual patient to determine whether to start warfarin treatment.

The results of this study show that in the material of this study warfarin use is more than twice as common among patients with wet age-related macular degeneration compared to that of the control group. According to the results of this study warfarin use associated with 2.4 times higher risk of wet age-related macular degeneration. The third goal of this study was to examine gender related differences in the number of intravitreal anti-VEGF injections given in the pro re nata protocol therapy of wet age-related macular degeneration. In this study the average number of injections given was slightly higher in the female group, but the difference between gender was not stastically significant.

Sisällys

TIIVISTELMÄ	2
ABSTRACT	3
1 JOHDANTO	5
2 TEOREETTINEN TAUSTA	7
2.1 Silmänpohjan ikärappeuma	7
2.1.1 Kuiva silmänpohjan ikärappeuma	7
2.1.2 Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma	7
2.2 Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma	8
2.2.1 Esiintyvyys	8
2.2.2 Riskitekijät	9
2.2.3 Patogeneesi	10
2.2.4 Oireet ja löydökset	12
2.2.5 Hoito	12
2.3 Varfariini	13
2.4 Hemostaasi	15
3 TUTKIELMAN TAVOITTEET	17
4 HYPOTEESIT	17
5 EETTISET KYSYMYKSET	17
6 TUTKIMUSAINEISTO	18
6.1 Koko aineisto	19
6.2 Tutkimusryhmä	23
7 TUTKIMUSMENETELMÄT	25
8 TULOKSET	25
8.1 Varfariinin käyttö tapaus- ja verrokkiryhmissä	25
8.2 Varfariinin käyttöön assosioituva kostean ikärappeuman riski	28
8.3 Tutkimussilmän pistoshoito	29
8.4 Tutkimussilmän pistoshoito sukupuolen mukaisissa ryhmissä	30
8.5 Näöntarkkuuden muutokset pistoshoidetuilla yhden vuoden seurannan aikana	31
9 TULOSTEN TARKASTELU JA POHDINTA	34
10 LÄHTEET	36
Taulukot	40
Kuviot	41

1 JOHDANTO

Silmänpohjan ikärappeuma (AMD) on ikääntymiseen liittyvä, länsimaissa yleisin sokeutta aiheuttava silmäsairaus (Resnikoff ym. 2004). Silmänpohjan ikärappeuma jakautuu kuivaan ja kosteaan muotoon. Tässä tutkielmassa keskitytään kosteaan ikärappeumaan. Kostea tautimuotoa hoidetaan lasiaiseen injisoitavilla verisuonten endoteelikasvutekijöiden estäjillä (anti-VEGF-injektioilla) (Summanen ja Seitsonen 2016).

Kosteassa silmänpohjan ikärappeumassa silmänpohjaan kasvavista heikkolaatuisista uudissuonista tiheä ja nestettä suonen seinämän läpi, lisäksi esiintyy silmänpohjan verenvuotoja suonten vaurioituessa. Sairaus itsessään aiheuttaa potilaille merkittävän silmänsisäisen verenvuodon riskin (Kaarniranta 2018). Naisilla näkövammaisuuden prevalenssi on huomattavasti korkeampi kuin miehillä. Naissukupuoli on yksi kostean ikärappeuman riskitekijöistä. Tutkimusnäyttö naissukupuolen ja kostean silmänpohjan ikärappeuman assosiaatiosta on osittain ristiriitaista. On tarpeellista selvittää, esiintyykö kostea silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla muuta väestöä enemmän muita verenvuotoriskiä lisääviä tekijöitä, kuten antikoagulaatiohoitoa (Chakravarthy ym. 2010, Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus, 2017). Lisäksi on tarpeen tutkia, vaikuttaako antikoagulaatiohoito kostean silmänpohjan ikärappeuman riskiin ja esiintyykö naisten ja miesten välillä eroa kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa tarpeen mukaan annetun pistoshoidon pro re nata -hoitoprotokollalla.

Varfariini on edelleenkin yleisesti käytetty veren hyytymistä estävä lääke. Varfariini kuuluu maailman eniten haittavaikutuksista johtuvia sairaalahoitoja aiheuttavien lääkkeiden joukkoon (Pirmohamed ym. 2004). Uusista, seurannaltaan helppokäyttöisemmistä, antikoagulanteista huolimatta osalle potilaista varfariini on ainoa soveltuva antikoagulaatiohoito. Väestön ikääntyessä antikoagulaatiohoitoa tarvitsevien potilaiden määrä lisääntyy. Varfariinin yleinen haittavaikutus ovat verenvuodot. Sairauksilla, joiden vuoksi varfariinihoito aloitetaan, on päällekkäisyyttä kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan assosioituvien sairauksien kanssa. Lisäksi useat sairaudet ja tilat, jotka ovat osakriteereitä varfariinihoidon aloittamiselle, ovat osin kostean silmänpohjan ikärappeumankin riskitekijöitä (George ym. 2018, Kaarniranta 2018, Lassila 2019). Naissukupuoli on itsenäinen riskitekijä laskettaessa potilaan tromboemبولisen päätetapahtuman riskiä antikoagulaatiohoidon aloitustarvetta arvioitaessa (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus, 2017).

Tässä tutkielmassa selvitetään eroja varfariinin käyttäjien osuudessa tämän tutkimuksen aineiston kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavien ryhmän ja tämän aineiston kaihia- ja glaukoomaa sairastavien ryhmän välillä. Tutkielmassa selvitetään myös, assosioituuko varfariinin käyttö korkeampaan riskiin sairastaa kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa tämän tutkimuksen aineistossa. Lisäksi tutkimuksen tuloksista tarkastellaan, ilmeneekö tässä aineistossa kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa pro re nata -hoitoprotokollalla eroja annettujen pistosten lukumäärässä sukupuolten välillä. Tämä tutkielma on yksi useista silmänpohjan ikärappeumaa ja lääkkeiden käyttöä selvittäneistä pilottitutkimuksista liittyen Jussi Paternon väitöskirjatyöhön. Tutkimuksen potilasaineisto on koottu Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin potilaista vuosina 2004 – 2013.

2 TEOREETTINEN TAUSTA

2.1 Silmänpohjan ikärappeuma

Silmänpohjan ikärappeuma jakautuu kuivaan ja kosteaan tautimuotoon. Tautia sairastavista noin 10-20 %:lla on taudin kostea muoto. Eri tautimuodot eivät ole aina taudin alkuvaiheessa oireiden perusteella erotettavissa toisistaan. Taudin edetessä eri tautimuodoilla on erilainen patogeneesi ja taudinkulku. Kuivassa tautimuodossa prosessi on atrofinen ja hitaasti etenevä. Kosteaan tautimuotoon liittyy neovaskularisaatio ja tauti etenee nopeasti (Kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito -suositus, 2016).

2.1.1 Kuiva silmänpohjan ikärappeuma

Kuiva tautimuoto etenee hitaasti. Kuivassa tautimuodossa verkkokalvon pigmenttiepiteeli degeneroituu. Yhteistä kostean tautimuodon kanssa on druseneiksi kutsuttujen autofluoresoivien rasvaproteiinikertymien muodostuminen verkkokalvoa huoltavan retinaalisen pigmenttiepiteelin (RPE) ja sen tyvikalvon (Bruchin kalvo) väliin. Kuivassa muodossa taudin edenneessä vaiheessa verkkokalvolla nähtävät atrofiamuutokset alkavat muistuttaa karttamaista kuviota, tätä taudin edennyttä vaihetta kutsutaankin geografiseksi atrofiaksi (Kaarniranta 2018). Tällä hetkellä kuivaan silmänpohjan ikärappeumaan ei ole tiedossa tehokkaita hoitomuotoja. Uusia hoitomuotoja tutkitaan. Kuivassa ikärappeumassa syntyneitä RPE-vaurioita ja fotoreseptorivaurioita ei pystytä korjaamaan jälkeinpäin. Kaikki tämänhetkiset kuivan ikärappeuman hoitokeinoja selvittävät tutkimukset keskittyvätkin kuivan ikärappeuman preventioon ja etenemisen hidastamiseen (Bandello ym. 2017). Narayanan ja Kuppermannin katsausartikkelin mukaan tällä hetkellä lupaavimmalta kuivan silmänpohjan ikärappeuman hoitokeinolta vaikuttaa anti-komplementtiterapia (Narayanan ja Kuppermann 2017).

2.1.2 Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Kuten kuivassakin tautimuodossa, kosteassa silmänpohjan ikärappeumassa RPE:n ja Bruchin kalvon väliin muodostuu druseneita ja verkkokalvon pigmenttiepiteeli degeneroituu. Lisäksi näöntarkkuus

heikkenee ja potilas voi nähdä Amslerin kartan viivat taipuneena tai tumman skotooman (näkökenttäpuutosalueen) Amslerin kartassa tai näkökentässään (Kaarniranta 2018). Kostealle tautimuodolle ominaista on nopea eteneminen, päivien ja viikkojen aikana. Verkkokalvon alle kasvaa heikkolaatuista uudissuonitusta, joka vuotaa herkästi. Tästä aiheutuu sekä verkkokalvon turvotusta että verenvuotoja. Verkkokalvolle muodostuu eksudaateiksi kutsuttuja lipidikertymiä. Kosteaa tautimuotoa hoidetaan lasiaiseen injisoitavilla verisuonten endoteelikasvutekijöiden estäjillä (Summanen ja Seitsonen 2016).

2.2 Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma

2.2.1 Esiintyvyys

Silmänpohjan ikärappeuma on Suomessa, kuten muissakin länsimaissa, yleisin sokeutta aiheuttava silmänsairaus. Myös maailmanlaajuisesti yleisimmät sokeutumisen syyt liittyvät ikääntymiseen. Maailmanlaajuisesti yleisimmät sokeuden aiheuttajat kaihi ja glaukooma ovat länsimaissakin yleisiä silmänsairauksia, mutta paremman hoidon saatavuuden vuoksi ne eivät johda länsimaissa sokeutumiseen niin usein kuin kehittyvissä maissa. AMD on maailmanlaajuisesti kolmanneksi yleisin sokeuden aiheuttaja (Resnikoff ym. 2004).

Silmänpohjan ikärappeuman osuus kaikista Suomen näkövammadiagnooseista on 40,8 %. 65 vuotta täyttäneillä vastaava luku on 59 %. Naisilla on huomattavasti miehiä korkeampi näkövammaisuuden prevalenssi. Suomessa rekisteröidyn näkövammaisuuden kokonaisprevalenssi 10 000 henkilöä kohden on naisilla 39,4 ja miehillä vastaava luku on vain 26,7, ero on samansuuntainen kuin muuallakin maailmassa. Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma on yleisin näkövammadiagnoosi Suomessa. Kun tarkastellaan näkövammadiagnoosijakauman kehitystä, silmänpohjan ikärappeuman prosentuaalinen osuus näkövammadiagnooseista kasvaa väestön ikääntyessä. Uusista vuonna 2017 näkövammarekisteriin ilmoitetuista näkövammadiagnooseista yli puolet (57 %) oli silmänpohjan ikärappeumadiagnooseja. Uusista 65 vuotta täyttäneiden näkövammadiagnooseista silmänpohjan ikärappeumadiagnoosien osuus oli vielä suurempi 59 % (Ojamo 2017).

Toiseksi yleisin näkövammadiagnoosiryhmä Suomessa ovat erilaiset verkkokalvon perinnölliset rappeumat, joiden osuus näkövammadiagnooseista on 10 %. Näiden osuus on tuoreimmissa vuoden

2017 näkövammadiagnoositilastoissa laskusuuntainen. Seuraavaksi yleisimpiä näkövamman syitä Suomessa ovat näköratojen viat (9,1 %), glaukooma (7,5 %) ja synnynnäiset kehityshäiriöt (5 %). Näistä glaukooman osuus on kasvamassa: 65 vuotta täyttäneillä glaukooman osuus näkövammadiagnooseista on 10 % ja uusista vuonna 2017 rekisteröidyistä näkövammadiagnooseista 65 vuotta täyttäneillä glaukooman osuus on 16 %. Näköratojen vikojen ja synnynnäisten kehityshäiriöiden trendi on laskeva, tämäkin liittyy väestön ikääntymiseen. Vaikka diabetes on Suomessa yleinen sairaus, niin diabeettinen retinopatia on näkövamman aiheuttajana vasta kuudenneksi yleisin diagnoosi Suomessa yhtä suurella 4,3 %:n osuudella kuin diagnoosi tarkemmin määrittämätön heikkonäköisyys. Harvinaisempia näkövamman aiheuttajia Suomessa ovat sarveiskalvon viat sekä näkökentän puutokset ja muut näköhäiriöt, joiden molempien osuus näkövammadiagnooseista on 2,1 %. Suomessa rekisteröidyistä näkövammadiagnooseista harvinaisimpia ovat patologinen likitaitteisuus (1,9 %), verkkokalvon reikä (1,5 %) ja suonikalvon viat (1,4 %) (Ojamo 2017).

2.2.2 Riskitekijät

Silmänpohjan ikärappeuman riskitekijöistä merkittävin on ikä. Silmänpohjan valoastinsolut ja pigmenttiepiteeli rappeutuvat vanhenemismuutoksena kuten muutkin elimistön kudokset. Tupakointi altistaa silmänpohjan ikärappeumalle. Valtimonkovettumataudin sekä sydän- ja verisuonitautien riskitekijät lisäävät silmänpohjan ikärappeuman riskiä. Näitä riskitekijöitä ovat korkea verenpaine, korkea veren kolesterolitaso, ylipainoisuus, liikunnan vähäisyys ja rasvainen, vähäantioksidanttinen ruokavalio. Ikärappeuman riskiä pienentää kalan ja vihannesten riittävä käyttö. On suurempi riski, että ikärappeuma muuttuu kosteaksi ikärappeumaksi, jos RPE:n ja Bruchin kalvon välissä havaitaan paljon suurikokoisia druseneita tai jos RPE on huonokuntoinen ja irtautunut (Summanen ja Seitsonen 2016, Kaarniranta 2018). Kostean ikärappeuman esiintyminen toisessa silmässä lisää terveen silmän riskiä sairastua. 26 %:lla yhden silmän kosteaa ikärappeumaa sairastavista potilaista terveeseenkin silmään kehittyi kostea ikärappeuma viiden vuoden seurannassa (Macular Photocoagulation Study Group 1993).

Edellä mainittujen riskitekijöiden lisäksi on havaittu, että kostean silmänpohjan ikärappeuman riskitekijöitä ovat geeniperimä, diabetes, sukupuoli, rotu, hypertropia, iiriksen väri, auringonvalo, pyroptoosi ja krooninen matala-asteinen tulehdus (George ym. 2018). Naissukupuolella on havaittu assosiaatio kostean silmänpohjan ikärappeuman kehittymiseen, joskin assosiaatio on inkonsistentti

(Age-Related Eye Disease Study Research Group 2000, Chakravarthy ym. 2010). Perinnöllisen alttiuden on osoitettu assosioituvan muun muassa komplementtijärjestelmän geenien polymorfismiin. Esimerkiksi komplementtijärjestelmää säätelevän komplementtifaktori H:n Y402H-polymorfismi liittyy silmänpohjan ikärappeumaan (Laine ym. 2007).

2.2.3 Patogeneesi

Silmänpohjan ikärappeumassa retinan neuroepiteeli ja sen valoistinsolut (sauva- ja tappisolut) vaurioituvat niitä huoltavan, retinan alla sijaitsevan, retinaalisen pigmenttiepiteelin toiminnan häiriintyessä. Prosessiin liittyy myös heikkolaatuisten uudissuonten kasvu RPE:n tyvikalvon, bruchin kalvon, alla sijaitsevalta suonikalvolta (Kaarniranta ym. 2009).

Oksidatiivisellä stressillä on merkittävä osa tautiprosessissa. Silmässä muodostuvat reaktiiviset happiyhdisteet (ROS) lisäävät retinan monitydyttymättömien rasvahappojen (PUFA) peroksidaatiota. Oksidaatiossa syntyy lipofuskiinia, joka vaurioittaa RPE-soluja. ROS-yhdisteet häiritsevät RPE-solujen autofagiaksi kutsuttua prosessia, jossa proteiinikertymät ja vaurioituneet soluelimet hajotetaan lysosomaalisesti (Zhao ym. 2017, Kaarniranta 2018). Inflammation oletetaan olevan merkittävä uudissuonten kasvua säätelevä tekijä. ROS ja siihen liittyvät radikaalit yhdisteet pitävät yllä jatkuvaa tulehdusta silmänpohjan ikärappeumassa (Yu ja Cringle 2005).

Ikääntyminen heikentää solujen kykyä korjata esimerkiksi lipofuskiinin kertymisestä aiheutuneita RPE-soluvaurioita: vaurioituneiden RPE-solujen ja proteiinien korjaus epäonnistuu useammin, kun antioksidanttikapasiteetti heikkenee ikääntyessä (Dröge 2002). Kun korjaus epäonnistuu, vaurioitunut materiaali tulee yleensä hajotetuksi autofagian tai proteolyysin kautta. Silmänpohjan ikärappeumassa autofagia ja proteolyysi kuitenkin häiriintyvät. Silmänpohjan ikärappeumassa vaurioitunut materiaali aggregoituu soluissa, koska normaalit hajotusmekanismit eivät toimi. Druusenit ovat seurausta vaihtoehtoisesta keinosta poistaa viallista materiaalia: kun hajotus ei onnistu, materiaali eksosytoidaan (Kivinen ym. 2017).

Lipofuskiinien ja drusenien kertyminen johtaa inflammasomien aktivaatioon, joka kuivassa ikärappeumassa assosioituu atrofiaan ja kosteassa ikärappeumassa verisuonten endoteelikasvutekijän, VEGF:n, tuotannon lisääntymiseen. Tämä stimuloi uudissuonten kasvua (Marneros 2013, Piippo ym. 2014).

Kostealle silmänpohjan ikärappeumalle tyypillisten heikkolaatuisten uudissuonten kasvu on tunnetusti ainakin VEGF-välitteistä. Nykyinen kostean silmänpohjan ikärappeuman hoitona käytetty intravitreaalinen pistohoito onkin anti-VEGF-hoitoa. VEGF-perheeseen kuuluu kuusi eri kasvutekijää: VEGF-A, -B, -C, -D, -E ja istukan kasvutekijä (PGF, placental growth factor). Näistä VEGF-A:n tiedetään säätelevän angiogeneesiä eli uusien verisuonten versomista jo olemassa olevista verisuonista silmän suonikalvolla. Se vaikuttaa lisäksi verisuonten seinämien läpäisevyyteen. Ihmisten koroidaalisisä uudissuonissa on havaittu myös VEGF-B, -C ja PGF -kasvutekijöitä (Rakic ym. 2003, Ferrara ja Kerbel 2005).

PGF ja VEGF-B sitoutuvat osin samoihin reseptoreihin (VEGF-R1) VEGF-A:n kanssa (Cao ym. 1996). PGF:n sitoutuminen reseptoriinsa käynnistää vaskulogeneesiprosessia, eli VEGF-R1 reseptoria ilmentävien hematopoieettisten kantasolujen rekrytointia ja mobilisointia luuytimeästä. Se voikin aiheuttaa silmänpohjan neovaskularisaatiota VEGF:stä riippumattomalla tavalla. Syöpälääkkeenä alun perin tunnettujen kostean silmänpohjan ikärappeuman intravitreaalisten lääkkeiden, jotka pääosin keskittyvät VEGF:n estoon, tiedetään syövän angiogeneesin estossa voivan aiheuttaa resistenssiä. Yksi resistenssin mekanismeista on juuri PGF:n lisääntyminen anti-VEGF-terapian jälkeen (Hattori ym. 2002, Carmeliet 2005, Verheul ja Pinedo 2007).

Tutkimusten perusteella silmien uudissuonituksen kasvussa PGF vaikuttaa olevan VEGF:n lisäksi merkittävä tekijä. Siinä missä VEGF on tärkeä verkkokalvon neuronien elossa pysymisen kannalta, PGF assosioituu vain patologiseen uudissuonitukseen. Myös monet muut kasvutekijät ja molekyylit assosioituvat koroidaaliseen neovaskularisaatioon ja saattaisivat siten olla tulevaisuudessa intravitreaalisen lääkehoidon kohteita (Carmeliet ym. 2001, Rakic ym. 2003, Nishijima ym. 2007).

Tuoreessa kosteassa silmänpohjan ikärappeumassa suonikalvolla kasvavista kapillaareista tihkuu seroosia nestettä. Bruchin membraanissa olevien vauriokohtien läpi neste voi päästä pigmenttiepiteelin alle ja aiheuttaa nesteisen pigmenttiepiteelin irtauman. Jos neste pääsee kulkeutumaan pigmenttiepiteelin läpi neuroepiteelin alle, aiheutuu nesteinen pigmenttiepiteelin ja neuroepiteelin kuplamainen irtauma. Kostean ikärappeuman edetessä uudissuonet kasvavat lopulta Bruchin membraanin vauriokohdista läpi. Niistä tihkuu verta ja nestettä RPE:n ja neuroepiteelin alle. Tästä aiheutuu kuplamainen hemorraginen irtauma. Neste voi olla seroosia uudissuonen läpäisevän seinämän läpi suodattunutta nestettä tai verta. Alue arpeutuu puolesta vuodesta vuoteen (Immonen ym. 2011).

Silmänpohjan verenvuotoja esiintyy niin verihiutaleiden estolääkitystä, antikoagulanttilääkitystä tai molempia edellä mainituista lääkityksistä käyttävillä kuin edellä mainittuja lääkityksiä käyttämättömilläkin kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla. Silmänpohjan verenvuotojen on osoitettu olevan antikoagulanttilääkityksen ja verihiutaleiden estolääkityksen käyttäjillä yleisempää kuin lääkitystä käyttämättömillä vain silloin, kun lääkityksen käyttäjillä on samanaikaisesti kostea silmänpohjan ikärappeuma ja korkea verenpaine. Vuodon tapahtuessa vuodon laajuudessa ei ole osoitettu olevan eroa antikoagulantti- tai verihiutaleiden estolääkitystä käyttävillä ja lääkitystä käyttämättömillä (Ying ym. 2016).

2.2.4 Oireet ja löydökset

Oirekuvaan kuuluu erilaisia lähi- ja kaukonäön häiriöitä sekä tarkan näkemisen heikkenemistä. Lisäksi oireina voi olla värinäön muutoksia. Tyypillistä on suorien viivojen vääristyminen sekä tummana varjostumana keskeisessä näkökentässä näkyvät skotoomat. Skotooma ei yleensä esiinny näkökentän laidoilla. Kosteassa silmänpohjan ikärappeumassa oireisto etenee nopeasti, joten hoitamattomassa taudissa päivien tai viikkojen kuluessa oireena voi olla enää sokeus. Kipu ei kuulu kostean silmänpohjan ikärappeuman oirekuvaan (Kaarniranta 2018).

Keskeinen löydös on heikentynyt näöntarkkuus. Verkkokalvon pigmenttiepiteeli degeneroituu ja potilaan verkkokalvolla havaitaan druseneita ja eksudaatteja. Kostealle silmänpohjan ikärappeumalle tyypillistä on verkkokalvon turvotus ja verenvuodot. Potilaan silmänpohjassa saatetaan havaita kuplamaisia irtaamia siellä, missä vuoto on irrottanut RPE:n tyvikalvosta, mahdollisesti myös retinan RPE:stä. Kuudesta kahdentoista kuukauden sisällä alue arpeutuu ja löydöksenä on vaalea fibriniarpi verkkokalvolla (Kaarniranta 2018).

2.2.5 Hoito

Kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa hoidetaan ensisijaisesti verisuonten endoteelikasvutekijöiden estäjillä, jotka annetaan intravitreaalisena eli lasiaisen sisäisenä injektiona. Anti-VEGF-hoito vaikuttaa angiogeneesin eston kautta. Kliinisessä käytössä anti-VEGF-pistoksilla jopa 90 % näönmenetyksistä estyy ja 30 – 40 %:lla potilaista näöntarkkuus paranee (Rosenfeld ym. 2006).

Uuden tutkimuksen mukaan anti-VEGF-hoidossa treat-and-extend-protokollalla, keskimäärin 10.2 injektiolla vuodessa, saavutettiin parempi näöntarkkuus kuin pro re nata -hoitoprotokollalla, jolla annettiin keskimäärin 6.3 injektiota vuodessa (Aurell ym. 2018).

Kostea silmänpohjan ikärappeumaa on hoidettu aiemmin laserpoltoilla. Tämän menetelmän VEGF-estäjät ovat pitkälti syrjäyttäneet. Fotokoagulaatio, jossa verisuoniin annetaan valolle herkistävää ainetta ja ohjataan oikeassa vaiheessa silmänpohjaan valoa, on nykyisin vähemmän käytetty menetelmä. Tätä voitaisiin mahdollisesti kombinoida VEGF-estäjähoidon rinnalle hoidon tehon parantamiseksi (Bressler ja Gills 2000).

Ensisijaisesti tavoitteena on estää nesteen ja veren tihkumista ja varsinaisia verenvuotoja estämällä uudissuonten kasvua tai tuhoamalla jo olemassa olevaa uudissuonitusta. Mikäli massiivinen verenvuoto pääsee syntymään, sitä voidaan hoitaa esimerkiksi vitrektomiolla, kaasutamponaatiolla ja sen jälkeisellä asentohoidolla (Ozkaya ym. 2018).

Anti-VEGF estää vain verisuonten endoteelin kasvua. VEGF on verkkokalvon neuroneita suojaava tekijä, etenkin iskeemisten tapahtumien yhteydessä (Nishijima ym. 2007). Jatkossa hoidon kohteena voisivat olla muut angiogeneesiin, vaskulogeneesiin ja niiden säätelyyn vaikuttavat yhdisteet. Tällaisia voisivat olla esimerkiksi muut kasvutekijät, kuten patologista vaskulogeneesiä aikaansaava PGF tai anti-VEGF-reseptori1, johon sitoutuvat VEGF-A, -B ja PGF. Tämä saattaisi vähentää hoidon haittoja (Luttun ym. 2002, Rakic ym. 2003). Muihin prosessiin osallistuviin tekijöihin, kuten esimerkiksi inflammaatioon, vaikuttamisen tehosta makrofageja ja neutrofiileja estämällä on jo olemassa tutkimusnäyttöä (Espinosa-Heidmann ym. 2003, Zhou ym. 2005).

2.3 Varfariini

Antitromboottisella lääkityksellä kyetään ennalta ehkäisemään sekä hoitamaan tromboembolisiin sairauksiin liittyviä tukoksia. Varfariini on edelleen yleisesti käytetty antikoagulantti uusien antikoagulaatiolääkkeiden markkinoille tulosta huolimatta. Varfariinin yleinen haittavaikutus ovat verenvuodot. Kun tilastoidaan lääkkeiden haittavaikutuksesta johtuvia sairaalahoitoja, varfariini on kolmen eniten sairaalahoitoja aiheuttaneen lääkkeen joukossa. (Pirmohamed ym. 2004, Pirmohamed 2018). Varfariini kuuluu välillisesti vaikuttaviin antikoagulantteihin, jonka lääkevaikutus veren hyytymisen estossa perustuu sen toimintaan K-vitamiiniantagonistina (Ruskoaho ym. 2019). Koska

kyseessä on yleinen ja yleisesti iäkkäillä käytössä oleva lääke, joka aiheuttaa haittavaikutuksena verenvuotoja, on tarpeen selvittää assosioituvatko kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavien potilaiden vaikeammat oireet tai huonompi hoitotulos varfariinin käyttöön (Lassila ym. 2009).

Varfariinilla on kaksi optista isomeeria, R-varfariini ja S-varfariini. R-varfariinista ja S-varfariinista muodostuu raseeminen seos, jossa R- ja S-isomeereilla on erilainen farmakologinen profiili. Isomeerien lääkeainemetabolialla, eliminoituminen sekä muiden lääkeaineiden kanssa syntyvät yhteisvaikutukset ovat erilaisia. Lisäksi antikoagulaatiovaikutus on S-varfariinilla 3 – 5 kertaa voimakkaampi verrattuna R-varfariiniin (Ruskoaho ym. 2019).

Varfariini häiritsee K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden synteesiä estämällä ihmisen K-vitamiiniepoksidireduktaasia (VKORC1). Veren hyytymisprosessissa K-vitamiini osallistuu hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X synteesiin. Näiden hyytymistekijöiden synteesissä tarvitaan K-vitamiinihydrokinonia (KH₂), happea ja hiilidioksidia, jotka osallistuvat hyytymistekijöiden gammakarboksyylaatioreaktioon. Prosessissa K-vitamiinihydrokinoni hapettuu K-vitamiiniepoksidiksi, joka muuttuu edelleen K-vitamiiniepoksidireduktaasin avulla K-vitamiiniksi. Varfariinin teho perustuu sen kykyyn selektiivisesti estää yleisintä muotoa solun sisäisestä K-vitamiiniepoksidireduktaasista (intermediate redox state hVKORC1). K-vitamiini antagonistit, kuten varfariini, heikentävät myös antikoagulanttiproteiini C:n ja antikoagulanttiproteiini S:n toimintaa. Hoitoannoksella hyytymistekijöiden synteesi maksassa vähenee 30 – 50 %. Edellä mainitussa gammakarboksyylaatiossa syntyneiden antikoagulaatioproteiinien C ja S aktiivisuus vähenee. Varfariinin vaikutuksista kliinisesti merkityksellisin on hyytymistekijöiden II ja X synteesin estyminen (Shen ym. 2017, Ruskoaho ym. 2019).

Varfariini metaboloituminen tapahtuu maksassa CYP2C9-entsyymin välityksellä. Useat maksan metaboliaan vaikuttavat tekijät, kuten lääkeaineet ja runsas K-vitamiinin saanti ruoassa, voivat huonontaa antikoagulanttihoidon tehoa. Useat lääkeaineet inhiboivat varfariinin metaboloitumista maksassa ja siten tehostavat varfariinin aikaansaamaa lääkevastetta. Tällöin varfariinihoidon komplikaationa syntyvien verenvuorojen riski kasvaa. CYP2C9- ja VKORC1-geenien polymorfiat sekä ikä lisäävät varfariinin annosvaikutusta (Ruskoaho ym. 2019).

Varfariinin käytön haasteena on sen kapea terapeuttilinen leveys. Suomessa varfariinihoidon tehon arvioinnissa käytetään säännöllisesti mitattavaa INR-arvoa (International Normalized Ratio). Varfariinihoidon tasapainoa arvioidaan terapeuttilisella alueella pysytyn ajan osuutena hoitoajasta

(TTR, Time in Therapeutic Range). TTR voi vaihdella suuresti potilaiden välillä. Intrakraniaalisten verenvuotojen osalta on olemassa tutkimusnäyttöä varfariinihoidon huonon tasapainon assosioitumisesta lisääntyneisiin verenvuotoihin (Rosendaal ym. 1993, Tiili ym. 2019). Varfariinihoidon tasapainon vaikutusta myös kosteaa ikärappeumaa sairastavien silmänpohjan verenvuotojen määrään olisi hyvä arvioida tulevissa tutkimuksissa.

Antikoagulaatiohoidon aloitustarvetta arvioidaan laskemalla potilaan tukosvaaran riskiä kuvaavat CHA_2DS_2 -VASc-pisteet. Vuotovaaraa voidaan arvioida HAS-BLED-pisteytyksellä. Potilaan saamiin tukosriskipisteisiin ja siten potilaan todennäköisyyteen päätyä käyttämään antikoagulaatiohoitoa vaikuttavat osin samat tekijät, jotka vaikuttavat silmänpohjan kostean ikärappeuman riskiin, esimerkiksi ikä ja sukupuoli. Naissukupuoli on itsenäinen riskitekijä laskettaessa potilaan tromboembolisen päätetapahtuman riskiä antikoagulaatiohoidon aloitustarvetta arvioitaessa. Tukosriskipisteisiin vaikuttavat osin samat tekijät, jotka vaikuttavat antikoagulaatiohoidon aiheuttaman verenvuodon riskiin kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavalla, esimerkiksi korkea verenpaine. Korkea verenpaine puolestaan assosioituu antikoagulaatiohoitoa käyttävillä kosteaa ikärappeumaa sairastavilla potilailla lisääntyneisiin silmänpohjan verenvuotoihin (Ying ym. 2016, Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus, 2017).

2.4 Hemostaasi

Hemostaasi eli veren hyytyminen jaetaan primääriin hemostaasiin, jossa muodostuu löyhä trombosyyttitulppa, sekä hyytymistekijäjärjestelmään, jossa tuotetaan trombosyyttitulppaa vahvistavaa fibriiniä. Hyytymistekijäjärjestelmä jakautuu edelleen ulkoiseen ja sisäiseen hyytymisjärjestelmään, jotka molemmat päättyvät yhteiseen tiehen. Yhteisen tien seurauksena ulkoisen hyytymistien hyytymistekijä protrombiini (eli hyytymistekijä II) muuttuu trombiiniksi (eli aktivoituneeksi hyytymistekijä IIa:ksi). Trombiini edelleen aktivoi molekyylikaskadin, jonka seurauksena fibrinogeeni muuttuu fibriiniksi. Varfariini häiritsee K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X synteesiä estämällä K-vitamiiniepoksidireduktaasia (VKORC1), lisäksi se vähentää antikoagulanttiproteiinien C ja S aktiivisuutta (Koski 2010, Ruskoaho ym. 2019).

Primäärissä hemostaasissa toimivat vuotavan suonen rakenteet ja trombosyytit. Vaurioitunut suoni supistuu, verihiutaleet kiinnittyvät reseptoreidensa avulla vaurioituneen suonen endoteelin alta paljastuneisiin makromolekyyleihin, muun muassa kollageeniin ja von Willebrand -tekijään (vWF).

Tämän adheesioin seurauksena adheesioituneet trombosyytit aktivoituvat ja muuttavat muotoaan. Niistä vapautuu tekijöitä, jotka supistavat verisuonia ja tekijöitä, jotka aggregoivat trombosyyttejä sekä hyytymistekijäjärjestelmään liittyviä hyytymistekijöitä. Trombosyyttien muodon muuttuessa adheesioin seurauksena trombosyyttien solukalvon reseptorien määrä lisääntyy ja hyytymistekijäjärjestelmän toiminnalle merkityksellisiä trombosyyttien solukalvon fosfolipidejä paljastuu. Täten samaan aikaan trombosyyttien adheesioituessa, aktivoituessa ja aggregoituessa löyhäksi trombosyyttitulpaksi primäärissä hemostaasissa, primäärin hemostaasin prosessin seurauksena aktivoituu myös hyytymistekijäjärjestelmä (Koski 2010, Ruskoaho ym. 2019).

Hyytymistekijäjärjestelmä jaetaan sisäiseen- ja ulkoiseen hyytymistekijäjärjestelmään. Sisäisen tien käynnistävät verisuonivauriossa paljastuvan endoteelin seinämän kollageenin ja trombosyyttitulpan kollageenin negatiivisesti varautuneet pinnat sekä ateroskleroottisten plakkien negatiivisesti varautuneet pinnat. Ulkoisen tien käynnistää kudonvauriossa syntyvä kudostromboplastiini. Sisäinen ja ulkoinen tie päättyvät yhteiseen tiehen. Yhteisen tien seurauksena syntyy fibriiniä, joka lujittaa primäärissä hemostaasissa syntyneitä aggregoituneiden trombosyyttien muodostamaa tulpaa. Hyytymistekijäjärjestelmästä käytetään nimeä hyytymiskaskadi. Kaskadin eteneminen perustuu siihen, että edellinen vaihe aktivoi kaskadin seuraavia vaiheita. Esimerkiksi hyytymistekijä IX:n aktivoituessa, sen aktivoitunut muoto (F IXa) aktivoi seuraavan, hyytymistekijä X:n, aktiiviseen muotoonsa (F Xa). Kuten edellä mainittiin, varfariini häiritsee useiden hyytymistekijöiden, kuten esimerkin hyytymistekijöiden IX:n ja X:n, synteesiä estämällä K-vitamiiniepoksidireduktaasia (VKORC1). Samalla kun hyytyminen aktivoituu, aktivoituvat hyytymistekijöiden inhibiittorit, esimerkiksi proteiini C, jonka aktiivisuutta varfariini vähentää. Varfariini vähentää myös proteiini C:n kofaktorin eli proteiini S:n aktiivisuutta. Hyytymistekijöiden inhibiittorit estävät hallitsematonta hyytymistä (Koski 2010, Ruskoaho ym. 2019).

3 TUTKIELMAN TAVOITTEET

Tutkielman tavoitteena on selvittää

1. käyttääkö tutkimusaineiston kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavista potilaista suurempi osuus varfariinia kuin saman aineiston kaihi- ja glaukoomapotilaat
2. varfariinin käyttöön assosioituvaa kostean silmänpohjan ikärappeuman sairastamisen riskiä tässä tutkimusaineistossa
3. sukupuolten välisiä eroja pro re nata-hoitoprotokollalla annettujen anti-VEGF-pistosten lukumäärässä kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa.

4 HYPOTEESIT

1. Tutkimusaineiston kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavista potilaista yhtä suuri tai suurempi osuus käyttää varfariinia kuin saman aineiston kaihi- ja glaukoomapotilaat.
2. Varfariinin käyttö assosioituu suurempaan tai yhtä suureen kostean silmänpohjan ikärappeuman sairastamisen riskiin tässä tutkimusaineistossa.
3. Pro re nata -hoitoprotokollalla annettujen anti-VEGF-pistosten lukumäärässä ei ole eroja sukupuolten välillä tässä tutkimusaineistossa.

5 EETTISET KYSYMYKSET

Tutkimuksessa noudatetaan hyvää tutkimustapaa ja lääketieteellisen tutkimuksen eettisiä periaatteita. Anonymisoitu tutkimusaineisto on kerätty LL Jussi Paternon väitöskirjatyöhön. Jussi Paterno on järjestänyt potilasmateriaalin keräämiseen vaaditut tutkimuseettiset luvat, Kuopion yliopistollisen sairaalan organisaatio- ja arkistomateriaaliluvan sekä potilailta kerätyt kirjalliset suostumukset tutkimukseen osallistumisesta.

6 TUTKIMUSAINEISTO

Tämän tutkielman aineisto perustuu Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) silmätautien poliklinikassa vuosina 2004 – 2013 hoidetuista potilaista kerättyyn potilasaineistoon, johon on kerätty tietoja kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa (AMD, age-related macular degeneration) sairastavien potilaiden varfariinin käytöstä sekä potilaiden saamista pistoshoidoista. Tutkielma on osa useiden osatutkimusten sarjaa.

Koko aineistosta on suljettu pois potilaat, joiden osalta kostean silmänpohjan ikärappeuman erotusdiagnostiikka ei ollut luotettava muiden sairauksien vuoksi tai siksi, että he olivat iältään alle 50-vuotiaita. Pois sulkemisen kriteereinä olivat seuraavat sairaudet: diabetes, silmänpohjiin vaikuttaneet aivotapahtumat, verkkokalvon laskimo- tai valtimotukokset, keskushermoston pesäkekovettumatauti, Basedowin tauti ja sairastettu chorioretinopathia centralis serosa (Turtiainen 2018).

Aineistossa on hyödynnetty tietoa potilaiden käyttämästä lääkityksestä silmätautien poliklinikan tutkimuskäynnin hetkellä. Siltä osin kuin aiempi tieto potilaalla tutkimushetkellä käytössä olevasta lääkityksestä on ollut saatavilla, sitä on hyödynnetty tässä tutkimuksessa. Potilastietojen kokoamisessa on hyödynnetty pääosin Kuopion yliopistollisen sairaalan sähköisiä potilastietojärjestelmiä (MD-Miranda, CGI Suomi Oy). Sairaalasta saatavia paperisia potilaskertomuksia on hyödynnetty tarvittaessa, mikäli niissä on ollut sähköisessä järjestelmässä olevaa tietoa täydentävää tietoa. Lääkitystietojen kirjaamiseen ovat osallistuneet useammat syventäviä opintoja tehneet opiskelijat ja heillä jokaisella on ollut tehtävänä tutkia heille valittua lääkeaineryhmää ja tuottaa vastaukset siihen liittyviin tutkimuskysymyksiin (Vuorinen 2015, Turtiainen 2018).

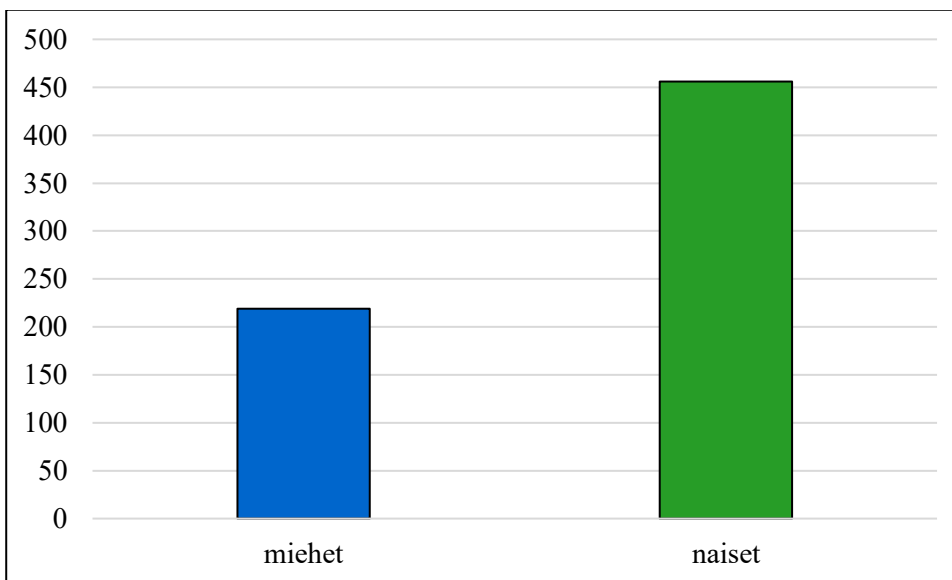
Kuopion yliopistollisen sairaalan silmätautien poliklinikan poikkileikkaustutkimuksen aineisto on kokonaisuudessaan koottu ja tässä tutkielmassa tuloksia tarkastellaan retrospektiivisesti. Tutkielmassa käytetään tietoja varfariinin käytön yleisyydestä tapaus- ja verrokkiryhmissä, varfariinin käytön assosioitumisesta kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan sekä verisuonten endoteelikasvutekijän estohoidossa tarvittujen pistosten määrästä kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla miehillä ja naisilla. Aineisto kuvataan tässä tutkielmassa varfariinin käytön osalta.

6.1 Koko aineisto

Tässä tutkielmassa koko aineisto kattaa 675 potilaan tiedot. Koko aineistossa potilaista 219 oli miehiä ja 456 naisia. Miesten suhteellinen osuus koko potilasaineistosta oli 32,4 % ja naisten osuus 67,6 % (Taulukko 1, Kuvio 1). Sukupuolijakauma on samansuuntainen kuin koko väestön vastaavien ikäluokkien sukupuolijakauma.

TAULUKKO 1 Koko aineiston sukupuolijakauma

	lukumäärä	%
miehet	219	32,4
naiset	456	67,6
yhteensä	675	100

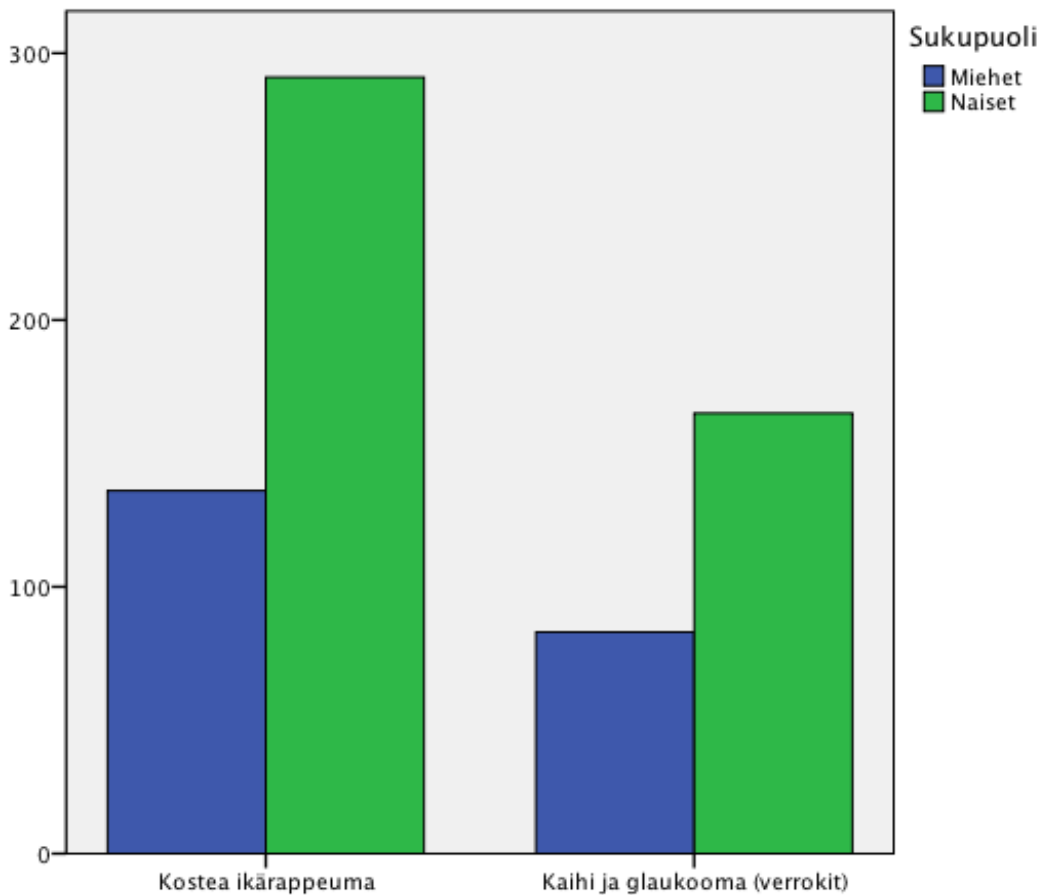


KUVIO 1 Koko aineiston sukupuolijakauma

Koko aineistossa oli 427 potilasta (63,3 %), jotka sairastivat kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa. Heistä 136 oli miehiä (31,9 %) ja 291 oli naisia (68,1 %). Glaukoomaa tai kaihia sairastavia potilaita oli koko aineistossa 248 (36,7 %). Heistä 83 oli miehiä (33,5 %) ja 165 naisia (66,5 %) (Taulukko 2, Kuvio 2).

TAULUKKO 2 AMD-ryhmän sekä kaihi-glaukoomaryhmien sukupuolijakauma koko aineistossa

	miehet	%	naiset	%	yht.	%
AMD	136	31,9	291	63,8	427	100
kaihi ja glaukooma	83	33,5	165	66,5	248	100
yhteensä	219		456		675	

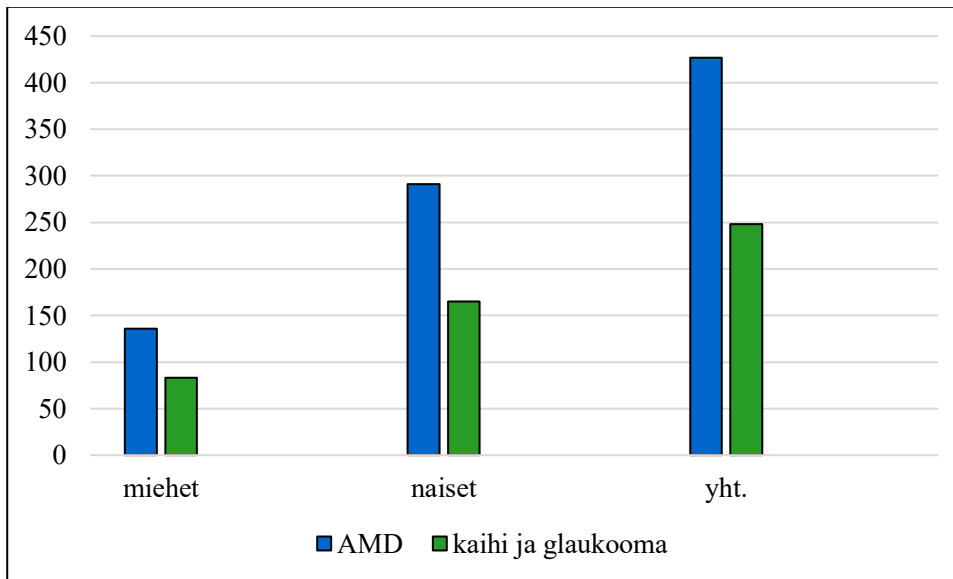


KUVIO 2 AMD- sekä kaihi-glaukoomaryhmien sukupuolijakauma koko aineistossa

Koko aineistossa AMD-ryhmään kuului miehistä 62,1 % ja naisista 63,8 %. Kaihi-glaukoomaryhmään kuului yhteensä 37,9 % miehistä ja 36,2 % naisista (Taulukko 3, Kuvio 3). Sukupuolten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa eri sairausryhmiin kuulumisessa (Pearsons χ^2 p = .665).

TAULUKKO 3 AMD:a sekä kaihia tai glaukoomaa sairastavien potilaiden määrät ja suhteelliset osuudet miesten ja naisten ryhmissä koko aineistossa

	miehet	%	naiset	%	yht.
AMD	136	62,1	291	63,8	427
kaihi ja glaukooma	83	37,9	165	36,2	248
yhteensä	219	100	456	100	675

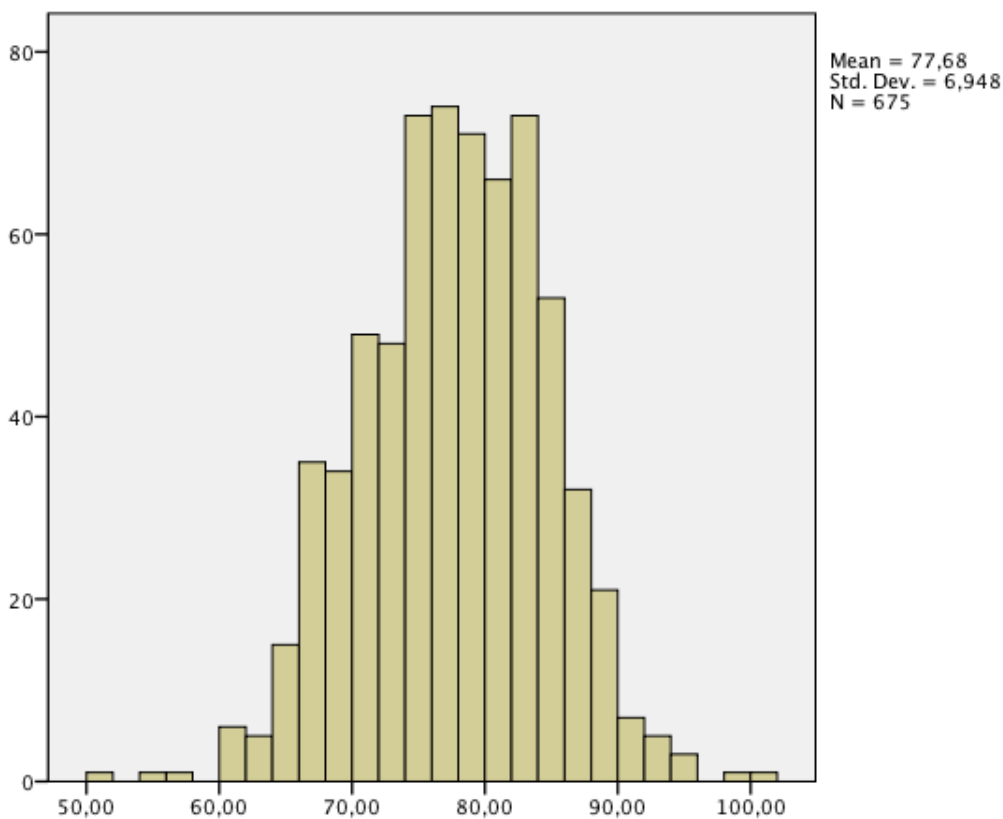


KUVIO 3 AMD:a sekä kaihia tai glaukoomaa sairastavien määrät miesten ja naisten ryhmissä koko aineistossa

Koko aineistossa potilaiden ikä vaihtelee noin 50 vuodesta hieman yli 100 vuoteen. Suurimmat potilasmäärät ovat ikäryhmissä 70–80-vuotiaat sekä 80–90-vuotiaat. Potilaista vain 3 on alle 60-vuotiaita. 60–70-vuotiaita potilaita on 95, 70–80-vuotiaita potilaita 315 ja 80–90-vuotiaita potilaita 245. Yli 90-vuotiaita potilaita on 17. Potilaiden keski-ikä on 77,68 vuotta (Std = 6,948 vuotta) (Taulukko 4, Kuvio 4).

TAULUKKO 4 Potilaiden ikäjakauma ja suhteelliset osuudet eri ikäryhmissä koko aineistossa

ikä	määrä	%
50-60	3	0,4
60-70	95	14,1
70-80	315	46,7
80-90	245	36,3
yli 90	17	2,5
	675	100

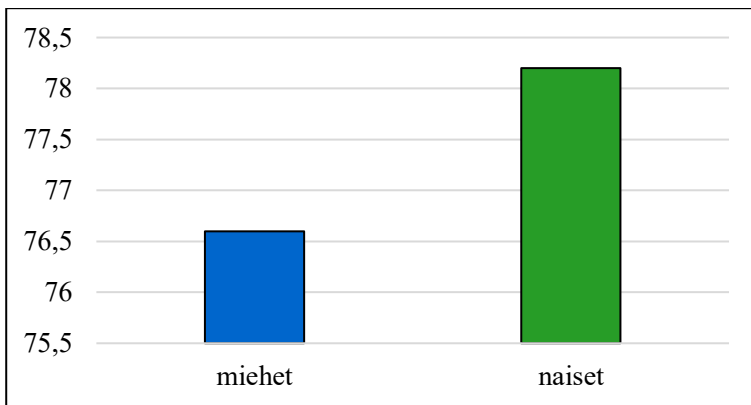


KUVIO 4 Ikäjakauma koko aineistossa

Koko aineistossa miesten keski-ikä näytteenottohetkellä oli 76,6 vuotta ja naisten 78,2 vuotta, joten miesten keski-ikä oli koko aineistossa 1,6 vuotta alhaisempi kuin naisten (Taulukko 5, Kuvio 5). Sukupuolten välinen ikäero on tilastollisesti merkitsevä (Levine's Test for Equality of Means, $p = .005$).

TAULUKKO 5 Miesten ja naisten keski-ikä koko aineistossa näytteenottohetkellä

	Sukupuoli	N	Mean	Std Deviation	Std Error Mean
keski-ikä	Miehet	219	76,60	7,366	,497
	Naiset	456	78,20	6,684	,313

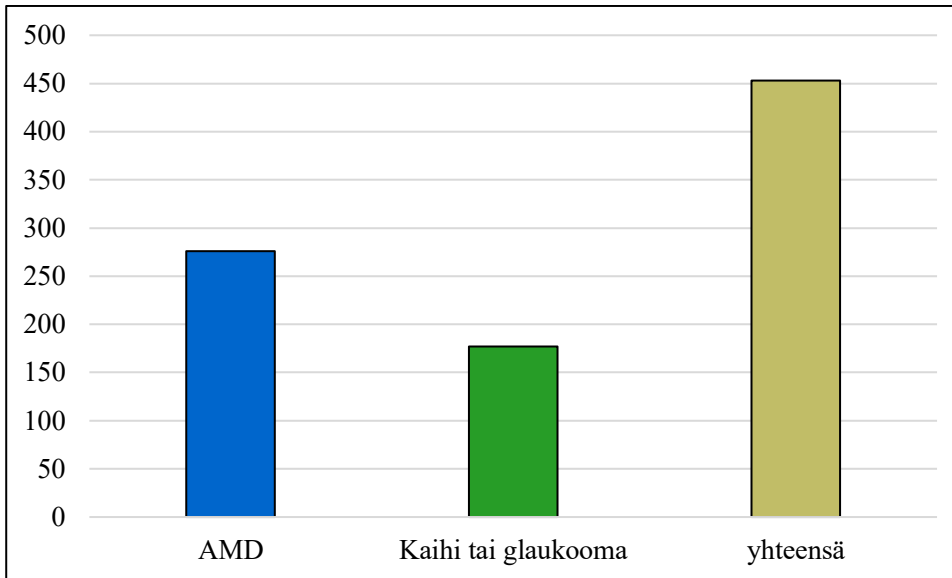


KUVIO 5 Miesten ja naisten keski-ikä koko aineistossa näytteenottohetkellä

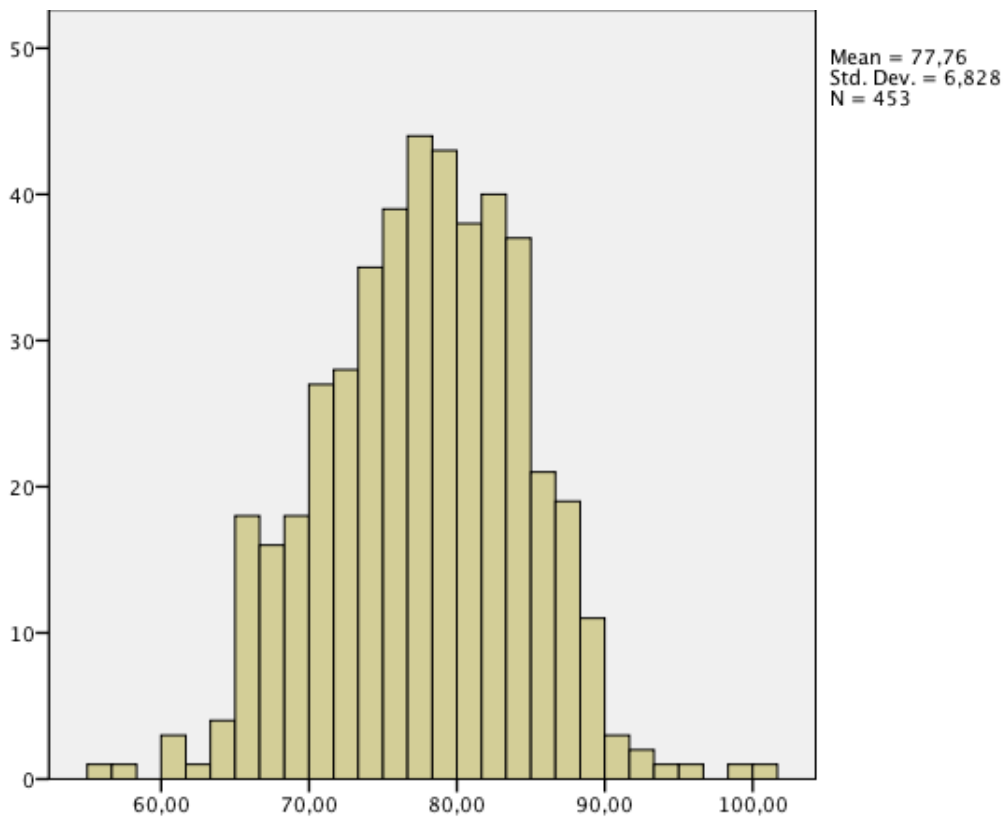
6.2 Tutkimusryhmä

Koko aineistosta valittiin aineistokappaleen alussa kuvailtujen poissulkukriteerien perusteella tutkimusryhmään 453 potilasta, mikä vastaa 67,1 %:a koko aineiston potilaista. Tutkimusryhmän potilaat sairastivat AMD:a, kaihia tai glaukoomaa. Tutkimusryhmän potilailta oli saatavissa tieto varfariinin käytöstä.

Tutkimusryhmä jaettiin edelleen tapausryhmään ja verrokkiryhmään. Tapausryhmään kuului 276 AMD:a sairastavaa potilasta, jotka mikä on 60,9 % tutkimusryhmästä. Verrokkiryhmään kuului 177 kaihia tai glaukoomaa sairastavaa potilasta, mikä on 39,1 % tutkimusryhmästä. Tapausryhmän sisälle muodostui vielä pistosryhmä, johon kuului 159 AMD:a sairastavaa pistoshoitoa saanutta potilasta. Pistosryhmän osuus oli 23,5 % koko aineistosta (Kuvio 6). Tutkimusryhmässä on suhteellisesti hieman vähemmän AMD:a sairastavia potilaita ja hieman enemmän kaihia tai glaukoomaa sairastavia potilaita kuin koko aineistossa.



KUVIO 6 Tutkimusryhmän jakautuminen tapaus- ja verrokkiryhmiin



KUVIO 7 Tutkimusryhmän ikäjakauma

Tutkimusryhmän ikäjakauma vastaa koko aineiston ikäjakaumaa. Keski-ikä tutkimusryhmässä on 77,76 vuotta, mikä on lähes sama kuin koko aineistossa (Kuvio 7).

7 TUTKIMUSMENETELMÄT

Aineiston tilastollinen analyysi on suoritettu SPSS-ohjelmalla. Tilastollisen merkitsevyyden tarkastelussa on käytetty epäparametrisia menetelmiä, koska pääosa aineistosta ei noudata normaalijakaumaa. Epäparametrisina menetelminä on käytetty T-testiä ja kaksisuuntaista Pearsonin χ^2 -testiä, joissa erojen tilastollisen merkitsevyyden rajana on $p=0,05$. Tätä suurempia arvoja ei tulkita tilastollisesti merkitseväksi riippuvuudeksi ja ne johtavat nollahypoteesin hylkäämiseen.

Aineistoa kerättäessä on käytetty näöntarkkuuksien ja niissä tapahtuneiden muutosten seurannassa ja dokumentoinnissa logaritmista Snellen-asteikkoa. Koska lineaarinen EDTRS-asteikko soveltuu paremmin muutosten vertailuun kuin Snellen-asteikko, aineiston tulokset on muutettu EDTRS-asteikolle laskennallisesti.

8 TULOKSET

Aineistosta selvitettiin varfariinin käyttöä tapaus- ja verrokkiryhmissä. Aluksi arvioitiin varfariinin käytön yleisyyttä vertaamalla varfariinin käyttäjien osuuksia tapaus- ja verrokkiryhmissä. Lisäksi selvitettiin varfariinin käyttäjien ja varfariinia käyttämättömien tämän tutkimusaineiston potilaiden jakautumista tapaus- ja verrokkiryhmien välillä. Lopuksi arvioitiin varfariinin käyttöön assosioituvaa kostean silmänpohjan ikärappeuman riskiä laskemalla varfariinin käytön ja kostean silmänpohjan ikärappeuman välinen riskisuhde tässä tutkimusaineistossa. Seuraavaksi kuvattiin potilaiden saamien pistosten lukumäärää kaikilla lääkeaineilla. Pistosten lukumäärää tarkasteltiin myös erikseen kunkin käytetyn lääkeaineen osalta. Pistosten lukumäärää arvioitiin vielä sukupuolen osalta, vertaamalla tämän aineiston naisten ja miesten saamien pistosten lukumäärien keskiarvoja toisiinsa. Lopuksi tarkasteltiin näöntarkkuuden muutoksia EDTRS- ja Snellen-asteikoilla pistoshoitoa saaneilla tämän aineiston potilailla vuoden seurannan aikana.

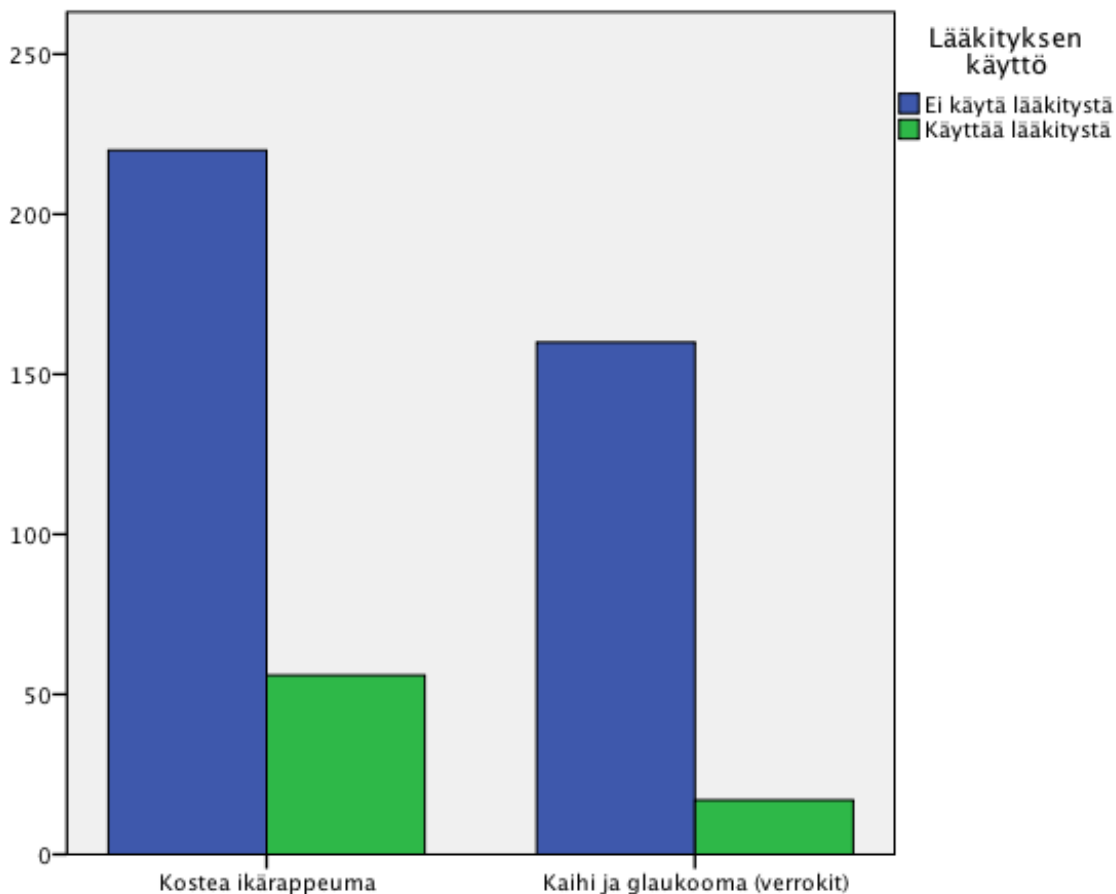
8.1 Varfariinin käyttö tapaus- ja verrokkiryhmissä

Tutkimuksessa tarkasteltiin, millaisia eroja varfariinin käyttäjien määrissä ja suhteellisissa osuuksissa on tapaus- ja verrokkiryhmien välillä. Tieto varfariinin käytöstä olemassa 453 potilaalla (67,1 %) ja se puuttui 222 potilaalta (32,1 %). Tapaus- eli AMD-ryhmässä varfariinia käyttää 56 potilasta eli 20,3

% tapausryhmästä. Verrokkiryhmässä eli kaihi- ja glaukoomaryhmässä varfariinia käyttää 17 potilasta eli 9,6 % verrokkiryhmän potilaista (Taulukko 6, Kuvio 8). Varfariinin käyttäjien osuus tapausryhmässä on yli kaksinkertainen verrokkiryhmään verrattuna. Ero ryhmien välillä on tilastollisesti merkitsevä (Pearsons χ^2 $p = .003$).

TAULUKKO 6 Varfariinia käyttävien ja käyttämättömien potilaiden määrät ja suhteelliset osuudet tapaus- ja verrokkiryhmissä

	ei käytä lääkitystä	%	käyttää lääkitystä	%	yht.	%
AMD	220	79,7	56	20,3	276	100
kaihi ja glaukooma	160	90,4	17	9,6	177	100
yhteensä	380		73		453	



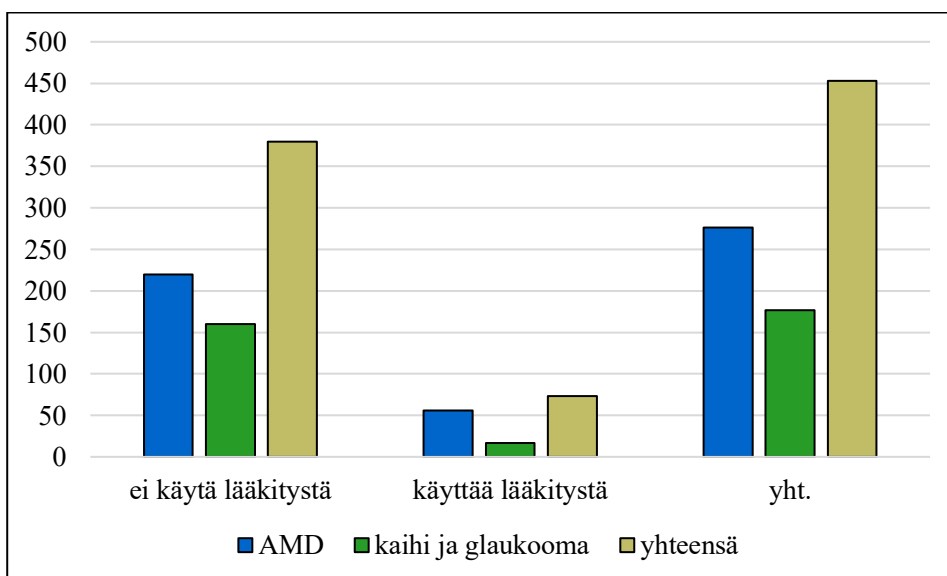
KUVIO 8 Varfariinia käyttävien ja käyttämättömien potilaiden määrät tapaus- ja verrokkiryhmissä

Varfariinin käyttäjämääriä vertailtiin myös niin, että selvitettiin, kuinka suuri osuus varfariinia käyttävistä potilaista kuuluu kumpaankin ryhmään. Tuloksista nähdään (Taulukko 7, Kuvio 9), että kolme neljännestä varfariinilääkityksen käyttäjästä (76,7 %) kuuluu tapausryhmään ja noin neljännes käyttäjästä (23,3 %) verrokkiryhmään.

TAULUKKO 7 Tapaus- ja verrokkiryhmiin kuuluvien määrät ja suhteelliset osuudet lääkitystä käyttävistä ja käyttämättömistä potilasryhmistä

	ei käytä lääkitystä	%	käyttää lääkitystä	%	yht.	%
AMD	220	57,9	56	76,7	276	
kaihi ja glaukooma	160	42,1	17	23,3	177	
yhteensä	380	100	73	100	453	

AMD-ryhmän suurempaan osuuteen varfariinilääkitystä käyttävistä potilaista vaikuttaa lisäksi se, että tämä ryhmä on kooltaan verrokkiryhmää suurempi. Kun ottaa huomioon erot ryhmien koossa (tapausryhmä 60,9 % / verrokkiryhmä 39,1 % = 1,56), voidaan todeta, että AMD-ryhmän osuus lääkitystä käyttävistä on myös kokoon suhteutettuna suurempi kuin verrokkiryhmän (20,3 % / 9,6 % = 2,1). Tapausryhmään kuuluvien potilaiden määrä on noin puolitoistakertainen suhteutettuna verrokkiryhmään kuuluvien potilaiden määrään. Varfariinia käyttävien potilaiden määrä tapausryhmässä on kaksinkertainen suhteutettuna verrokkiryhmään kuuluvien käyttäjien määrään.



KUVIO 9 Varfariinia käyttävien potilaiden jakautuminen tapaus- ja verrokkiryhmiin

8.2 Varfariinin käyttöön assosioituva kostean ikärappeuman riski

Tutkimuksessa tarkasteltiin ristiintaulukoinnin avulla kostean silmänpohjan ikärappeuman ja varfariinilääkityksen käytön välistä yhteyttä. Tutkimusaineiston potilaista 73 käytti varfariinia, heistä 56 potilasta (77 %) sairasti kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa. Varfariinilääkityksen käyttäjistä 17 (23 %) ei sairastanut kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa. Tutkimusaineistossa oli 380 potilasta, jotka eivät käyttäneet varfariinia. Heistä 220 potilasta (58 %) sairasti kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa (Taulukko 8).

TAULUKKO 8 Kostean silmänpohjan ikärappeuman sairastaminen varfariinin käytön mukaisissa ryhmissä

	sairastaa AMD:a	ei sairasta AMD:a
käyttää varfariinia	56	17
ei käytä varfariinia	220	160

Tässä aineistossa varfariinia käyttävien potilaiden riski sairastua kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan oli 2,4-kertainen, OR = 0.417 (95% luottamusväli 0.234 – 0.745), verrattuna varfariinia käyttämättömien riskiin sairastua kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan (Taulukko 9). Ero ryhmien välisessä varfariinin käytössä on tilastollisesti merkitsevä (Pearsons χ^2 p = .003).

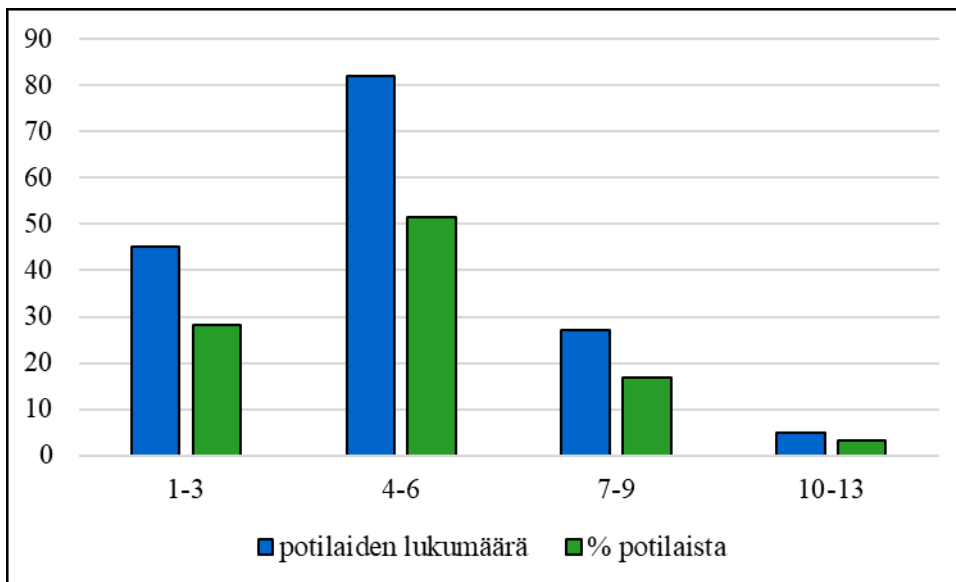
TAULUKKO 9 Kostean silmänpohjan ikärappeuman suhteellinen riski varfariinin käytön mukaisissa ryhmissä

	Suhteellinen riski sairastaa AMD:a
käyttää varfariinia	2.113
ei käytä varfariinia	0.882

Varfariinin käyttö assosioituu tässä aineistossa korkeampaan suhteelliseen riskiin sairastaa kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella ei kuitenkaan voi tehdä johtopäätöstä varfariinin käytön ja kostean silmänpohjan ikärappeuman välisestä kausaliteetista.

8.3 Tutkimussilmän pistohoito

Seurannan kohteena olleet 159 potilasta saivat anti-VEGF-pistoshoitoa pro re nata -hoitoprotokollan mukaisesti tutkimussilmään. Koko ryhmässä pistosten määrän keskiarvo oli 5,24 pistosta vuoden seurantajakson aikana. Mediaaniksi muodostui 6 pistosta, minkä määrän pistoksia sai yhteensä 46 potilasta. Hieman yli puolet potilaista (51,5 %) sai 4 – 6 pistosta. 20 % potilaista sai enemmän kuin 6 pistosta ja 28,3 % sai 1 – 3 pistosta (Kuvio 10).

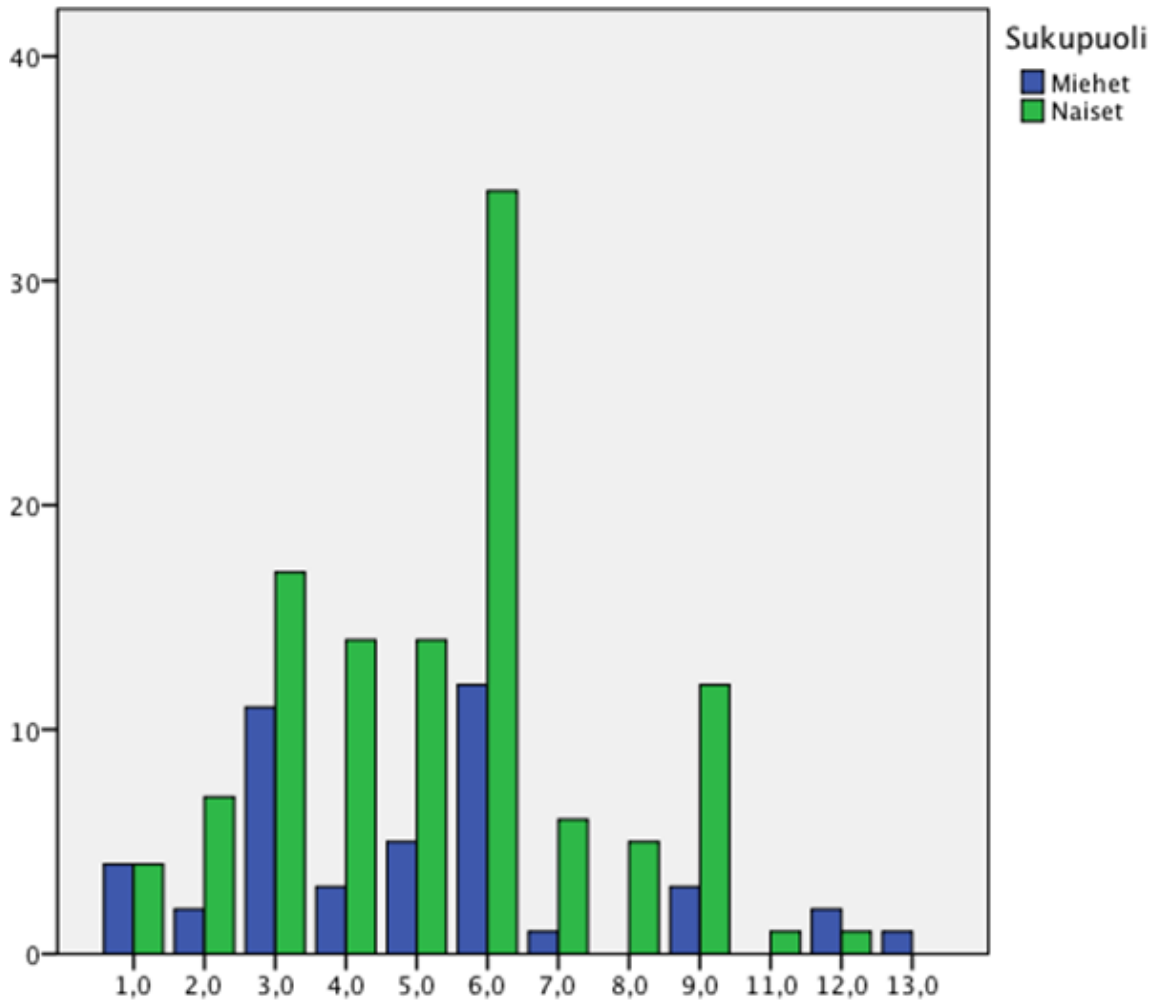


KUVIO 10 Potilaiden saamien pistosten lukumäärien jakauma

Pistoshoitoa annettiin kolmella eri lääkeaineella: Avastin®, Macugen® ja Lucentis®. Avastin® - ja Lucentis® -pistosten määrä vaihteli niitä saaneilla potilailla. Eri lääkeaineilla saatujen pistosten potilasmäärään suhteutetuista keskiarvoista voi päätellä, että lähes kaikki potilaat saivat Avastin®-hoitoa. Tällä lääkkeellä annettiin keskimäärin 4,2 pistosta ja pistosten määrä vaihteli välillä 0 – 9. Lucentis® -pistosten keskiarvo oli 0,704 ja potilaan saamien pistosten määrä vaihteli välillä 0 – 9. Macugen® -pistosten keskiarvo potilaiden määrään suhteutettuna oli 0,252 ja pistosten määrä vaihteli välillä 0 – 13 pistosta. Oikeaan silmään annettiin hieman useammin pistoksia kuin vasempaan silmään (mean 3,358 / 3,006).

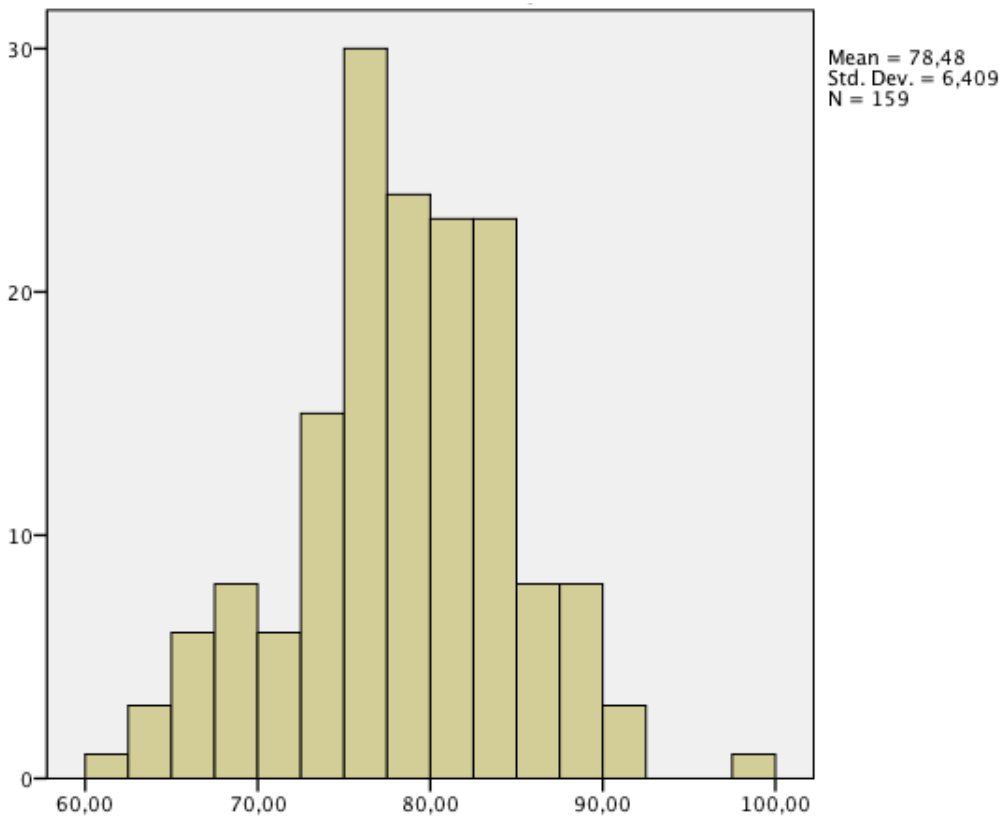
8.4 Tutkimussilmän pistohoito sukupuolen mukaisissa ryhmissä

Sukupuolten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa pistosmäärien keskiarvossa (t-test for Equality of Means $p = .490$), vaikka miesten ja naisten pistosmäärien jakaumat poikkeavatkin toisistaan (Kuvio 11). Miehillä pistosten keskiarvo oli 5,0 pistosta ja naisilla 5,2 pistosta.



KUVIO 11 Pistosten määrät potilaiden sukupuolen mukaan jaoteltuna

Pistoshoitoa saaneiden ryhmään kuului 44 miestä, mikä on 27,8 % ryhmästä ja 115 naista, mikä on 72,3 % tästä ryhmästä. Naisten osuus pistoslääkitystä saaneista on suurempi kuin naisten osuus koko aineistossa (67,6 %).



KUVIO 12 Pistoshoitoa saaneiden ikäjakauma ikäryhmittäin

Pistoshoitoa saavien potilaiden keski-ikä on 78,48, mikä on vajaan vuoden korkeampi kuin koko aineistossa ja tutkimusryhmässä kokonaisuutena (Kuvio 12).

8.5 Näöntarkkuuden muutokset pistoshoidetuilla yhden vuoden seurannan aikana

Tässä tutkimuksessa seurannan kohteena olleiden 159 potilaan näöntarkkuutta mitattiin logaritmisella Snellen-asteikolla. Vertailun helpottamiseksi tutkimuskäytössä Snellen-asteikolla mitatut tulokset muutetaan laskennallisesti ei-logaritmiselle EDTRS-asteikolle.

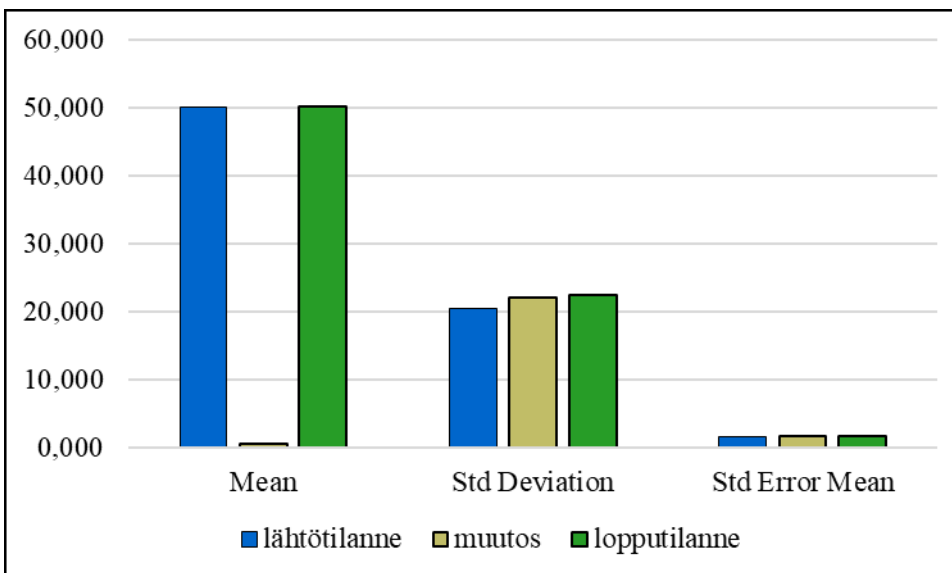
Tutkimuksessa tarkastellaan sitä, tapahtuuko tämän aineiston pistoshoitoa saaneiden potilaiden näöntarkkuudessa muutoksia vuoden seurannan aikana, vertailemalla toisiinsa jakson alussa ja lopussa saatujen näöntarkkuustulosten keskiarvoja ja hajontoja. Tässä vertailussa muutokset kuvataan ensin mitatuista arvoista laskennallisesti saatuina EDTRS-tuloksina ja sen jälkeen vielä mittaamalla

saatuina Snellen-tuloksina. Esimerkiksi yleislääkärit käyttävät kliinisessä työssä näöntarkkuuden mittaamisessa yleensä Snellen-asteikkoa.

EDTRS-asteikolla kuvattuna pistoshoitoa saaneiden tutkimusaineiston potilaiden näöntarkkuus oli parantunut 0,534 yksikköä alku- ja loppumittauksen välillä. Näöntarkkuustulosten keskijakauma oli 2,109 (Taulukko 10, Kuvio 13). Alku- ja lopputilanteen väliset näöntarkkuuksien erot eivät ole tilastollisesti merkitseviä.

TAULUKKO 10 Muutokset potilaiden näöntarkkuuksissa EDTRS-asteikolla kuvattuna

	Mean	Std Deviation	Std Error Mean
lähtötilanne	50,169	20,475	1,624
muutos	0,534	22,182	1,759
lopputilanne	50,222	22,584	1,791

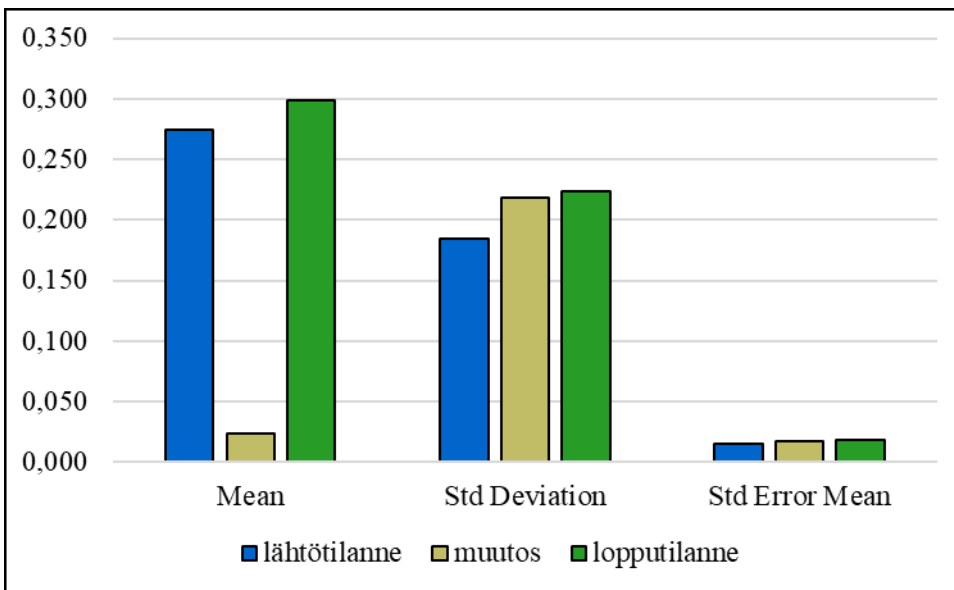


KUVIO 13 Muutokset potilaiden näöntarkkuuksissa EDTRS-asteikolla kuvattuna

Snellen-asteikolla kuvattuna näöntarkkuus parani 0,024 yksikköä vuoden seurantatietojen perusteella (Taulukko 11, Kuvio 14).

TAULUKKO 11 Muutokset potilaiden näöntarkkuuksissa Snellen-menetelmällä kuvattuna

	Mean	Std Deviation	Std Error Mean
lähtötilanne	0,275	0,185	0,015
muutos	0,024	0,218	0,017
lopputilanne	0,299	0,224	0,018



KUVIO 14 Muutokset potilaiden näöntarkkuuksissa Snellen-menetelmällä kuvattuna

Vuoden seurannan kohteena olleiden tämän tutkimusaineiston potilaiden näöntarkkuuksissa tapahtuneet muutokset olivat samansuuntaisia muiden tutkimusten tulosten kanssa. Anti-VEGF-pistoshoito parantaa näöntarkkuutta kliinisessä käytössä 30 – 40%:lla potilaista.

9 TULOSTEN TARKASTELU JA POHDINTA

Hypoteesissa yksi oletettiin, että kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavista potilaista suurempi osuus käyttää varfariinilääkitystä kuin verrokkiryhmän kaihi- ja glaukoomapotilaista. Tutkimuksen tulosten perusteella tämä hypoteesi osoittautui oikeaksi. Tapausryhmän AMD-potilaista 20,3 % käyttää varfariinilääkitystä, kun verrokkiryhmässä vastaava luku oli 9,6 %. Tämän tutkimuksen tulosten mukaan kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla varfariinin käyttö oli yli kaksi kertaa yleisempää kuin verrokkiryhmän potilailla. Ero on tilastollisesti merkitsevä.

Osan erosta voisi selittää ryhmien kokoero. Ryhmien kokoeron merkitystä selvitettiin vertaamalla varfariinin käyttäjien suhteellista osuutta tapaus- ja verrokkiryhmissä. Tapausryhmässä oli potilaita 1,56-kertaisesti verrattuna verrokkiryhmään. Tapausryhmässä varfariinin käyttäjiä oli 2,1-kertainen määrä verrattuna verrokkiryhmän varfariinin käyttäjien suhteelliseen osuuteen. Ryhmien kokoero ei selitä ryhmien välistä eroa varfariinin käytön yleisyydessä.

Hypoteesissa kaksi oletettiin, että varfariinin käyttö assosioituu korkeampaan riskiin sairastaa kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa. Riippuvuutta varfariinin käytön ja kostean silmänpohjan ikärappeuman sairastamisen välillä arvioitiin laskemalla varfariinin käytön ja kostean silmänpohjan ikärappeuman riskisuhde (Oddsratio, OR) sekä varfariinin käyttäjien ja varfariinia käyttämättömien suhteellinen riski (RR) sairastaa kosteaa silmänpohjan ikärappeumaan. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella tämän tutkimusaineiston varfariinia käyttävillä oli 2.4-kertainen riski sairastaa kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa, verrattuna saman aineiston potilaisiin, jotka eivät käyttäneet varfariinia. Ero kostean silmänpohjan ikärappeuman sairastavuudessa varfariinin käytön mukaisten ryhmien välillä oli tilastollisesti merkittävä.

Kolmannessa hypoteesissa oletettiin, että naiset saivat saman verran tai enemmän anti-VEGF-pistoksia kostean silmänpohjan ikärappeuman pro re nata -hoitoprotokollalla eli seurannan perusteella arvioidun tarpeen mukaan annetuin pistoksin hoidettuna. Tässä tutkimusaineistossa kaikkien pistoshoidettujen saamien anti-VEGF-pistosten lukumäärän keskiarvo oli 5.24. Tämän tutkimusaineiston potilaiden saamien pistosten lukumäärän keskiarvo on samaa suuruusluokkaa kuin muissa tutkimuksissa samalla hoitoprotokollalla toteutetuissa hoidoissa annettujen pistosten lukumäärän keskiarvo. Tämän tutkimuksen tuloksista selviää, että tässä aineistossa naisille annettujen intravitreaalisten anti-VEGF-pistosten lukumäärän keskiarvo oli pro re nata -hoitoprotokollalla hieman korkeampi kuin miehille annettujen pistosten lukumäärä. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. Naisten ja miesten välillä on muiden tutkimuksien mukaan eroa taudin esiintyvyydessä:

naiset sairastavat kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa, kuten useita muitakin silmäsairauksia enemmän kuin miehet. Syyt jo tiedettyihin esiintyvyyden eroihin sukupuolten välillä sekä mahdollinen erojen esiintyminen taudinkuvassa, hoidontarpeessa tai ennusteessa sukupuolten välillä olisivat kiinnostavia aiheita selvitettäväksi tulevissa tutkimuksissa.

Lisäksi tämän tutkielman tuloksista tarkasteltiin näöntarkkuuden muutosta tämän aineiston pistoshoidetuilla potilailla vuoden seurannan aikana. Tulokset ovat samansuuntaisia muiden tutkimusten tulosten kanssa: anti-VEGF-pistoksilla hoidetuista potilaista 30 – 40 %:lla näöntarkkuus paranee pistoshoidon alkaessa.

10 LÄHTEET

Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 2000 Dec;107(12):2224-32.

Aurell S, Sjövall K, Paul A, Morén Å, Granstam E. Better visual outcome at 1 year with antivascular endothelial growth factor treatment according to treat-and-extend compared with pro re nata in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2018 Dec 3. doi: 10.1111/aos.13989. [Epub ahead of print]

Bandello F, Sacconi R, Querques L, Corbelli E, Cicinelli MV, Querques G. Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: A review. *F1000Res*. 2017 Mar 9;6:245. doi: 10.12688/f1000research.10664.1. eCollection 2017.

Bressler NM, Gills JP. Age related macular degeneration. New hope for a common problem comes from photodynamic therapy. *BMJ*. 2000 Dec 9;321(7274):1425-7.

Cao Y, Chen H, Zhou L ym. Heterodimers of placenta growth factor/vascular endothelial growth factor. Endothelial activity, tumor cell expression, and high affinity binding to Flk-1/KDR. *J Biol Chem*. 1996 Feb 9;271(6):3154-62.

Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*. 2005 Dec 15;438(7070):932-6. Review.

Carmeliet P, Moons L, Luttun A ym. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med*. 2001 May;7(5):575-83.

Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A ym. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010 Dec 13;10:31. doi: 10.1186/1471-2415-10-31.

Dröge W. Aging-related changes in the thiol/disulfide redox state: implications for the use of thiol antioxidants. *Exp. Gerontol*. 2002;37(12):1333-1345.

Espinosa-Heidmann DG, Suner IJ, Hernandez EP, Monroy D, Csaky KG, Cousins SW. Macrophage depletion diminishes lesion size and severity in experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Aug;44(8):3586-92.

Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (päivitetty 09.06.2017). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*. 2005 Dec 15;438(7070):967-74.

George AK, Singh M, Homme RP, Majumder A, Sandhu HS, Tyagi SC. A hypothesis for treating inflammation and oxidative stress with hydrogen sulfide during age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*, 2018 May 18; 11 (5): 881-887. doi:10.18240/ijo.2018.05.26. ecollection 2018.

- Hattori K, Heissig B, Wu Y ym. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment. *Nat Med.* 2002 Aug;8(8):841-9. Epub 2002 Jul 1.
- Immonen I, Kivelä T, Saari K. Verkkokalvo ja sen sairaudet. Kirjassa: Saari K. Toim. Silmätautioppi, 2011. Kandidaattikustannus. s. 232-262.
- Kaarniranta K. Silmänpohjan ikärappeumat. kirjassa: Silmätautien käsikirja. Duodecim, 2018. s. 191-196.
- Kaarniranta K, Seitsonen S, Paimela T, Meri S, Immonen I. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi, Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2009;125(2):145-53 Katsaus.
- Kivinen N, Koskela A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi - autofagian ja inflammasomien vuoropuhelua. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2017;133(7):641-6.
- Kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistyksen ja sairaanhoitopiirien silmätautien klinikoiden asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (viitattu 11.05.2016). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- Koski T. Veren hyytyminen ja verenvuototaipumus, Laskimotukostaipumus. Kirjassa: Toim. Vilpo J. Ilmari Palvan Veritaudit. Medivil, 2010. s. 159-184.
- Laine M, Jarva H, Seitsonen S, ym. Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein. *J Immunol* 2007;178:3831-6.
- Lassila R. Varfariinihoito. Lääkärin käsikirja. Duodecim 2019.
- Lassila R, Klaukka T, Idänpään-Heikkilä J. Varfariini on edelleen antikoagulaatiohoidon peruslääke. *S.* 616 - 619, 7/ 2009.
- Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P (2002). Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 979: 80-93. doi:10.1111/j1749-6632.2002.tb04870.x
- Macular Photocoagulation Study Group. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol.* 1993 Sep;111(9):1189-99.
- Marneros AG. NLRP3 inflammasome blockade inhibits VEGF-A-induced age-related macular degeneration. *Cell Rep.* 2013 Sep 12;4(5):945-58. doi: 10.1016/j.celrep.2013.08.002. Epub 2013 Sep 5.
- Narayanan R, Kuppermann BD. Hot Topics in Dry AMD. *Curr Pharm Des.* 2017;23(4):542-546. doi: 10.2174/1381612822666161221154424.
- Nishijima K, Ng YS, Zhong L, ym. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol.* 2007 Jul;171(1):53-67.
- Ojamo M. Osa 2 Näkövammarekisterin vuositilastot 2017. Julkaisussa: Näkövammarekisterin vuosikirja 2017. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinninlaitos, näkövammaisten keskusliitto ry 2017, s. 20-37.

- Ozkaya A, Erdogan G, Tarakcioglu HN. Submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration managed with vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, hemorrhage displacement with liquid perfluorocarbon, gas tamponade, and face-down positioning. *Saudi J Ophthalmol.* 2018 Oct-Dec;32(4):269-274. doi: 10.1016/j.sjopt.2018.08.002. Epub 2018 Aug 15.
- Piippo N, Korkmaz A, Hytti M ym. Decline in cellular clearance systems induces inflammasome signaling in human ARPE-19 cells. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Dec;1843(12):3038-46. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.09.015. Epub 2014 Sep 28.
- Pirmohamed M. Warfarin: The End or the End of One Size Fits All Therapy? *J Pers Med.* 2018 Jun 28;8(3). pii: E22. doi: 10.3390/jpm8030022. Review.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S ym. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004 Jul 3;329(7456):15-9.
- Rakic JM, Lambert V, Devy L ym. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Jul;44(7):3186-93.
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D ym. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004 Nov;82(11):844-51. Epub 2004 Dec 14.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993 Mar 1;69(3):236-9.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS ym.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
- Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R ym. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia.* Duodecim, 2019, s. 537-791.
- Shen G, Cui W, Zhang H ym. Warfarin traps human vitamin K epoxide reductase in an intermediate state during electron transfer. *Nat Struct Mol Biol.* 2017 Jan;24(1):69-76. doi: 10.1038/nsmb.3333. Epub 2016 Dec 5.
- Summanen P, Seitsonen S. *Silmänpohjan ikärappeuma. Lääkäriin käsikirja.* (päivitetty 4.11.2016). www.terveysportti.fi
- Tiili P, Putaala J, Mehtälä J ym. Poor Quality of Warfarin Treatment Increases the Risk of All Types of Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2019 Jan 25. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0975. [Epub ahead of print]
- Turtiainen H. *Poikkileikkaustutkimus vaikeaa ikärappeumaa sairastavien topikaalisten silmlääkkeiden käytöstä.* Itä-Suomen yliopisto, huhtikuu 2018. Syventävien opintojen opinnäyte.
- Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer.* 2007 Jun;7(6):475-85. doi: 10.1038/nrc2152.
- Vuorinen I. *Poikkileikkaustutkimus vaikeaa ikärappeumaa sairastavien tulehduskipulääkkeiden käytöstä.* Itä-Suomen yliopisto. Tammikuu 2015. Syventävien opintojen opinnäyte.
- Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Grunwald JE, Ahmed O, Martin DF; Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Association between Antiplatelet or

Anticoagulant Drugs and Retinal or Subretinal Hemorrhage in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):352-60. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.046. Epub 2015 Nov 4.

Yu DY, Cringle SJ. Retinal degeneration and local oxygen metabolism. *Exp Eye Res*. 2005 Jun;80(6):745-51.

Zhao J, Liao Y, Chen J ym. Aberrant Buildup of All-Trans-Retinal Dimer, a Nonpyridinium Bisretinoid Lipofuscin Fluorophore, Contributes to the Degeneration of the Retinal Pigment Epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Feb 1;58(2):1063-1075. doi: 10.1167/iovs.16-20734.

Zhou J, Pham L, Zhang N ym. Neutrophils promote experimental choroidal neovascularization. *Mol Vis*. 2005 Jun 16;11:414-24.

Taulukot

TAULUKKO 1 Koko aineiston sukupuolijakauma

TAULUKKO 2 AMD- sekä kaihi-glaukoomaryhmien sukupuolijakauma koko aineistossa

TAULUKKO 3 AMD:a sekä kaihia tai glaukoomaa sairastavien potilaiden määrät ja suhteelliset osuudet miesten ja naisten ryhmissä koko aineistossa

TAULUKKO 4 Potilaiden ikäjakauma ja suhteelliset osuudet eri ikäryhmissä koko aineistossa

TAULUKKO 5 Miesten ja naisten keski-ikätkoko aineistossa näytteenottohetkellä

TAULUKKO 6 Varfariinia käyttävien ja käyttämättömien potilaiden määrät ja suhteelliset osuudet tapaus- ja verrokkiryhmissä

TAULUKKO 7 Tapaus- ja verrokkiryhmiin kuuluvien määrät ja suhteelliset osuudet lääkitystä käyttävistä ja käyttämättömistä potilasryhmistä

TAULUKKO 8 Kostean silmänpohjan ikärappeuman sairastaminen varfariinin käytön mukaisissa ryhmissä

TAULUKKO 9 Kostean silmänpohjan ikärappeuman suhteellinen riski varfariinin käytön mukaisissa ryhmissä

TAULUKKO 10 Muutokset potilaiden näöntarkkuuksissa EDTRS-asteikolla kuvattuna

TAULUKKO 11 Muutokset potilaiden näöntarkkuuksissa Snellen-menetelmällä kuvattuna

Kuviot

KUVIO 1 Koko aineiston sukupuolijakauma

KUVIO 2 AMD- sekä kaihi-glaukoomaryhmien sukupuolijakauma koko aineistossa

KUVIO 3 AMD:a sekä kaihia tai glaukoomaa sairastavien määrät miesten ja naisten ryhmissä koko aineistossa

KUVIO 4 Ikäjakauma koko aineistossa

KUVIO 5 Miesten ja naisten keski-iat koko aineistossa näytteenottohetkellä

KUVIO 6 Tutkimusryhmän jakautuminen tapaus- ja verrokkiryhmiin

KUVIO 7 Tutkimusryhmän ikäjakauma

KUVIO 8 Varfariinia käyttävien ja käyttämättömien potilaiden määrät tapaus- ja verrokkiryhmissä

KUVIO 9 Varfariinia käyttävien potilaiden jakautuminen tapaus- ja verrokkiryhmiin

KUVIO 10 Potilaiden saamien pistosten lukumäärien jakauma

KUVIO 11 Pistosten määrät potilaiden sukupuolen mukaan jaoteltuna

KUVIO 12 Pistohoitoa saaneiden ikäjakauma ikäryhmittäin

KUVIO 13 Muutokset potilaiden näöntarkkuuksissa EDTRS-asteikolla kuvattuna

KUVIO 14 Muutokset potilaiden näöntarkkuuksissa Snellen-menetelmällä kuvattuna