

**ZWYRODNIENIE PLAMKI ZWIĄZANE Z WIEKIEM
PRZEWODNIK POSTĘPOWANIA**

NA PODSTAWIE

THE ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS

1. Członkowie

Przewodniczący

Profesor Usha Chakravathy Konsultant okulistyki w Rogal Victoria Hospital Belfast, Profesor w Ophthalmology and Visual Sciences Queen`s University Belfast

Specjaliści retinolodzy

Winfried Amoaku- Profesor Asystujący w Ophthalmology and Visual Science University of Nottingham, Consultant Ophthalmologist University Hospital, Queen`s Medical Center, Nottingham.

Clare Bailey- Konsultant okulistyki w Bristol Royal Infirmary.

Profesor Paul Bishop- Konsultant okulistyki w Manchester Royal Eye Hospital, CMFT & Institute of Human Development, Faculty of Medical and Human sciences, University of Manchester

Chris Brand – Konsultant okulistyki w Royal Hallamshier Hospital.

Profesor Victor Chong- Konsultant okulistyki w Oxford Eye Hospital, Redcliffe Infirmary.

Susan Downes Konsultant okulistyki w Oxford Eye Hospital, Redcliffe Infirmary.

Profesor Andrew Lotery - Konsultant okulistyki w Southampton General Hospita, and Southampton University.

James Talks - Konsultant okulistyki w Newcastle Royal Infirmary.

Doradca naukowy

John Sparrow - Konsultant okulistyki w Bristol Royal Infirmary.

Vision Scientist

Professor Gary Rubin – Helen Keller Professor of Ophthalmology UCL Institute of Ophthalmology, London.

Ms Jennifer Evans – Epidemiologist and Cochrane Eyes and Vision Group Editor, Lecturer, International Center for Eye Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine.

Członek reprezentujący pacjentów

Ms Cathy Yelf – Head of External Relations, Macular Society.

Recenzent zewnętrzny

Professor Philip Rosenfeld

Edycja, koordynacja i odnośniki

Dr Michael Williams – SpR, Medical Ophthalmology, Northern Ireland

2. Uzasadnienie powstania przewodnika

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest najczęstszą przyczyną znacznego pogorszenia widzenia u starszych osób w krajach dobrze rozwiniętych. Zanik geograficzny i wysiękowa postać AMD to dwie główne, formy zaawansowanego AMD odpowiadające za dwie trzecie przypadków znacznego upośledzenia widzenia lub ślepoty zgłaszane w Wielkiej Brytanii. Ocenia się, że 250 tysięcy dorosłych Brytyjczyków w starszym wieku cierpi z powodu upośledzenia widzenia związanego z tymi zaawansowanymi postaciami AMD (1).

W poprzednich dekadach wzrastała liczba opcji terapeutycznych i nowych strategii w walce z neowaskularyzacją podsiatkówkową. Od czasu publikacji poprzedniego przewodnika wiele uległo zmianie w zrozumieniu etiopatogenezy, leczeniu i nowych rozwiązaniach terapeutycznych. Z tych powodów podjęto decyzję o uaktualnieniu przewodnika. Wydanie przewodnika ma na celu ustalenie standardów dla lekarzy sektora publicznego i prywatnego jak również dostarczenie aktualnej wiedzy lekarzom, pacjentom i organizacjom konsumenckim.

3. Źródła informacji

Pubmed, Cochrane Library, Current Contents

4. Epidemiologia

4.1

Definicje

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest terminem określającym zmiany związane ze starzeniem się centralnej części siatkówki (plamki) bez innych towarzyszących przyczyn u osób po 55 roku życia (1). We wczesnych stadiach dochodzi do gromadzenia się depozytów lipidowych pomiędzy nabłonkiem barwnikowym siatkówki (RPE) a błoną Brucha. To nagromadzenie materiału lipidowego nazywane jest druzami i widoczne jest w postaci jasno-żółtych ognisk widocznych podczas badania klinicznego. W nabłonku barwnikowym siatkówki także dochodzi do powstania zmian morfologicznych widocznych w badaniu klinicznym pod postacią hyper i hypopigmentacji. Druzy i zmiany morfologii RPE zwykle nie są przyczyną pogorszenia widzenia centralnego. Część z tych osób u których stwierdzono mało zaawansowane zmiany (12,9 i 17,8% retrospektywnie) ulegnie progresji do zaniku geograficznego i/lub wysiękowej postaci AMD co wiązać się będzie ze znacznym pogorszeniem widzenia.

Zanik geograficzny (GA) jest ostro ograniczonym obszarem depigmentacji związanej z częściowym lub całkowitym zanikiem nabłonka barwnikowego siatkówki z widocznymi dużymi naczyniami naczyniówki.

Postać wysiękowa AMD nazywana jest również neowaskularyzacją podsiatkówkową. W większości przypadków w tej postaci dochodzi do rozrostu nowych naczyń pochodzących z naczyniówki i wnikających pod nabłonek barwnikowy siatkówki i do przestrzeni podsiatkówkowej. Neowaskularyzacja może powstać również *de novo* w okolicy plamki i pochodzić z proliferujących naczyń siatkówki (RAP). Naczynia neowaskularne z RAP mogą połączyć się z naczyniami naczyniówki tworząc anastomozy naczyniówki (CRA). Nowo powstałe naczynia posiadają fenestracje, przez które krew i elementy morfotyczne mogą przedostawać się do otaczających tkanek powodując ich separację, pogrubienie, obrzęk i tworzenie cystowatych przestrzeni. Te zmiany prowadzą do zaniku fotoreceptorów i zwłóknienia tkanek ostatecznie prowadząc do powstania blizny nazywanej tarczowatą.

Idiomatyczna poliploidalna choroidopatia (3,4) jest uznawana za wariant AMD. Naczynia neowaskularne pochodzą z naczyń naczyniówki. Ta jednostka dzieli pewne cechy z AMD np.: zajmuje plamkę, ma podobne nie-genetyczne czynniki ryzyka jednak różni się młodszy

wiekami występowania, częściej lokuje się po nosowej stronie plamki i rzadziej zajmuje siatkówkę.

4.2 Klasyfikacja

W celu oceny progresji zmian w przebiegu AMD stosuje się wiele klasyfikacji. Większość z nich bazuje na Wisconsin Age-Related Maculopathy Scheme (WARMGS) (5).

4.2.1 Wczesne zmiany

W połowie lat 90 wypracowano konsensus klasyfikujący ARM (6). Zmiany obejmują miękkie druzy poniżej 63 μm , obszary wzmożonej pigmentacji związanej z druzami i zmniejszonej pigmentacji.

4.2.2 Późne zmiany obejmują zanik geograficzny GA, neowaskularna postać AMD, mokra postać AMD, blizna tarczowata, wysiękowa postać AMD

Czterostopniową skalę oceny zaawansowania zastosowano w badaniu AREDS

Stadium 1 brak AMD lub obecne pojedyncze druzy (poniżej 63 μm)

Stadium 2 wczesne AMD obecne liczne małe druzy, kilka średnich 63-124 μm lub nieprawidłowości AMD

Stadium 3 pośrednie AMD obecne liczne średniej wielkości druzy i przynajmniej jeden duży powyżej 125 μm lub zanik geograficzny nie obejmujący centrum dołka.

Stadium 4 zaawansowane AMD obecny zanik geograficzny w centrum dołka lub jakkolwiek neowaskularna postać AMD.

Przewidywania

Szacuje się, że aktualnie zaawansowane zmiany AMD występują w 4,8% populacji Brytyjskiej powyżej 65 roku życia i 12,2% powyżej 80. Przewiduje się wzrost pacjentów z tymi zmianami w latach 2010 -2020 o jedną trzecią. Jednocześnie w Danii w latach 2000-2010 liczba pacjentów ze ślepotą prawną spadła o połowę z powodu wprowadzenia terapii anty-VEGF.

Praktyczne wskazówki

Badania AREDS

Z badania AREDS wypływają wnioski, że codzienne przyjmowanie wysokiej dawki antyoksydantów (500mg witaminy C, 15mg betakarotenu, 80 mg cynku) redukuje ryzyko progresji do wysiękowej postaci AMD o 25%.

5. Diagnostyka

5.1 Badanie kliniczne

Zanik geograficzny jest często stwierdzany wyłącznie na podstawie badania oftalmoskopowego. Jeżeli jego wielkość przekracza 500 μm duże naczynia naczyniówki są zwykle dobrze widoczne. Pomocnym w rozpoznaniu może być badanie autofluorescencji i ocena plamki w optycznej koherentnej tomografii.

Wysiękowa postać AMD

Podczas badania oftalmoskopowego można stwierdzić następujące zmiany:

- neowaskularyzację pod RPE lub podsiatkówkową widoczną jako szaro-zielone ognisko
- surowicze odwarstwienie siatkówki neurosensorycznej
- odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki
- wylewy pod RPE, pod część neurosensoryczną siatkówki, śródsiatkówkowe, przedsiatkówkowe, rzadko do komory ciała szklonego
- twarde wysięki w okolicy plamki
- bliznowatą tkankę włóknistą
- naczyniowa proliferacja siatkówki (RAP – *retinal angiomatous proliferations*) lub anastomozy siatkówkowo-naczyniówkowe (CRA – *retinochoroidal anastomosis*).

Idiopatyczna polipoidalna choroidopatia (IPC - *idiopathic polypoidal choroidopathy*)

IPC jest atypową formą AMD, w której wysiękowe zmiany z krwotocznym odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki zlokalizowane są typowo wokół tarczy nerwu wzrokowego, ale mogą wystąpić wszędzie w siatkówce. Angiografia indocjaninowa pokazuje hiperfluorescencyjne zmiany odpowiadające siatce polipowato poszerzonych naczyń naczyniówki, które przeciekają w fazach późnych angiografii. Ta postać AMD została

opisana u ludzi w wieku średnim rasy czarnej, częściej u kobiet z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca.

5.2 Diagnostyka różnicowa

Wysiękowe zmiany wymagające diagnostyki różnicowej z AMD:

- retinopatia cukrzycowa
- CNV towarzyszące wysokiej krótkowzroczności
- CNV towarzyszące chorobom zapalnym np. oczna histoplazmoza, wewnętrzna punktowata choroidopatia
- przewlekła surowicza chorioretinopatia (CSR), zwłaszcza powikłana rozwojem CNV
- teleangiektazje okołodołkowe

Nie-wysiękowe zmiany wymagające diagnostyki różnicowej z AMD

- dystrofie wzorzyste siatkówki

5.3 Obrazowanie siatkówki

- kolorowa fotografia dna oka
- angiografia fluoresceinowa
- angiografia indocyjaninowa
- optyczna koherentna tomografia
- autofluorescencja dna oka

5.3.1. Kolorowa fotografia dna oka

Dla celów rejestrowania patologii plamki zaleca się wykonywanie stereoskopowych zdjęć obejmujących obszar 35 stopni. Fotografie stereoskopowe pozwalają na lepsze uwidocznienie patologii w poszczególnych warstwach tkanek, pozwalają zróżnicować takie patologiczne zmiany, jak uniesienie RPE czy części neurosensorycznej siatkówki.

5.3.2. Angiografia fluoresceinowa (AF)

Angiografia fluoresceinowa jest obecnie złotym standardem w diagnostyce CNV w przebiegu AMD. Aktualnie używa się obrazów cyfrowych. Wraz z AF konieczne jest wykonanie kolorowej fotografii dna oka, gdyż stanowi ona cenną informację o charakterze zmian w plamce widocznych w angiografii. Krwotoki, barwnik i wysięki można różnicować na kolorowych fotografiach dna oka, podczas gdy w AF występują one wszystkie jako ogniska hipofluorescencji. Bardzo ważne jest wykonanie zdjęć we wczesnych fazach badania, obejmujących fazę naczyniówkową i wczesną fazę tętniczą, co pozwala na dokładną ocenę patologii najlepiej widocznych w tych fazach angiografii, zanim szczegóły zostaną przesłonięte przez przeciek i zastój fluoresceiny. Późne fazy angiografii (10 min) są również ważne, szczególnie dla zobrazowania późnego przecieku z druzów i ubytków okienkowych RPE, a także nieaktywnych zmian, jak np. blizn. Jest to konieczne w różnicowaniu aktywnych od nieaktywnych zmian, co może być istotne przy podjęciu decyzji o rozpoczęciu lub kontynuacji leczenia.

Przygotowanie do AF:

Dokumentacja powinna zawierać:

- wywiad w kierunku wystąpienia wcześniej epizodów uczulenia na fluoresceinę
- jeśli wykonujemy angiografię indocyjaninową wywiad w kierunku uczuleń na jod lub skorupiaki (owoce morza)
- pomiar ciśnienia tętniczego
- aktualnie stosowane leki
- u pacjentów ze schorzeniami naczyniowo-sercowymi, chorobami nerek (lub wątroby w przypadku ICG) nie wykonywać AF.

Powyższe dane mogą być przydane wtedy, gdy wystąpi u pacjenta reakcja alergiczna. W przypadku dodatniego wywiadu w kierunku uczulenia na fluoresceinę, badanie nadal może być przeprowadzone, ale po uprzednim podaniu pacjentowi leków antyhistaminowych. Poważne reakcje uboczne po dożylnym podaniu fluoresceiny są niezmiernie rzadkie (15). Yanuzzi i wsp. ocenili częstość wystąpienia zgonu po AF na 1:222 000 (16). Jeśli u chorego pojawi się niewielka reakcja uczuleniowa na podany kontrast, wymaga on obserwacji co najmniej przez 30 minut zanim opuści gabinet. W tym czasie bowiem mogą rozwinąć się u chorego objawy zagrażające życiu. Według obowiązujących standardów gabinet, w którym wykonuje się AF musi być zaopatrzony w leki i sprzęt do resuscytacji.

Protokół wykonania angiografii fluoresceinowej:

- Uzyskanie zgody pacjenta na wykonanie badania
- Rozszerzenie źrenic obu oczu
- Założenie wenflonu w żyłę obwodowej, sprawdzenie czy znajduje się w świetle naczynia w celu uniknięcia wynaczynienia kontrastu podczas jego dożylnego podawania
- Wykonanie kolorowej pary zdjęć stereoskopowych plamki oraz fotografii w świetle bezczerwienym, przygotowanie fundus kamery do wykonania angiografii poprzez włączenie odpowiednich filtrów
- Podanie 2.5 lub 5 ml 10% lub 20% roztworu fluoresceiny przez wkłucie dożylne
- Uruchamienie zegara i wykonanie zdjęć stereoskopowych plamki. W przypadku, gdy diagnostyki wymaga tylko jedno oko, we wczesnej fazie angiografii fotografie oka chorego wykonuje się do 60 sekundy badania i dopiero po tym czasie wykonuje się zdjęcia oka towarzyszącego. Gdy istnieje konieczność oceny plamek obu oczu, fotografie oka towarzyszącego wykonujemy po 25-30 sekundach od rozpoczęcia badania. Zazwyczaj stereofotografie plamki oka drugiego są wykonywane w 1 min, 2 min, 5 min i 10 minucie badania.
- Analiza zdjęć, usunięcie złej jakości fotografii i archiwizacja pozostałych zdjęć.

5.3.3. Angiograficzny obraz neowaskularnej postaci AMD

Neowaskularyzacja naczyńówkowa (CNV) w zależności od lokalizacji w stosunku do dołka jest klasyfikowana jako pozadołkowa, okołodołkowa i poddołkowa. Zmiany zlokalizowane w odległości większej niż 200 μm od dołka są określane jako pozadołkowe, podczas gdy zmiany znajdujące w odległości mniejszej niż 200 μm od dołka lub obejmujące dołek to odpowiednio zmiany okołodołkowe i poddołkowe. Zmiany neowaskularne znajdujące się poza plamką nazywane są obwodowymi lub okołotarczowymi. Ta klasyfikacja neowaskularyzacji naczyńówkowej miała istotne znaczenie zanim wprowadzono do leczenia wysiękowej postaci AMD terapię doszkliskowymi iniekcjami czynnika anty-VEGF.

W angiogramach wysiękowa postać AMD charakteryzuje się obecnością neowaskularyzacji naczyńówkowej, której może towarzyszyć krew, twarde wysięki, odłączenie RPE w łączności z CNV, co w konsekwencji może utrudniać określenie granic kompleksu CNV. Ognisko

neowaskularyzacji może występować w postaci proliferacji naczyniowej siatkówki (RAP – retinal angiomatous proliferation), naczyniówkowej neowaskularyzacji (CNV) lub idiopatycznej polipoidalnej naczyniówkowej waskulopatii (IPC – idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy).

Klasyczna CNV charakteryzuje się występowaniem we wczesnych fazach angiografii, zwykle do 30 sekund po podaniu dożylnym kontrastu, dobrze odgraniczzonego ogniska hiperfluorescencji. Klasyczna CNV jest utworzona z nowo proliferujących naczyń krwionośnych, które przeszły przez warstwę RPE do przestrzeni podsiatkówkowej. Czasami we wczesnych fazach angiografii, hiperfluorescencyjne ognisko CNV przypomina wyglądem „koronkę”. W późnych fazach badania obserwuje się przeciek z CNV, co daje typowy obraz gromadzenia się barwnika w przestrzeni podsiatkówkowej w postaci homogennej hiperfluorescencji.

Ukrytą CNV, jak sama nazwa wskazuje, charakteryzuje we wczesnych fazach badania obecność przecieku bez jasnej przyczyny neowaskularyzacji. Wyróżnia się dwie postaci ukrytej CNV. Jedna z nich występuje w postaci ziarnistej hiperfluorescencji zlokalizowanej na poziomie RPE, widocznej we wczesnych fazach badania. RPE jest uniesiony, a w późniejszych fazach angiogramów obserwuje się narastającą hiperfluorescencję i gromadzenie się barwnika po warstwę odwarstwionego RPE. Wzór przecieku sugeruje obecność patologicznych naczyń pomiędzy błoną Brucha a RPE i jest określany mianem włóknisto-naczyniowego odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki (FPED – fibrovascular pigment epithelial detachment). Druga postać ukrytej CNV, pojawiająca się w późnych fazach badania, zazwyczaj po 2 minutach od dożylnego podania barwnika, charakteryzuje się bardziej rozlaną hiperfluorescencją o słabo odgraniczonych brzegach. W tym przypadku we wczesnych angiogramach nie obserwuje się korespondującego ogniska hiperfluorescencji, a warstwa RPE jest nieznacznie uniesiona. Ta postać CNV jest określana jako przeciek z nieokreślonego źródła.

Zazwyczaj ognisko neowaskularyzacji występuje jako postać mieszana, tj.: jako kombinacja postaci klasycznej i ukrytej CNV.

W przypadku braku komponenty ukrytej, CNV określa się jako klasyczną (100%) i odwrotnie CNV bez komponenty klasycznej (0%) to CNV ukryta. Błony mieszane: dominująco klasyczna charakteryzuje się obecnością więcej niż 50% CNV o typie klasycznym. Gdy występuje 1-49% komponenty klasycznej mówimy o błonie minimalnie klasycznej.

Gass sklasyfikował podsiatkówkowe błony neowaskularne w zależności od ich lokalizacji na dwa typy (18). Błony typu I obecne są w przestrzeni pod RPE, i ich usunięcie powoduje duży ubytek RPE. Typ 2 CNV występuje pod częścią neurosensoryczną siatkówki, ponad warstwą RPE i usunięcie tej postaci CNV nie powoduje uszkodzeń RPE. Typ 2 CNV występuje typowo u dzieci i u młodych dorosłych, może towarzyszyć ocznej histoplazmozie, punktowatej wewnętrznej chorioidopatii, wieloogniskowemu zapaleniu błony naczyniowej, wysokiej krótkowzroczności, pasmom naczyniastym i pęknięciom naczyniówki.

Prolifracje naczyniowe siatkówki (RAP- *retinal angiomatous proliferation*) to postać neowaskularyzacji, w przebiegu której dochodzi do rozwoju śródsiatkówkowych teleangiektazji i obserwuje się krętość naczyń krwionośnych w okolicy plamki. W stereoskopowych fotografiach dna oka widoczne są naczynia krwionośne, które z wewnętrznych warstw siatkówki przechodzą w głąb naczyniówki. RAP współistnieje często z dużym surowiczym PED oraz rozległymi obszarami małych druzów. Ta postać neowaskularyzacji charakteryzuje się masywnymi przeciekami i dlatego otaczająca siatkówka w tych przypadkach jest znacznie obrzęknięta.

Surowiczy PED może również występować bez obecności neowaskularyzacji a ICGA jest bardzo cennym narzędziem w diagnostyce różnicowej między PED z towarzyszącą CNV i PED bez CNV. Przypuszcza się, iż PED bez neowaskularyzacji jest wynikiem uszkodzenia błony Brucha przez wolne rodniki, stres oksydacyjny, zmiany zwyrodnieniowe kolagenu i elastyny, które powodują oddzielenie RPE od błony Brucha.

Idiopatyczna poliploidalna choroidopata (3,4) (IPC) jest kolejną postacią wysiękowego AMD. Występuje ona w postaci patologicznie rozszerzonych naczyń z towarzyszącymi wysiękami oraz krwotokami w przestrzeni podsiatkówkowej. Tego typu zmiany jest najlepiej oceniać w ICGA.

5.3.4 Angiografia indocyjaninowa (ICGA)

Zieleń indocyjaninowa (ICG - *indocyanine green*) jest barwnikiem wykorzystywanym do obrazowania krążenia naczyniówkowego. Wiąże się on z białkami osocza i dlatego nie przechodzi przez fenestarcje znajdujące się w naczyniach naczyniówki, co pozwala na

uwidocznienie morfologii naczyń naczyniówki. Emitowane przez ICG światło podczerwone przechodzi przez RPE oraz krew i barwnik, umożliwiając ocenę patologii, która może blokować przechodzenie światła wzbudzającego emisję światła przez fluoresceinę. ICGA ma jednak pewne ograniczenia, np. w przypadku bardzo grubego krwotoku lub skupiska barwnika, zmiany te mogą ograniczać przechodzenie światła podczerwonego, co powoduje iż emitowane światło ma znacznie mniejszą intensywność. Zastosowanie skaningowego laserowego oftalmoskopu (SLO) z opcją nagrywania filmów (video ICGA) daje możliwość uzyskania obrazów o wysokiej rozdzielczości. Video ICGA służy również do lepszego obrazowania RAP. Zieleń indocyjaninowa słabo przechodzi do przestrzeni podsiatkówkowej i pod RPE, dlatego też neowaskularyzacja w ICGA jest widoczna jako tzw. „hot spot” czyli „gorące ognisko”, zwykle o średnicy $<1DD$, zlokalizowane pozadołkowo. Neowaskularyzacja w ICGA może także przyjąć kształt tzw. „płytki” („plaque”), która jest ogniskiem hiperfluorescencyjnym o średnicy $>1DD$, zlokalizowanym typowo poddołkowo. AF i ICG są badaniami, które się uzupełniają. ICG jest podawana dożylnie w dawce 25mg w roztworze wodnym a obrazy mogą być rejestrowane do 30 minut.

5.3.5 Optyczna koherentna tomografia (OCT)

Optyczna koherentna tomografia (OCT) polega na analizie wiązek fali odbitego światła lasera od badanej tkanki. Pierwsze urządzenia OCT wykonywały około 100 A skanów na minutę przy rozdzielczości osiągającej 30 mikrometrów. Dzięki wykorzystaniu analizy Fouriera w nowych aparatach OCT uzyskiwana jest liczba około 20000 A skanów na minutę dzięki czemu rozdzielczość otrzymywanych obrazów wynosi 5-10 mikrometrów. OCT obrazuje warstwy siatkówki, RPE, błonę Brucha. Większa część światła zanim dotrze do warstwy RPE jest odbijana od tkanek. W przypadku zaburzeń na poziomie RPE pewna ilość światła może dotrzeć do naczyniówki lecz dokładna jej ocena jest niemożliwa. Aczkolwiek za pomocą OCT penetrującego na większą głębokość tkanek („Enhance Depth Imaging”- swept source OCT) istnieje możliwość oceny pewnych cech naczyniówki, jak np. jej grubości. OCT jest doskonałym narzędziem pozwalającym na obrazowanie odłączenia siatkówki od RPE oraz RPE od jego błony podstawnej, a także do uwidocznienia przerw, ubytków w warstwie RPE, włączając w to jego przedarcie. Ponadto w OCT można oceniać obrzęk siatkówki i obecność płynu śródsiatkówkowego. Ognisko CNV widoczne jest jako obszar wysokiej reflektywności. OCT pozwala także na ocenę czy CNV jest zlokalizowane nad RPE, pod

RPE lub w siatkówce neurosensorycznej. W badaniu OCT trudno jest jednak zróżnicować takie zmiany jak: proliferacje RPE, włóknienie, zorganizowane krwotoki, gdyż mają one podobną reflektywność. W OCT trudno jest również ocenić granicę naczyniówka-RPE ze względu na złą penetrację światła do tego poziomu tkanek.

Badanie OCT może służyć jako badanie przesiewowe chorób plamki przed przystąpieniem do bardziej inwazyjnego badania jakim jest AF. W pewnych przypadkach jednak już samo OCT dostarcza wystarczających informacji na temat dalszego postępowania w określonych przypadkach, jak np. może potwierdzić rozpoznanie dystrofii żółtkowej dorosłych.

5.3.6 Autofluorescencja dna oka

Może być stosowana w celu określeniu stopnia uszkodzenia warstwy RPE. Jest ona wykonywana za pomocą konfokalnej skaningowej laserowej oftalmoskopii. Sygnał jest generowany poprzez pobudzenie fal krótkich, mających swoje źródło przede wszystkim w lipofuscynie, barwniku związanym ze starzeniem się narządu wzroku. Wzrost autofluorescencji świadczy o gromadzeniu się lipofuscyny i sugeruje uszkodzenie komórek RPE. Brak autofluorescencji charakteryzuje się obecnością czarnych obszarów w badaniu i jest związany z ubytkiem komórek RPE. Różne wzory autofluorescencji są opisywane zarówno we wczesnych, jak i późnych fazach AMD, ale dokładne ich poznanie i określanie wymaga jeszcze dalszych badań. Obecność ognisk bez autofluorescencji może wyjaśnić występowanie mroczków centralnych. Autofluorescencja dna oka może także znaleźć zastosowanie w ocenie progresji zaniku geograficznego (19).

Wskazówki praktyczne

Stereoskopowa AF jest wskazana do określenia rozległości, typu, rozmiaru i lokalizacji CNV.

ICGA jest użyteczna w przypadku obecności krwotoku w plamce lub w przypadku podejrzenia proliferacyjnej naczyniakowości siatkówkowej, idiopatycznej poliploidalnej waskulopatii lub w przypadku PED.

OCT o wysokiej rozdzielczości podobnie, jak spektralne OCT mają istotne znaczenie w diagnostyce i monitorowaniu odpowiedzi na prowadzone leczenie.

6. Czynniki ryzyka

6.1 Zmiany początkowe

Druzy są często znajdowane u osób starszych lecz nie zawsze prowadzą do rozwoju zaawansowanej postaci AMD i utraty widzenia. Ryzyko progresji wczesnego do późnego AMD było analizowane w badaniach AREDS i opracowano algorytm oceny ryzyka rozwoju AMD (Fig.1). Trzy czynniki wskazują na progresję zmian: obecność dużych druz (> 125 mikronów), nieprawidłowości RPE, obecność zaawansowanego AMD w drugim oku. Zaproponowano skalę (0-4) określającą ryzyko rozwoju AMD w ciągu 5 lat:

0 pkt-ryzyko 0.5%,

1 pkt-ryzyko 3%;

2 pkt- ryzyko 12%;

3 pkt- ryzyko 25%;

4 pkt- ryzyko 50%

Dla pacjentów z wczesnym AMD w jednym lub obojgu oczu z dużymi druzami lub nieprawidłowościami w RPE wynik wynosi 1 punkt dla danej zmiany na jedno oko. U osób z zaawansowanym AMD w jednym oku ryzyko rozwinięcia zaawansowanego AMD w oku drugim w ciągu 5 lat oceniane jest na 2 punkty jeśli w pierwszym oku stwierdza się zanik geograficzny lub CNV, i do tego dodajemy wynik uzyskany z obliczeń dla dużych druz i zmian barwnikowych obecnych w drugim oku (Fig.1).

Czynniki ryzyka progresji AMD:

- duże druzy
- druzy miękkie
- rozległe obszary małych, twardych druzów
- hyperpigmentacja.

6.1.2 Refrakcja

Niektóre badania wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia AMD w oczach z nadwzrocznością (28-32), inne jednak tego zjawiska nie potwierdzają (33-36). Jedno z

prospektywnych badań wykazało nieznacznie wyższe ryzyko wystąpienia AMD u osób z nadwzrocznością (32).

Jednak obserwowana zależność pomiędzy nadwzrocznością a AMD może wynikać z błędnej klasyfikacji chorych. Osoby z wysoką krótkowzrocznością mogą być rzadziej klasyfikowane jako chorujące na AMD lub też klasyfikacja druz może być inna u osób z nadwzrocznością (37).

6.1.3 Kolor tęczówki

Dowody na związek pomiędzy kolorem tęczówki a występowaniem AMD nie są jednoznaczne. Niektóre badania sugerują, że taki związek istnieje (28, 38-41). Jednak niektóre publikacje nie potwierdzają takiego związku (33, 34, 42-45).

Badanie The Beaver Dam Eye Study wykazało istnienie niejednoznacznej zależności między kolorem tęczówki a występowaniem przegrupowań barwnika i druz w okresie 10-letniej obserwacji (46). Analiza powyższego piśmiennictwa nie wykazała znaczącego działania ochronnego żadnego koloru tęczówki (23).

6.1.4 Barwniki plamkowe

Barwniki plamkowe składają się z dwóch karotenoidów, luteiny i zeaksantyny. Ich źródłem jest wyłącznie pokarm. Znajdują się one w wielu roślinach liściastych, takich jak szpinak i jarmuż oraz w niektórych produktach pochodzenia zwierzęcego, na przykład w żółtkach jaj (47). Uważa się, że chronią siatkówkę przed szkodliwym wpływem wolnych rodników tlenu uwalnianych przez światło widzialne (48, 49), choć ich ocena w praktyce klinicznej prawdopodobnie jest zbyt mało czuła, aby była użyteczna (50, 51).

Niektóre badania obserwacyjne (30, 52-57), choć nie wszystkie (58-64), wskazują na związek między obniżoną zawartością tych karotenoidów w surowicy, diecie i siatkówce a podwyższonym ryzykiem wystąpienia AMD. Według badania AREDS spożycie wyższych dawek luteiny i zeaksantyny, które było oceniane za pomocą wykonywanego samodzielnie przez badanych kwestionariusza, było kojarzone ze statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zaawansowanej postaci AMD w porównaniu z osobami stosującymi dietę ubogą w w/w barwniki (65). Badania przeprowadzone na grupie dziewięćdziesięciu chorych z suchą postacią AMD wykazało korzystny wpływ suplementacji luteiny na przebieg kliniczny AMD (66). O ile wykazano związek między suplementacją luteiny a zwiększeniem gęstości

barwnika plamki (67), nie ustalono w pełni znaczenia tego faktu w przypadku AMD. Co istotne, do zwiększenia ilości barwnika plamki wystarczy stosowanie diety bogatej w zielone liściaste warzywa i świeże owoce. W pięcioletnim wieloośrodkowym randomizowanym badaniu The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2) oceniano znaczenie luteiny, zeaksantyny oraz długłańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (kwas dokozaheksaenowy [DHA] oraz kwas eikozapentaenowy [EPA]) w zapobieganiu progresji AMD. Badanie to nie wykazało zmniejszenia ryzyka progresji do zaawansowanej postaci AMD przy zastosowaniu wszystkich wymienionych substancji z formuły AREDS (68) (patrz także: sekcja 6.2.3).

6.2 Tryb życia

6.2.1 Palenie tytoniu

Palenie papierosów to znany czynnik ryzyka wpływający na wystąpienie AMD (69-74). Aktywni palacze są narażeni na dwa do trzech razy wyższe ryzyko rozwoju AMD, przy czym istnieje zależność odpowiedzi od dawki, tj. liczby paczkolet palenia (75-77). Ponadto u osób obciążonych genetycznie i jednocześnie będących palaczami, prawdopodobieństwo wystąpienia AMD jest wyższe (patrz sekcja 6.4.2). Palenie tytoniu to główny modyfikowalny czynnik ryzyka rozwoju AMD. W zapobieganiu występowania AMD ważną rolę odgrywają akcje zdrowotne pomagające pacjentom rzucić palenie (78). Wspomniana powyżej metaanaliza (23) wykazała, że w przypadku sześciu prospektywnych badań kohortowych względne ryzyko wystąpienia AMD u palaczy wynosiło 1,86 (95% CI 1,27 – 2,73).

6.2.2 Spożywanie alkoholu

Spożywanie alkoholu to możliwy czynnik ryzyka w przypadku AMD, ponieważ wiadomo, że substancja ta powoduje stres oksydacyjny i uszkadza wiele organów. Jednak wyniki nie są jednoznaczne – niektóre badania wykazują podwyższone ryzyko, inne zaś – niższe (79-85). Przegląd piśmiennictwa wykazał, że spożywanie dużych ilości alkoholu wiąże się z podwyższonym ryzykiem zachorowania na wczesną postać AMD, podczas gdy związek między spożywaniem dużych ilości alkoholu a ryzykiem wystąpienia zaawansowanej postaci AMD nie jest jednoznaczny (86). Spożycie alkoholu wydaje się być mało istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju AMD.

6.2.3 Dieta i odżywianie

Przeciwutleniacze w składnikach odżywczych

Według teorii starzenia związanego z wolnymi rodnikami, wraz z wiekiem powodują one uszkodzenie komórek (87). Uważa się, że siatkówka może być szczególnie wrażliwa na stres oksydacyjny ze względu na kontakt ze światłem widzialnym w połączeniu z wysokim miejscowym stężeniem tlenu (49). Wiele uwagi poświęcono kwestii, czy pokarmy o wysokiej zawartości mikroelementów o właściwościach przeciwutleniających mogą wykazywać działanie ochronne przed wystąpieniem AMD. Do substancji przeciwutleniających należą karotenoidy (zwłaszcza beta-karoten, luteina i zeaksantyna), witamina C, witamina E oraz cynk, które występują powszechnie w diecie.

Przeprowadzono szereg badań na temat związku między spożyciem przeciwutleniających składników odżywczych (30, 54, 57, 59, 60, 62-64, 88-93) i ich poziomem w surowicy (94-99) a ryzykiem rozwoju AMD, przy czym wyniki te były niejednoznaczne. Trudności z interpretacją tych badań wynikają między innymi z faktu, że osoby stosujące dietę bogatą w przeciwutleniacze mogą prowadzić inny tryb życia niż osoby z dietą ubogą w te substancje.

Metaanaliza Cochrane (100) dotycząca wpływu suplementów przeciwutleniających witamin i minerałów na progresję choroby obejmowała trzynaście badań, choć najwięcej uczestników pochodziło z badania AREDS (9). Badanie AREDS przeprowadzono w formie badania randomizowanego z kontrolą placebo w zakresie suplementów przeciwutleniaczy (500 mg witaminy C; 400 j.m. witaminy E; 15 mg beta-karotenu; 80 mg cynku jako tlenku cynku; oraz dwa mg miedzi, aby zapobiegać niedoborom miedzi, jakie mogą pojawić się przy wysokiej suplementacji cynku) (patrz także: sekcja 6.1.4). W badaniu AREDS wykazano obniżone ryzyko (skumulowany iloraz szans [OR] 0,68; 99% przedziały ufności 0,53 do 0,87) progresji AMD u osób, które przyjmowały przeciwutleniacze średnio przez 6,3 roku. Nie należy zapominać jednak o możliwości wystąpienia skutków ubocznych związanych ze stosowaniem tych preparatów.

Wyniki badań dotyczących zapobiegania AMD przez zastosowanie specjalnej diety są mniej optymistyczne. Przegląd badań prospektywnych nie dostarczył żadnych dowodów na to, że diety o wysokiej zawartości witamin przeciwutleniających chronią przed AMD (100, 101). Badanie The Womens' Health Study objęło ponad 39000 pacjentów i wykazało, że suplementacja 600 j.m. witaminy E co drugi dzień nie wpłynęła znacząco na wystąpienie lub zaawansowanie AMD w porównaniu do placebo w dziesięcioletnim okresie obserwacji (102).

Badanie to zostało włączone do opublikowanego przeglądu Cochrane dotyczącego profilaktyki AMD, w którym poddano metaanalizie cztery duże randomizowane badania kliniczne, obejmujące łącznie 62520 uczestników (100). The Womens' Health Study udowodniło, że przyjmowanie witaminy E i beta-karotenu nie opóźnia ani nie zapobiega występowaniu AMD. Zwraca natomiast uwagę fakt, że stosowanie suplementów witaminowych może nieść za sobą szkodliwe skutki. Dwa badania wykazały, że palacze przyjmujący beta-karoten, mogą być narażeni na podwyższone ryzyko rozwoju raka płuc (103, 104), a w badaniu The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), suplementację witaminy E kojarzono z podwyższonym ryzykiem niewydolności serca u osób z cukrzycą lub chorobami naczyń krwionośnych (105).

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Istnieją dwie grupy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6. Siatkówka zawiera wysoki poziom kwasu tłuszczowego omega-3: kwasu dokozaheksaenowego (DHA), zwłaszcza w dyskach błoniastych fotoreceptorów. Kwas tłuszczowy omega-3: kwas eikozapentaenowy (EPA) łagodzi stan zapalny, którego udział jest podkreślany w patogenezie AMD. W ostatnim czasie przeprowadzono przegląd dziewięciu badań klinicznych dotyczących związku między spożyciem kwasów tłuszczowych omega-3 a AMD (106). Wysokie spożycie powyższych kwasów związane jest się z 38% redukcją ryzyka wystąpienia zaawansowanej postaci AMD (skumulowany iloraz szans [OR], 0,62; 95% CI 0,48 do 0,82). Spożywanie ryb co najmniej dwa razy w tygodniu kojarzone jest ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia zarówno wczesnej, (skumulowany OR, 0,76; 95% CI, 0,64 do 0,90), jak i późnej postaci AMD (skumulowany OR, 0,67; 95% CI, 0,53 do 0,85). Badanie AREDS 2 (patrz także: sekcja 6.1.4) dotyczyło również suplementacji długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (DHA i EPA) (68). Nie wykazało ono dodatkowego zmniejszenia ryzyka progresji AMD przy zastosowaniu luteiny i zeaksantyny lub DHA i EPA lub wszystkich wymienionych substancji. Obecnie zaleca się jedynie spożywanie tłustych ryb, co zmniejsza ryzyko wystąpienia AMD.

6.2.4 Otyłość

Miary otyłości, takie jak wskaźnik masy ciała (BMI), obwód w pasie oraz stosunek obwodu talii do bioder były analizowane w wielu badaniach. Wyniki ich sugerują podwyższone ryzyko wystąpienia AMD wraz ze wzrostem BMI oraz w przypadku otyłości brzusznej (107-

109). Według AREDS wysoki wskaźnik BMI kojarzono z CNV (110), ale nie stwierdzono takiego związku w innych obserwacjach. (111). Wyniki dwóch badaniach sugerują, że ryzyko AMD dotyczy również osób z niskim BMI (112, 113). Stwierdza się niespójności w wynikach badań gdyż: jedno z nich wykazało związek pomiędzy BMI oraz stosunkiem obwodu talii do bioder a AMD jedynie u kobiet (114), podczas gdy w kolejnym badaniu, wysoki BMI kojarzono z AMD tylko u mężczyzn (36). Aczkolwiek ostatnia metaanaliza siedmiu prospektywnych badań kohortowych i sześciu badań przekrojowych wykazała, że wzrastający BMI jest czynnikiem ryzyka dla AMD (23). Autorzy tej metaanalizy podkreślili, jednak że związek ten może wynikać z istnienia wspólnych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze) lub niezmiierzonych czynników zakłócających (stan odżywienia).

6.3 Czynniki ryzyka natury medycznej

6.3.1 Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze prawdopodobnie zwiększa ryzyko wystąpienia AMD ze względu na jego wpływ na krążenie w naczyniówce (116). Warto zaznaczyć, że zmniejszoną grubość naczyniówki kojarzy się zarówno z nadciśnieniem, jak i z AMD, choć zależność ta nie jest w pełni poznana. W niektórych badaniach wykazano związek nadciśnienia tętniczego z AMD (110, 117-121), lecz inne go nie potwierdziły (122-124). Ostatnia metaanaliza (23) wykazała rozbieżne ilorazy szans w pojedynczych badaniach na temat zależności nadciśnienia a AMD oraz statystycznie istotny iloraz szans, gdy badania zostały skumulowane (OR 1,48, 95% CI 1,22 – 1,78). Nie ma dowodów na to, że leki lub leczenie obniżające ciśnienie ogólne mogą zapobiec wystąpieniu lub progresji choroby.

6.3.2 Choroby sercowo-naczyniowe

Osoby z AMD mogą być narażone na wyższe ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej (120, 125), udaru (126) oraz śmierci spowodowanej niewydolnością sercowo-naczyniową. Wyniki nie są jednak jednoznaczne: niektóre badania nie wykazały związku między schorzeniami sercowo-naczyniowymi a AMD (118, 129). Przegląd piśmiennictwa (23) wykazał istotne zależności po kumulacji badań (OR 2,20; 95% CI 1,49 – 3,26), choć wśród nich mogą istnieć rozbieżności co do definicji chorób sercowo-naczyniowych.

Inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny) chronią przed chorobami sercowo-naczyniowymi poprzez zmniejszenie dyslipidemii (130). Niektóre badania sugerują, że u osób przyjmujących statyny występuje ograniczone ryzyko wystąpienia AMD (131-134), podczas gdy inne tego nie wykazują (135-137). Analiza Cochrane nie dostarczyła niestety wystarczających dowodów, pozwalających dokonać jednoznacznej oceny (138) skuteczności statyn w przypadku AMD. Ostatnia metaanaliza badań obserwacyjnych wykazała, że leki obniżające poziom lipidów, w tym statyny, prawdopodobnie nie zmniejszają ryzyka wystąpienia AMD (139).

6.3.3 Cukrzyca

Cukrzyca i AMD najpewniej nie są ze sobą powiązane. Wiele badań oceniało te zależności, lecz tylko nieliczne wykazały istnienie związku pomiędzy tymi dwoma schorzeniami (140). W badaniu EUREYE pacjenci z wysiękową postacią AMD znacznie częściej chorowali na cukrzycę (iloraz szans OR 1,81; 95% przedział ufności, 1,10 do 2,98), mimo że między cukrzycą a wczesną postacią AMD nie wykazano zależności (141). Chakravarthy et al. (23) w przeprowadzonej metaanalizie potwierdził zależność między cukrzycą a późną postacią AMD, gdy włączono cztery prospektywne badania kohortowe, jednak w asocjacyjnych badaniach kliniczno-kontrolnych wyniki były zróżnicowane.

6.4 Genetyczne czynniki ryzyka AMD

Wiadomo, że występowanie AMD w rodzinie jest czynnikiem ryzyka dla tej choroby (23). Według analizy Lotery et al. (142), wiele wariantów genetycznych wpływa na ryzyko wystąpienia AMD. Konieczność oceny tylko niewielkiej liczby polimorfizmów genetycznych, celem zidentyfikowania ryzyka genetycznego u dużej grupy pacjentów z AMD daje szansę, na stworzenie programów badań przesiewowych lub terapii genowych.

6.4.1 Najważniejsze genetyczne czynniki ryzyka

Układ dopełniacza to ogromna część wrodzonego mechanizmu immunologicznego, która rozpoznaje i pomaga eliminować patogeny i niepożądane substancje w organizmie. Ponieważ aktywność dopełniacza może prowadzić również do uszkodzenia tkanek i stanu zapalnego, ważna jest ścisła regulacja kaskady układu dopełniacza.

W 2005 r. ustalono, że mutacja w obrębie kluczowego regulatora drogi dopełniacza, czynnika H (CFH), jest związana z ryzykiem wystąpienia AMD (143-146). Obecność polimorfizmu Y402H w tym genie podwyższa ryzyko wystąpienia AMD od dwóch do siedmiu razy i tłumaczy nawet 50% przypadków AMD w populacji. Stwierdzenie tej zależności wpłynęło na postrzeganie AMD jako choroby związanej z deregulacją dopełniacza u około 50% pacjentów.

Obecnie uważa się, że mutacja w obrębie kilku genów kodujących białka, które biorą udział w kaskadzie dopełniacza, znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia AMD (czynnik H dopełniacza (CFH), lecz także składnik 3 dopełniacza (C3) (147), lecz może też obniżyć ryzyko wystąpienia tej choroby (składnik 2 dopełniacza (C2) oraz czynnik B (BF), a także delecja genów CFHR1 i CFHR3 związanych z CFH. Łącznie wspomniane genetyczne zależności sugerują deregulację alternatywnej drogi dopełniacza, co wywołuje AMD. To spostrzeżenie może doprowadzić do opracowania nowych terapii. Ponadto odkryto niedawno związek między mutacją CFH Y402H a stresem oksydacyjnym (148). Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) w chromosomie 10q26 kojarzy się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AMD. Jednak obecnie jeszcze nie wiadomo, czy rzeczywistym czynnikiem ryzyka w tym locus jest SNP zidentyfikowane w regionie kodowania genu LOC387715/ARMS2 (podatność na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem S2) (149), czy też zlokalizowane w regionie promotora HTRA1 (czynnik związany z odpornością na wysoką temperaturę A1) (150, 151). Funkcja produktu genu ARMS2 nie jest znana, natomiast dane na temat HTRA1 są przekonujące, ponieważ gen jest odpowiedzialny za kodowanie proteiny serynowej. Możliwe, że nadmierna degradacja macierzy pozakomórkowej w siatkówce pozwala na rozwój neowaskularyzacji w naczyniówce. Ponieważ jednak te SNP istnieją w silnej nierównowadze sprzężeń (LD), do określenia właściwego wariantu genetycznego potrzebne są dalsze badania czynnościowe. Nie ma natomiast wątpliwości, że istotny genetyczny czynnik ryzyka wystąpienia AMD znajduje się w locus 10q26 i jest odpowiedzialny za 10-krotnie wyższe ryzyko pojawienia się tej choroby.

Z AMD kojarzono wariację w innym regionie genetycznym odpowiedzialnym za kodowanie składników dopełniacza, zaś w przypadku 10q26 – wciąż trwa debata w sprawie dokładnego źródła tej zależności. Chodzi o region 6p21, gdzie znajduje się kompleks C2/CFB, choć w tym przypadku wariacja chroni przed AMD. Na przykład, czynnik B aktywuje układ dopełniacza; wiadomo, że SNP w obrębie tego genu związany z ochroną przed AMD (rs641153) obniża

funkcjonowanie produktu tego genu, tym samym prawdopodobnie obniżając ogólną aktywność układu dopełniacza.

Jednak ponieważ region C2/CFB posiada wysoką LD, nie ma pewności co do dokładnego podłoża zależności między tym regionem a AMD.

Wykazano, że wariacja w obrębie C3 zwiększa ryzyko wystąpienia AMD zwłaszcza u rasy kaukaskiej (152). Ponadto stwierdzono delecje CFHR1 i CFHR3 o działaniu ochronnym występujące w pobliżu locus CFH u 8% pacjentów z AMD. Co więcej, skumulowana analiza 21460 uczestników wykazała, że allel e4 w APOE wpływa na podwyższone ryzyko wystąpienia AMD (154), choć według wcześniejszych badań, z uwagi na związek tego allela z chorobami sercowo-naczyniowymi, należy wziąć pod uwagę możliwość, że pierwotna przyczyna jest inna. Wciąż rozwija się wiedza na temat znaczenia innych genetycznych loci zawierających takie geny jak SERPING1, CFI, TIMP3 i TLR3 i geny związane z metabolizmem lipidów (inne niż APOE), a także na temat roli sekwencji niekodujących, mitochondrialnego DNA oraz zależności między genami a środowiskiem.

Korzyści płynące z takiej wiedzy genetycznej dla praktyki klinicznej są nadal w fazie badań. Nie wiadomo, na przykład jaka będzie użyteczność dostępnych komercyjnie zestawów do testów genetycznych pozwalających ocenić ryzyko wystąpienia AMD.

W przyszłości jest szansa na stworzenie bardziej zindywidualizowanych metod terapii. Sekwencjonowanie nowymi sposobami i nowe metody statystyczne mogą ułatwić identyfikację genetycznych loci związanych z określonym typem AMD. Na przykład, wykazano że locus ARMS2/HTRA1 wpływa na podtyp zmian neowaskularnych w AMD (155). Nowe techniki pozwolą również wykonywać testy zmian genetycznych występujących sporadycznie w populacji, mających jednak duże znaczenie dla poszczególnych osób i rodzin. Ogólnie, nowe technologie mogą pozwolić na dokładniejsze określenie fenotypów i korelacji genetycznych oraz prognozowania przebiegu choroby. Po drugie, porady dotyczące trybu życia pacjentów będą bardziej zróżnicowane i zindywidualizowane. Wiadomo że jeśli u pacjenta stwierdzono szczególny genetyczny czynnik ryzyka w 10q26, zależność między AMD i paleniem jest w przybliżeniu trzy razy silniejsza (156). Po trzecie, znajomość genetycznych źródeł AMD może wpłynąć na rozwój nowych metod terapeutycznych. Na przykład, inhibitory dopełniacza były przedmiotem kilku badań klinicznych fazy drugiej, choć obecnie brak dowodów uzasadniających ich stosowanie.

Na koniec, odpowiedź danej osoby na leczenie może zależeć od jej statusu genetycznego, co potencjalnie pozwoli utworzyć profil biomarkerowy i pomoże pokierować leczeniem. Wykazano na przykład, że u pacjentów z genotypem CFH Y402H CC występuje większa utrata ostrości widzenia po terapii fotodynamicznej (PDT) (157). Ponadto pacjenci z genotypem CFH Y402H CC znacznie gorzej reagowali na doszkliskowe iniekcje bewacizumabu niż osoby z genotypami CFH TC lub TT (158).

6.5 Pozostałe tematy

6.5.1 Operacja zaćmy a zwyrodnienie plamki

Związek między operacją zaćmy i rozwojem AMD jest kontrowersyjny.(159-167).Uważa się, że zarówno AMD, jak i zaćma wynikają z uszkodzenia tkanek czynnikami utleniającymi pochodzącymi ze źródeł wewnętrznych (mitochondria) i zewnętrznych (światło słoneczne) (168). Niektóre publikacje wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju AMD po operacji zaćmy. Metaanaliza (23) wykazała, że ryzyko związane z rozwojem AMD a operacją zaćmy w przypadku sumowania i wyników badań prospektywnych wynosiło 3.05 (95% CI 2,05-4.55). Trwające 15 lat badanie The Beaver Dam Eye Study zostało włączone do metaanalizy, (165) i potwierdziło, że operacja zaćmy zwiększa ryzyko AMD po uwzględnieniu innych czynników ryzyka jak obecność alleli CFH i ARMS2. Analiza Cochrane dotycząca wpływu operacji zaćmy na progresję AMD nie wykazała wystarczających dowodów z prospektywnych randomizowanych badań do sformułowania jednoznacznych wniosków (169). Na podstawie badań retrospektywnych stwierdzono, że pacjenci ze średniozaawansowanym stadium AMD i ze średnio do bardzo zaawansowaną postacią zaćmy odnieśli korzyści z operacji (161,162). Konieczne jest poinformowanie pacjenta, że prognoza co do poprawy funkcji oka zależna jest też od zaawansowania zmian zwyrodnieniowych w plamce, ale operacja zaćmy może przynieść długotrwałe korzyści w postaci poprawy ostrości wzroku u pacjentów z AMD (170).

W związku z niejasnościami dotyczącymi wpływ operacji zaćmy na AMD, konieczne jest przeprowadzenie długoterminowego badania obserwacyjnego. Jeśli zaawansowanie zaćmy pozwoli na wykonanie badania OCT przed operacją może to być pomocne w wykryciu CNV.

6.5.2. Ekspozycja na światło słoneczne a zwyrodnienie plamki

Znany jest związek pomiędzy ekspozycją na światło słoneczne a rozwojem zmian zwyrodnieniowych w plamce (171). Spośród różnych długości fal świetlnych mogących przenikać w głąb oka, UV jest głównie pochłaniane lub załamywane przez soczewkę i rogówkę. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały, iż ekspozycja plamki na światło w zakresie fal niebieskich może prowadzić do zmian zwyrodnieniowych plamki. (172). Istnieją także dowody wskazujące na ochronną rolę wysokiego stężenia barwników w postaci luteiny i zeaksantyny, które pochłaniają światło niebieskie, zapobiegając w ten sposób rozwojowi zmian zwyrodnieniowych w plamce. European Eye Study objęło 4753 chorych z 7 różnych ośrodków, znajdujących się na różnej długości geograficznej. W badaniu tym narażenie na działanie światła niebieskiego było oceniane na podstawie kwestionariusza oraz danych meteorologicznych i wykazało istotną statystycznie korelację ze zwiększonym ryzykiem rozwoju AMD u chorych z najniższym stężeniem antyoksydantów we krwi (173).

Najlepszym sposobem oceniającym wpływ światła na rozwój zmian w plamce byłoby prospektywne badanie kohortowe lecz niemożliwe jest dokładne określenie jaki długi powinien być czas obserwacji osób poddanych badaniu. Badania przekrojowe i populacyjne wykazały niespójne obserwacje w kwestii związku między ekspozycją na światło a rozwojem AMD (42,45,174). Pomimo przedstawionych powyżej obserwacji wydaje się, iż należy z ostrożnością zalecać noszenie okularów przeciwsłonecznych ze 100% ochroną dla promieniowania UVA i UVB. Okulary przeciwsłoneczne blokują o 50% więcej światła UV niż sztuczne soczewki wewnątrzgałkowe zawierające filtry promieniowania fioletowego lub niebieskiego (175). Z całą pewnością wskazane jest uzyskanie większej liczby dowodów dotyczących ochronnego wpływu soczewek zawierających filtr światła niebieskiego w kontekście rozwoju AMD.

6.5.3. Płeć / hormony płciowe

Metaanaliza badań klinicznych wykazała brak związku pomiędzy AMD a płcią (23). Wcześniejsze badania wykazały częstsze występowanie AMD u kobiet, jednak to zwiększone ryzyko można przypisać zwiększonej długości życia (176). Przeciwnie, związek pomiędzy chorobą naczyń, a AMD doprowadził do hipotezy, że ekspozycja na estrogeny (endogenne bądź egzogenne) może powodować obniżenie ryzyka AMD u kobiet. Nie wykazano ponadto związku wieku pierwszej menstruacji i menopauzy oraz stosowania hormonalnej terapii

zastępczej z AMD (174, 177-185). W jednym z randomizowanych badań kontrolowanych (186) Women's Health Initiative Study u dobieranych losowo kobiet stosowano suplementację sprzężonymi końskimi estrogenami (CEE), CEE z progestyną (CEE + P) oraz placebo. Po 5 latach, przebadano ponad 4000 kobiet w wieku 65 lat i starszych w kierunku obecności AMD. Nie wykazano związku pomiędzy suplementacją estrogenów, a rozwojem AMD. Grupa leczona CEE+P miała zmniejszone ryzyko jednego z wczesnych objawów (druzów miękkich), a także wysiękowego AMD, jednak ze względu na słabą moc statystyczną badania autorzy nie sformułowali jednoznacznych wniosków.

6.5.4 Rasa

Metaanaliza (23) nie wykazała istotnej różnicy ilorazu szans zachorowania na AMD dla rasy białej w porównaniu z innymi rasami w dwóch prospektywnych badaniach kohortowych (iloraz szans 0.91, 95% przedział ufności 0.49-1.69) czy w dwóch badaniach przekrojowych (1.09, 0.09-13.56). Jednak pojedyncze badania wykazały istnienie takiego związku. Opisano zwiększoną częstość występowania dużych druzów, zaburzeń barwnikowych, wysiękowego AMD i zaniku geograficznego u białych w porównaniu z rasą czarną (124, 187-190). Niektóre badania opisują mniejszą częstość występowania AMD u latynosów (85, 191, 192), ale podobną częstość występowania wczesnych stadiów choroby (85, 191).

6.5.5 Wykształcenie/ warstwa społeczna

Wiele badań sugeruje, że dłuższy czas edukacji jest związany ze zmniejszonym ryzykiem AMD (85, 183, 191) jednak kilka badań nie wykazało takiego związku (193, 194). Jest mało prawdopodobne, że status społeczno-ekonomiczny może być istotnym czynnikiem determinującym rozkład AMD w populacji.

Uwagi praktyczne

Palenie tytoniu jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju późnego AMD. Powinno doradzać się pacjentom zaprzestanie palenia.

W związku z faktem, że największe badania (AREDS 1 i 2) zostały przeprowadzone na

prawidłowo odżywionych populacjach, rola suplementacji diety w zapobieganiu progresji wczesnego AMD do stadium późnego pozostaje nieudowodniona.

Formuła AREDS zawierająca beta-karoten została powiązana ze zwiększonym ryzykiem występowania raka oskrzeli u palaczy. Pacjent, który chce stosować suplementację antyoksydantów powinien zostać poinformowany o ewentualnym ryzyku.

7. Historia naturalna utraty widzenia

Pojawienie się zaniku geograficznego lub CNV powoduje postępującą utratę widzenia centralnego w zajęтым oku. Wiele badań wykazało, że pozadołkowa CNV wzrasta w kierunku dołka. Kiedy dojdzie do zajęcia dołka, CNV rozprzestrzenia się i zajmuje powiększające się obszary siatkówki plamkowej. Zatem większość pacjentów z AMD doświadczy umiarkowanego (utrata 3 linii tablic EDTRS) lub poważnego pogorszenia widzenia (utrata 6 linii tablic EDTRS).

7.1 Zmiany wyników ostrości wzroku bez leczenia

Typowo w oczach jedynie z druzami nie stwierdza się ewidentnego pogorszenia widzenia. Czasami opisywane są subtelne zmiany funkcji widzenia, ale w większości przypadków pacjenci nie są ich świadomi. Zniekształcenie obrazu mogą podawać pacjenci z dużymi druzami miękkimi związanymi z ogniskowymi odłączeniami nabłonka barwnikowego oraz i z zanikiem geograficznym, ale znacznie częściej pacjenci z wysiękowym AMD. Wiele badań wykazało niewielkie zmiany ostrości wzroku, czułości kontrastu, widzenia kolorów, adaptacji do ciemności i czułości skotopowej w oczach z wczesnymi cechami AMD (195-197).

Zanik geograficzny wiąże się z poważnym obniżeniem widzenia centralnego. W badaniu dotyczącym zaniku geograficznego, że u 31% pacjentów doszło do utraty 3 linii w ostrości widzenia w ciągu 2 lat od diagnozy, a u 53% w ciągu 4 lat od diagnozy (198, 199). Wraz z pojawieniem się neowaskularyzacji dochodzi do nagłego pogorszenia ostrości wzroku, a następnie postępującej jej utraty (200,201). Z czasem mroczki względne przekształcają się w bezwzględne. Niektórzy pacjenci z dobrą ostrością wzroku w oku towarzyszącym nie zauważają żadnych objawów pomimo obecności neowaskularyzacji (202). Guyer i inni opisali utratę ostrości wzroku u pacjentów z poddołkową CNV i wyjściową ostrością wzroku 20/100 (6/30, 0.7logMAR) lub lepszą, 77% pacjentów utraciło 4 linie, a 64% 6 linii przez 24

miesiące. Odnotowali także, że większy rozmiar CNV w badaniu kwalifikacyjnym wiązał się z mniejszą wyjściową ostrością wzroku (201).

W badaniach Macular Photocoagulation Study podstawowym kryterium oceny wyniku leczenia była ostrość wzroku w dal (201). W nieleczonych oczach z grup kontrolnych doszło do znacznej utraty widzenia. W badaniach rozpatrywano CNV o lokalizacji pozadołkowej, okołodołkowej i poddołkowej. W badaniu Subfoveal New CNV odnotowano utratę 1.9 linii w ciągu pierwszych 3 miesięcy, 4.4 linii po 24 miesiącach i 5.5 linii po 48 miesiącach (203,204). W badaniu Subfoveal Recurrent CNV opisano utratę 1.7 linii w ciągu pierwszych 3 miesięcy, 3.4 linii w ciągu 24 miesięcy i 3.9 linii po 36 miesiącach (205,206).

Tabela 1 (poniżej) Odsetek oczu w każdej z grup, w których doszło do poważnej utraty widzenia (≥ 6 linii) od włączenia do badania do kolejnych wizyt kontrolnych (204, 207, 208).

Badanie (Liczebność próby)	3 M	6 M	12 M	24 M	36 M	48 M
Extrafoveal CNV (N=117)	0.10	0.29	0.41	0.56	0.63	0.65
Juxtafoveal CNV (N=249)	0.13	0.28	0.45	0.54	0.61	0.63
Subfoveal recurrent CNV (N=114)	0.11	0.19	0.29	0.38	0.39	
Subfoveal new CNV (N=183)	0.11	0.18	0.30	0.39	0.38	0.45

Tabela 1: Odsetek oczu, które utraciły co najmniej 6 linii ostrości wzroku w dal od włączenia do badania do wizyt kontrolnych w grupach nie leczonych badania MPS.

Średnia ostrość wzroku w grupie placebo badania Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP) wynosiła 20/80 (0.6 logMAR) na początku badania. W ciągu 3 miesięcy zmniejszyła się do 20/126 (0.8 logMAR), a w ciągu 12 miesięcy do 20/200 (1.0 logMAR). Średnia ostrość wzroku w 24 miesiącu także wynosiła 20/200 (209, 210). W badaniu Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP), średnia początkowa ostrość wzroku wynosiła 20/100 (0.7 logMAR). W ciągu 12 miesięcy średnia ostrość wzroku spadła do 20/126 (0.8 logMAR), a w ciągu 24 miesięcy do 20/200 (1.0 logMAR) (210).

Najdokładniejsze informacje o naturalnym przebiegu choroby pochodzą z badań klinicznych, do których włączono grupę placebo lub kontrolną. Niedawna metaanaliza danych 4362 uczestników badań o wysokiej jakości, wykazała postępujące obniżenie ostrości wzroku (211). Średnia zmiana ostrości wzroku w logMAR postępowała z 0.1 (utrata 1 linii) w 3 miesiącu do 0.3 (utrata 2.7 lini) po 12 miesiącach i 0.4 (utrata 4 linii) po 24 miesiącach. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poważna utrata widzenia (>6 linii) od początku badania zwiększyła się z 21.3% w 6 miesiącu do 41.9% w ciągu 3 lat. Odsetek pacjentów z ostrością wzroku gorszą niż logMAR 1.0 (20/200 Snellena) zwiększył się z 19.7% na początku badania do 75.7% w ciągu 3 lat.

Seven Year Update of Macular Degeneration Patients (SEVEN UP) było badaniem obejmującym 65 uczestników, którzy ukończyli badanie MARINA, ANCHOR lub HORIZON (212). Średni czas od włączenia do badań wynosił 7.3 lata a ranibizumab był podawany „na żądanie” od czasu ukończenia udziału w tych badaniach. Podczas gdy średnia zmiana BCVA wynosiła -8.6 liter, 37% uczestników miała BCVA 20/70 lub lepszą, z tendencją do lepszych wyników wraz z większą liczbą iniekcji.

7.2 Morfologia zmian a ubytek widzenia

Podczas gdy wiele badań oceniało funkcje oka z wczesnym AMD, zależności pomiędzy funkcją widzenia i bardziej zaawansowanymi zmianami AMD nie zostały opisane jednoznacznie (195, 196, 213). Badania kliniczne takie jak MPS pokazały, dużą różnorodność wyników ostrości wzroku u pacjentów leczonych, jak i tych z grupy kontrolnej. Wykazano, że wiele oczu z dużymi zmianami posiada dobrą ostrość wzroku oraz że niektóre oczy mają słabą ostrość wzroku pomimo małych zmian (214). AMD nie jest jednorodną morfologicznie jednostką chorobową, stąd wynika niezgodność pomiędzy zaawansowaniem zmian

plamkowych, a funkcją widzenia (214, 215). Wiadomo natomiast, że zmiany o typie wysiękowym powodują znacznie większy spadek ostrości wzroku w porównaniu do zmian zanikowych (216). Pacjenci ze zmianami poddołkowymi i ci u których granica zmian rozprzestrzenia się w kierunku dołka wykazują słabszą funkcję (200, 217). Wreszcie rozmiar zmiany oraz jej składowe wpływają na widzenie, blizny podsiatkówkowe powodują gorszą ostrość wzroku niż zmiany bez włóknienia (198, 200). Hogg i inni wykazali także, że włóknienie obecne w obrębie dołka skutkuje znacznie gorszą ostrością wzroku niż włóknienie o lokalizacji pozadołkowej (218). Mniejszy wpływ na widzenie ma obecność krwi lub wysięku. Zmiany z barwnikiem, płynem podsiatkówkowym i CNV związane były z podobną ostrością wzroku jak zmiany bez tych komponentów (218).

W badaniu obejmującym 93 pacjentów z poddołkową CNV stan lepiej lub gorzej widzącego oka miał wpływ na ostrość wzroku (219). W lepiej widzących oczach wykazano zależność między występowaniem komponenty klasycznej CNV a poczuciem kontrastu, podczas gdy w gorzej widzących oczach poczucie kontrastu korelowało z wielkością CNV. Odległość pomiędzy dołkiem a zdrową siatkówką także była istotna dla prognozowania ostrości wzroku.

Uwagi praktyczne

W większości przypadków nieleczona CNV wykazuje progresję i obejmuje dołkową strefę beznaczyniową prowadząc do umiarkowanego lub ciężkiego pogorszenia widzenia.

7.3 Czulość Kontrastu

Ograniczenia związane z oceną pomiarów widzenia kontrastu podkreślano przez ponad 40 lat (220). Istota tych ograniczeń wynika z faktu, że wymagania stawiane drodze wzrokowej dotyczą przede wszystkim rozróżniania szczegółów w warunkach słabego kontrastu, w odróżnieniu od oceny rozdzielczości przestrzennej w warunkach dobrego kontrastu. W warunkach laboratoryjnych, czulość kontrastu jest mierzona na wysokiej jakości oscyloskopach przy użyciu generowanych przez komputer sinusoidalnych wzorów prążkowych (220). Badanie za pomocą tego typu psychofizycznych technik może stanowić wyzwanie (221) jako potencjalnie kosztowne, czasochłonne i niepraktyczne w codziennej praktyce klinicznej. Powstały jednak drukowane testy przesiewowe, zaprojektowane z użyciem sinusoidalnych prążków takie jak: Cambridge Low Contrast Grating Cards (222),

Arden Gratings (223) i Vistech (VCTS) Charts (224). Żaden z tych testów nie jest szeroko używany warunkach klinicznych (NHS). Wśród testów klinicznych, które wprowadzono do badania poczucia kontrastu, najbardziej znane są tablice Pelli-Robson. Test ten, który jest obecnie złotym standardem, używa trójek liter o zmniejszającym się kontraście. Przed włączeniem do badań klinicznych należy wziąć pod uwagę powtarzalność testu w AMD (225). Alternatywne testy bazujące na optotypach to tablice MARS, na których kolejne litery wykazują zmniejszony kontrast o 0.04 jednostki logarytmicznej (226), a także grupa tablic, które naśladują zaprojektowane logarytmicznie karty ostrości wzroku wysokiego kontrastu, lecz na których litery nadrukowano według odpowiednio zaprojektowanych niskich wartości kontrastu. Do tego typu tablic zaliczamy: Ragen Low Contrast Letter Charts (227), Bailey Lovie Reduced Contrast Chart (228) oraz Lea Low Contrast Symbol Charts.

Porównywanie danych uzyskanych za pomocą różnych testów jest trudne i często niewłaściwe w związku z odrębnością zastosowanych do ich stworzenia reguł.

Istnieją liczne dowody świadczące, że zmniejszenie się czułości na kontrast może zwiastować pogorszenie sprawności pacjenta, szczególnie w odniesieniu do czynności takich jak jazda samochodem (229), poruszanie się (230, 231), utrzymanie równowagi (232), rozpoznawanie twarzy (233) i szybkość czytania (234, 235).

W Stanach Zjednoczonych National Research Council zarekomendował w 2002 r., że czułość kontrastu powinna być podstawą w określaniu niepełnosprawności w programach pomocy socjalnej.

W badaniach dotyczących starzenia, ostrość wzroku zmniejszała się 2.4 razy po 90. roku życia, w porównaniu z opisywaną w 50. roku życia. Zaś ostrość dla słabego kontrastu w obecności olśnienia była 18 razy niższa (236). Dodatkowo, wykazano, że znaczące obniżenie ostrości słabego kontrastu rozpoczyna się ok. 12 lat wcześniej niż ostrości mocnego kontrastu i może stanowić zapowiedź powyższych zmian (237). Jednak większość badań wykazuje umiarkowaną zależność pomiędzy wartościami ostrości wzroku, a czułością kontrastu, a Rubin et al. sugerują, że utrata 6 liter tablic Pelli-Robson ma podobny wpływ na subiektywne odczucie pogorszenia widzenia co utrata 15 liter (3 linii) tablic LogMAR (238).

Wyniki badań oceniających wpływ AMD na czułość kontrastu oraz związek pomiędzy czułością kontrastu, ostrością wzroku i funkcjonalnym widzeniem, są trudne do jednoznacznego interpretowania. W badaniu pacjentów poddanych radioterapii płamkowych błon neowaskularnych, pomiary czułości kontrastu nie znalazły zastosowania w

przewidywaniu podobnego stopnia progresji choroby (239). Kleiner et al. przy użyciu tablic Rageny odkryli, że porównując czułość kontrastu w grupie pacjentów ($n=15$) z druzami plamki do grupy kontrolnej bez zmian ($n=27$), z ostrością wzroku co najmniej 20/20, pacjenci z druzami odczytywali mniejszą ilość liter przy zmniejszaniu kontrastu (240) w porównaniu z grupą kontrolną. Stangos i inni wykazali, że ubytek czułości kontrastu oczu z druzami jest bardziej znaczący dla średnich i wysokich częstotliwości przestrzennych (241). Alexander i inni pomimo stwierdzenia znaczącej korelacji pomiędzy ubytkiem czułości kontrastu i obniżeniem ostrości wzroku wśród pacjentów z wczesnym do późnego AMD, zauważyli występowanie znacznych rozbieżności na wszystkich poziomach ostrości (242). W badaniu obejmującym 209 pacjentów z jednostronnym lub obustronnym AMD, Bansback et al. odkryli, że czułość na kontrast stanowi ważny, niezależny czynnik prognostyczny jakości życia i stanu zdrowia (243).

Próby powiązania struktury i lokalizacji CNV wykazały, że najsilniejsza korelacja istnieje pomiędzy rozmiarem CNV a czułością na kontrast ($r=0.52$), a związek j ten jest najwyraźniejszy w przypadku błony dominująco-klasycznej (219). Po analizie wyników otrzymanych w warunkach zmiennego oświetlenia okazało się, że AMD wpływa na system adaptacji, które umożliwiają pacjentom dostrzeganie szczegółów zarówno dobrym i słabym kontrastem (244). Suness et al. wykazali w badaniu kohortowym i 2. letniej obserwacji 91 pacjentów z zanikiem geograficznym, że deficyt niskiej luminacji (LLD) stanowi istotny czynnik prognostyczny pogorszenia ostrości wzroku (245).

7.4 Widzenie z bliska i szybkość czytania

Ostrość wzroku z bliska i szybkość czytania stanowią dodatkowe testy funkcji plamki (246). Najpierw określa się próg ostrości wzroku z bliska, a następnie szybkość czytania (liczba słów przeczytanych z tekstu wielkości progowej do bliży w czasie minuty) (246, 247). Macular Photocoagulation Study było pierwszym badaniem klinicznym, w którym użyto szybkość czytania jako wskaźnik oceny skuteczności terapii (204). Od tamtej pory tylko nieliczne badania oceniały ostrość wzroku z bliska i szybkości czytania (247, 248). Pomimo tego, że ostrość wzroku w dal pozostaje najpowszechniej stosowaną zmienną, ostatnie prace dotyczące jakości życia i stanu zdrowia udowodniły, że ostrość wzroku z bliska i szybkość czytania związane są ściśle z samooceną sprawności wzrokowej, która nie jest związana jedynie ostrością wzroku do dali (249).

7.5 Samoocena sprawności wzrokowej a jakość życia

Termin jakość życia obejmuje kilka odrębnych pojęć. Zalicza się do nich sprawność fizyczną (stan zdrowia), stan czynnościowy (zdolność do uczestniczenia w codziennych aktywnościach), sprawność społeczną (interakcje i relacje) oraz sprawność psychologiczną (satysfakcję i samopoczucie). Jakość życia może być oceniana za pomocą ogólnych skal pomiarowych lub specyficznych dla choroby kwestionariuszy. Powszechnie wiadomo, że metody specyficzne dla oceny sprawności wzrokowej zapewniają bardziej czułe pomiary wpływu AMD na jakość życia.

Opublikowano kilka obszernych prac przeglądowych na temat metod oceny jakości życia od 2000 roku (250-254). Spośród przeszło 25 metod oceny jakości życia specyficznych dla widzenia, tylko 3 opracowano specjalnie dla pacjentów z AMD (MacDQoL, DLTV i MLVQ). Jednak, kilka innych popularnych kwestionariuszy także znalazło zastosowanie w AMD (VF-14, ADVS, NEI-VFQ) i wśród pacjentów ze słabą ostrością wzroku, z których większość miała rozpoznane AMD (MAI, VQoL). Zatwierdzanie kwestionariuszy jakości życia dla AMD opierało się w większości przypadków na tradycyjnej metodologii obejmującej analizę głównych składowych i ocenę wewnętrznej spójności oraz korelację z klinicznymi testami widzenia (np. ostrością wzroku, czułością kontrastu) jako wskaźnikiem wiarygodności. Teoria odpowiadania na pozycje testowe (item-response theory), w szczególności analiza Rascha są coraz częściej używane do atestacji kwestionariuszy (255). W porównaniu do podejścia tradycyjnego analiza Rascha wykazuje kilka wyraźnych zalet (256): kolejne pomiary są konwertowane na liniową skalę interwałową, która łatwiej poddaje się ocenie za pomocą konwencjonalnych parametrycznych testów statystycznych, brakujące odpowiedzi nie utrudniają analizy, kwestionariusz może być efektywnie dopasowany do poziomu sprawności pacjenta, dane mogą być porównywane pomiędzy kwestionariuszami (257).

Największe znaczenie w badaniach jakości życia w związku z upośledzeniem widzenia miała ocena sprawności fizycznej.

W przeszło 15. letniej obserwacji wykazano, że jakość życia obniża się znacząco w wyniku progresji wczesnego AMD do postaci późnej.(258). Badania: Macular Photocoagulation Study i Photodynamic Therapy Study nie przedstawiły wyników oceny jakości życia. Macular Surgery Trial używając NEI-VFQ nie wykazało różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych i kontrolną (259) podobnie jak Sub-Foveal Radiotherapy Study przy użyciu DLTV (260).

Leczenie anty-VEGF ranibizumabem (Lucentis) (261) oraz pegaptanibem sodu (Macugen) (262) wpływało znacząco na poprawę jakości życia mierzoną za pomocą NEI-VFQ. W badaniu niekontrolowanym, zaopatrzenie w pomoce optyczne dla słabowidzących poprawiało funkcjonowanie pacjenta pomimo pogorszenia widzenia (263). Prowadzenie szkoleń dotyczących samokontroli chorych poprawiło wyniki leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej (264). Ostrość wzroku nie tłumaczy wszystkich różnic w jakości życia, jakie występują u chorych z AMD (265, 266). Biorąc pod uwagę fakt, że AMD dotyczy populacji w wieku podeszłym istotną rolę odgrywają także zaburzenia zdolności poznawczych (267).

Jedną kontrowersyjną kwestią w ocenie jakości życia jest określenie wartości użyteczności. Wartości użyteczności mierzą potrzebę stanów zdrowia i są używane w analizie ekonomicznej kosztów i efektywności różnych opcji terapeutycznych.

W ostatnich latach zauważalny jest rozwój nowych wiarygodnych metod określających wartości użyteczności w oparciu o preferencjach pacjenta. Najbardziej powszechna metoda - time tradeoff (TTO) - określa ilość lat pozostałej oczekiwanej długości życia, które pacjent wymieniłby za gwarancję doskonałego zdrowia (widzenia). Użyteczność TTO wiązano z ostrością wzroku lepszego oka (268). Większość analiz kosztów-efektywności leczenia AMD opierało się jedynie na ostrości wzroku lepszego oka. Wykazano jednak, że ostrość wzroku gorszego oka, czułość na kontrast także wpływa na jakość życia (269, 243). Inne metody bazujące na preferencjach pacjenta (270) nie dostarczają ani wartości użyteczności równoważnych z TTO, ani też nie wykazują związku z ostrością wzroku.

8. Leczenie wysiękowej postaci AMD

W niniejszym rozdziale przedstawiono dowody dla stosowanych w przeszłości, aktualnie i potencjalnych nowych leków w leczeniu neowaskularyzacji naczyniówkowej (ang. choroidal neovascularisation, CNV) wtórnej do AMD, będących obszarem znacznego rozwoju.

Przedstawiono przede wszystkim aktualnie stosowane leki oraz dowody opublikowane w czasopismach poddanych przeglądowi.

8.1 Fotokoagulacja laserowa

Grupa *Macular Photocoagulation Study* (MPS) przeprowadziła szereg badań kontrolowanych z randomizacją, w których oceniano leczenie CNV za pomocą fotokoagulacji. Celem leczenia było zniszczenie laserem kompleksu neowaskularnego i tym samym próba zmniejszenia dalszej utraty wzroku wiążącej się z powiększeniem i/lub obecnym wysiękiem. Zmiany klasyfikowano jako pozadołkowe, jeżeli znajdowały się w odległości co najmniej 200 μm od centrum strefy beznaczyniowej (ang. foveal avascular zone, FAZ), okołodołkowe, jeżeli znajdowały się w odległości 1-199 μm od centrum strefy FAZ lub poddołkowe.

8.1.1 Zmiany pozadołkowe

W badaniu MPS stosowano laser argonowy przed zróżnicowaniem typów angiograficznych na postać klasyczną i ukrytą. Włączono dobrze odgraniczone zmiany pozadołkowe przy wyjściowej ostrości wzroku wynoszącej co najmniej 20/200. Zmiany traktowano zlewającymi się ogniskami laserowymi, z marginesem 100 μm poza zmianą, co skutkowało mroczkiem bezwzględny w obszarze leczenia. W 5-letnim okresie dalszej obserwacji w 64% oczu nieleczonych i 46% oczu leczonych zaobserwowano znaczną utratę wzroku. Nawroty występowały często i stwierdzono je w 54% oczu leczonych w 5-letnim okresie dalszej obserwacji (207). Wnioski z innego prospektywnego badania klinicznego przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii były podobne (271).

8.1.2 Zmiany okołodołkowe

W tym badaniu MPS zastosowano laser kryptonowy w przypadku zmian w odległości do 199 μm od centrum strefy FAZ lub CNV w odległości co najmniej 200 μm od strefy FAZ z obecnością krwi lub zablokowanej fluorescencji na obszarze 200 μm od centrum strefy FAZ (272). Zmiany leczono z marginesem 100 μm lub 100 μm do obszaru z krwią lub do centrum strefy FAZ. W ciągu 3-letniego okresu dalszej obserwacji w 49% oczu leczonych i 58% oczu nieleczonych zaobserwowano utratę co najmniej 6 linii ostrości wzroku. Największa utrata ostrości wzroku nastąpiła w obu grupach w ciągu pierwszych kilku miesięcy po randomizacji. Ponadto, co najmniej dwukrotnie większa liczba leczonych pacjentów w porównaniu z osobami nieleczonymi zachowała ostrość wzroku wynoszącą co najmniej 20/40. Trwała CNV zdefiniowana jako wysięk obecny w czasie pierwszych 6 tygodni po laseroterapii była obecna w 32% oczu w porównaniu z 10% oczu w badaniu, w którym

stosowano laser argonowy na zmiany pozadołkowe. Wskaźnik nawrotów wynosił 50% w 2-letnim okresie dalszej obserwacji (273, 274).

8.1.3 Zmiany poddołkowe

Przeprowadzono dwa badania MPS w celu oceny skuteczności laseroterapii w oczach z poddołkową CNV (204). W jednym badaniu oceniano skuteczność fotokoagulacji laserowej zmian poddołkowych bez wcześniejszego leczenia z komponentą klasyczną, a cała zmiana była dobrze ograniczona. Wyjściowa ostrość wzroku wynosiła od 20/40 do 20/320, a wielkość zmian objętych badaniem nie przekraczała wielkości 3,5 powierzchni obszaru tarczy. Zaobserwowano wstępne pogorszenie wzroku o około 3 linie, ale po dwóch latach wzrok pogorszył się o ponad 6 linii w 37% oczu nieleczonych i 20% oczu leczonych. Po 4 latach dalszej obserwacji w 30% oczu leczonych i 60% oczu nieleczonych ostrość wynosiła co najwyżej 20/400. Wydaje się, że największe korzyści z leczenia obserwuje się w przypadku oczu z mniejszymi zmianami i o gorszej ostrości wzroku. W drugim badaniu oceniano wyniki leczenia nawracających zmian pozadołkowych/okołodołkowych rozciągających się poddołkowo i także wykazano istotne korzyści w porównaniu z brakiem leczenia.

Kwestie praktyczne

Stosowanie laseroterapii nie jest uzasadnione w większości przypadków wysiękowej postaci AMD, ponieważ metoda ta została zastąpiona leczeniem preparatami anti-VEGF. Fotokoagulacja laserowa może nadal być rozważana w przypadku zmian znajdujących się dalej od dołka, gdyż dzięki temu unika się poświęcania czasu, ryzyka i kosztów związanych ze stosowaniem preparatów anti-VEGF (275).

W przypadku stosowania laseroterapii należy poinformować pacjentów, że po leczeniu może wystąpić mroczek bezwzględny w polu widzenia. Pacjentów należy zbadać dwa tygodnie przed laseroterapią i 6 tygodni po leczeniu (wykonując angiografię fluoresceinową), aby potwierdzić, że wyeliminowano CNV. Następnie, w dalszym okresie badania należy wykonywać zależnie od wskazań klinicznych.

8.2 Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny

Jest to zabieg obejmujący dożylne podanie światłoczułego barwnika - werteporfiny (Visudyne, Novartis). Werteporfina wiąże się z LDL w układzie krążenia i jest selektywnie wychwytywana przez szybko proliferujące komórki śródbłonna z wysoką ekspresją receptorów LDL. Następnie stosuje się światło laserowe o długości fali 689 nm na zmianę CNV w postaci pojedynczej wiązki o średnicy o 1000 μm większej niż największy liniowy wymiar zmiany. Energia lasera zostaje wychwycona przez werteporfinę, co prowadzi do uszkodzenia proliferujących komórek śródbłonna naczyniowego i zakrzepowego zamknięcia naczyń krwionośnych w obrębie zmiany CNV. Główną przewagą tej metody nad fotokoagulacją laserową jest minimalne uszkodzenie wyżej leżących komórek siatkówki (276, 277).

W badaniu FOCUS z udziałem 164 pacjentów porównywano PDT w monoterapii oraz PDT z ranibizumabem (278). Uczestników z dominującą klasyczną postacią CNVM poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy leczonej PDT, a później doszklistikowo ranibizumab 0,5 mg, i następnie co miesiąc ranibizumab lub PDT z pozorowaną iniekcją co miesiąc przez okres 23 miesięcy. PDT wykonywano co kwartał w obu grupach zależnie od wskazań. W badaniu uzyskano główny punkt końcowy skuteczności obejmujący zachowanie lub poprawę ostrości wzroku (zdefiniowaną jako utratę ostrości wzroku wynoszącą mniej niż 15 liter na tablicy ETDRS).

Wyniki po 12 miesiącach wykazały, że u ponad 90% pacjentów (95/105) leczonych schematem skojarzonym PDT plus ranibizumab stwierdzono zachowanie lub poprawę ostrości wzroku w porównaniu z 68% (38/56) osób leczonych samą PDT ($p < 0,0003$). To badanie zwróciło uwagę na problemy związane z bezpieczeństwem stosowania terapii skojarzonej PDT i ranibizumabu, ponieważ w tej grupie zaobserwowano wyższy wskaźnik zapalenia błony naczyniowej. Pierwotnie PDT i Lucentis podawano w odstępie 7 dni. Następnie do protokołu wprowadzono poprawkę stwierdzającą, że przez pozostałą część badania PDT będzie stosowana co najmniej 28 dni przed podaniem i nie wcześniej niż 21 dni po podaniu preparatu Lucentis. Po dwóch latach (279) u 25% osób w grupie schematu skojarzonego i tylko u 7% w grupie PDT zaobserwowano wzrost o co najmniej 15 liter oraz istotną różnicę zmian średniego BCVA, przy czym dobre wyniki uzyskano w grupie schematu skojarzonego w porównaniu z grupą PDT w monoterapii. Częstość występowania

zapalenia wnętrza gałki ocznej (endoftalmit) wyniosła 2,9%, a ciężkiego zapalenia wewnątrzgałkowego 12,4% w grupie schematu skojarzonego i 0% w grupie PDT w monoterapii. Liofilizowany preparat Lucentis stosowany w tym badaniu jest inny niż preparat podawany w monoterapii w takich badaniach klinicznych, jak MARINA i ANCHOR.

W badaniu 'EVEREST' zaobserwowano lepsze wyniki w odniesieniu do polipoidalnej waskulopatii naczyniówkowej (PCV) w przypadku stosowania PDT w monoterapii lub w skojarzeniu z ranibizumabem w porównaniu do grupy leczonej ranibizumabem w monoterapii (280).

Kwestie praktyczne

vPDT w monoterapii nie jest już uzasadnioną terapią w leczeniu wysiękowej postaci AMD.

PDT zaleca się wyłącznie u pacjentów z idiopatyczną polipoidalną waskulopatią naczyniówkową. Zaleca się, aby terapię przeprowadzić w ciągu 1-2 tygodni od angiografii fluoresceinowej i następnie co 3 miesiące zależnie od wskazań.

Ciężka utrata wzroku może wystąpić natychmiast po leczeniu u 1-4% pacjentów i może być trwała w niewielkiej liczbie przypadków.

Idiosynkratyczny ból pleców występuje u 1-2% pacjentów i ustępuje po przerwaniu wlewu.

Pacjentów należy poinformować, aby unikali bezpośredniego światła słonecznego przez 2 dni po leczeniu.

Leki sterydowe

Wykazano kilka teoretycznych korzyści stosowania leków sterydowych w leczeniu AMD (281). Na przykład, charakteryzują się one działaniem anty-angiogennym, przeciwzwłóknieniowym, zmniejszają stan zapalny i stabilizują barierę krew-siatkówka.

W przeglądzie Cochrane'a określono trzy badania dotyczące doszkliskowego podawania leków sterydowych w leczeniu wysiękowej postaci AMD, ale stwierdzono, że dowody charakteryzują się niespójną jakością i stosowanie leków sterydowych nie jest przez nie potwierdzone (282).

8.5.2 Octan anekortawu

Octan anekortawu (Alcon) jest kortyzonem o działaniu angiostatycznym, ale jego stosowanie nie wiąże się z powikłaniami ze strony oka typowymi dla wielu leków sterydowych, takimi jak podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe i zaćma.

Jest podawany w odstępach co 6 miesięcy i jest przeznaczony do podawania okołotwardówkowego.

W badaniu fazy II zaobserwowano obiecujące wyniki po 12 miesiącach (283). W tym badaniu dotyczącym dominująco klasycznych zmian podawano octan anekortawu w dawce 15 mg w odstępach co 6 miesięcy i u 79% pacjentów zaobserwowano utratę mniej niż 3 linii w porównaniu z 53% w grupie otrzymującej leczenie pozorowane ($p=0,0323$). Niemniej jednak badanie wiązało się z pewnymi problemami ze względu na wysoki wskaźnik wycofania się uczestników z badania.

Przeprowadzono prospektywne, maskowane, randomizowane badanie kliniczne fazy III typu non-inferiority, w którym porównywano octan anekortawu (15 mg) podawany co 6 miesięcy z terapią PDT z werteporfiną stosowaną co 3 miesiące w przypadku obecności widocznego w angiografii wysięku w dominująco klasycznej postaci CNV (284). Po 12 miesiącach w 45% oczu leczonych anekortawem zaobserwowano utratę mniej niż 3 linii ostrości wzroku w porównaniu z 49% oczu leczonych PDT, przy czym nie zaobserwowano statystycznie znamiennej różnicy między grupami ($p=0,43$). W czasie badania okazało się, że problemem jest odpływ octanu anekortawu po podaniu i wyniki analizy podgrupy u pacjentów, u których to zdarzenie było kontrolowane, były bardziej korzystne. Nie zaobserwowano problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania octanu anekortawu. Ten lek nie jest zarejestrowany w Europie, ale jest zarejestrowany w Australii.

Badania oceniające okołodołkowe podanie anekortawu w celu zapobieżenia progresji suchej postaci AMD do postaci wysiękowej (identyfikator clinicaltrials.gov: NCT00332657) i oceniające jego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu poddołkowych zmian w wysiękowej postaci AMD (NCT00065728) zostały zakończone, prawdopodobnie dlatego, że

preparaty anty-VEGF stały się dominującą opcją terapeutyczną. Na podstawie niewielkiej serii przypadków retrospektywnych zasugerowano, że anekortaw może odgrywać rolę w leczeniu zmian wysiękowych na krawędzi zmian zwłóknieniowych (285).

8.2.1 Terapia łączona PDT z werteporfiną i triamcynolonem

W kilku mniejszych badaniach wykazano, że PDT z werteporfiną w skojarzeniu z doszklistkowo podawanym octanem triamcynolonu (IVTA) może poprawić wyniki leczenia standardową terapią PDT z werteporfiną i zmniejszyć liczbę ponownych zabiegów (286-293).

Badanie VERITAS (ang. Verteporfin Intravitreal Triamcinalone Acetonide Study) oceniające PDT w skojarzeniu z doszklistkowymi wstrzyknięciami preparatu Macugen (n= 38) lub triamcynolonu w dawce 1 mg (n= 32) albo 4 mg (n=41) przerwano po 6 miesiącach dalszej obserwacji, ponieważ nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupami w odniesieniu do utraty 15 liter w ocenie ostrości wzroku, która była planowym głównym punktem końcowym badania (dane niepublikowane przedstawione na ARVO 2007). Wszystkie potencjalne korzyści podawanego doszklistkowo triamcynolonu należy rozważyć w odniesieniu do potencjalnych powikłań leczenia obejmujących postęp zaćmy, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz ryzyko zapalenia wnętrza gałki ocznej w związku z wstrzyknięciami (294, 295). Nie wykazano, aby triamcynolon stosowany w monoterapii był w długim okresie skuteczny, a rolę doszklistkowo podawanego triamcynolonu w leczeniu AMD należy jeszcze określić, o ile w ogóle istnieje (296). Leczenie skojarzone PDT z werteporfiną i okołogałkowymi wstrzyknięciami triamcynolonu może być bardziej bezpieczne, ale dowody skuteczności pochodzące z badań klinicznych są ograniczone i w kontrolowanym badaniu z randomizacją nie wykazano zmniejszenia przecieku fluorescencji 3 miesiące po okołogałkowym wstrzyknięciu kortykosteroidów i PDT w porównaniu z PDT w monoterapii (297).

Kwestie praktyczne

Dowody nie wspierają zastosowania okołogalkowego podania octanu anekortawu ani doszklistkowego podania triamcynolonu w leczeniu wysiękowej postaci AMD, w monoterapii lub w skojarzeniu z vPDT. Należy jeszcze określić ewentualną rolę triamcynolonu jako dodatkowej opcji do leczenia preparatami anti-VEGF.

8.3 Chirurgia

W przeglądzie Cochrane'a przedstawiono dwa badania, w których porównywano chirurgię podplamkową z obserwacją w leczeniu zmian poddołkowych w przebiegu wysiękowej AMD. Nie zaobserwowano dowodów korzystnego wpływu chirurgii w odniesieniu do zapobiegania utracie wzroku i stwierdzono istotnie podwyższone ryzyko zaćmy oraz odwarstwienia siatkówki po operacji (298).

W podgrupie jednego z tych badań, badania dotyczącego chirurgii podplamkowej, porównywano chirurgiczne usunięcie CNV z obserwacją pod kątem poddołkowej CNV z obecnością co najmniej 50% krwi i wielkości $> 3,5$ obszarów tarczy z ostrością wzroku 20/100 lub słabszą. Operacja nie zwiększyła szansy na uzyskanie stabilnej lub lepszej ostrości wzroku i wiązała się z wysokim ryzykiem przedarciowego odwarstwienia siatkówki, ale zmniejszyła ryzyko ciężkiej utraty wzroku w porównaniu z obserwacją (299).

Dostępnych jest kilka serii przypadków, w których przedstawiono wyniki pneumatycznego przemieszczenia krwotoku podplamkowego z zastosowaniem tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) lub bez, ale wyniki w odniesieniu do ostrości wzroku były niekorzystne ze względu na istniejącą CNV (300-304) (305). Niemniej jednak wymagane są badania kliniczne w celu oceny optymalnej metody leczenia krwotoków podplamkowych w AMD (306). Należy jeszcze ocenić, czy to podejście w połączeniu z doszklistkowym podaniem preparatów anti-VEGF zapewniłoby lepsze wyniki.

Wykazano, że translokacja plamki istotnie poprawia wzrok w pewnej grupie leczonych osób (248, 307-311), przy czym u 25% kohorty liczącej 40 pacjentów, u której wykonano operację, uzyskano utrzymanie wzrostu wynoszącego 3 linie po 3 latach dalszej obserwacji (312). Organizacja NICE oceniła dowody translokacji plamki w roku 2004 i stwierdziła, że „obecnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności nie wspierają stosowania tej metody bez szczególnego ustanowienia zgody, audytu i badań” (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/IPG048guidance.pdf>), a w roku 2010

ponownie przedstawiła tę metodę (IPG340) na podstawie tego, że dowody sugerowały, iż translokacja plamki była skuteczna jedynie u pewnego odsetka pacjentów z wysiękową AMD oraz że występowała możliwość ciężkich zdarzeń niepożądanych. W przeglądzie Cochrane'a (313) dotyczącym translokacji plamki w wysiękowej postaci AMD określono tylko jedno badanie z randomizacją. W badaniu wzięło udział 50 uczestników z dominującą poddołkową CNV i poddano ich randomizacji do grupy, w której zastosowano operację translokacji plamki lub vPDT. Uczestnicy, chirurdzy i osoby oceniające ostrość wzroku znali przydział do grup. Wyniki nie wykazały w wiarygodny sposób korzyści stosowania operacji translokacji plamki w wysiękowej AMD i podkreśliły możliwość wystąpienia ciężkich powikłań, jak odwarstwienie siatkówki.

8.4 Promieniowanie jonizujące

Za pomocą radioterapii można inaktywować szybko proliferujące komórki i tym samym ta metoda może przynieść istotne korzyści w leczeniu wysiękowej postaci AMD, wpływając na śródbłonek kapilar w CNV. Promieniowanie może pochodzić ze źródła znajdującego się na zewnątrz organizmu (teleradioterapia) lub znajdującego się miejscowo (brachyterapia) (314). Przeprowadzono wiele badań w celu oceny możliwości zastosowania radioterapii w AMD i w niektórych z nich wykazano istotne korzyści terapeutyczne tej metody (247, 315-321). Organizacja NICE oceniła dowody stosowania tej metody w roku 2004, stwierdzając, że nie było odpowiedniej ilości dowodów wskazujących skuteczność i zaleciła stosowanie tej metody tylko w ramach badań klinicznych (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/IPG049guidance.pdf>- radiotherapy guidance), a w styczniu 2011 roku podjęła decyzję, aby nie aktualizować wytycznych, ponieważ radioterapia została zastąpiona przez preparaty anti-VEGF. W wytycznych RCOphth z roku 2009 (rozdział 8.4) i przeglądzie Cochrane'a z roku 2010 nie przedstawiono odpowiednich dowodów na istnienie korzyści stosowania radioterapii (322). W badaniu INTREPID (ang. I-Ray plus aNti-VEGF TREatment for Patients wIth Wet AMD) oceniano pojedyncze podanie wiązki zewnętrznej radioterapii stereotaktycznej u pacjentów z wysiękowym AMD, którzy wymagali ciągłych wstrzyknień preparatów anti-VEGF (323). Po roku leczenia radioterapią liczba wymaganych wstrzyknień zmniejszyła się i zaobserwowano korzystny profil bezpieczeństwa (patrz rozdział 8.6.3).

Kwestie praktyczne dotyczące chirurgii i radioterapii

Chirurgia podplamkowa, translokacja plamki lub radioterapia w monoterapii nie są zalecane w leczeniu wysiękowej postaci AMD.

8.5 Leki przeciwiangiogenne

VEGF-A jest proangiogenным czynnikiem wzrostu, który sprzyja także przepuszczalności naczyń i odgrywa istotną rolę w powstawaniu neowaskularyzacji naczyń włosowatej. Istnieje wiele różnych izoform, które są wynikiem alternatywnego splicingu mRNA dla VEGF-A.

8.5.1 Pegaptanib sodu

Pegaptanib sodu (Macugen, Eyetech/Pfizer) wiąże się z izoformami czynnika wzrostu śródbłonna naczyń A (VEGF-A) zawierającymi co najmniej 165 aminokwasów i blokuje ich aktywność. W badaniu VISION pegaptanib sodu podawano we wstrzyknięciach doszklistkowych co sześć tygodni w okresie dwóch lat w dawkach 0,3, 1,0 i 3 mg (324, 325). W badaniu brali udział pacjenci ze wszystkimi typami zmian, ale pacjenci z dominująco klasycznymi zmianami otrzymywali dodatkowe leczenie PDT i dlatego problemem było porównanie wyników z innymi metodami stosowanymi w monoterapii.

Zalecana dawka wynosi 0,3 mg, ponieważ w badaniu nie wykazano dodatkowych korzyści związanych z podawaniem wyższych dawek. Po roku leczenia zaobserwowano korzyści terapeutyczne dla wszystkich typów zmian w porównaniu z grupą podejścia pozorowanego, przy czym 70% leczonych pacjentów utraciło mniej niż 15 liter wzroku w porównaniu z 55% w grupie kontrolnej ($P < 0,001$).

Ryzyko istotnej utraty wzroku (utrata co najmniej 30 liter) wynosiło 22% w grupie placebo i 10% w grupie leczonej.

Odpowiedź nie zależała od typu zmiany i u leczonych pacjentów stwierdzono utratę średnio 6-9 liter w badaniu ostrości wzroku niezależnie od tego, czy była to dominująco klasyczna, minimalnie klasyczna czy ukryta postać, natomiast w grupie kontrolnej z podejściem pozorowanym zaobserwowano utratę 13-18 liter. Główne działania niepożądane, które wystąpiły, to zapalenie wnętrza gałki ocznej (1,3% pacjentów), urazowe uszkodzenie soczewki (0,7%) i odwarstwienie siatkówki (0,6%). Po wprowadzeniu modyfikacji do protokołu wskaźniki występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej na wstrzyknięcie zmniejszyły się w drugim roku badania.

Nie zaobserwowano układowych działań niepożądanych. W dalszej analizie oceniano bardziej szczegółowo wyniki i zasugerowano, że w przypadku wcześniejszych zmian mogą występować większe korzyści, ale te wnioski należy interpretować z rozwagą, ponieważ była to drugorzędowa analiza podgrup obejmująca stosunkowo niewielką liczbę (64) pacjentów (326). Preparat Macugen jest zarejestrowany na terenie Wielkiej Brytanii w leczeniu CNV wtórnej do AMD.

W badaniu LEVEL oceniano zastosowanie preparatu Macugen w ramach leczenia podtrzymującego (327). Było to prospektywne, otwarte badanie bez grupy kontrolnej, w którym dalszej obserwacji poddano 487 pacjentów z wysiękową postacią AMD, u których stwierdzono kliniczną i/lub anatomiczną poprawę po zastosowaniu jednej, dwóch lub trzech terapii indukcyjnych różnego typu, przy czym najczęściej stosowano ranibizumab lub bewacyzumab. Przez 54 tygodnie uczestnicy otrzymywali co 6 tygodni preparat Macugen oraz leczenie „przypominające” obejmujące dowolny lek, w razie konieczności. Uzyskaną w fazie indukcji poprawę ostrości wzroku (średnia 65,5 litery) utrzymano średnio do 54 tygodni (średni zysk 61,8 litery), przy czym około połowa pacjentów wymagała dawki przypominającej, a połowa z nich wymagała podania dawki przypominającej tylko raz. Zasugerowano, że to podejście może przynosić korzyści pacjentom z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy wymagają długoterminowego leczenia wysiękowej postaci AMD. Niemniej jednak w praktyce preparat Macugen nie odgrywa roli w leczeniu AMD.

8.5.3 Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis, Genetech Inc/Novartis) jest humanizowanym fragmentem Fab przeciwciała monoklonalnego, który wiąże się ze wszystkimi izoformami VEGF-A i hamuje ich działanie. W dwóch kontrolowanych, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, ranibizumab podawano we wstrzyknięciu doszkliskowym co 4 tygodnie w okresie 2 lat: badanie MARINA (ang. Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment oaf Neovascular Age-related macular degeneration) (328) oraz ANCHOR (ang. ANti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic CHORoidal neovascularization in AMD) (329). W badaniach ANCHOR i MARINA stosowano dwie dawki ranibizumabu (0,3 i 0,5 mg). W obu badaniach

obserwację prowadzono przez maksymalnie dwa lata, a pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których stwierdzono utratę mniej niż 15 liter względem wyjściowej ostrości wzroku po 12 miesiącach.

W badaniu MARINA pacjentów z minimalnie klasyczną lub ukrytą CNV leczono ranibizumabem (0,3 mg lub 0,5 mg) podawanym co miesiąc lub wstrzyknięciami pozorowanymi. Po 12 miesiącach u 94,5% grupy, która otrzymała dawkę 0,3 mg ranibizumabu, i 94,6% grupy, która otrzymała dawkę 0,5 mg, stwierdzono utratę mniej niż 15 liter w badaniu ostrości wzroku, w porównaniu z 62,2% w grupie wstrzyknięcia pozorowanego. Ostrość wzroku poprawiła się o co najmniej 15 liter u 24,8% w grupie 0,3 mg i u 33,8% w grupie 0,5 mg w porównaniu z 5% w grupie wstrzyknięcia pozorowanego. Średnia ostrość wzroku poprawiła się o 6,5 litery w grupie 0,3 mg i o 7,2 litery w grupie 0,5 mg, ale spadła o 10,4 litery w grupie wstrzyknięcia pozorowanego. Wszystkie te wyniki były wysoce istotne ($P < 0,001$) i zostały utrzymane po 24 miesiącach.

W badaniu ANCHOR pacjentów z dominująco klasyczną CNV poddano randomizacji do grupy otrzymującej ranibizumab (0,3 mg lub 0,5 mg) z pozorowaną PDT lub do grupy PDT z pozorowanym wstrzyknięciem doszkliskowym. PDT wykonywano 0. dnia i następnie zależnie od wskazań w ocenie badacza. Po 12 miesiącach u 94,3% grupy dawki 0,3 mg ranibizumabu (i 96,4% dawki 0,5 mg) stwierdzono spadek ostrości wzroku wynoszący mniej niż 15 liter w porównaniu z 64,3% w grupie PDT. Ostrość wzroku poprawiła się o co najmniej 15 liter u 35,7% w grupie 0,3 mg i 40,3% w porównaniu z 5,7% w grupie PDT. Średnia ostrość wzroku poprawiła się o 8,5 litery w grupie 0,3 mg, 11,3 w grupie 0,5 mg, ale spadła o 9,5 litery w grupie PDT. Dla dowolnej dawki ranibizumabu stwierdzono wysoce istotną korzyść terapeutyczną względem PDT ($P < 0,001$). Wyniki po 2 latach trwającego 24 miesiące badania ANCHOR wykazały, że poprawa ostrości wzroku w grupie 0,3 mg (średnia poprawa ostrości wzroku 8,1 litery) i 0,5 mg ranibizumabu (średnia poprawa ostrości wzroku 10,7 litery) utrzymała się i wyniki pozostały lepsze niż wyniki w grupie PDT (330).

W obu badaniach ANCHOR i MARINA wskaźniki powikłań były podobne, przy czym przypuszczalne zapalenie wnętrza gałki ocznej i ciężkie zapalenie błony naczyniowej wystąpiło u 1-2% pacjentów. O ile nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami terapeutycznymi ranibizumabu i grupą pozorowaną lub otrzymującą PDT w odniesieniu do powikłań systemowych, u ogólnie większej liczby pacjentów otrzymujących

ranibizumab stwierdzono krwotoki niezwiązane poza gałką oczną w porównaniu z grupą pozorowaną lub otrzymującą PDT. W tych badaniach wykazano, że podawany co miesiąc ranibizumab jest lepszy niż PDT w przypadku dominująco klasycznych zmian i lepszy niż brak leczenia w przypadku minimalnie klasycznej i ukrytej CNV.

W badaniu PIER oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ranibizumabu podawanego co miesiąc przez 3 miesiące i następnie co kwartał pacjentom z AMD (331). Pierwotnym punktem końcowym była średnia ostrość wzroku po 12 miesiącach, która wynosiła -16,3, -1,6 i -0,2 litery odpowiednio dla grupy pozorowanej, 0,3 mg i 0,5 mg, przy czym w grupach leczonych ranibizumabem zaobserwowano istotnie lepszą ostrość wzroku niż w grupie iniekcji pozorowanych. Po 2 latach ostrość wzroku była lepsza w grupach otrzymujących leczenie ranibizumabem niż pozorowane, ale w ciągu drugiego roku pacjenci przeszli do grupy otrzymującej ranibizumab w dawce 0,5 mg i badacze doszli do wniosku, że korzyści związane z podawaniem leku co kwartał nie były tak duże, jak te zaobserwowane we wcześniejszych badaniach, w których lek podawano co miesiąc (332). W badaniu EXCITE porównywano ranibizumab podawany co miesiąc oraz co kwartał i badacze doszli do wniosku, że wstrzyknięcia podawane co miesiąc wiążą się z lepszymi wynikami (333).

Po 12 miesiącach średnia ostrość wzroku u pacjentów otrzymujących ranibizumab w dawce 0,3 mg co miesiąc była lepsza o 8,3 litery, u osób otrzymujących dawkę 0,5 mg co kwartał była lepsza o 4,9 litery i u osób otrzymujących 0,5 mg o 3,8 litery (populacja zgodna z protokołem).

W badaniu PrONTO (ang. Prospective OCT imaging of patients with Neovascular AMD Treated with IntraOcular Lucentis) ranibizumab podawano zależnie od wskazań po wstępnej stabilizacji zmiany (334). Wyniki badania PrONTO sugerują, że schematy z rzadszym podawaniem leku, w których podanie leku zależy od parametrów OCT, mogą zapewniać równie dobre wyniki związane ze wzrokiem. W badaniu PrONTO 40 pacjentom podano średnio 5,6 wstrzyknięć w ciągu roku. Pacjenci otrzymywali ponowne wstrzyknięcia tylko wtedy, gdy centralna grubość siatkówki wzrosła o 100 μm , pojawił się nowy krwotok lub ostrość wzroku spadła o 5 liter w związku z powrotem wysięku w badaniu OCT lub konwersją do zmiany klasycznej. Ostrość wzroku poprawiła się o 9,5 litery, czyli bardziej niż w badaniu MARINA, w którym średnia zmiana ostrości wzroku wyniosła +7,2 litery i nieco mniej niż w badaniu ANCHOR: +11,3 litery. 2-letni okres dalszej obserwacji badania PrONTO ukończyło 37 pacjentów (335) i kryteria ponownego wstrzyknięcia zmieniono w

ciągu drugiego roku tak, aby dodać dowolną jakościową zmianę w obrazie OCT, która sugerowałaby ponowne nagromadzenie płynu w płamce. Obejmowało to dowolną zmianę grubości siatkówki, wysokości PED lub ponowne pojawienie się płynu w siatkówce lub pod siatkówką. Średnia liczba terapii na rok wynosiła 5, przy czym średnio podano 9,9 wstrzyknięcia ogółem w ciągu 2 lat badania. Średnia poprawa ostrości wzroku wynosiła 10,7 litery, przy czym średni spadek centralnej grubości siatkówki w badaniu OCT wynosił 215 μm . Wyjściowe widzenie zachowało się u 78% pacjentów, a u 43% pacjentów poprawiło się o co najmniej 15 liter.

Badanie SUSTAIN było badaniem, w którym obserwowano jedną grupę. 513 pacjentów z wysiękową postacią AMD, nieleczonych wcześniej, otrzymało 3 wstępne wstrzyknięcia ranibizumabu co miesiąc, a następnie otrzymywało ranibizumab w razie potrzeby, zależnie od podanych kryteriów (336). Poprawa ostrości wzroku widoczna w ciągu pierwszych trzech miesięcy (średnia poprawa o 5,8 litery) zmniejszyła się w szóstym miesiącu, a następnie była stabilna, przy czym średnia poprawa wynosiła 3,6 litery po roku. Po fazie indukcji podano średnio 2,7 wstrzyknięcia ranibizumabu.

W badaniach CATT (337) i IVAN (338) porównywano podawanie co miesiąc i w razie potrzeby ranibizumabu i bewacyzumabu (w każdym badaniu były 4 grupy), a porównanie obu leków przedstawiono w rozdziale 8.5.4. W badaniu CATT dawka ranibizumabu wynosiła 0,5 mg i u pacjentów, którzy otrzymywali lek w razie potrzeby na podstawie kryteriów klinicznych i OCT w ciągu dwóch lat zaobserwowano średnią poprawę ostrości wzroku wynoszącą 6,7 litery, natomiast u osób, u których wstrzyknięcia wykonywano co miesiąc, poprawa wynosiła 7,8 litery. Połowa pacjentów z grupy terapeutycznej otrzymujących lek co miesiąc przeszła do grupy schematu doraźnego w ciągu drugiego roku i u tych pacjentów stwierdzono spadek ostrości wzroku wynoszący 2,2 litery.

W badaniu IVAN pacjenci otrzymywali wstrzyknięcia ranibizumabu co miesiąc w schemacie nieciągłym. Leczenie otrzymywali co miesiąc przez 3 miesiące. Po tym okresie byli obserwowani co miesiąc i jeżeli na podstawie wyników klinicznych i OCT była wskazana iniekcja, podawano kolejne 3 wstrzyknięcia co miesiąc. Po 12 miesiącach schemat nieciągły zrównał się ze schematem leczenia ciągłego. Podsumowując, wyniki tych dwóch badań razem sugerują, że jeżeli podawane co miesiąc wstrzyknięcia są bardziej korzystne niż schemat leczenia w razie potrzeby, różnice te nie są duże. Europejska Agencja Leków zasugerowała, że podejściem bardziej skierowanym na pacjenta jest leczenie w razie

potrzeby(339). Dzięki temu podejściu podawanie iniekcji zbyt rzadko lub zbyt często jest mniej prawdopodobne, a ponadto zasoby opieki zdrowotnej są skuteczniej wykorzystywane. Wstrzyknięcia podawane rzadziej niż co miesiąc mogą się sprawdzić u niektórych osób, aczkolwiek podawanie leku co miesiąc jest złotym standardem, ponieważ na podstawie aktualnej wiedzy nie można dokładnie przewidzieć, u których pacjentów występuje ryzyko nawrotu CNV.

Dawka 0,5 mg została zarejestrowana do stosowania na terenie USA, Europy i Wielkiej Brytanii.

Bezpieczeństwo układowe

Podawany doszkliskowo ranibizumab jest zasadniczo bezpieczny. Pozostają obawy, że w porównaniu z grupą kontrolną, u osób leczonych mogą częściej występować tętnicze incydenty zakrzepowe (zdefiniowane wg APTC [ang. Antiplatelet Trialists Collaboration = współpraca badaczy w zakresie leków przeciw płytkowych] jak zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienny niezakończony zgonem, udar krwotoczny niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn naczyniowych albo nieznanymi przyczynami)

Jest to związane z fizjologiczną rolą VEGF (340). W analizie wyników 5 głównych badań nie wykazano wzrostu ryzyka wystąpienia ATE dla dawki 0,5 mg ranibizumabu w porównaniu z grupą kontrolną, za wyjątkiem grupy uczestników o wysokim prawdopodobieństwie wystąpienia epizodu naczyniowo-mózgowego, w której stwierdzono istotnie wyższy iloraz szans (7,7; 95% przedział ufności 1,2-177) wystąpienia udaru w przypadku stosowania ranibizumabu (341). Zalecono stałe monitorowanie w trakcie badań. Badanie HORIZON (342) było dwuletnim, otwartym przedłużeniem badania dla pacjentów, którzy ukończyli 2-letni udział w badaniu MARINA, ANCHOR lub FOCUS. Doszkliskowo podawany ranibizumab podawano zależnie od decyzji badacza, ale nie częściej niż co miesiąc, przy czym stan pacjenta monitorowano co najmniej co 3 miesiące. Odsetek osób z ATE w grupach, w których podano dowolną dawkę ranibizumabu, wynosił 5,3% (n=790) i 3,2% u osób, które nie otrzymały ranibizumabu (n=63) w ciągu pierwszych dwóch lat. W trwających i przyszłych badaniach klinicznych dotyczących wysiękowego AMD, grupy placebo nie są stosowane od czasu pojawienia się preparatów anti-VEGF. Po połączeniu danych z badań IVAN i CATT stwierdzono niewielką przewagę ciężkich zdarzeń

niepożądanych (SAE) w grupie bewacyzumabu w porównaniu z ranibizumabem, przy czym iloraz szans wynosił 0,75 (95% przedział ufności 0,61 - 0,92). Niemniej jednak analiza SAE wykazała, że najczęściej występowały objawy ze strony przewodu pokarmowego, a częstość występowania SAE była wyższa u osób otrzymujących bewacyzumab doraźnie w porównaniu z grupą otrzymującą obowiązkowo co miesiąc. Nie stwierdzono żadnego biologicznego uzasadnienia takich wyników, dlatego istnieje możliwość wystąpienia błędu statystycznego pierwszego rodzaju. Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania ATE między grupami obu leków (patrz rozdział 8.5.4).

8.5.4 Bewacyzumab (Avastin)

Bewacyzumab (Genentech Inc.) jest humanizowanym przeciwciałem o pełnej długości pochodzącym z tego samego przeciwciała monoklonalnego co ranibizumab, dlatego prawdopodobnie rozpoznaje ten sam epitop na wszystkich izoformach VEGF co ranibizumab, ale jego powinowactwo wiązania jest inne. Okres półtrwania bewacyzumabu w surowicy i ciecie szklistym jest dłuższy niż ranibizumabu. Bewacyzumab opracowano do stosowania jako lek przeciwnowotworowy i jest zarejestrowany do podawania dożylnego min. w przebiegu raka jelita. O ile ranibizumab jest obecnie zarejestrowany do leczenia wysiękowej postaci AMD na terenie Wielkiej Brytanii, nie złożono żadnych wniosków, aby zarejestrować bewacyzumab w leczeniu wAMD. W badaniach na zwierzętach i doświadczeniach elektrofizjologicznych u ludzi nie wykazano toksyczności w siatkówce (343). Wydaje się, że bewacyzumab może przenikać przez wszystkie warstwy siatkówki, choć na podstawie wstępnych doświadczeń sugerowano, że nie będzie to możliwe.

Bewacyzumab stosowano poza wskazaniem u wielu pacjentów na świecie i zasugerowano, że jego profil bezpieczeństwa jest podobny do pegaptanibu i ranibizumabu (344).

W badaniu CATT (ang. Comparison of AMD Treatment Trials) (345) 1185 uczestników poddano randomizacji do grupy otrzymującej co miesiąc 0,5 mg ranibizumabu; co miesiąc 1,25 mg bewacyzumabu; ranibizumab w razie potrzeby lub bewacyzumab w razie potrzeby (leczenie doraźne obejmowało jedno wstrzyknięcie). Po roku osoby otrzymujące wstrzyknięcia co miesiąc poddano randomizacji do grupy otrzymującej lek co miesiąc lub w razie potrzeby. Po dwóch latach gdy odpowiednie grupy połączono, nie zaobserwowano istotnej różnicy wartości BCVA między grupą ranibizumabu i bewacyzumabu (średnia zmiana BCVA -1,4 litery; 95% przedział ufności od -3,7 do 0,8). Chociaż ryzyko względne

wystąpienia układowych zdarzeń niepożądanych było większe dla bewacyzumabu niż ranibizumabu (RR 1,3, 95% CI od 1,07 do 1,57), odsetek był większy u osób otrzymujących bewacyzumab w razie potrzeby niż w grupie otrzymującej lek co miesiąc, a większość zaobserwowanych zdarzeń nie wystąpiła, jeżeli lek podawano układowo. Ponadto badanie CATT nie miało odpowiedniej mocy, aby ocenić bezpieczeństwo.

W badaniu IVAN (ang. alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation) (338) 610 uczestników poddano randomizacji do grupy otrzymującej ranibizumab lub bewacyzumab ciągle (co miesiąc) lub w schemacie nieciągłym (trzy obowiązkowe wstrzyknięcia w przypadku spełnienia kryteriów ponownego leczenia). Po roku wyniki porównania BCVA między grupami ranibizumabu i bewacyzumabu nie były rozstrzygające (średnia różnica -1,99 litery, 95% przedział ufności od -4,04 do 0,06), natomiast schemat dawkowania ciągłego i nieciągłego był równoważny (średnia różnica -0,35, przedział ufności od -2,40 do 1,70). Porównanie obu leków, a także dwóch schematów wykazało równoważność względem drugorzędowych punktów końcowych dla ostrości wzroku do bliży i wrażliwości na kontrast. Nie wykazano różnicy między lekami w odniesieniu do ciężkich układowych zdarzeń niepożądanych, aczkolwiek częstość występowania tętniczych incydentów zakrzepowych lub niewydolności serca była niższa w grupie bewacyzumabu niż ranibizumabu (iloraz szans 0,23, 95% przedział ufności od 0,05 do 1,07).

Co ciekawe, poziom VEGF w surowicy był niższy w grupie bewacyzumabu niż ranibizumabu ($P < 0,0001$). Podobnie, badanie IVAN nie miało odpowiedniej mocy, aby ocenić bezpieczeństwo.

8.6.3. Aflibercept

Aflibercept (Eylea, Regeneron) jest białkiem fuzyjnym hamującym wszystkie izoformy VEGF-A, a także łożyskowy czynnik wzrostu, o którym uważa się, że przyczynia się do patologicznego wpływu CNV (346). Po wykazaniu bezpieczeństwa i tolerancji w badaniu CLEAR-IT 2 (ang. Clinical Evaluation of Anti-angiogenesis in the Retina Intravitreal Trials) (347) przeprowadzono badania fazy III. W badaniu VIEW1 (na terenie USA i Kanady) oraz VIEW2 (na terenie Europy, Azji Pacyficznej, Japonii i Ameryki Łacińskiej) około 2500 uczestników z wysiękowym AMD poddano randomizacji do jednego z czterech schematów: i) podawana co miesiąc dawka 0,5 mg VEGF Trap-Eye; ii) podawana co miesiąc dawka 2

mg VEGF Trap- Eye; podawana co 2 miesiące dawka 2 mg VEGF Trap-Eye oraz iv) podawana co miesiąc dawka 0,5 mg ranibizumabu (348). Wykazano, że każda grupa VEGF Trap-Eye była co najmniej równoważna grupie otrzymującej ranibizumab w odniesieniu do odsetka osób z utratą mniej niż trzech linii BCVA, średniej liczby uzyskanych liter po roku i wyników anatomicznych. Nie zaobserwowano żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem. Pojawienie się afliberceptu przyczyniło się do wielu dyskusji na temat względnych korzyści stosowania preparatów anty-VEGF (349). Przykładowo, zmienny wzór grubości siatkówki w obrębie plamki przypominający zęby piły zaobserwowano w grupach otrzymujących lek co dwa miesiące w badaniu VIEW: nie wiadomo, czy ma to znaczenie kliniczne, ponieważ nie zaobserwowano wpływu na czynność widzenia w badaniach. W listopadzie 2011 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zarejestrowała preparat VEGF Trap-Eye podawany co dwa miesiące w leczeniu wysiękowego AMD. Instytut NICE przeprowadził ocenę technologiczną afliberceptu i jest on obecnie zarejestrowany jako lek stosowany w leczeniu wysiękowego AMD na terenie Wielkiej Brytanii (TA294).

Kwestie praktyczne

Ranibizumab i aflibercept można stosować do leczenia wszystkich postaci poddołkowej CNV. Instytut NICE aktualnie zaleca leczenie ranibizumabem i afliberceptem, ale nie pegaptanibem. W rozdziale 9 tych wytycznych przedstawiono kryteria włączenia, kontynuacji lub przerwania leczenia.

Bewacyzumab charakteryzuje się podobną skutecznością funkcjonalną jak ranibizumab, ale nie jest zarejestrowany do stosowania wewnątrzgałkowego i przed podaniem pacjentom należy wyraźnie podkreślić jego stosowanie poza wskazaniem rejestracyjnym w tym kontekście.

8.6 Terapie łączone

8.6.1 PDT i preparaty anty-VEGF

Poważnym ograniczeniem leków hamujących VEGF jest konieczność wykonywania powtarzanych wstrzyknięć doszkliskowych, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej, odwarstwienia siatkówki i zaćmy urazowej. Obecnie badana jest rola

vPDT jako czynnika stosowanego dodatkowo.

Próbowano stosować schematy skojarzone obejmujące ranibizumab oraz PDT i wydaje się, że zmniejszają one konieczność ponownego leczenia, ale wyniki nie były tak dobre, jak w przypadku ranibizumabu w monoterapii. W badaniu PROTECT, w którym stosowano ten sam preparat zawierający ranibizumab, jak w badaniach MARINA i ANCHOR w połączeniu z PDT, nie zaobserwowano żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem. W tym otwartym badaniu bez randomizacji, z grupą kontrolną z udziałem 32 pacjentów stwierdzono, że podanie tego samego dnia PDT i doszkliskowego ranibizumabu, a następnie trzech comiesięcznych wstrzyknięć zapewniło poprawę ostrości wzroku średnio o 6,9 litery; u 25% pacjentów zaobserwowano poprawę o > 3 linie do 4. miesiąca. W 9-miesięcznym okresie dalszej obserwacji ponowne podania leku były rzadko potrzebne (350). Niedawno przedstawiono wyniki z dwóch prospektywnych randomizowanych badań z podwójnym maskowaniem. W badaniu typu non-inferiority DENALI (351) podawany co miesiąc ranibizumab porównywano z ranibizumabem podawanym w razie potrzeby (po fazie nasycającej) w skojarzeniu z vPDT o standardowej lub obniżonej fluencji. W badaniu MONT BLANC (352) podawany w razie potrzeby ranibizumab porównywano z leczeniem skojarzonym podawanym doraźnie, w każdym przypadku po fazie nasycającej ranibizumabu. W żadnym z badań nie uzyskano dowodów wspierających rutynowe zastosowanie vPDT w skojarzeniu z ranibizumabem w leczeniu wysiękowego AMD.

Wyjątek stanowi leczenie polipoidalnej waskulopatii naczyniówkowej, gdyż w tym przypadku w badaniu 'EVEREST' dla grupy vPDT zaobserwowano bardzo dobre wyniki w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z ranibizumabem w porównaniu z ranibizumabem w monoterapii (280).

8.6.2 Leczenie potrójne - PDT + preparat anty-VEGF + lek sterydowy

Obecnie prowadzone są badania nad potrójnym schematem leczeniem zwyrodnienia plamki. Uzasadnienie takiego podejścia wiąże się z tym, że PDT zapewni eliminację istniejącej CNV, lek sterydowy ograniczy odpowiedź zapalną i zmniejszy dalszą up-regulację VEGF, natomiast preparat anty-VEGF zahamuje dalszą angiogenezę. W badaniach retrospektywnych zasugerowano, że leczenie skojarzone może zmniejszyć liczbę ponownych podań preparatu anty-VEGF (353, 354). Wyniki prospektywnego szeregu przypadków

obejmującego 104 pacjentów oceniającego PDT o obniżonej fluencji + bewacyzumab w dawce 1,5 mg + deksametazon 800 mcg wykazały istotną i trwałą poprawę ostrości wzroku zaledwie po 1 cyklu leczenia (355). W badaniu RADICAL oceniano leczenie skojarzone obejmujące vPDT o obniżonej fluencji, ranibizumab i dożylnie podawany deksametazon - było to badanie pojedynczo maskowane, z randomizacją. Włączono niewielką liczbę pacjentów w porównaniu z innymi badaniami, a wyniki są dostępne na stronie clinicaltrials.gov (NCT00492284). Wymagane są większe kontrolowane badania z randomizacją dotyczące tego schematu.

8.6.3 Radioterapia i preparat anty-VEGF

Chociaż stosowana w monoterapii radioterapia nie oferuje istotnych korzyści funkcjonalnych, jej rola jako terapii dodatkowej została niedawno poznana. Wydaje się, że opracowanie epimakularnej brachyterapii jest obiecującym podejściem, ponieważ ta metoda wykorzystująca ograniczoną witrektomię i źródło emitujące promieniowanie beta na obszar plamki może dostarczyć dawkę 24 Gy w ciągu kilku minut do ogniskowo ograniczonego obszaru bez narażania innych struktur oka. Teoretyczną korzyścią tej metody jest prawdopodobieństwo lepszego nasycenia tlenem siatkówki w związku z witrektomią. Niemniej jednak konieczność wykonania witrektomii i ryzyko związane z indukowanym promieniowaniem uszkodzeniem naczyń siatkówki są istotnymi problemami. Dane z badania MERITAGE przeprowadzonego w USA zasugerowały istnienie znacznej korzyści u osób z przewlekłą czynną postacią wAMD obejmującej poprawę wzroku oraz mniejszą konieczność ciągłego leczenia preparatami anty-VEGF (356). Niemniej jednak w badaniu fazy III CABERNET (z udziałem osób nieleczonych wcześniej) (357) nie udało się uzyskać ponownie tych wyników.

Przyczynami leżącymi u podstaw tych niezadowolających wyników jest to, że witrektomia zwiększyła wskaźnik powstawania zaćmy i zwiększyła klirens preparatu anti-VEGF z ciała szklistego. Ponadto mogły występować różnice w dawkach podawanych w badany obszar, ponieważ umiejętności chirurgiczne i miejsce wprowadzenia sondy są czynnikami krytycznymi. Nadal trwa badanie MERLOT prowadzone na terenie Wielkiej Brytanii z udziałem pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi na preparaty anti-VEGF (NCT01006538).

Niemniej jednak ostatnio opracowano i zbadano nowy wyrób o nazwie iRAY, za pomocą którego można podać wysoce skolimowane dawki promieniowania bez konieczności przeprowadzania zabiegów inwazyjnych. W badaniu dotyczącym tego produktu stosowanego u pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia, u których stwierdzono zależność od VEGF, wykazano obecność zmniejszonego zapotrzebowania na ciągłe leczenie preparatami anti-VEGF w oczach leczonych pojedynczymi dawkami promieniowania 16 lub 24 Gy w porównaniu z oczami otrzymującymi leczenie pozorowane (patrz rozdział 8.4) (323). W tym badaniu, INTREPID, zastosowano indywidualnie zamawiany system dostarczania iRAY, który pod względem ergonomicznym jest zaprojektowany podobnie do lampy szczelinowej. Dzięki takiej budowie systemu możliwe jest podanie wysokiej zogniskowanej dawki elektronów do tylnego bieguna, przy czym wrażliwe na promieniowanie struktury oka, jak soczewka i nerw wzrokowy, otrzymują minimalne promieniowanie. Wyrób iRAY został sklasyfikowany jako produkt należący do Domeny 2 „poprawa jakości życia” w katalogu wyrobów potencjalnie innowacyjnych, zgodnie z wynikami NSH przedstawionymi w marcu 2013 r. (http://innovault.innovation.nhs.uk/pg/cv_blog/content/view/61465/network). Tym samym stosowanie radioterapii w ramach leczenia wspomagającego pozostaje istotnym narzędziem, ponieważ ta metoda może obniżyć wskaźniki częstego stosowania preparatów anti-VEGF w średnim lub długim okresie.

Kwestie praktyczne

Rola leków skojarzonych nie jest jeszcze określona, ale trwają dalsze badania dotyczące PDT i radioterapii.

8.7 Nowe terapie

Dział leków stosowanych w leczeniu wysiękowej postaci AMD szybko się rozwija (358). Badane są metody hamowania szlaku VEGF inne niż cząsteczki bezpośrednio wiążące się z VEGF, jak mRNA lub inhibitory receptora kinazy tyrozynowej. Badane są także inhibitory dopełniacza i integryny. Ponadto oceniane są różne metody podawania leków.

9. Drogi podawania leków

Jak już opisano wcześniej, w przypadku zmian neowaskularnych w AMD dochodzi do przeciekania płynu, co prowadzi do tworzenia się przedziałów w tkankach i gromadzenia się płynu w drobnych przestrzeniach w obrębie siatkówki neurosensorycznej. Dodatkowo te delikatne nowe naczynia mogą pękać, co prowadzi do gromadzenia się krwi między przedziałami tkankowymi i w obrębie siatkówki neurosensorycznej. Zwłóknienie jest nieuniknione, co powoduje trwałe uszkodzenie architektury tkanek. Jeżeli naturalny przebieg choroby nie zostanie zaburzony, praktycznie nie można uniknąć powiększenia się mroczka centralnego i trwałej ciężkiej utraty ostrości wzroku. W związku z tym leczenie należy rozpocząć jak najszybciej, najlepiej w ciągu dwóch tygodni od pierwotnego pojawienia się objawów lub wykrycia zmiany kwalifikującej się do leczenia.

9.1 Rozpoczęcie leczenia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia postawić ostateczne rozpoznanie potwierdzające obecność CNV. Typ zmiany CNV, umiejscowienie względem dołka i wielkość zmiany należy ustalić i odnotować w dokumentacji medycznej. Badania podstawowe powinny obejmować określenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, wykonanie AF dna oka i OCT.

Należy także odnotować współwystępujące choroby okulistyczne, a także istotne zdarzenia w ogólnej historii choroby np. chorobę niedokrwienną serca, nadciśnienie, cukrzycę, aczkolwiek obecność takich schorzeń nie stanowi przeciwwskazania do leczenia. Podobnie należy odnotować stosowane leki, w tym leki przeciwzakrzepowe.

Protokół dotyczący AF dna oka przedstawiono w rozdziale 5.3.2 i 5.3.3. Wykonanie angiografii fluoresceinowej może nie być wykonalne u pacjentów z niewystarczającym dostępem żylnym lub badanie może zostać uznane za zbyt ryzykowne u pacjentów, u których

wcześniej występowała reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwości na fluoresceinę.

Przyczynę odstąpienia od wykonania AF dna oka należy dokładnie udokumentować w dokumentacji pacjenta.

Protokół OCT przedstawiono w rozdziale 5.3, a protokół ICG przedstawiono w rozdziale 5.3.4. W celu potwierdzenia rozpoznania należy rozważyć ICG u pacjentów, u których podejrzewa się proliferację siatkówkowo-naczyniówkowe (ang. retinal angiomatous proliferation), idiopatyczną polipoidalną waskulopatię naczyniówkową lub ukryte okołotarczowe naczyniówkowe błony neowaskularne rozciągające się do dołka. Rozpoznanie ma wpływ na wybór opcji terapeutycznych i rokowanie.

9.2 Wybór terapii

Zaleca się, aby leczenie rozpoczynali okuliści posiadający odpowiednią wiedzę i doświadczenie w opiece nad pacjentami z AMD i oni podejmowali decyzję odnośnie typu terapii. Jeżeli nie jest możliwe, aby świadczenia zostały zapewnione wyłącznie przez taką osobę, może wystąpić konieczność przeprowadzenia leczenia AMD przez zespół wielodyscyplinarny, którego członkowie przeszli odpowiednie przeszkolenie zapewniające odpowiedni poziom kompetencji zgodnie z przepisami klinicznymi i którzy są nadzorowani przez doświadczonego specjalistę z zakresu chorób siatkówki.

Celem leczenia jest poprawa lub stabilizacja objawów ze strony oczu. Główną zasadą powinno być dbanie o to, aby zalecane leczenie było w najlepszym interesie pacjenta. Zalecenia terapeutyczne powinny zależeć od cech pacjenta, typu zmiany i możliwości zastosowania danego leczenia. Informacje przedstawione w niniejszym rozdziale można także znaleźć na stronie:

http://www.rcophth.ac.uk/docs/scientific/Ranibizumab_-_June_2008.pdf

Zmiany pozadołkowe

Pacjentów z pozadołkową, niewielką, dobrze ograniczoną klasyczną CNV (tylny brzeg zmiany położony 200 μm od geometrycznego środka dołka) można leczyć ogniskową termiczną fotokoagulacją laserową, jak opisano w protokole MPS lub preparatami anty-VEGF, jeżeli indukowany laseroterapią mroczek centralny wpływa na prawidłowe widzenie.

U bezobjawowych pacjentów z pozadołkową CNV, których nie można leczyć laserem argonowym, u których nie występuje widoczna progresja lub zagrożenie widzenia, można zalecić obserwację.

U pacjentów ze znaczną pozadołkową klasyczną lub ukrytą CNV z progresją, uzasadnione jest przedstawienie alternatywnych metod leczenia, ponieważ laserowa fotokoagulacja nie jest zalecana.

Zmiany okołodołkowe

Ponieważ istnieje ryzyko, że laser argonowy zastosowany w przypadku okołodołkowej CNV (zmiany, których tylny brzeg leży w odległości od 1 do 199 μm od geometrycznego środka dołka) znacznie pogorszy ostrość wzroku ze względu na bliskość geometrycznego środka dołka, laserowa fotokoagulacja nie jest zalecana. Uszkodzenie jest wynikiem bezpośredniego zniszczenia fotoreceptorów dołka i RPE lub późniejszego rozszerzenia się blizny na obszar dołka. Pacjentowi należy zaproponować alternatywne metody leczenia oszczędzające siatkówkę.

Zmiany poddołkowe

Po ocenie instytutu NICE (NICE TA155) dotyczącej stosowania ranibizumabu, ponownie opublikowanej w maju 2012 roku oraz dotyczącej stosowania afliberceptu, opublikowanej w lipcu 2013 roku (NICE TA294) zarejestrowane opcje terapeutyczne do leczenia zmian poddołkowych obejmują preparaty anti-VEGF: ranibizumab w dawce 0,5 mg lub aflibercept w dawce 2 mg. W lipcu 2013 roku Kolegium przedstawiło oświadczenie zawierające ostateczne wytyczne NICE odnoszące się do afliberceptu, a także oświadczenie dotyczące stosowania bewacyzumabu w okulistyce medycznej, w tym w AMD, które opublikowano w grudniu 2011 r. (<http://www.rcophth.ac.uk/news.asp?section=24&itemid=649>). Pegaptanib nie jest zalecany przez NICE. Niemniej jednak członkowie komisji mogą prosić o finansowanie pegaptanibu w wyjątkowych przypadkach, np. gdy istnieje udokumentowana nadwrażliwość na preparaty anti-VEGF. Dodatkowo w sytuacjach gdy leczenie pegaptanibem dało w przeszłości dobre wyniki, takie leczenie można kontynuować.

W ocenie technologii 294 dotyczącej stosowania afliberceptu w wAMD instytut NICE zalecił stosowanie afliberceptu zgodne z tymi samymi kryteriami, które opisano dla

ranibizumabu w ocenie technologii NICE 155, aż do czasu, gdy oba leki mogą zostać jednocześnie ocenione. Są to:

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku od 6/12 do 6/96
- brak trwałego uszkodzenia struktury dołka środkowego
- wielkość zmiany wynosi co najwyżej 12 obszarów tarczy w największym wymiarze liniowym
- istnieją dowody na prawdopodobną progresję choroby w ostatnim czasie (rozrost naczyń krwionośnych widoczny w angiografii fluoresceinowej lub niedawne zmiany ostrości wzroku)

Leczenie zarejestrowanym preparatem anti-VEGF należy rozpocząć, jeżeli spełniony jest dowolny z poniższych warunków:

- obecna jest aktywna neowaskularyzacja poddołkowa dowolnego typu.
- u pacjentów z ukrytą CNV z minimalnymi objawami lub bez udokumentowanych dowodów progresji choroby można przez jakiś czas zastosować obserwację.

Niemniej jednak w przypadku progresji należy rozpocząć leczenie. Progresję definiuje się jako obecność co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- Pojawienie się zagrażającej dla wzroku CNV, której wcześniej nie podejrzewano lub nie sądzono, że jest obecna.
- Dowody obecności nowego krwotoku i/lub płynu podsiatkówkowego.
- Udokumentowany niedawny spadek ostrości wzroku przy obecności CNV.
- Powiększenie się rozmiaru CNV między wizytami.
- Wartość BCVA powinna wynosić co najmniej tyle, co ostrość wzroku na tablicy Snellena > 6/96 (LogMar 1,2 lub 24 litery na tablicach ETDRS).
- Przed rozpoczęciem leczenia nie powinno być żadnego istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka. Istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne od dłuższego czasu zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna, która w opinii prowadzącego klinicysty uniemożliwiłaby uzyskanie u pacjenta poprawy czynnościowej (czyli zapobiegłaby dalszej utracie wzroku).

Inne aspekty, które należy uwzględnić w czasie rozpoczynania leczenia

a) Obustronne aktywne zmiany CNV

W przypadku obecności obustronnej aktywnej poddołkowej CNV gdy parametry kliniczne dla każdego oka spełniają kryteria powyższych wytycznych, uzasadnione jest równoczesne leczenie obojga oczu pacjenta zarejestrowanym preparatem anti-VEGF. W przypadku równoczesnych obustronnych wstrzyknięć doszklistkowych dla każdego oka należy przygotować odrębny zestaw narzędzi. Podobnie, dla każdego oka należy stosować osobne fiolki zawierające preparat anti-VEGF. Pacjenta należy poinformować o zwykle występującym skumulowanym ryzyku związanym z serią wstrzyknięć podawanych do każdego oka w czasie oddzielnych wizyt lub do obojga oczu w czasie tej samej wizyty.

b) Zmiany dominująco krwotoczne

Nie uważa się, aby krwotoki dołkowe lub krwotoki obejmujące ponad 50% całkowitej zmiany CNV były uznawane za przyczynę wstrzymania leczenia zarejestrowanym preparatem anti-VEGF.

c) Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe

Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP), nawet do >30 mmHg, nie powinno uniemożliwiać leczenia, o ile jednak będzie jednocześnie leczone.

d) Chirurgia wewnątrzgałkowa

Zaleca się, aby w przypadku obecności postaci wysiękowej AMD i zaćmy przed zabiegiem operacyjnym w celu leczenia zaćmy wykonać zabieg w celu leczenia i kontroli aktywności CNV, o ile jest to możliwe. Jeżeli CNV rozpoznano po zabiegu operacyjnym w obrębie oka lub jeżeli nastąpiła reaktywacja istniejącej CNV, leczenie zarejestrowanym preparatem anti-VEGF można rozpocząć niezwłocznie, niemniej jednak należy zwrócić uwagę na ranę po usunięciu zaćmy.

Kryteria powstrzymania się od rozpoczęcia leczenia

Zaleca się, aby nie rozpoczynać leczenia zarejestrowanym preparatem anti-VEGF w następujących przypadkach:

- a) trwałe uszkodzenie struktury dołka, gdy nie można zapobiec dalszej utracie wzroku.
- b) dowody lub podejrzenie obecności nadwrażliwości na zarejestrowany preparat anti-VEGF. W przypadku istnienia takich dowodów należy unikać leczenia i szukać metod alternatywnych.

9.3 Doszklistkowe podanie leku

W charakterystyce produktu leczniczego dla zarejestrowanych preparatów anti-VEGF widnieje informacja, że muszą być one podawane wyłącznie przez lekarzy o odpowiednich kwalifikacjach, z doświadczeniem w podawaniu wstrzyknięć doszklistkowych. W roku 2013 Królewskie Kolegium Okulistów (ang. Royal College of Ophthalmologists) opublikowało oświadczenie dotyczące doszklistkowych wstrzyknięć preparatów anti-VEGF przez osoby niebędące pracownikami służby zdrowia. Wg Kolegium o ile okoliczności i warunki w placówce na to pozwalają, wstrzyknięcia powinny być podawane przez lekarza specjalistę posiadającego przeszkolenie z wykonywania zabiegu. Niemniej jednak osoby niebędące pracownikami służby zdrowia mogą podawać wstrzyknięcia, o ile zostaną spełnione pewne warunki określone w oświadczeniu.

Z wstrzyknięciami doszklistkowymi wiążą się potencjalnie ciężkie zdarzenia niepożądane: zapalenie wnętrza gałki ocznej, zaćma, krwotok do ciała szklistego i odwarstwienie siatkówki. Wytyczne zabiegu IVT przedstawiono na stronie RCOphth http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle=Clinical+Guidelines_intra_vitreous_injections_guidelines2009.pdf

Miejsce

Zabieg można przeprowadzić w sali operacyjnej lub w wydzielonym czystym pomieszczeniu w ambulatorium. W przypadku podawania w ambulatorium pomieszczenie musi być zamykane, przeznaczone do tego celu, czyste oraz bez czynników zakłócających. Pomieszczenie powinno być odpowiednio oświetlone, wyposażone w zmywalne podłogi (przepisy *UK Health & Safety*), a sufit powinien być gładki (na pole operacyjne nie może spadać kurz ani inne cząstki).

Niezbędne są urządzenia do mycia rąk dla chirurga, który także powinien nosić sterylne

rękawice. Należy zapewnić dostęp do niezwłocznej resuscytacji. Niezbędny jest stół, kozetka lub rozkładany fotel umożliwiający pacjentowi przebywanie w pozycji leżącej.

Pomieszczenie powinno mieć taką wielkość, aby po każdej stronie stołu była wystarczająca przestrzeń umożliwiająca poruszanie się chirurga i wstawienie stolika chirurgicznego.

Minimalne wymagania sprzętowe

Sterylna rozwórka okulistyczna, sterylne patyczki kosmetyczne, sterylne obłożenia okulistyczne, sterylny cyrkiel (z podziałką w milimetrach), 5% roztwór powidonu (wodny)/jodyna do odkażania, strzykawka (lek można nabrać wcześniej), igła do nabierania, igła do wstrzyknięć o wielkości 30 G (igłę o szerszej średnicy należy stosować w przypadku podawania triamcynolonu, aby zapobiec zatkaniu jej przez kryształy w czasie wstrzykiwania), miejscowy środek znieczulający. Rękawice chirurgiczne są obowiązkowe. W razie potrzeby można nosić maseczkę chirurgiczną.

Środek znieczulający

W większości przypadków wystarczy miejscowo podawany środek znieczulający, o ile zostanie podany w znacznej ilości 5-10 minut przed wstrzyknięciem. W razie konieczności można dodatkowo podać 1-2% lignokainę we wstrzyknięciu podspojówkowym lub pod torebkę Tenona.

Przygotowanie pacjenta

W dniu podawania wstrzyknięcia doszklistkowego nie ma konieczności badania ostrości wzroku i ciśnienia wewnątrzgałkowego, jeżeli stosowane jest dwuetapowe podejście terapeutyczne. Zaleca się jednorazowe podanie środka rozszerzającego źrenicę, aby rozszerzyć źrenicę. Bezpośrednio po wstrzyknięciu należy sprawdzić, czy pacjent może policzyć palce, co potwierdza, że zachowano perfuzję tętnicy środkowej siatkówki.

Przygotowanie oka

Minimalne wymagania obejmują miejscowy środek znieczulający, następnie podanie przez 60 sekund 5% wodnego roztworu powidonu (lub odpowiednika) na powieki, brzegi powiek oraz do worka spojówkowego.

Dodatkowo do wymagań minimalnych lekarz prowadzący przed wstrzyknięciem może podjąć decyzję o zastosowaniu miejscowych antybiotyków o szerokim spektrum działania (359).

Technika:

Przygotowanie pacjenta

Przygotowanie oka

Przygotować obłożenie pacjenta

Założyć rozwórkę okulistyczną, sprawdzić, czy znajduje się we właściwym położeniu, a brzegi powiek i rzęsy znajdują się poza miejscem wstrzyknięcia

Roztwór jodyny

Poinformować pacjenta, aby patrzył w stronę przeciwną do miejsca wstrzyknięcia

Zaznaczyć miejsce wkłucia cyrklem (unikać poziomego południka gałki):

- oczy afakijne / pseudofakijne 3,0-3,5 mm od rąbka
- oczy fakijne 3,5-4,0 mm od rąbka

Czasem może się okazać konieczne zastosowanie pęsety do stabilizacji oka. Igła strzykawki zawierającej lek do podawania doszkliskowego zostaje wprowadzona prostopadłe przez twardówkę, przy czym jej końcówka jest skierowana do środka gałki (unikać kontaktu z tylną powierzchnią soczewki)

Powoli i uważnie wprowadzić odpowiednią objętość (0,05-0,1 ml) leku.

Aby uniknąć przepukliny ciała szklistego, igłę należy przytrzymać w miejscu przez 5 sekund, a następnie powoli wyjąć.

Dzięki umieszczeniu sterylnego patyczka bawełnianego w miejscu wkłucia można zapobiec wystąpieniu przepukliny ciała szklistego.

Sprawdzić, czy pacjent może policzyć palce lub zobaczyć ruchy ręki przed okiem, co potwierdza, że zachowano perfuzję tętnicy środkowej siatkówki.

Jeżeli pacjent nie postrzega światła, a oko jest twarde w badaniu palpacyjnym:

- Sprawdzić stan tętnicy środkowej siatkówki. Mało prawdopodobne jest, aby nastąpiło zamknięcie tętnicy środkowej siatkówki przez objętość 0,05 ml płynu. Jeżeli

- utrzymuje się wysokie ciśnienie oraz pacjent nie postrzega światła, należy rozważyć paracentezę przedniej komory oka. Taką dekompresję należy przeprowadzić w ciągu 3-5 minut. Należy zachować ostrożność u pacjenta z własną soczewką.
- Jeżeli ciśnienie nadal jest wysokie, ale wzrok powraca, należy rozważyć dożylne podanie acetazolamidu.

Postępowanie po wstrzyknięciu (po wstrzyknięciu zarejestrowanego preparatu anti-VEGF lub acetonidu triamcynolonu):

Można przeprowadzić natychmiastowe badanie po wstrzyknięciu, stosując lampę szczelinową, i ocenić miejsce rany pod kątem zespołu ciała szklistego, zmierzyć ciśnienie wewnątrzgałkowe i ocenić środkową tętnicę siatkówki oraz przeprowadzić badanie dna oka. Niemniej jednak nie jest to obowiązkowe. Należy rozważyć pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego po doszkliskowym wstrzyknięciu triamcynolonu, ponieważ wiadomo, że ten lek jest istotnie związany ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego. Niemniej jednak nie ma konieczności natychmiastowego pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego po zabiegu w przypadku podania niewielkiej objętości $\leq 0,09$ ml, zwłaszcza w przypadku leków, których stosowanie nie wiąże się ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Nie zaleca się rutynowego podawania antybiotyków po wstrzyknięciu, ponieważ nie ma dowodów na to, że ich stosowanie zmniejsza częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (360), ale lekarz prowadzący może podjąć decyzję o ich zastosowaniu. Pacjenci powinni otrzymać dokładne informacje o tym, czego mogą się spodziewać, oraz numer telefonu, pod którym mogą się kontaktować, aby uzyskać poradę w przypadku problemu. Wymagana jest niezwłoczna wizyta w szpitalu w przypadku podejrzenia zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Zależnie od zastosowanego środka terapeutycznego należy umówić się na wizytę kliniczną 4-8 tygodni po wstrzyknięciu.

9.4 Mierzone parametry

W ramach dobrej praktyki klinicznej zaleca się badanie ostrości wzroku w czasie każdej wizyty, wykonanie badania biomikroskopowego siatkówki oraz struktur tylnego bieguna i wykonanie badania OCT plamki leczonego oka.

Podobnie należy postępować z drugim okiem, jeżeli stosowane jest aktywne leczenie wAMD. Drugie oko z wczesną postacią AMD należy regularnie badać pod kątem rozwoju wysiękowej postaci AMD. Natomiast nie ma konieczności prowadzenia obserwacji drugiego oka z blizną tarczową w końcowym stadium. Ponadto może być konieczne wsparcie zapewniające poprawę widzenia z bliska i w sytuacji niskiej ostrości wzroku. Angiografię fluoresceinową i indocyjaninową należy przeprowadzić w celu postawienia rozpoznania i to badanie może także być wymagane w celu weryfikacji rozpoznania i w przypadku rozważania zmiany leczenia.

Poniżej przedstawiono listę badań:

1. Ostrość wzroku do dali
2. OCT
3. Biomikroskopia dna oka
4. Fotografia dna oka
4. Angiografia fluoresceinowa

Inne pożądane badania obejmują ocenę wrażliwości na kontrast, która często bywa pogorszona w przypadku zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

U pacjentów leczonych z powodu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem nie ma konieczności regularnego zbierania danych dotyczących jakości życia. Zbieranie danych dotyczących jakości życia jest wymagane do oszacowania skuteczności leczenia. Dane dotyczące jakości życia można zbierać w ramach zadań zleconych u pacjentów otrzymujących leczenie.

Ocenę pól widzenia, szybkości czytania i badanie elektrodiagnostyczne (ERG) zaleca się jedynie w ramach badań klinicznych lub zależnie od decyzji leczącego okulisty.

9.5 Częstość wizyt kontrolnych

Podawanie ranibizumabu i afliberceptu zaczyna się od fazy nasycenia obejmującej trzy wstrzyknięcia podawane co miesiąc, po których następuje faza leczenia podtrzymującego, w czasie której ma miejsce monitorowanie BCVA, zebranie wywiadu, wykonanie badań, OCT i/lub angiografii. Odstęp między dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 4 tygodnie w normalnych warunkach dla ranibizumabu i 8 tygodni dla afliberceptu. Niemniej jednak istnieją sytuacje, gdy u pacjenta z hiperaktywnymi zmianami może być wymagane podanie bardziej intensywnej terapii przez krótki okres.

Zakłada się, że wszyscy pacjenci otrzymają 3 dawki nasycające ranibizumabu lub afliberceptu, jeżeli nie ma konkretnych przeciwwskazań. Pegaptanib (Macugen) jest podawany we wstrzyknięciach co 6 tygodni. Niemniej jednak wg aktualnych zaleceń NICE nie jest on tak opłacalny, jak terapia pierwszego wyboru w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki.

9.6 Podejmowanie decyzji dotyczących ponownego leczenia

Zaleca się, aby jedynie okuliści posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów chorych na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem podejmowali decyzje dotyczące rozpoczęcia i zakończenia leczenia.

Kryteria kontynuacji leczenia

Po podaniu trzech wstępnych dawek ranibizumab należy podawać co 4 tygodnie, aflibercept co 8 tygodni, a pegaptanib co 6 tygodni, jeżeli:

- a) Są stale obecne dowody aktywności zmiany
- b) Zmiana nadal reaguje na ponowne leczenie
- c) Nie ma przeciwwskazań (patrz niżej) do kontynuacji leczenia. Aktywność choroby określa obecność płynu lub krwotoku siatkówkowego, podsiatkówkowego, lub pod RPE na podstawie badania klinicznego i/lub OCT, wzrost zmiany w badaniu AF dna oka (ocena morfologiczna) i/lub pogorszenia wzroku (ocena funkcjonalna).

Jeżeli nastąpił powrót aktywności CNV, leczenie należy ponownie rozpocząć, aż do czasu stabilizacji zmiany w ocenie BCVA lub ocenie morfologii zmiany.

9.7 Tymczasowe wstrzymanie leku i leczenia

Należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia, jeżeli:

(1) Choroba nie jest aktywna

Chorobę należy uznać za nieaktywną, jeżeli:

- a) Nie ma wylewów w AF ani innych dowodów aktywności choroby w postaci wzrostu wielkości zmiany, nowych krwotoków lub wysięków (czyli nie stwierdza się wzrostu

wielkości zmiany, nowych krwotoków lub wysięków), nawet jeżeli występuje stale obecny płyn (torbiele wewnątrzsiatkówkowe lub obecność kanalików oznaczających zmiany przewlekłe) w badaniu OCT.

- b) Brak ponownego pojawienia lub dalszego pogorszenia się wskaźników w badaniu OCT aktywności CNV w czasie kolejnych wizyt kontrolnych po niedawnym przerwaniu leczenia.
 - b) Brak dodatkowego wzrostu zmiany lub innych nowych oznak aktywności choroby w czasie kolejnych wizyt kontrolnych po niedawnym przerwaniu leczenia.
 - c) Brak pogorszenia ostrości wzroku, które można by przypisać aktywności CNV.
- (2) Zaobserwowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z lekiem lub zabiegiem wstrzyknięcia, w tym:
- a) zapalenie wnętrza gałki ocznej
 - b) odwarstwienie siatkówki
 - c) ciężkie niekontrolowane zapalenie błony naczyniowej
 - d) trwające zakażenie okołogałkowe
 - e) inne ciężkie powikłania ze strony oczu, związane z preparatem anti-VEGF lub zabiegiem wstrzyknięcia
 - f) epizody zakrzepowo-zatorowe, w tym zawał mięśnia sercowego lub CVA w ciągu minionych 3 miesięcy lub nawracające epizody zakrzepowo-zatorowe, o których uważa się, że są związane z leczeniem preparatem anti-VEGF
 - g) inne ciężkie zdarzenia niepożądane, np. hospitalizacja

Należy rozważyć całkowite odstawienie leczenia w następujących okolicznościach:

1. Potwierdzenie lub podejrzenie reakcji nadwrażliwości na zarejestrowany preparat anti-VEGF. Zaleca się zmianę na pegaptanib, o ile nie był wcześniej podawany, lub PDT.
2. Zmniejszenie BCVA w leczonym oku do mniej niż 15 liter (wartość bezwzględna) w czasie 2 kolejnych wizyt dotyczących leczonego oka, związane z AMD przy braku innych patologii.
3. Zmniejszenie BCVA wynoszące co najmniej 30 liter w porównaniu z wynikiem

wyjściowym i/lub najlepszym udokumentowanym wynikiem od czasu okresu wyjściowego, ponieważ może to oznaczać brak odpowiedzi na leczenie lub zdarzenie niepożądane albo obie te sytuacje.

4. Dowody pogorszenia parametrów morfologicznych zmiany mimo optymalnego leczenia. Takie dowody obejmują postępujący wzrost wielkości zmiany potwierdzony w AF , pogorszenie widocznych w OCT wskaźników aktywności CNV albo inne dowody aktywności choroby, jak istotne nowe krwotoki lub wysięki mimo optymalnego leczenia obserwowane w ciągu 3 kolejnych wizyt.

9.8 Wypisanie pacjenta z poradni okulistycznej prowadzącej obserwację

Należy rozważyć wypisanie pacjenta z ośrodka okulistycznego prowadzącego długoterminową obserwację, jeżeli:

1. Podjęto decyzję o całkowitym przerwaniu stosowania zarejestrowanego preparatu anty-VEGF
2. Nie ma dowodów innej choroby okulistycznej wymagającej badań lub leczenia
3. Występuje niskie ryzyko dalszego pogorszenia lub reaktywacji wAMD, w przypadku której mogą wystąpić korzyści ponownego rozpoczęcia leczenia np. bardzo słabe widzenie centralne i duża blizna plamki bez progresji.

Kwestie praktyczne

Pacjentów należy poinformować o konieczności częstego monitorowania w czasie rozpoczynania terapii wAMD iniekcjami doszklistkowymi. Takie wizyty kontrolne będą przeprowadzane co 4-8 tygodni zależnie od zastosowanego zarejestrowanego preparatu anty-VEGF. Może występować konieczność kontynuacji leczenia i kontroli przez okres 2 lat lub dłużej.

Konieczne są dalsze badania dotyczące czasu trwania i optymalnego schematu kontroli w odniesieniu do częstości wstrzyknięć. Nadal nie wiadomo, czy ranibizumab lub aflibercept podawany rzadziej niż w głównych badaniach charakteryzuje się takimi samymi korzyściami w odniesieniu do ostrości wzroku.

Zarejestrowane preparaty anty-VEGF zapewnią poprawę widzenia tylko u jednej trzeciej pacjentów. U większości zostanie zachowana ostrość wzroku a około 10% nie zareaguje na leczenie.

Dowody sugerują, że wyniki leczenia afliberceptem są podobne jak w przypadku ranibizumabu.

Leczenie pegaptanibem zmniejszy ryzyko umiarkowanej i ciężkiej utraty wzroku, ale u większości pacjentów nadal nastąpi pewna utrata wzroku w ciągu 2 lat.

Pacjenci powinni zrozumieć ryzyko związane z doszkliskowymi wstrzyknięciami i otrzymać zalecenie, aby niezwłocznie zgłaszać objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej.

10. Podsumowanie - algorytm leczenia

Zalecenia dotyczące leczenia wysiękowej postaci AMD

Zarejestrowane preparaty anti-VEGF podawane doszkliskowo można stosować w leczeniu wszystkich postaci: klasycznej, dominująco klasycznej, minimalnie klasycznej, ukrytej i RAP. PDT w monoterapii lub w skojarzeniu z zarejestrowanym preparatem anti-VEGF zaleca się w przypadku oczu z IPCV.

Pozadołkowa CNV: pacjentów z pozadołkową CNV należy leczyć, stosując ogniskową fotokoagulację laserową zgodnie z opisem w protokole MPS lub zarejestrowanym preparatem anti-VEGF, jeżeli indukowany laserem mroczek może wpłynąć na normalną funkcję wzroku. Niemniej jednak u pacjentów z dużą pozadołkową klasyczną CNV albo ukrytą CNV z progresją można zaproponować leczenie alternatywne podobne do stosowanego w przypadku zmian okołodołkowych. Jeżeli nie można wykazać progresji lub wzrok nie jest zagrożony, zaleca się obserwację.

Fotokoagulacja laserowa nie jest zalecana u pacjentów z poddołkową lub okołodołkową CNV ze względu na natychmiastową utratę wzroku związaną z uszkodzeniem dołkowych fotoreceptorów i RPE lub późniejsze rozszerzenie się blizny na dołek.

Poddółkowa / okołodołkowa CNV: oczekuje się, że korzyści leczenia wystąpią w przypadku oczu z poddółkową / okołodołkową CNV każdej postaci.

Dominująco klasyczna poddółkowa / okołodołkowa CNV: leczenie zarejestrowanymi preparatami anti-VEGF jest zalecane jako leczenie pierwszego wyboru. Niemniej jednak pacjentom z dominująco klasycznym AMD położonym poddółkowo i okołodołkowo można na początek zaproponować PDT lub leczenie skojarzone, jeżeli regularne wizyty w poradni stanowią problem. Wyniki leczenia skojarzonego mogą nie być tak dobre, jak w przypadku monoterapii zarejestrowanym preparatem anti-VEGF.

Ukryta poddółkowa / okołodołkowa CNV: zalecane jest stosowanie zarejestrowanego preparatu anti-VEGF, jeżeli obecne są dowody niedawnej progresji choroby.

Minimalnie klasyczna poddółkowa / okołodołkowa CNV: jako leczenie pierwszego wyboru należy rozważyć wewnątrzgałkowe wstrzyknięcia zarejestrowanego preparatu anti-VEGF.

Leczenie zmian RAP i IPCV opiera się na przypadkach klinicznych i opiniach ekspertów, ponieważ tych zmian nie badano systematycznie w dużych badaniach klinicznych z randomizacją.

Prolifracje siatkówkowo-naczyniówkowe (RAP): nie reagują zbyt dobrze na samą PDT. Dostępne są doniesienia na temat pomyślnego leczenia oczu z RAP powtarzanymi wstrzyknięciami zarejestrowanych preparatów anti-VEGF.

Idiopatyczna polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa (IPCV): zwykle leczeni są wyłącznie pacjenci, u których występuje zajęcie plamki, o ile widzenie centralne nie jest zagrożone przez uporczywe lub postępujące wysięki albo znaczny krwotok podsiatkówkowy / siatkówkowy. Bezpośrednią fotokoagulację laserową można zastosować w przypadku pozadołkowej IPCV. Aktywną i objawową IPCV ze zmianami poddółkowymi / okołodołkowymi można leczyć PDT w monoterapii lub w skojarzeniu z zarejestrowanymi preparatami anti-VEGF. Badanie EVEREST wykazało, że PDT w monoterapii lub w skojarzeniu z ranibizumabem zapewnia najlepsze wyniki w leczeniu IPCV, ponieważ monoterapia preparatem anti-VEGF daje wyniki

gorsze niż optymalne.

W przypadku zalecania wewnątrzgałkowego podania bewacyzumabu (Avastin) niezwykle ważne jest, aby poinformować pacjentów o tym, że lek nie jest zarejestrowany do tego wskazania i że nie przeprowadzono typowych, rygorystycznych badań klinicznych ani niezależnej oceny przez organy ds. rejestracji leków. Należy także zbierać odpowiednie informacje w okresie dalszej kontroli na temat tych pacjentów i dokumentować je w odpowiedni sposób.

Kwestie praktyczne.

Korzyści leczenia zarejestrowanymi preparatami anty-VEGF są widoczne w przypadku wszystkich typów zmian w wysiękowej postaci AMD.

Zmiany IPCV reagują najlepiej na PDT w monoterapii lub w skojarzeniu z doszkliskowymi wstrzyknięciami preparatów anty-VEGF.

11. Leczenie niewysiękowej postaci AMD

Monitorowanie progresji

Termin „sucha postać AMD” jest zwykle stosowany do opisu szeregu zmian na dnie oka (1), takich jak druzy i zmiany barwnikowe, a także nieregularnych obszarów zaniku i zaniku geograficznego (ang. geographic atrophy, GA). Może to być bardzo mylące dla pacjentów. Terminy te należy stosować ostrożnie. Termin wczesna postać AMD powinien być stosowany do opisu druzów oraz zmian barwnikowych i nie należy wtedy stosować określenia „sucha postać AMD”. Aby uniknąć nieporozumień, termin „sucha postać AMD” powinien być stosowany tylko w zaniku geograficznym.

Fotografia dna oka ma ograniczoną przydatność w ocenie i monitorowaniu progresji obszarów zanikowych. Chociaż nie udowodniono tego naukowo, uważa się, że obrazowanie autofluorescencyjne (AF) jest metodą z wyboru w obrazowaniu zaniku geograficznego i tym samym monitorowaniu progresji niewysiękowej postaci AMD.³⁵⁹

W badaniach klinicznych dotyczących suchej postaci AMD stosowano także optykę adaptacyjną w celu monitorowania indywidualnych fotoreceptorów w ramach punktów końcowych, ale ta metoda nie jest powszechnie dostępna w praktyce klinicznej.

11.2 Strategie zapobiegania późnej postaci AMD

11.2.1 Laseroterapia

Z powodu zaobserwowania eliminacji druz po ogniskowej laseroterapii przeprowadzono wiele badań klinicznych, w których zastosowano laser w ramach leczenia profilaktycznego u pacjentów z dużymi druzami (360-363). W przeglądzie Cochrane'a oceniającym badania, w których stosowano laseroterapię druz, aby zapobiec wysiękowej postaci AMD, stwierdzono, że o ile laser faktycznie sprzyja eliminacji druz, nie ma dowodów na to, że ta metoda zapobiega dalszej CNV lub utracie wzroku (361). Obecnie zamiast lasera ogniskowego badany jest laser o mniejszej mocy, ale o większym zasięgu światła (rozproszony).

11.2.2 Witaminy / cynk / przeciwutleniacze / luteina / kwas dokochoheksaenowy

Patrz rozdział 6.2.3

11.3 Postępujący zanik geograficzny

11.3.1 Przewidywanie przejścia wczesnej postaci AMD w GA

Na podstawie badań szeregu fotografii dna oka w badaniu AREDS dotyczącym GA wykonanych w czasie ostatniej obserwacji zauważono, że progresję zwykle charakteryzuje powstawanie dużych druz i rozwój hiperpigmentacji, a następnie regresja druz, pojawienie się hipopigmentacji i ostatecznie rozwój GA, czasem poprzedzony pojawieniem się połyskujących złogów (362).

Obrazowanie AF u pacjentów z GA można dalej klasyfikować na podstawie obecności strefy łączącej i uogólnionego tła. Obszary o zwiększonej autofluorescencji otaczające GA prawdopodobnie w krótkim czasie ulegną progresji do obszarów zanikowych (363).

11.3.2 Ochrona komórek

Zanik geograficzny jest w rzeczywistości śmiercią komórek w przypadku komórek RPE. Dzięki uniemożliwieniu apoptozy komórek może istnieć możliwość spowolnienia progresji GA. Obecnie prowadzonych jest kilka badań oceniających tę możliwość.

11.4 Leczenie

11.4.1 Rehabilitacja dla osób słabowidzących

U wielu pacjentów z zaawansowaną niewysiękową postacią AMD czytanie stanowi problem mimo dość dobrej ostrości wzroku do dali. Tacy pacjenci potrzebują lup i pomocy dla osób słabowidzących. Może być pomocne korzystanie z komputerów w postaci tabletów z wbudowaną opcją zwiększania kontrastu, zmiany tła i sprawnego powiększania. U osób, które utraciły fiksację dołkową, z czasem pojawi się preferowane miejsce siatkówki (ang. preferential retinal locus, PRL). Istnieją pewne dowody sugerujące, że szkolenie z zastosowaniem metody biofeedback może pomóc w rozwoju bardziej stabilnego PRL.

11.4.2 Możliwości chirurgiczne

Dostępnych jest kilka urządzeń opracowanych jako pomoce optyczne do stosowania wewnątrz oka w przypadku końcowego stadium AMD i zostały one ocenione przez Singera i wsp. (364). Dwa produkty mają oznakowanie CE: miniaturowy teleskop IMT (ang. Implantable Miniature Telescope) (Vision-Care Ophthalmic Technologies, Saratoga, Kalifornia, USA) (także zarejestrowany przez agencję FDA) oraz system IOL-VIP (IOL-VIP System, Soleko, Pontecorvo, Włochy).

Teleskop opracowano w celu eliminacji obustronnych mroczków centralnych wiążących się z końcowym stadium AMD, czyli będących skutkiem obecności blizny tarczowatej obejmującej dołek lub obszaru zaniku. Jego celem jest powiększenie obrazu siatkówki pola centralnego (364), dzięki czemu następuje powiększenie obiektów, których obraz w innym przypadku przypadałby na obszar mroczka centralnego i uniemożliwiłby ich rozpoznanie. Dzięki powiększeniu obiekt staje się widoczny w punkcie fiksacji paracentralnej. Takie podejście bazuje na tym, że teleskop IMT w jednym oku zapewnia widzenie centralne, które można wykorzystać, natomiast drugie oko, bez IMT, zapewnia widzenie peryferyjne. Badanie IMT002 było wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem otwartym oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność teleskopu IMT u uczestników w wieku powyżej 55 lat, z BCVA od 20/80 do 20/800 z powodu stabilnego lub nieleczonego GA albo blizn tarczowatych (365). Teleskop IMT wprowadzono do gorszego oka u 206 pacjentów. Drugie oko pełniło rolę oka kontrolnego.

Pierwszym określonym celem badania była ocena bezpieczeństwa produktu. Dla jednego oka

(0,6%) w grupie IMT stwierdzono utratę co najmniej 3 linii BCVA, w porównaniu z 13 (7,5%) oczami kontrolnymi ($p=0,0013$). Po 2 latach dalszej obserwacji nie stwierdzono przypadków odwarstwienia siatkówki ani wizualnie istotnego pogrubienia torebki tylnej. Po 2 latach u 8 pacjentów (3,9% z 206, którzy otrzymali implanty) implant usunięto - u dwóch osób z powodu niewydolności implantu, a u czterech na życzenie pacjenta (trzy osoby poprosiły o usunięcie implantu ze względu na zbytne olśnienie w jasnym świetle, a jedna ze względu na pogorszenie postrzegania głębokości i osłabione widzenie peryferyjne). Najbardziej istotnym klinicznie problemem związanym z bezpieczeństwem był stan rogówki. U 2 z 8 osób, u których usunięto teleskop IMT, stwierdzono obrzęk rogówki wymagający operacji przeszczepienia rogówki. Średnia utrata komórek śródbłonka po 3 miesiącach wynosiła 20% w oczach z IMT, ale następnie gęstość komórek śródbłonka ustabilizowała się w okresie do punktu końcowego badania po 2 latach. Ocena skuteczności była drugim celem badania. W grupie 174 pacjentów, dla których były dostępne dane po dwóch latach, u statystycznie znamiennej większości ($p=0,0001$) odsetka oczu z implantem teleskopu stwierdzono poprawę BCVA w porównaniu z oczami kontrolnymi. Ponadto poprawa ostrości była klinicznie istotna, średnio o 3,2 linii dla oczu z IMT w porównaniu z 0,5 linii dla oczu kontrolnych. Średnia poprawa wartości BCVA była większa w przypadku teleskopu zapewniającego 3x powiększenie w porównaniu z powiększeniem 2,2x. Nie zaobserwowano dowodów, aby zmniejszona szerokość pola obecna w przypadku IMT oferującego większe powiększenie stanowiła problem dla pacjentów w badaniu. Ponadto poprawa ostrości wzroku była nadal istotnie większa w przypadku oczu, do których wszczepiono IMT w porównaniu z oczami kontrolnymi, jeżeli w oczach kontrolnych przeprowadzono ekstrakcję zaćmy i implantację IOL w trakcie badania. Te potencjalne poprawy ostrości wzroku są odzwierciedlone przez poprawę jakości życia zaobserwowaną po roku u uczestników badania i uważa się, że wg konwencjonalnych standardów jest to metoda opłacalna (366).

System IOL-VIP składa się z soczewki IOL o dużej minusowej mocy znajdującej się w torebce i soczewki IOL o dużej plusowej mocy w komorze przedniej. Miejsce preferowane siatkówki jest określone przed operacją w celu znalezienia optymalnego punktu fiksacji paracentralnej, co pomaga chirurgowi określić położenie rotacyjne, pod którym należy wprowadzić system IOL-VIP ze względu na wbudowany efekt pryzmatu.

Teoretyczne korzyści systemu wiążą się z tym, że system IOL-VIP można wszczepić

obustronnie, ponieważ pole widzenia nie jest tak ograniczone przez system soczewki, aby uniemożliwić nawigację, co tym samym zapewnia zachowanie głębokości widzenia. W badaniu pilotażowym przedstawiono dowody bezpieczeństwa i skuteczności systemu. W szeregu przypadków obejmujących 40 oczu 35 kolejnych pacjentów (367) u wszystkich pacjentów zaobserwowano poprawę BCVA i odległości do czytania, ponadto nie stwierdzono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Technologia implantów stale się rozwija i badane są nowe implanty do komory przedniej i tylnej, ponadto konieczne są dalsze badania dotyczące ich bezpieczeństwa i skuteczności. Najwyższej jakości dowody dla tych produktów pochodzące z otwartego, prospektywnego badania bez randomizacji wspierają zastosowanie IMT w końcowym stadium AMD. Niemniej jednak z ich stosowaniem wiąże się kilka istotnych zastrzeżeń, począwszy od właściwego doboru pacjentów. W szczególności należy ocenić stan śródbłónki rogówki, chociaż w badaniu IMT002 największa utrata komórek śródbłónki była czasowo związana z operacją.

Podsumowanie.

Takie produkty mogą być odpowiednią opcją dla niektórych pacjentów, ale należy pamiętać o następujących zastrzeżeniach przed wykonaniem operacji. Stosowanie wewnątrzgałkowych pomocy optycznych powinno być zgodne z następującym dokładnie opracowanym schematem:

Przed operacją:

- uważna ocena pod kątem obecności lub braku dystrofii nakrapianej lub tylnej rogówki
- pomiar gęstości komórek śródbłónki i grubości rogówki
- ocena dominacji oka (368)
- konsultacje w celu omówienia oczekiwań pacjenta w odniesieniu do prawdopodobnej poprawy, ewentualnych zdarzeń niepożądanych, tego, że nieznane są długoterminowe wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (zwłaszcza ze względu na możliwą progresję AMD) i konieczności rehabilitacji wzrokowej.

Operacja:

- Zalecenie konkretnej techniki chirurgicznej (365)

Po operacji:

- należy udostępnić świadczenia rehabilitacji wzrokowej, aby pomóc pacjentom dostosować

się np. do braku postrzegania głębi oraz umiejętności postrzegania pożądanego obiektu drugim okiem, a następnie przyglądania się obiektowi okiem z IMT. W tym celu można zapewnić sesję przed operacją z wykorzystaniem teleskopu zewnętrznego.

- W wytycznych instytutu NICE (IPG272) dotyczących implantacji systemów soczewek miniaturowych w celu leczenia zaawansowanej postaci AMD wydanych w sierpniu 2008 roku stwierdzono, że zabieg należy wykonywać wyłącznie w przypadku wystąpienia „konkretnych warunków zasad klinicznych, zgody, audytu lub badań”.

Kwestie praktyczne

Możliwości leczenia niewysiękowej postaci AMD są ograniczone i przede wszystkim obejmują poradnictwo, zaprzestanie palenia, rehabilitację wzrokową i suplementację witamin zgodnie z badaniem AREDS w celu zmniejszenia ryzyka progresji u pacjentów, u których można oczekiwać korzyści z takiego leczenia. Obecnie trwają badania kliniczne nad nowymi terapiami, ale nie są one jeszcze dostępne w praktyce klinicznej.

12. Postępowanie w przypadku przewlekłej / długotrwałej utraty ostrości wzroku

12.1 Diagnoza w poradni - uwagi ogólne

- a. Przekazywanie złych informacji. Pacjenci zgłaszają, że po otrzymaniu informacji, że choroba ich oczu nie jest uleczalna, zwykle nie potrafią już usłyszeć dalszych informacji w trakcie rozmowy. Dlatego ważne jest, aby po zakończeniu konsultacji pacjenci otrzymali na piśmie informacje dotyczące ich choroby oczu, dostępnych świadczeń rehabilitacyjnych oraz pomocne informacje kontaktowe.
- b. Należy unikać podejścia „rozpoznać i od razu wypisać”. Pacjenci z chorobą plamki i zmianami, których nie można leczyć aktualnie dostępnymi lekami, często są konsultowani tylko raz w poradni okulistycznej, a następnie wypisywani. Mogą nie wiedzieć, czego oczekiwać w przyszłości, albo gdzie mogą uzyskać istotne informacje albo jak się odnaleźć w gąszczu świadczeń i organizacji.

Chociaż może się wydawać, że ponowna konsultacja z pacjentem nie przyniesie wielu

korzyści, przede wszystkim dlatego, że pacjent może nie być w stanie przyjąć dalszych informacji po otrzymaniu niekorzystnego rozpoznania, wizyta kontrolna jest pomocna, aby uzyskać dalsze informacje i zadawać pytania. Pacjent musi otrzymać dane kontaktowe osoby, do której może wrócić i z którą może porozmawiać. Może to być pełnomocnik ds. pacjenta w poradni okulistycznej, który także może być obecny przy rozpoznaniu.

- c. Doświadczenie kliniczne zdobyte w czasie rozpoznania ma wpływ na to, jak pacjenci sobie radzą z rozpoznaniem i upośledzeniem wzroku. Pacjenci często zgłaszają, że rozpoznanie przekazano w obojętny sposób. Z pewnością dobre doświadczenie na początku pobytu w szpitalu przełoży się na przyszłe poglądy pacjenta, oczekiwania i osiągnięcia. Jedynie dzięki odpowiedniemu przeszkoleniu pracowników doświadczenie, które wyniesie pacjent, będzie satysfakcjonujące.
- d. Znaczenie przekazywania dalszych informacji.
Jeżeli pacjent otrzyma rozpoznanie, po którym nie zostaną przekazane dalsze informacje, może się czuć zagubiony i odizolowany. Powinien otrzymać wystarczające informacje na temat serwisów wsparcia, takich jak możliwość rehabilitacji wzrokowej i świadczenia stosowane przy wsparciu złego widzenia. Organizacje dobroczynne, jak lokalne stowarzyszenia, RNIB oraz Towarzystwo Chorób Plamki oferują szeroki zakres świadczeń, jak porady telefoniczne i wsparcie, a także lokalne grupy wsparcia.
- e. Dostęp do literatury w poradni. Pacjenci doceniają otrzymanie informacji na temat swojej choroby, z którymi mogą zapoznać się w wolnym czasie. Do obowiązków pracowników poradni powinno należeć udostępnienie ulotek i dopilnowanie, aby pacjenci je otrzymali przed opuszczeniem placówki. Towarzystwo Chorób Plamki i inne stowarzyszenia mają dostęp do wielu materiałów drukowanych dużą czcionką i w formie audio.
- f. Szkolenie personelu. Przekazanie pacjentowi nowego rozpoznania z zachowaniem empatii jest obowiązkiem całej kliniki, dlatego potrzebne jest ciągle szkolenie personelu. Wszyscy pracownicy kliniki powinni mieć świadomość, jaki wpływ ma rozpoznanie na pacjentów.
- g. Nadzór starszego specjalisty. Systemy jakości powinny uwzględniać nadzór starszego specjalisty ds. okulistyki.

12.2 Co pacjent musi wiedzieć:

- a. Dokładne rozpoznanie. Należy dopilnować, aby pacjent wiedział, jak nazywa się występujące u niego schorzenie powodujące utratę wzroku - czy jest to wczesna czy późna wysiękowa czy niewysiękowa postać AMD, czy może skojarzenie tych schorzeń. Informacje należy przekazać na piśmie (dużym drukiem) oraz ustnie. To oznacza, że gdy pacjent będzie w przyszłości gotowy na szukanie dalszych porad i informacji, będzie mieć dokładne dane na temat swojego schorzenia. Niejasne określenie typu „choruje Pan/Pani na chorobę oczu związaną z podeszłym wiekiem” nie jest akceptowalne. Objasnienie przebiegu AMD należy przekazać zgodnie z powyższymi zasadami.
- b. Rokowanie dotyczące ostrości wzroku - należy przekazać konkretne informacje na temat rokowania dotyczącego ostrości wzroku: Czy choroba rozwinie się także w drugim oku? Czy jeżeli jest to postać niewysiękowa, może przejść w postać wysiękową? Bardzo ważne jest, aby przekazać informacje dotyczące drugiego oka. Pacjenci muszą wiedzieć, jak zarejestrować się na kolejną wizytę w trybie pilnym, jeżeli pojawi się u nich zaburzenie lub zamglenie widzenia w drugim oku.

Niektórzy lekarze zalecają stosowanie testu Amslera w celu samokontroli, natomiast inni radzą, aby pacjenci wykorzystywali dowolne linie pionowe obecne w środowisku. Można stosować dowolną metodę, o ile pacjent rozumie charakter i konieczność regularnej samokontroli pod kątem nowych objawów, takich jak zniekształcenie, w drugim oku.
- c. Opcje terapeutyczne, o ile istnieją.
 - Wszyscy pracownicy kliniki okulistycznej muszą wiedzieć, że nawet jeżeli leczenie nie jest odpowiednie dla pacjenta z utratą ostrości wzroku, można mu pomóc, stosując różne niemedyczne metody wsparcia.
 - Kliniki okulistyczne, niezależnie od tego, gdzie są położone, muszą mieć świadomość, jakie metody są obecnie dostępne w leczeniu AMD, w kontekście wytycznych NHS i aktualnych wytycznych NICE, a jeżeli nie mogą zaproponować danego leczenia, muszą przekazać pacjentowi informację o pełnym zakresie metod terapeutycznych dostępnych przez NHS, jak i prywatnie.
 - Z medycznego punktu widzenia należy unikać określeń „nic więcej nie można zrobić”, ponieważ takie słowa mogą ranić i nie przynosić pomocy. Brak aktualnie dostępnej opcji terapeutycznej nie oznacza, że nie jest dostępna pomoc innego rodzaju.

- Interwencje, które mogą pomóc pacjentowi pogodzić się z utratą ostrości wzroku, zachować niezależność i usprawnić funkcjonowanie oraz poprawić jakość życia, obejmują informacje na temat schorzenia i rokowania, wsparcie emocjonalne, poradnictwo, ocenę słabego widzenia oraz kwestie praktyczne, jak rehabilitacja dotycząca czynności w życiu codziennym, poruszania się i korzyści stosowania światła, koloru i kontrastu, aby zmaksymalizować wykorzystanie resztkowego wzroku. Znajomość pewnych informacji dotyczących badań z zakresu naprawy siatkówki bywa pomocna, ponieważ wielu pacjentów chce omówić aktualne strategie badawcze, i należą tu badania nad komórkami macierzystymi i okiem elektronicznym.
- Wszyscy pracownicy i pacjenci muszą mieć świadomość o konieczności pilnego leczenia wysiękowej postaci AMD. Pacjenci powinni zostać poinformowani, że powinni skontaktować się z poradnią, jeżeli nie zostali umówieni na wizytę lub dalszą ocenę w ciągu 2 tygodni, a także jeżeli wizyta kontrolna jest po okresie 4-6 tygodni.

d. Halucynacje - zespół Charlesa Bonneta (ang. Charles Bonnet Syndrome, CBS).

Halucynacje występują lub dopiero będą występować u wielu osób cierpiących na zwyrodnienie plamki. Pacjenci dostrzegają różne obrazy, od nieskomplikowanych wzorów linii prostych do szczegółowych obrazów osób czy budynków. Może to być niepokojące i takie zjawiska mogą nie być dobrowolnie omawiane przez pacjentów w trakcie rozmów z przyjaciółmi, rodziną lub lekarzami, ponieważ pacjenci mogą się obawiać, że zaczynają cierpieć na ciężką chorobę umysłową. Bardziej groźny jest ten niepokój niż same halucynacje. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zespołu CBS, aczkolwiek zwykle mija on w ciągu 18 miesięcy, niemniej jednak czasem może trwać wiele lat. Towarzystwo Chorób Plamki wie, że takie schorzenie może występować i może porozmawiać z pacjentem i przekazać ulotkę. Zaleca się, aby klinicyści informowali wszystkich stosownych pracowników poradni o możliwości wystąpienia zespołu CBS, także pracowników recepcji i pracowników technicznych.

e. Czynniki ryzyka i poprawy (patrz także rozdział 6). Pacjenci nie mają kontroli nad swoim wiekiem, genami czy płcią, ale powinni znać inne czynniki ryzyka wymienione poniżej.

Palenie jest znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia wysiękowej i niewysiękowej postaci

AMD. Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem zwyrodnieniem plamki powinni otrzymać zalecenie, aby przestać palić. Gorąca linia Narodowego Funduszu Zdrowia dotycząca zaprzestania palenia ma numer 0800 022 4332, a inne porady można znaleźć na stronie:

<http://smokefree.nhs.uk/> lub skontaktować się z lekarzem ogólnym. W ostatnich badaniach wykazano, że palenie zmniejsza ochronne oddziaływanie przeciwutleniaczy w oku i uszkadza strukturę oka. [Dodatkowe odniesienia do tych badań można znaleźć w innych fragmentach wytycznych RCO oraz w kartach informacyjnych dotyczących palenia przeznaczonych dla pacjentów.] U palaczy ryzyko rozwoju AMD jest trzy razy większe niż u osób niepalących. Zaleca się dietę bogatą w owoce i warzywa (źródła witamin o właściwościach przeciwutleniaczy), tłuste ryby (źródło kwasów tłuszczowych omega-3) i źródła luteiny / zeaksantyny (owoce, warzywa i jajka). Nie udowodniono jednoznacznie, aby takie postępowanie było korzystne, ale nie oczekuje się, aby było szkodliwe, a może być pomocne po uwzględnieniu aktualnej wiedzy na temat biologii siatkówki. W odniesieniu do suplementów diety na rynku znajduje się wiele różnych suplementów diety przeznaczonych do stosowania w przypadku schorzeń oczu. Udowodniono, że jedynie preparat AREDS ma korzystne działanie u osób z pośrednią i zaawansowaną postacią AMD, ale należy zwrócić uwagę, że beta-karoten jest przeciwwskazany u palaczy, a wysokie dawki cynku wiążą się ze skutkami ubocznymi (np. hospitalizacja z powodu schorzeń układu moczowo-płciowego u mężczyzn) (patrz także rozdział 6.1.4 i 6.2.3). Inne suplementy są aktualnie badane. Badanie CARMA (ang. Carotenoids with Coantioxidants in Age-Related Maculopathy) było badaniem klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie maskowanej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczącym podawanych doustnie suplementów zawierających luteinę, zeaksantynę, witaminę C, witaminę E, miedź i cynk z udziałem 433 osób z wczesną postacią AMD w jednym oku lub AMD w jednym oku i późną postacią AMD w drugim (369). Po trzech latach zaobserwowano poprawę czynnościową i morfologiczną, przy czym w grupie otrzymującej suplementy stwierdzono BCVA średnio o 4,8 litery lepszą niż w grupie placebo. W badaniu AREDS2 (68) nie zaobserwowano dodatkowego zmniejszenia ryzyka progresji do zaawansowanej postaci AMD po dodaniu luteiny i zeaksantyny albo wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 o długich łańcuchach albo wszystkich tych związków do preparatu AREDS.

Jasne światło słoneczne może się przyczyniać do rozwoju AMD, ale nie zostało to udowodnione. Z pewnością prawdą jest, że pacjenci z AMD są szczególnie narażeni na

odbłask światła słonecznego i dlatego niezbędne w ich przypadku jest noszenie okularów redukujących odbłaski. W ulotce informacyjnej Towarzystwa Chorób Plamki zatytułowanej „Okulary przeciwodblaskowe” przedstawiono dalsze informacje.

f. Dalsze badania okulistyczne - dlaczego i jak często

Pacjentowi należy wyraźnie podkreślić znaczenie regularnych badań okulistycznych, zwłaszcza w przypadku prawdopodobnego wypisu ze szpitala. Zbyt często po rozpoznaniu utraty ostrości wzroku pacjenci nie przychodzą na żadne badania wzroku i nie potrafią zrozumieć, że badanie okulistyczne ocenia także zdrowie ogólne i w jego trakcie można wcześniej wykryć objawy wskazujące na rozwój innych chorób oczu. Zaćma może z czasem się pogorszyć i spowodować dalszą utratę wzroku, dlatego może być wskazane jej usunięcie. Pacjentów należy poinformować, aby przychodzili do okulisty co najmniej raz na dwa lata lub częściej, jeżeli jest to wskazane. Może być konieczne objaśnienie systemu GOS i ewentualnej możliwości „bezpłatnego” badania okulistycznego.

Istnieją pewne ograniczenia związane z bezpłatnymi badaniami okulistycznymi i w takim przypadku pacjent będzie musiał ponieść opłatę za badanie prywatne.

Bezpłatne badania okulistyczne w ramach NHS są dostępne pod pewnymi warunkami, np. dla osób w wieku powyżej 60 lat w każdym regionie Wielkiej Brytanii.

W Internecie przedstawiono aktualizacje kategorii osób upoważnionych do bezpłatnych badań wzroku.

- g. Data kolejnej wizyty - jeżeli pacjent otrzymuje leczenie, będą wymagane regularne oceny. W przypadku wypisu pacjent będzie potrzebować informacji do przeprowadzenia szybkiej oceny w razie nawrotu schorzenia.
- h. Zmiana widzenia. Należy poinformować pacjentów, co powinni zrobić w przypadku wystąpienia nagłej zmiany widzenia - czyli skontaktować się z kliniką okulistyczną lub przyjść na wizytę, najlepiej w ciągu 1 tygodnia. Personel kliniki okulistycznej musi mieć świadomość, że pacjenci należący do tej grupy muszą zostać przyjęci w trybie pilnym i mieć informacje oraz mechanizmy umożliwiające szybkie i sprawne przyjęcie.

12.3 Skierowanie na rehabilitację i świadczenia dla słabowidzących

- a. Jeżeli pacjent utracił wzrok, ważne jest, aby otrzymał możliwość dostępu do świadczeń dla słabowidzących oraz rady już na wczesnym etapie.

Porady i stosowanie lampek i lup zmniejsza wczesny wpływ utraty wzroku i ryzyko

upadków. Przed skierowaniem pacjenta na świadczenia dla słabowidzących i rehabilitację nie należy czekać, aż wszystkie opcje terapeutyczne zostaną wykorzystane lub do czasu, gdy wzrok pacjenta pogorszy się do tego stopnia, że musi zarejestrować się jako osoba niewidoma/o ciężkim upośledzeniu wzroku albo o niewielkim lub ciężkim upośledzeniu wzroku.

- b. Dzięki wczesnemu poradnictwu i wsparciu pacjent może się nauczyć, jak efektywniej korzystać z pozostałego widzenia i zachować niezależność oraz pewność. Dużo łatwiej jest też nauczyć się zasad stosowania pomocy dla słabowidzących o mniejszej mocy, gdyż później w razie konieczności tę umiejętność można przenieść na pomoce o wyższej mocy. Im dłużej się czeka, tym trudniej jest pomóc pacjentowi pokonać wszelką utratę wiary w swoje zdolności i tym większe jest prawdopodobieństwo rozwoju depresji.

Informacje ogólne NHS dotyczące życia osób słabowidzących można znaleźć na stronie:

<http://www.nhs.uk/Livewell/Eyehealth/Pages/Livingwithlowvision.aspx>

- c. Należy uzyskać informacje na temat tego, gdzie i jakie świadczenia dla słabowidzących są dostępne lokalnie i jak najszybciej kierować pacjentów słabowidzących. Niektóre usługi mogą być dostępne w szpitalach, a niektóre lokalnie.
- d. Nie powinno być tak, że dostęp do świadczeń dla słabowidzących zależy od certyfikacji / rejestracji.
- e. W Programie Świadczeń Okulistycznych NHS przedstawiono to, czego należy oczekiwać w przypadku świadczeń dla słabowidzących i program jest dostępny online.

Zasady:

- Dostęp do rehabilitacji i wsparcia dla słabowidzących różni się zależnie od ustaleń lokalnych. Klinicyści powinni być obecni lub reprezentowani na spotkaniach komisji dla słabowidzących. Wszystkie lokalne systemy powinny przestrzegać następujących zasad:
- Świadczenia dla słabowidzących powinny być zgodne z wielodyscyplinarnym podejściem obejmującym wiele stron, które współpracują z innymi świadczeniodawcami usług w sektorze zdrowia i opieki społecznej w danym obszarze, co obejmuje świadczenia zapewniane na adres klienta w danym okresie.

Ta metodologia gwarantuje wydajne i profesjonalne dostarczanie usług.

- Dostarczane usługi muszą się opierać na potrzebach klientów i być odpowiednio elastyczne, aby spełnić różne potrzeby tej grupy klientów. Powinny być dostępne dowody na udział uczestników w przygotowaniu porozumień dotyczących ustalenia i wdrożenia dróg i protokołów.
- Aby chory miał dostęp do świadczeń dla słabowidzących, rejestracja jako osoba z niewielkim lub ciężkim upośledzeniem wzroku nie powinna być warunkiem wstępnym.
- Lokalnie opracowywane wytyczne, drogi i protokoły powinny być oparte, o ile to możliwe, na wiedzy popartej dowodami i zaakceptowanymi wytycznymi. Muszą być także zgodne z lokalnymi zasadami klinicznymi i w nich zawarte.
- Ocena. W przypadku każdej osoby kierowanej do uzyskania świadczeń dla słabowidzących należy przeprowadzać indywidualnie dopasowaną ocenę.

Ocena słabego widzenia powinna zawsze obejmować:

- Badanie okulistyczne lub potwierdzenie niedawno przeprowadzonego badania albo skierowanie na badanie, zależnie od protokołów lokalnych.
- Czynnościową ocenę wzroku
- Po ocenie pacjentowi należy zaproponować następujące usługi, zależnie od sytuacji:
 - Przepisanie / dostarczenie odpowiednich pomocy optycznych / Sprzedaż niektórych pomocy dla słabowidzących jest możliwa tylko przez niektórych pracowników służby zdrowia lub wymaga odpowiedniego nadzoru. Protokół lokalny powinien zawierać przepisy dotyczące przekazywania / wypożyczania pomocy.
 - Porady dotyczące oświetlenia, kontrastu i wielkości, filtrów, pomocy dotykowych, elektronicznych i innych pomocy nieoptycznych.
 - Szkolenie i/lub leczenie umożliwiające wydajne korzystanie z pomocy optycznych i nieoptycznych.
 - Linki do świadczeń rehabilitacyjnych szerszego zakresu, jak oceny domowe i transport, a także ewentualne skierowanie na programy

terapii strukturyzowanej i poradnictwo.

- Ocena korzyści, praw do dobrobytu, ulg, grup wsparcia (na szczeblu lokalnym i krajowym)
- Porady dotyczące dostępu do pełnego zakresu sprzętu dla słabowidzących dostępnego do zakupu za pośrednictwem lokalnych ośrodków zasobów albo RNIB lub bezpośrednio od detalistów.

Jeżeli dana osoba doświadcza trudności ze względu na problemy z wzrokiem, jest upoważniona do oceny potrzeb przez opiekę społeczną - nie ma konieczności rejestracji jako osoba z ciężkim lub niewielkim upośledzeniem wzroku. Poziom wsparcia zaoferowanego po przeprowadzonej ocenie będzie zależeć od kryteriów stosowanych lokalnie, ale opieka społeczna będzie mogła przekazać pacjentowi informacje na temat porad i wsparcia, które są dostępne w danym regionie dla osób z utratą wzroku oraz ewentualnych świadczeń, które mogą być dla niego dostępne.

W niektórych obszarach opieka społeczna będzie w kontakcie z pacjentami za pośrednictwem doradców dla osób słabowidzących ze strony zespołów rehabilitacji dla pacjentów z upośledzeniem zmysłów. Rehabilitanci będą mogli zaproponować osobie z utratą wzroku wsparcie w jej domu i lokalnym środowisku, aby zapewnić pomoc związaną z codziennymi aktywnościami i transportem. Celem jest pomoc pacjentowi w zachowaniu niezależności. Ponadto doradcy będą przekazywać porady praktyczne, jak efektywnie korzystać z pozostałego wzroku, co obejmuje wykorzystanie oświetlenia, kolorów i kontrastu, a co może być niezwykle korzystne nawet w przypadku niewielkiego zmniejszenia jakości wzroku. Pacjenci szybko tracą wiarę w swoje umiejętności w miarę pogarszania się wzroku i u wielu osób może to prowadzić do depresji.

12.4 Rejestracja

a. Czym jest rejestracja?

Praktyki mogą się różnić zależnie od danego okręgu administracyjnego na terenie Wielkiej Brytanii - konkretne informacje będą dostępne u lokalnego przedstawiciela zajmującego się chorobami plamki.

Na terenie Anglii każda rada miasta przechowuje rejestr osób z niewielkim lub ciężkim upośledzeniem wzroku mieszkających na danym obszarze. Ten rejestr jest utrzymywany przez dział opieki społecznej, pracy społecznej lub przez lokalną organizację dobroczynną.

Certyfikat *Certificate of Visual Impairment* (CVI) został wprowadzony w roku 2003 i jest stosowany do klasyfikowania osób jako osoby z niewielkim lub ciężkim upośledzeniem wzroku. Ulgi są obliczane od daty badania.

Oddziały szpitalne mogą pobrać wersję Word formularza CVI w celu wprowadzenia własnych danych kontaktowych ze strony NHSweb lub po przesłaniu zgłoszenia na adres OPDEnquiries@dh.gsi.gov.uk. Ten formularz oficjalnie określa daną osobę jako osobę z niewielkim lub ciężkim upośledzeniem wzroku po to, aby mogła zostać zarejestrowana w radzie lokalnej. Jego drugim celem jest udokumentowanie standardowego zakresu danych diagnostycznych i pozostałych, które można wykorzystać w analizie epidemiologicznej.

- b.** Dlaczego należy rejestrować osoby jako osoby z niewielkim lub ciężkim upośledzeniem wzroku?
- Od czasu wprowadzenia formularza CVI liczba osób zarejestrowanych jako osoby z niewielkim lub ciężkim upośledzeniem wzroku istotnie spadła. Może to być spowodowane wieloma czynnikami, ale z pewnością nie odzwierciedla spadku liczebności osób z utratą wzroku.
 - Natomiast na podstawie dowodów pochodzących z populacji osób starzejących się można przewidzieć dramatyczny wzrost liczby osób z upośledzeniem wzroku w ciągu najbliższych lat. Świadczenia dla osób z utratą wzroku są w niektórych obszarach mniejsze ze względu na spadek liczby zarejestrowanych osób.
 - Dane dotyczące epidemiologii i prevalencji w Wielkiej Brytanii opierają się na informacjach zawartych w formularzach CVI poddanych obróbce. Jeżeli z jakiegokolwiek przyczyny nie są one uzupełniane, ma to wpływ na przyszłe planowanie świadczeń z zakresu zdrowia i opieki społecznej.
 - Opieka społeczna będzie nadal przydzielać swój budżet w celu wsparcia osób z utratą wzroku na podstawie liczby otrzymanych formularzy CVI. Spadek rejestracji oznacza, że fundusze zostaną przyznane gdzie indziej. Wiele osób z upośledzeniem wzroku może nie chcieć albo mogło nigdy nie otrzymać możliwości rejestracji
 - Na podstawie certyfikacji oceniane są także zasiłki, które dana osoba może otrzymać, aczkolwiek to się różni w różnych okręgach administracyjnych w Wielkiej Brytanii. Przykłady zasiłków, które chory może otrzymać, to między innymi:
 - Zasiłek podatkowy dla pracujących
 - Możliwe są większe odliczenia od podatku dochodowego dla osób

zarejestrowanych jako niewidzące, a jeżeli nie pracują, odliczenia mogą zostać przeniesione na pracującego partnera

- Ulgi parkingowe (np. niebieska etykieta i krążki umożliwiające parkowanie w miejscach o ograniczonym dostępie)
- Każda osoba zarejestrowana jako niewidoma może zażądać obniżenia kosztów abonamentu telewizyjnego o 50%. (Osoby w wieku powyżej 75 lat nie muszą płacić abonamentu telewizyjnego).
- Bezpłatne radio z fundacji *Wireless for the blind*
- Bezpłatne zapytania katalogowe z BT
- Wypożyczanie audiobooków z lokalnej biblioteki
- Ulgowe przejazdy
- Ulgi w ośrodkach kultury
- Bezpłatne badanie wzroku
- Bezpłatne przesyłki przedmiotów oznakowanych jako „artykuły dla niewidomych”

12.5 Przekazywanie informacji o innych, którzy zapewnią wsparcie

- a. Przekazywanie informacji o innych, którzy przekazą informacje, wsparcie i porady jest niezwykle ważne. Osoby z upośledzeniem wzroku mówią, że największą barierą, aby pogodzić się z utratą wzroku jest to, że nie wiadomo, skąd uzyskiwać informacje lub brak wiedzy, jaka pomoc jest w ogóle dostępna.
- b. W ramach przekazywania informacji można przekazać dane kontaktowe, aby chorzy mogli samodzielnie znaleźć dalsze informacje. Ważne informacje, które należy przekazać, to:
 - numer kontaktowy do lokalnej grupy zajmującej się osobami z upośledzeniem zmysłów - większość rad miejskich przydziela jeden numer telefonu w ramach gorącej linii
 - Dane kontaktowe lokalnej grupy wsparcia dla osób z upośledzeniem wzroku
 - Znajomość lokalnych mechanizmów skierowań do świadczeń dla osób słabowidzących i kryteriów dostępu
 - Towarzystwo Chorób Plamki:

- specjalistyczna krajowa organizacja dobroczynna oferująca wsparcie dla osób ze zwyrodnieniem plamki zapewnia
 - Informacje i wsparcie dla osób z utratą wzroku za pośrednictwem gorącej linii 0300 3030 111
 - Szereg ulotek drukowanych lub w formacie audio
 - Bezpłatne poradnictwo telefoniczne
 - Kwartalnik dla członków i roczne podsumowanie badań przedstawionych w czasopismach
 - Sieć 250 grup wsparcia kierowanych przez ochotników
 - Strona internetowa: www.macularsociety.org

13. Schemat kierowania pacjentów w przypadku AMD

Systemy skierowań mogą działać tylko wtedy, gdy dyskusje i szkolenia są prowadzone lokalnie i biorą w nich udział konsultanci okuliści w specjalistycznych klinikach zajmujących się chorobami siatkówki, na oddziałach okulistycznych w szpitalach wojewódzkich i optometryści. Komisja LOC musi być zaangażowana w opracowanie skutecznych schematów lokalnych.

Konsultanci okuliści także powinni być zaangażowani wraz z lokalną komisją zajmującą się problemem słabego widzenia, aby opracować skuteczne schematy kierowania pacjentów na rehabilitację i świadczenia społeczne przeznaczone dla osób słabowidzących.

Pacjent:

Samodzielnie skierowanie:

- Lekarz rodzinny
- optyk/optometrysta
- szpitalny oddział okulistyczny

Na tym etapie celem musi być uzyskanie rozpoznania

· Lekarz rodzinny	· Lekarz rodzinny musi uznać samodzielne przyjęcie starszego pacjenta z nagłym zaburzeniem widzenia centralnego jako potencjalnie wysiękową postać AMD i tym samym jako pilny przypadek · Lekarz rodzinny może skierować pacjenta do optometrystry lub na oddział okulistyczny szpitala
· Optyk/ · Optometrysta	· Optometryści mogą kierować przypadki wysiękowej postaci AMD bezpośrednio do specjalistycznej kliniki zajmującej się chorobami siatkówki, stosując znaną, szybką drogę dostępu · W przypadku gdyby ten schemat skierowania nie został określony, pacjentów można skierować na oddział okulistyczny szpitala wojewódzkiego · Praktyka kierowania pacjentów do lekarza rodzinnego w celu otrzymania dalszego skierowania nie jest wymagana. Powoduje opóźnienia i stanowi niepotrzebne ogniwo w procesie. Niemniej jednak należy poinformować lekarza rodzinnego o skierowaniu ze strony optyka.
· Pogotowie okulistyczne	· Ze względu na możliwe opóźnienia gorące linie Towarzystwa Chorób Plamki i RNIB zalecają pacjentom z nagłą zmianą ostrości wzroku zgłoszenie się na pogotowie okulistyczne lub uzyskanie konsultacji w trybie pilnym w specjalistycznej poradni okulistycznej Dotyczy to także pacjentów, u których skierowanie jest opóźnione.

Rozpoznanie i dalsze skierowanie

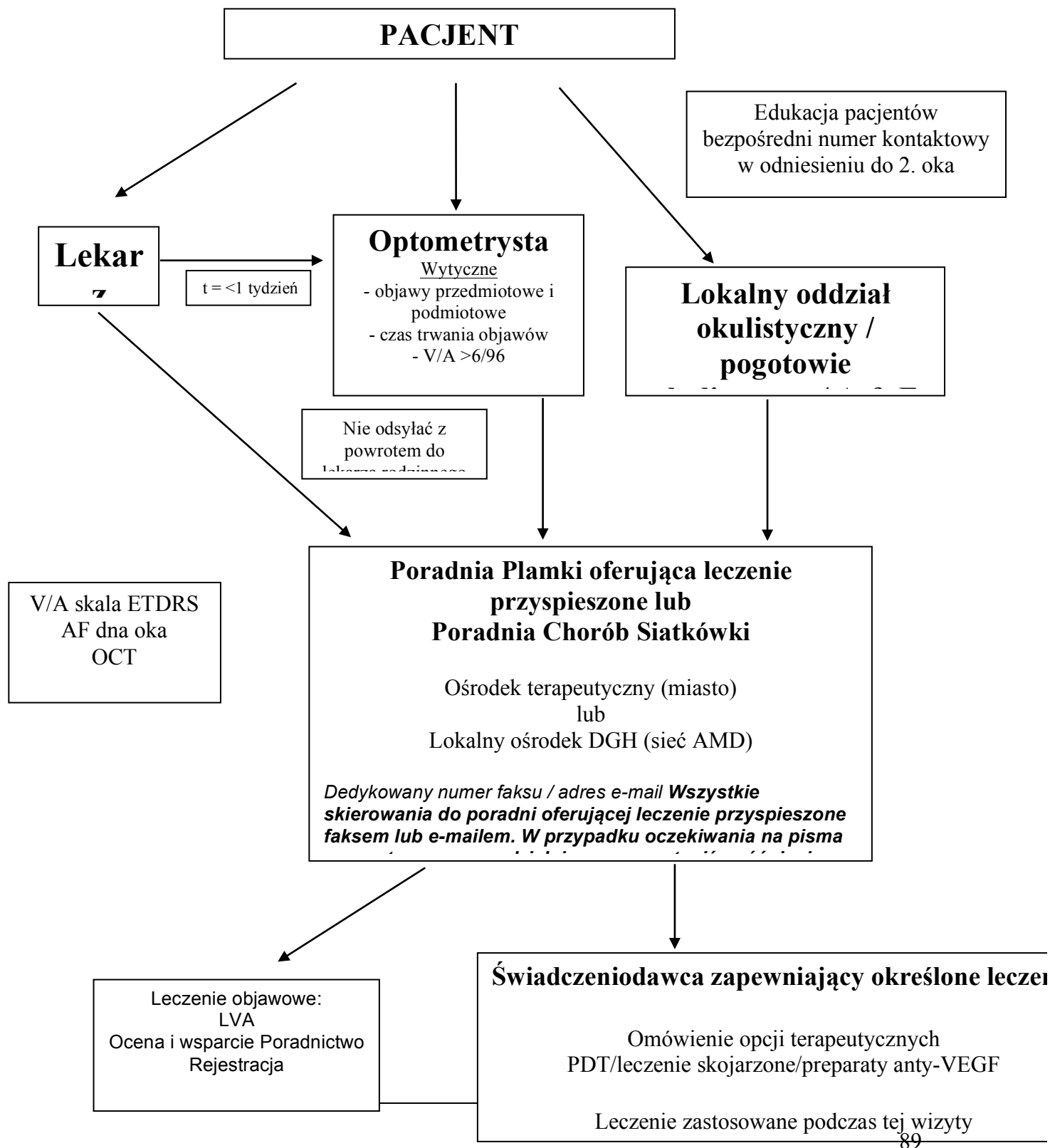
Wysiękowa postać AMD	Zanik geograficzny
Schemat skierowań i uwagi RCOphth przedstawiono	
Pacjentowi należy przekazać konkretne rozpoznanie i informacje	

- Optymalne leczenie objawowe - patrz rozdział 12
- Skierowanie do Poradni dla słabowidzących w celu oceny i wydania pomocy dla słabowidzących oraz dostępu do zakupionego wyposażenia dla słabowidzących
- Poradnia dla słabowidzących powinna powiadomić opiekę społeczną o pacjentach potrzebujących rehabilitacji i wizyty domowej
- Rejestracja przez CVI - prawdopodobnie będzie to w interesie pacjenta, jeżeli jego wzrok jest na tyle słaby, że spełnione są kryteria
- Ocena zdolności prowadzenia pojazdu: ocena klinicysty
- Przekazanie dalszych informacji na temat innych agencji udzielających informacji oraz wsparcia, w tym poradnictwa, w razie potrzeby:

Na przykład:

- Towarzystwo Chorób Plamki tel.: 0300 3030 111
- RNIB tel.: 0303 123 9999
- Lokalna grupa wsparcia dla osób z upośledzeniem wzroku
- Najbliższa poradnia dla słabowidzących / oferująca świadczenia

SCHEMAT SKIEROWAŃ I LECZENIA W PRZYPADKU WYSIĘKOWEJ POSTACI AMD



Cele do osiągnięcia:

t = <1 od optometrysty do poradni oferującej leczenie w trybie przyspieszonym t = <1 od poradni oferującej leczenie w trybie przyspieszonym do leczenia

Schematy skierowań w przypadku AMD - uwagi, aby usprawnić przebieg

Jak już wspomniano wyżej, natychmiastowy przyspieszony dostęp do specjalistów ds. siatkówki posiadających doświadczenie w leczeniu wysiękowej postaci AMD powinien być dostępny dla wszystkich pacjentów, niezależnie od położenia geograficznego. Pacjenci powinni być konsultowani przez specjalistę z doświadczeniem w chorobach siatkówki w ciągu tygodnia od rozpoznania i od oceny do leczenia nie powinien upłynąć więcej niż tydzień.

Wszyscy pacjenci z podejrzeniem wysiękowej postaci AMD przez optometrystę, lekarza rodzinnego lub innego pracownika służby zdrowia powinni być kierowani bezpośrednio do najbliższego ośrodka AMD, pogotowia okulistycznego lub poradni okulistycznej. Wizytę u optometrysty można stosować jako badanie przesiewowe lub pierwsze badanie u pacjentów z podejrzeniem wysiękowej postaci AMD. Skierowania od optometrystów należy przesłać bezpośrednio do kliniki okulistyki i nie powinny one przechodzić przez lekarza rodzinnego, ponieważ w takim przypadku wystąpiłyby niepotrzebne opóźnienia. Należy zachęcać pacjentów, aby samodzielnie kierowali się lub zgłaszali na pogotowie okulistyczne/do poradni okulistycznej lub ośrodka AMD leczącego wysiękową postać AMD, zwłaszcza dotyczy to pacjentów, którzy podejrzewają chorobę w drugim oku. Optometryści o specjalistycznym zaangażowaniu („nadoptometryści”) nie są zalecani w takim przypadku, ponieważ może to spowodować niepotrzebne opóźnienia lub niewłaściwe rozpoznania.

Droga pacjenta w poradni

Zakłada się, że u wszystkich nowych pacjentów z CNV wtórną do AMD skierowanych do ośrodka AMD zostanie wykonana poszerzona ocena wzroku, obrazowanie siatkówki (AF dna oka i OCT), badanie okulistyczne, a leczenie rozpocznie się w ciągu tygodnia od rozpoznania. W czasie kolejnych wizyt kontrolnych zakłada się, że leczenie nastąpi po ocenie wzroku, wykonaniu badań obrazowych siatkówki i ocenie okulistycznej, zgodnie ze wskazaniami.

Dla pacjentów z AMD najlepsza jest poradnia zintegrowana. W takiej zintegrowanej poradni wykonywano by oceny wzroku i obrazowanie OCT. Mogłaby to być poradnia wirtualna, w której można ocenić badanie koloru i OCT oraz można zidentyfikować pacjentów

wymagających leczenia.

Zależnie od wskazań w takich poradniach można zlecić oceny medyczne i AF dna oka. Takie opcje terapeutyczne, jak wstrzyknięcia doszklistkowe (i/lub PDT co 3 miesiące) można zarezerwować zależnie od wyników badania obrazowego.

Ruch pacjentów w poradni AMD zależy od tego, czy przyjęto model „JEDEN PRZYSTANEK” czy „DWA PRZYSTANKI”. W modelu „jeden przystanek” wszystkie badania, testy i terapie są wdrażane jednego dnia, natomiast w modelu „dwa przystanki” badania i testy są wykonywane jednego dnia, a leczenie jest podawane w trakcie odrębnej wizyty. Model „jeden przystanek” jest preferowany, ponieważ zmniejsza liczbę wizyt pacjenta w poradni, a należy pamiętać, że niektóre osoby muszą przebyć sporą odległość. Należy to zrównoważyć względem umiarkowanego wydłużenia całkowitego czasu poświęcanego przez każdego pacjenta w czasie każdej wizyty. Ostatecznie model przyjęty przez poradnię będzie zależeć od dostępnego personelu i zasobów.

Kwestie praktyczne

Pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki należy ocenić i sprawnie leczyć, aby uzyskać maksymalne korzyści z leczenia. Specjalista zajmujący się chorobami plamki odgrywa wiodącą rolę w zapewnieniu, że w klinice okulistycznej stosowane są przejrzyste schematy skierowań oraz w nawiązywaniu kontaktów zewnętrznych z optometrystami i innymi osobami kierującymi, aby zagwarantować odpowiednie przyspieszone schematy dostępu i leczenia dla tych pacjentów.

W poradniach pacjenci powinni otrzymać informacje dotyczące wsparcia i rehabilitacji.

Wyciąg z artykułów Towarzystwa Chorób Plamki.

Autor: Dennis Lewis, VINCE (ang. Visual Impairment Network for Counselling and Emotional Support)

Dwa kluczowe fakty

- 70% noworozpoznanych osób niewidomych i z częściowym upośledzeniem wzroku

chce porozmawiać z kimś na temat swoich obaw i wątpliwości, ale tylko 19% otrzymało taką możliwość w poradni okulistycznej (Patients Talking 2, 2001).

- Prawie 1 na 5 (17%) ankietowanych osób niewidomych i z częściowym upośledzeniem wzroku nie otrzymała pomocy ani informacji w poradni okulistycznej poza rozpoznaniem medycznym i leczeniem. Ta liczba wzrasta do 1 na 3 (32%) pracujące osoby dorosłe (Network 1000 Wave 2, 2008).

Dowody depresji w AMD

- Upośledzenie wzroku wiąże się z wyższym niż zwykle ryzykiem depresji (370-372)(373). W grupie starszych osób z upośledzeniem wzroku 13,5% cierpiało na depresję w porównaniu z 4,6% osób z dobrym wzrokiem (372).
- Ankieta przeprowadzona wśród zarejestrowanych osób niewidomych i z częściowym upośledzeniem wzroku w ciągu ostatnich ośmiu lat wykazała, że tylko 8% z nich otrzymało możliwość poradnictwa w poradni okulistycznej (Network 1000 Wave 2, 2008).
- Ankieta przeprowadzona wśród zarejestrowanych osób niewidomych i z częściowym upośledzeniem wzroku w ciągu ostatnich ośmiu lat wykazała, że tylko 15% otrzymało dowolną postać wsparcia emocjonalnego w ciągu roku od rejestracji (Network 1000 Wave 2, 2008).
- Za wyjątkiem osób, które zostały niedawno zarejestrowane (w ciągu ostatniego 2,5 roku), jedynie 6% ankietowanych osób niewidomych i z częściowym upośledzeniem wzroku otrzymało wsparcie emocjonalne w poprzednim roku.
- W badaniach przeprowadzonych przez RNIB (Nelson, 1999) zaobserwowano, że 83% osób ankietowanych przychodzących do poradni okulistycznych stwierdziło, że nie otrzymali żadnego wsparcia emocjonalnego ze strony profesjonalistów.
- Jedna trzecia starszych osób słabowidzących lub zarejestrowanych jako niewidome zgłasza dobrą jakość życia, w porównaniu z dwiema trzecimi osób z dobrym lub znakomitym wzrokiem ('An investigation of the circumstances of older people with sight loss: analysis of the English Longitudinal Study of Ageing. Badania UCL dla Thomas Pocklington Trust, październik 2006 r.).

Towarzystwo Chorób Plamki całkowicie wspiera strategię wzroku przyjętą w Wielkiej Brytanii i wdrożoną w kwietniu 2008 roku. Zgodnie z wynikiem strategicznym 2 - Działanie Priorytetowe 2.3: „Opieka okulistyczna i świadczenia dostępne w przypadku utraty wzroku powinny obejmować wsparcie emocjonalne jako zintegrowaną część świadczeń. Świadczenia takie jak poradnictwo powinny być dostępne dla pacjentów i osób ich wspierających jak najszybciej po określeniu problemu. Należy także zapewnić linki do sieci wsparcia”.

14. Różne

14.1 Audyt

Jest to ważna część usług świadczonych w związku z chorobami plamki i w skład powinien wchodzić audyt schematu skierowania, liczby i częstości wstrzyknień, powikłań oraz wyników związanych ze wzrokiem. Podobnie jak w przypadku wszystkich świadczeń klinicznych oczekuje się, że będą stosowane typowe zasady i praktyki audytu. Ważne będzie wykazanie, że pacjenci z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki są dostrzegani i sprawnie leczeni, co gwarantuje uzyskanie maksymalnych korzyści stosowania tych drogich leków.

14.2 Badania

W ostatecznej ocenie instytutu NICE, TA155, wydanej w roku 2008 i ostatnio zmienionej w roku 2012, zaleca się, aby dalsze badania dotyczące skuteczności preparatów anti-VEGF stosowanych w wysiękowej postaci AMD obejmowały badania mające na celu:

- Objasnienie względnej skuteczności klinicznej i opłacalności kosztowej ranibizumabu w porównaniu z bewacyzumabem.
- Zbadanie długoterminowych skutków stosowania preparatów anti-VEGF u pacjentów z AMD, co obejmuje wpływ na ostrość wzroku, anatomiczne uszkodzenie plamki, jakość życia i zdarzenia niepożądane.
- Określenie odpowiedniego czasu trwania i optymalnego schematu kontroli w odniesieniu do częstości wstrzyknień.

14.3 Data następnej oceny: 2015 r.

SŁOWNICZEK

ADVS - (ang. Activities of Daily Vision Scale) jest to kwestionariusz oceny jakości życia obejmujący 20 pytań.

AMD - (ang. age-related macular degeneration) zwyrodnienie plamki związane z wiekiem

ANCHOR - (ang. ANti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic CHORoidal neovascularisation in age-related macular degeneration study) badanie dotyczące stosowania przeciwciał anti-VEGF w leczeniu dominująco klasycznej neowaskularyzacji naczyńówkowej w przebiegu AMD. Badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą czynny lek, trwające 2 lata i z udziałem 422 pacjentów.

AREDS - (ang. age-related eye disease study) badanie dotyczące chorób oczu związanych z wiekiem

ARVO - (ang. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology) doroczne spotkanie Towarzystwa ds. Badań z zakresu Wzroku i Okulistyki

AVMD - (ang. adult vitelliform macular dystrophy) żółtkowata dystrofia plamki żółtej dorosłych

BCVA - (ang. Best Corrected Visual Acuity) najlepsza skorygowana ostrość wzroku

CATT - (ang. Comparison of AMD Treatments Trials) badanie dotyczące porównania leków stosowanych w AMD

CEE - (ang. Conjugated Equine Oestrogens) sprzężone końskie estrogeny

CNV - (ang. choroidal neovascularization) neowaskularyzacja naczyńówkowa

CNVM - (ang. choroidal neovascular membrane) błona neowaskularna naczyniówkowa

CRA - (ang. chorioretinal anastomosis) zespolenie naczyniówkowo-siatkówkowe

CSR - (ang. central serous retinopathy) centralna retinopatia surowicza

CS - (ang. contrast sensitivity) wrażliwość na kontrast

DHA - (ang. docosahexaenoic acid) kwas dokozaheksaenowy

DVA - (ang. distance visual acuity) ostrość wzroku do dali

DLTV - (ang. Daily Living Tasks Dependent on Vision) to kwestionariusz oceniający jakość życia przygotowany w celu uzyskania oszacowanej samodzielnie przez pacjenta zdolności wykonywania czynności związanych ze wzrokiem u osób z upośledzeniem wzroku z powodu AMD.

ECLO - (ang. Eye Clinic Liaison Officer) pełnomocnik ds. pacjenta w poradni okulistycznej

EMA - (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków

EPA - (ang. eicosapentaenoic acid) kwas eikozapentaenowy

Fab - fragment wiążący antygen

FAZ - (ang. foveal avascular zone) strefa beznaczyniowa dołka

FD - domena Fouriera

FOCUS - badanie fazy I/II z randomizacją prowadzone metodą maskowanej próby oceniające ranibizumab w skojarzeniu z PDT + werteporfina u 162 pacjentów z dominująco klasyczną CNV.

AF dna oka - angiografia fluoresceinowa dna oka

AF - angiografia fluoresceinowa

FAF - autofluorescencja dna oka

FPED - (ang. fibrovascular pigment epithelial detachment) włóknisto-naczyniowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego

GA - (ang. geographic atrophy) zanik geograficzny

GLD - (ang. greatest linear diameter) największy wymiar liniowy

HOPE - (ang. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) badanie oceniające metody profilaktyczne w chorobach serca

IPC - (ang. idiopathic polypoidal choroidopathy) idiopatyczna polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa

ICGA - (ang. indocyanine green angiography) angiografia z zielenią indocyjaninową

IVAN - (ang. Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation) badanie z randomizacją, z grupą kontrolną oceniające alternatywne podejścia hamowania VEGF w przebiegu neowaskularyzacji naczyniówkowej związanej z wiekiem

IVTA - (ang. intravitreal triamcinalone) doszkliskowo podawany triamcynolon

LLIO - (ang. late leakage of indeterminate origin) późny wysięk o nieznanym pochodzeniu

LOV - (ang. Local Optical Committee) lokalna rada okulistyczna

LVQOL - (ang. low vision quality-of-life questionnaire) kwestionariusz jakości życia dla słabowidzących

MacDQoL - (ang. measure of the impact of macular degeneration on quality of life) miara wpływu zwyrodnienia plamki na jakość życia

MACTEL - (ang. macular telangiectasia) teleangiektazja plamki

MAI - (ang. Philadelphia Geriatric Center Multilevel Assessment Instrument) wielopoziomowe narzędzie oceny Ośrodka Geriatrycznego w Filadelfii

MARINA - badanie oceniające przeciwciała anty-VEGF, ranibizumab, dotyczące zmian minimalnie klasycznych/ukrytych w leczeniu zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem
Badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą leczenie pozorowane z udziałem 716 pacjentów.

MLVQ - (ang. Manchester low vision questionnaire) kwestionariusz oceny słabowidzenia Manchester

MPSG - (ang. Macular photocoagulation study group) grupa badawcza dotycząca fotokoagulacji płamki

NEI-VFQ - (ang. National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, NEI-VFQ-25) opracowany do pomiaru związanej ze zdrowiem i zależnej od wzroku jakości życia na skali od 0 do 100 (gdzie 100 oznacza najlepszą możliwą jakość życia).

NICE - (ang. National Institute of Health and Clinical Excellence) Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej

OCT - (ang. optical coherence tomography) optyczna koherentna tomografia

P - progestin

PD - (ang. pattern dystrophy) dystrofia wzorzysta

PED - (ang. pigment epithelial detachment) odwarstwienie nabłonka barwnikowego

PIER - wieloośrodkowe badanie fazy IIb z randomizacją, metodą podwójnie maskowanej próby, z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane z udziałem 184 pacjentów dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu u uczestników z poddołkową neowaskularyzacją naczyniówkową z klasyczną CNV wtórną do zwyrodnienia płamki związanej z wiekiem lub bez.

PrONTO - (ang. Prospective OCT imaging of (40) patients with Neovascular AMD Treated with IntraOcular Lucentis) prospektywne obrazowanie OCT z udziałem 40 pacjentów z wysiękową postacią AMD leczonych doszklistkowo podawanym preparatem Lucentis. Pacjenci otrzymywali wstrzyknięcia co miesiąc w okresie trzech miesięcy, a decyzję o ponownym leczeniu podejmowano na podstawie wyników OCT.

PROTECT - otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy II oceniające bezpieczeństwo podawanego w ten sam dzień ranibizumabu w skojarzeniu z PDT u pacjentów z ukrytą lub dominująco klasyczną poddołkową CNV wtórną do AMD.

QOL - (ang. quality of life) jakość życia

RADICAL - w tym badaniu oceniano leczenie skojarzone PDT + ranibizumab+ deksametazon

RAP - (ang. retinal angiomatous proliferation) proliferacje siatkówkowo-naczyniówkowe.

RPE - (ang. retinal pigment epithelium) nabłonek barwnikowy siatkówki.

SAILOR - wieloośrodkowe badanie fazy IIb oceniające bezpieczeństwo i tolerancję ranibizumabu u nieleczonych i wcześniej leczonych uczestników (n=5000) z CNV wtórną do AMD.

SLO - (ang. scanning laser ophthalmoscope) skanujący oftalmoskop laserowy

SNP - (ang. single nucleotides polymorphisms) polimorfizmy pojedynczych nukleotydów

SUMMIT - te badania obejmowały badanie Denali (USA) i Mont Blanc (Europa) oceniające bezpieczeństwo i skuteczność PDT i ranibizumabu.

SUSTAIN - roczne wieloośrodkowe badanie otwarte z udziałem 542 pacjentów z klasyczną lub ukrytą CNV. Pacjenci otrzymali doszklistkowe wstrzyknięcia ranibizumabu w dawce 0,3 mg raz na miesiąc w okresie 3 miesięcy, a następnie ponowne leczenie zależnie od kryteriów trwające maksymalnie 12 miesięcy.

TAP - (ang. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy)

leczenie związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki terapią fotodynamiczną.

TTT - (ang. transpupillary thermotherapy) przezręczna termoterapia

VA - (ang. visual acuity) ostrość wzroku

VCM1 - (ang. vision core module 1, VCM1) moduł oceny wzroku 1

VEGF - (ang. Vascular Endothelial Growth Factor) czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego

VERITAS - (ang. Verteporfin Intravitreal Triamcinalone Acetonide Study) badanie dotyczące werterporfiny i doszkliskowo podawanego acetonidu triamcynolonu

Werterporfina (Visudyne) - lek stosowany jako fotouczulający w skojarzeniu z nietermiczną laseroterapią fotodynamiczną

VF-14 - kwestionariusz VF-14 jest kwestionariuszem oceny zdrowia opracowanym specjalnie dla okulistyki. „VF” (ang. visual function) odnosi się do czynności wzroku, a „14” odnosi się do 14 pytań w głównym rozdziale kwestionariusza.

VIO - (ang. Visudyne in Occult Choroidal Neovascularisation) badanie oceniające preparat Visudyne w ukrytej neowaskularyzacji naczyniówkowej

VIP-AMD - (ang. Verteporfin in Photodynamic Therapy-AMD) werterporfina w terapii fotodynamicznej AMD

VIP-PM - (ang. Verteporfin in Pathological Myopia) werterporfina w patologicznej krótkowzroczności

Badania VISION - badanie dotyczące hamowania VEGF w neowaskularyzacji oka

VPDT - (ang. Verteporfin in Photodynamic Therapy) werterporfina w terapii fotodynamicznej

VQoL - (ang. Vision Specific Quality of Life) kwestionariusz jakości życia w odniesieniu do wzroku

WARMGS - (ang. Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading Scheme) schemat Wisconsin klasyfikacji makulopatii związanej z wiekiem

Podziękowania

Shona Burman-Roy i Jennifer Wood w bibliotece specjalistycznej *Eyes and Vision Specialist Library* przeprowadziły pierwotne przeszukanie działu dotyczącego epidemiologii.

Opracowana przez nie strategia jest dostępna na stronie:

http://evslarchive.moorfields.nhs.uk/amd_docs_0607/ref3.pdf

Konflikt interesów

Przewodniczący. Profesor Usha Chakravarthy. Przewodniczący tej grupy pełnił rolę doradcy i konsultanta dla następujących organizacji: Pfizer, Allergan, Novartis, Jerini, Neovista i Oraya oraz otrzymywał honoraria za wykłady i inne honoraria ze strony tych firm. Przewodniczący otrzymał informacje na temat powiązań komercyjnych innych członków grupy.

Pożyteczne źródła informacji:

Ophthalmic Mutual Insurance Company - www.omic.com zapewnia formularze świadomej zgody dla różnych zabiegów okulistycznych, które można modyfikować w razie konieczności.