

NEFMI szakmai protokoll

az időskori makula degeneráció kezeléséről¹

(3. módosított változat)

Készítette: a Szemészeti Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Rövidítések jegyzéke

AAO: American Academy of Ophthalmology

AMD: Age-related Macular Degeneration (időskori makula degeneráció)

ANCHOR: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (a ranibizumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló tanulmány neve)

AREDS: Age Related Eye Disease Study (az antioxidáns vitamin és nyomelem suplementációt vizsgáló klinikai vizsgálat neve)

CNV: choroidal neovascularisation (szubretinális érújdonképződés)

ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (a cukorbetegség retinopátiájának kezelését vizsgáló tanulmány neve)

GA: Geografikus (térképszerű) Atrófia

MARINA: Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (a ranibizumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló tanulmány neve)

OCT: Optical Coherence Tomography

PDT: Photo Dynamic Therapy (fotodinámiai kezelés)

PED: Pigment Epithel Detachment [a pigmentepithel (szerózus) leválása]

PPP: Preferred Practice Pattern

RPE: Retinális Pigment Epithelium

SST: Submacular Surgery Trial (a sebészeti kezelés lehetőségeivel foglalkozó vizsgálat neve)

TAP: Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy (a verteporfin kezelés hatásosságával foglalkozó egyik nemzetközi vizsgálat neve)

VIP: Verteporfin in Photodynamic Therapy Trial (a verteporfin kezelés hatásosságával foglalkozó egyik nemzetközi vizsgálat neve)

VISION: VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (a bepegptanib hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló tanulmány neve)

Bevezetés

E terápiás útmutató célja az időskori makula degeneráció osztályozásának, vizsgálómódszereinek, kezelési lehetőségeinek, és a gondozás, szűrés szempontjainak gyakorlati szempontú, irányelvszerű áttekintése. A szerző igyekezett a gyakorlat szempontjából hasznosítható, az Evidence Based Medicine (Bizonyítékra Alapozott Gyógyítás) elvei szerinti releváns ismereteket összegyűjteni, támaszkodva a közelmúltban frissített és nemzetközileg irányadónak elfogadott amerikai és európai ajánlásokra (AAO 2008, Chakravarthy 2006) és a közelmúlt legfontosabb összefoglaló irodalmi közléseire (Liu 2004, Ambati 2003, de Jong 2006).

Ez a terápiás irányelv a 2010 januári állapotokat tükrözi. Tekintettel a gyors fejlődésre különösen a terápiás területeken, a későbbiekben új irányelvek kiadása, illetve egyes részek javítása szükségessé válik.

Definíció

Az időskori makula degeneráció a sárgafolt (macula lutea) betegsége, mely típusosan 50 éves életkor után jelentkezik.

A diagnózist az alábbi szemfenéki jelenségek valamelyikének megléte esetén állíthatjuk fel (AAO 2008):

- Drusenek

- A retinális pigmentepithel (RPE) eltérései, mint hypopigmentáció vagy hyperpigmentáció

- Az RPE foveát érintő térképszerű atrófiája

- Neovaszkuláris makulopátia: chorioideális érújdonképződés (CNV) jelenléte

Jelentőség

A betegség jelentőségét az adja, hogy a fejlett országokban ez a felnőttkori szerzett vakság legfontosabb oka (Ferris 1983).

Hazánkban a vaksági statisztikákban vezető helyen szerepel, részaránya 22-25% (Gottlieb 1982, Vastag 1983, Németh 2005).

Kezelése nem tekinthető megoldottnak.

Bár a betegek 80%-a a nem neovaszkuláris formával bír, mégis a neovaszkuláris állapotok okozzák a betegség miatti látásromlások 90%-át (Ferris 1984).

A legfontosabb rizikótényező az életkor: 50 éves kortól 75 éves korig a prevalencia megháromszorozódik (Klein 1992). Az előrehaladott formák incidenciája hasonlóan meredeken nő. Észlelhető különbség a rasszok között is: a betegség fehér bőrszín esetén gyakoribb (Schachat 1995, AREDS 2005). A legfontosabb (befolyásolható!) rizikótényező a dohányzás: újabb adatok szerint a látásromlás kockázatát a dohányzás akár négyszeresen is fokozhatja, a hatás dóziszfüggő, leszokás esetén az fokozatosan csökken (Thorton 2005, Khan 2005, Tan 2007, Klein 2008)

¹ Megjelent: Hivatalos Értesítő 2010/104.

Pathogenezis

A kórkép pathogenezise nem pontosan ismert, ezért igen intenzív kutatások tárgya (Zarbin 2004). Valószínű genetikai faktorok mellett (Haddad 2006) szerepet játszhat az oxidatív stressz, a retinális pigmentepithelium öregedése és a szemgolyó keringésének haemodinamikai változása is (Ambati 2003). A neovaszkuláris formák kialakulásában a vaszkuláris endothetliális növekedési faktornak (VEGF) van kulcsszerepe (Ferrara 2004, Ambati 2003). Az elmúlt évek kutatásai lehetséges genetikai hátteret találtak: a komplementrendszer működésében szerepet játszó egyes genetikai mutációk az AMD kockázatának jelenős emelkedésével járnak (Klein 2005, Edward 2005, Haines 2005, Gold 2006, Yates 2007).

A látásromlás lehetséges okai

A betegek látását időskori makula degenerációban legtöbbször a betegség érújdonképződéses („nedves”) formája rontja meg (Ferris 1984). Az érújdonképződés (CNV) megjelenése az exszudatív jelenségek miatt a látás gyors romlását okozza, a neovaszkulárisáció minden esetben heggel, leggyakrabban durva hegesedéssel gyógyul. A hegesedési folyamat legtöbb esetben az érújdonképződés kialakulása utáni első két évben lezárul, a látásromlás az első évben a leggyorsabb. Két év után egy irrverzibilis látásromlást okozó heg alakul ki, melyet az érintett területen a pigmentepithel, a choriocapilláris és a retina kiterjedt károsodása jellemez (Sarks 1976). Az állapot ezután általában stabil: denz centrális scotoma mellett a betegek perifériás látása megmarad. A betegek látásélessége ritkán marad a jogi értelemben vett vakság határa felett.

A betegek kisebb részének (20%, Ferris 1984) látása a fovea centrális alá terjedő geografikus atrófia miatt romlik meg, a látásromlás lassabb, mint a nedves formáknál. Az atrófiás területeket a retinális pigmentepithel és a choriocapilláris együttes sorvadása jellemzi. A betegek látása akkor romlik meg hirtelen és jelentősen, amikor az általában extrafoveálisan kezdődő atrófiás folt eléri a foveát. A végső látásélesség az atrófiás folt méretétől függ leginkább, a parafoveális ép területek valamennyi foveális funkciót átvehetnek.

A drusenek magukban komoly látásromlást ritkán okoznak. Foveaközeli, illetve a fovea alatti drusenek okozhatnak színlátáseltérést, homályosabb látást és járhatnak enyhe metamorphopsiával (torzlátással) is. Tekintettel arra, hogy a metamorphopsia az érújdonképződés kialakulásának egyik legjelentősebb tünete, ilyen esetben minden rendelkezésre álló eszközzel ki kell zárni az érújdonképződés jelenlétét, miután a két állapot (az érújdonképződés forma és a drusenek CNV nélkül) kockázata jelentősen eltérő.

A retinális pigmentepithel foveát érintő szerózus leválásainál előfordul, hogy a beteg csak a szemüveg dioptriájának megváltozását (hypermetrop irányba) veszi észre, gyakran jár ezzel az állapottal azonban micropsia, vagy metamorphopsia. Bár előfordul a pigmentepithel leválásnak érújdonképződést nem tartalmazó változata is (avaszkuláris PED), a pigmentepithel leválásokat mégis célszerű a magas kockázatú nedves formákhoz sorolni (még akkor is, ha az elérhető módszerekkel érújdonképződést bizonyítani nem tudtuk), miután a várható természetes lefolyás ahhoz hasonló.

Kitűzhető terápiás célok

1. Primer prevenció: küzdelem a betegség akár enyhe formáinak kialakulása ellen. Legfontosabb bizonyítottan hatásos lehetőség a dohányzás tilalma. További számításba jövő lehetőség az általános kardiovaszkuláris rizikó csökkentése. Az egészséges étrendre való törekvésnek jelentősége lehet, primer prevencióként vitaminkészítmények, antioxidánsok adásának hasznosságára (negatív szemfenéki kép esetén) bizonyíték nincs, azok potenciális mellékhatásait mérlegelni kell.

2. Csökkenteni annak a veszélyét, hogy jelentős látásromlással fenyegető állapotok (pl. CNV) alakuljanak ki. Ismerni kell ehhez, hogy mely szemfenéki állapotok esetén kell reálisan jelentős látásromlással fenyegető állapotok kialakulására számítani.

3. A várható jelentős további látásromlással fenyegető állapotokban (exszudatív formák aktív érújdonképződéssel) a látásromlás veszélyének, mértékének, sebességének csökkentése.

4. A kialakult látásromlás megszüntetése, a látás javítása: áttörést jelent az anti-VEGF terápiák térhódítása. A ranibizumab az aktív CNV-s betegek 30-40%-ánál érdemi (3 soros) látásjavulással kecsegtet. Hasonló javulás a heges és a fovea alá terjedő atrófiás komponenst tartalmazó formáknál jelenleg nem remélhető.

Osztályozás

A betegségnek számos klasszifikációja létezik az irodalomban. Az általánosan használt száraz-nedves AMD osztályozás elfogadható, legnagyobb hibája azonban az, hogy nem ad információt a meglévő vagy várható látásromlásról (a geografikus atrófia a száraz csoportba tartozik), továbbá nem ad támpontot a betegek fenyegető kockázat megítéléséhez. Az AREDS terminológia ezzel szemben az „előrehaladott” AMD csoportba sorolja a betegség mindkét, súlyos látásromlást okozó fajtáját, a neovaszkulárisációval járó formákat és a „száraz” geografikus atrófiát is.

A gyakorlatban az AREDS osztályozásának használata javasolt (AREDS 2001). Ez a klasszifikáció a klinikai rutin számára jól felhasználhatóan elkülönít bizonyos eltérő kockázatú csoportokat (AREDS 2005, 1. táblázat). Ennek azért van jelentősége, mert különböző típusú druseneket tartalmazó szemek között a látásromlás kockázata szempontjából akár 33-szoros különbség is lehet, és ez az elkülönítés egyszerű szemtükrí vagy biomikroszkópiás vizsgálattal elvégezhető.

	Szemfenéki jelek	Látásélesség	Kockázat a látásromlásra	Kezelés szükségessége
AMD hiánya (AREDS 1. kategória)	nincsenek pigmentepithel eltérések és közepes vagy nagy drusenek kevés kis drusen (<63 µm)	jó	alacsony	-

Korai AMD (AREDS 2. kategória)	nagyszámú apró drusen (<63 µm) vagy legalább 1 közepes méretű drusen (63-124 µm) vagy pigmentepithel eltérések	jó	alacsony	-
Intermediér AMD (AREDS 3. kategória)	nagyszámú közepes méretű drusen (63-124 µm) vagy legalább 1 nagy drusen (>125 µm) vagy centrumot el nem érő geografikus atrófia jelenléte	jó	magas	Táplálékkiegészítők (AREDS)
Előrehaladott AMD (AREDS 4. kategória)	1) A pigmenthám réteg térképszerű atrophijája, mely a fovea központját is érinti 2) Neovaszkuális maculopathia	károsodott	magas	Lézer, anti-VEGF, PDT
	- Chorioidea neovaszkuarizáció(CNV)			
	- szerozus és/vagy vérzéses neuroretina/RPE leválás			
	- lipoid exszudációk			
	- szubretinális és szub RPE fibrovaszkuláris proliferáció			
	- disciformis heg			

1. táblázat: Az AMD osztályozása az AREDS szerint.

Látható, hogy a betegség diagnózisának kimondásához kizárólag a druseneket és a pigmentepithel hyperpigmentációját, hypopigmentációját vagy geografikus atrófiáját, illetve a szubretinális érújdontképződésre utaló szemfenéki jeleket vesszük figyelembe, más szemfenéki jelenségek a definíció szerint nem értelmezhetőek. Hasonlóan nincs a betegségnek látásélesség kritériuma sem.

A drusenek méretének (apró-, közepes-, nagy) azért van jelentősége, mert a látásromlást okozó előrehaladott formák kialakulásának szempontjából alapvetően eltérő kockázatot jelentenek (AREDS 2001, 2005). Nagy drusenek a 125 mikronnál nagyobb druseneket tekintjük. Természetesen ezt réslámpás biomikroszkópos vagy szemtükri vizsgálattal objektív módon mérni nem lehet. A méret szempontjából referenciának (125 mikron) a v. centralis retináé valamely főágának átmérőjét kell tekinteni a látóidegfő pereménél. A közepes méretű drusen 63-125 mikron átmérőjű, referencia ugyanígy a véna. Kis számú, 63 mikronnál kisebb drusen („kemény” drusen) nem tekintendő az AMD részjelenségeinek (Bird 95, Sharks 1999).

Osztályozás szempontjai előrehaladott AMD (AREDS 4. kategória) esetében

Centrumot elérő geografikus atrófia

Ilyen esetekben a centrális látás károsodott. Érdemi látásjavító kezelés nem lehetséges, fontos azonban annak ismerete, hogy ezeken a szemeken is kialakulhat még érújdontképződés, mely a látást tovább ronthatja. Ha mindkét szem centrumot elérő geografikus atrófiát találunk, CNV kialakulásának kockázata viszonylag alacsony (2 év alatt 2%, 4 év alatt 11%). Ha az egyik szem neovaszkuális AMD, a másikon geografikus atrófia van, az atrófiás szem a nedves forma kialakulásának esélye 2 év alatt 18%, 4 év alatt 34% (Sunness 1999).

Neovaszkuális AMD

A neovaszkuális („nedves”) AMD-t klinikailag és angiográfiásan a következő jelenségek jellemezhetik

- Chorioideális érújdontképződés az angiográfián
- A neuroretina vagy a pigmentepithelium szerozus vagy vérzéses leválása
- Szubretinális vagy szub-RPE érproliferáció
- Fibrovaszkuláris (gyakran kerek, disciform) heg

A nedves AMD osztályozása gyakorlati szempontú. Legfontosabb szempontja a különböző terápiás beavatkozásokra adott eltérő válasz, ami az egyes terápiás lehetőségek indikációit is meghatározza.

Az egyes alcsoportok természetes lefolyását és a kérdéses terápiától remélhető eredményeket prospektív, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatokból ismerjük. [MPS 1982-94, TAP 1999-2002, VIP 2001, Gragoudas (VISION) 2004, Brown (ANCHOR) 2006, Rosenfeld (MARINA) 2006].

Az osztályozás kulcsa a fluorescein angiográfia. Az angiográfia értékelésének elveit az egyes klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban részletesen közölték (MPS 1991b, TAP&VIP 2003) és az alapelvekkel és nomenklatúrával kapcsolatosan nemzetközi konszenzus van. Exszudatív makuladegenerációval kapcsolatos bármilyen terápiás döntés meghozásához megfelelő minőségű fluorescein angiográfiai felvételek és az angiográfias fogalmaknak mélyreható ismerete szükséges. A betegség lefolyásával és állapotával kapcsolatban egyéb vizsgálóeljárások segítségével további hasznos információkhoz lehet jutni (indocyanine-zöld angiográfia. Optikai Koherencia Tomográfia), de a terápiás döntéseinket alapvetően a fluorescein angiográfia határozza meg (Chakravarthy 2006). Az optikai koherencia tomográfia elterjedésével jelentőségének növekedése várható, az anti-VEGF terápiák esetében az újkezelés szükségességének elbírálásában ma már jelentős szerepe van (Fung 2007, Krebs 2005).

Az osztályozás a szemfenéki neovaszkularis lézió eltérő angiográfias jellegzetességekkel bíró komponenseinek (okkult vagy klasszikus CNV) jelenlétén, ezek egymáshoz és a foveához való viszonyán, a társult vérzés és az egyéb eltérések méretén alapul.

1. A foveához való viszony szempontjából a neovaszkularis léziókat 3 csoportra osztották (MPS 1982, 1991b). A három csoport jelentősen eltérően reagál a lézer fotokoagulációra (a lézerkezelés látáskárosító hatása szempontjából), ez meg is határozza a lézer fotokoaguláció indikációját:

- Extrafoveális: A CNV bármely részlete 200 mikronra vagy annál távolabb van a fovea közepétől.
- Juxtafoveális: A CNV foveához legközelebbi pontja attól 1-199 mikron távolságra van.
- Szubfoveális: A CNV a foveola alá terjed.

2. A méret megítélésénél a papilla területe (discarea, MPS) tekintendő referenciának. (Vigyázni kell arra, hogy a gyakran használt „ két papillanyi” kifejezést használhatjuk távolság és terület jelölésére is; egy-két papilla átmérőjű kerek lézió területe 4 papillányi, 3 papilla átmérőjű 9 papilla területnyi!) A mai korszerű digitális funduskamerákon az ennek megítéléséhez szükséges planimetriás lehetőség általában megvan. A méretnek az egyes kezelésektől várható terápiás eredmény és az indikáció felállítás szempontjából is jelentősége lehet (PDT).

3. Az érújdonképződés angiográfias jellegének (okkult vagy klasszikus típusú CNV) mind az eltérő természetes lefolyás, mind pedig az egyes terápiákra (PDT) adott eltérő válasz miatt van jelentősége.

4. A neovaszkularis lézió egyéb komponenseinek (vérzés, hegek, pigmentepithel leválás stb.) megléte vagy azok mérete az egyes beavatkozásokat kontraindikálhatja.

A neovaszkularis lézió egyes komponenseinek definíciója a megfelelő tanulmányokban (MPS 1991 b, TAP&VIP 2003) található. Az MPS klasszifikáción túl további klinikai entitások különíthetők el [polypoid chorioiditátia (Ciardella 2004), retinális angiomatózus proliferáció (Yanuzzi 2001)]. Ezek első megfigyelésében kiemelt szerepe volt az indocyanine- zöld angiográfianak. Pontos jelentőségük és a terápiákra való esetleges eltérő válaszuk tisztázást igényel.

Pigmentepithel leválások

Külön említéniük kell a pigmentepithel leválásokat definíciós kérdések és terápiás problémák miatt is.

Szövettanilag pigmentepithel leválásnak tekintendő minden olyan jelenség, amikor az RPE a Bruch membrántól körülírtan előemelkedik a két réteg között lévő bármilyen anyag miatt (szerózus folyadék, vér, neovaszkularis szövet vagy a drusenek eosinofil anyaga).

- Pigmentepithel leválás chorioretinopathia centralis serosában

Természetesen nem tekintjük AMD részjelenségének a chorioretinopathia centralis serosában megfigyelhető kisebb-nagyobb méretű szerózus pigmentepithel leválásokat, melyek mind biomikroszkópiával, mind pedig fluorescein angiográfiával vagy OCT-vel jól ábrázolhatóak (Kérényi 2000, Pregun 2004).

- Vaszkularizált pigmentepithelium

Az AMD angiográfias terminológiájában az okkult CNV egyik fajtája a „vaszkularizált pigmentepithelium”, melynek esetében a pigmentepithel és a Bruch membrán között neovaszkularis szövet van. Célszerű ezt a biomikroszkóposan is megfigyelhető jelenséget a funduskép leírásában „az RPE körülírt megvastagodása” névvel jelölni, az angiográfián pedig az MPS terminológia szerinti „ vaszkularizált pigmentepithelium” (= okkult CNV) elnevezés használata javasolt.

- Szerózus pigmentepithel leválás

A pigmentepithel leválás alatti szerózus folyadékgyülem esetén a pigmentepithel szerózus leválása kifejezés lenne célszerű, az angolszász szakirodalom ezt illeti „pigment epithel detachment” (PED) kifejezéssel. Az esetek egy részében ez együtt jár angiográfiával detektálható szubretinális érújdonképződéssel, azonban egyes esetekben a folyadék forrása (feltételezhető a hyperpermeabilitás) alapos fluorescein vagy ICG angiográfiával sem deríthető fel (avaszkularis PED).

- Drusenoid pigmentepithel leválás

Amennyiben nagyméretű drusenek konfluálnak, kialakulhat akár papillánál is nagyobb területű, ún. drusenoid pigmentepithel leválás. Ezeket vérzés, exszudatum vagy szubretinális (a receptorréteg és a pigmentepithel közötti) folyadékgyülem nem kíséri. Szélük általában nem olyan éles, mint a szerózus pigmentepithel leválásoké, a kettő között éles határvonalat húzni azonban nem mindig lehet.

A drusenoid pigmentepithel leválások elvben sokáig stabilak lehetnek, azonban mindenképpen a látásromlás szempontjából magas kockázatú intermedier AMD (AREDS 3) csoportba tartoznak, gyakori tehát az érújdonképződés (vagy a geografikus atrófia) kialakulása.

Az OCT technológia elterjedésével a pigmentepithel leválás detektálása lényegesen könnyebbé vált, fontos azonban a megfelelő terminológia használata. Nagyobb méretű drusenek az OCT metszeten pigmentepithel leválásként ábrázolódnak, a leírásokban vagy a leírások értelmezésénél ezt szem előtt kell tartani.

A pigmentepithel leválások prognózisa és kezelése

A vaszkularizált pigmentepitheliumot mint okkult CNV-t kell tekinteni, és annak megfelelően kell kezelni.

Szerózus pigmentepithel leválások természetes lefolyása kedvezőtlen: bár a szemek akár néhány évig is aránylag jó látásélességet megőrizhetnek, hosszú távon a folyadék felszívódása után geografikus atrófia marad vissza, más esetekben pedig szubretinális érujdonképződés lesz nyilvánvaló annak minden következményével. A pigmentepithel leválások spontán, lézer fotokoaguláció vagy PDT hatására megrepedhetnek, ezfoveális érintettség esetén rapid és irreverzibilis látásromlással jár. A PED lézer kezelése nem hozott a természetes lefolyásnál kedvezőbb eredményt (Retinal pigment... 1982, Barandones 1992). A fotodinámias kezelés szigorú feltételei általában nem teljesülnek (feltétel, hogy a teljes lézió több mint 50%-a okkult vagy klasszikus CNV legyen és az PED esetén nagyon ritkán teljesül). Összességében, a pigmentepithel szerózus leválási esetén megfelelően bizonyítottan előnyös terápia nem áll rendelkezésre (Chakravarthy 2006).

A kockázatok elemzése

A beteget fenyegető kockázat elemzésénél a betegség előrehaladott formáiban (AREDS 4) a várható további látásromlás kockázatát és a különböző kezelésekre várható választ kell értékelni az angiográfiás jellegzetességek alapján. Az ennél enyhébb állapotokban [AMD szempontjából egészséges szemek, enyhe és intremedier AMD (AREDS 1-3)] a látást közvetlenül fenyegető formák (AREDS 4) kialakulásának kockázatát kell mérlegelni.

A várható természetes lefolyás a betegség nedves formáiban igen súlyos: klasszikus érujdonképződés esetén 5 év alatt a kezeletlen esetek 60% szenved el súlyos (legalább 6 soros) látásromlást, az MPS vizsgálatba be nem vonható esetekben (tiszán okkult és nem jól definiálható kevert CNV-k esetén) a súlyos látásromlás 2-3 év alatt 40%-ban várható (AAO2008). (2. táblázat)

AREDS kategória	Alcsoport	Kockázat látást közvetlenül fenyegető forma (AREDS 4) kialakulására	Jelentős további látásromlás kockázata
Nincs AMD (AREDS 1)		Igen alacsony	
Enyhe AMD (AREDS 2)		1,3% (5 év)	
Intermedier AMD (AREDS 3)		18% (5 év)	
	Nagy drusen csak az egyik szemben	6,3% (5 év)	
	Nagy drusen mindkét szemben	26% (5 év)	
	GA vagy CNV a másik szemben	43% (5 év)	
Előrehaladott AMD (AREDS 4)	GA mindkét szemben	CNV kialakulása valamelyik szemben: 11% (4 év)	Friss esetek, 3 soros további látásromlás CNV nélkül: 50% (2 év)
	Egyik szemben GA, másikon nedves AMD	CNV kialakulása a GA-s szemben: 34% (4 év)	
	ExtrafoveálisCNV		Súlyos (6 sor) látásromlás 5 év alatt: 62%
	Juxtafoveális CNV		Súlyos (6 sor) látásromlás 5 év alatt: 61%
	Szubfoveális CNV		3 soros látásromlás: 59-67% (2 év) 6 soros látásromlás: 26-47% (2 év)
	Okkult CNV általában		40% (2-3 év)

2. táblázat: Kockázatok az egyes alcsoportokban

A kezelések eredményességének mérése

A betegek látása számos szempontból értékelhető. A nemzetközi gyakorlatban a látás változásának megítélésére a legjobb korrigált távoli látásélességet használják, szabványos ETDRS olvasótáblán mérve. Mérsékelt látásromlásnak a látásélesség 3 soros vagy azt meghaladó romlását tekintik, ez a beteg diszkriminációs látószögének megduplázódását jelenti. Súlyos látásromlásnak a hat soros vagy azt meghaladó változást tekintik, ez a diszkriminációs látószög megnégyszereződése. Fontos tudnunk, hogy a 3, illetve 6 soros látásromlást a hazánkban általánosan használt Kettessy-féle olvasótáblán számítva hibás, vagy legalábbis az irodalmi adatokkal össze nem hasonlítható adatokat kapunk. Megoldás lehet logaritmikus léptékű ETDRS tábla használata vagy az ilyen jellegű számításokhoz a Kettessy-féle (vagy bármely más) táblán mért decimális látásélesség átszámítása logMAR értékre, ennek 0,1-es változása felel meg egy sor változásnak (Ferris 1982).

Tudományos szempontból stabilnak a látásélességet akkor szokás tekinteni, ha a látásélesség változása (javulása vagy romlása) 3 soron belül marad, javulásnak a 3 ETDRS soros vagy azt meghaladó javulást nevezzük. (Természetesen a mindennapi gyakorlatban a betegek jogosan érezhetik drámai látásromlásnak a 2 soros látásélesség csökkenést vagy jelentős javulásnak a két soros javulást is, de a fentieket a tudományos vizsgálatok olvasásakor, értelmezésekor figyelembe kell venni.) A korrigált távoli látásélesség mellett számos további paraméternek jelentősége lehet a betegek állapotának és az egyes terápiák értékének megítélésében, ilyenek például a közeli látásélesség, az olvasási sebesség, a kontrasztérzékenység, az életminőség vagy a kezelések költséghatékonysága (Rein 2006, Coleman 2008, Seres 2006).

Az egyes terápiás lehetőségek eredményeinek összehasonlítását nehezíti, hogy bár az ETDRS látóélesség-tábla használata a kutatásokban általános, az egyes vizsgálatok között jelentős különbség lehet a beválasztási kritériumokban, az eltérő kiindulási látásélességben, a követési idő hosszában vagy például a megengedett más kezelésekből. Ez magyarázza azt a különbséget, ami a klinikai vizsgálatokban természetes lefolyást megtestesítő kontroll (placebo) csoportok eredményei között van. Példa: fotodinámiai kezelés hatásosságát vizsgáló TAP tanulmányban 0,1-0,5 látásélességű predomináns módon klasszikus CNV-jű betegeket vizsgáltak (TAP 1999,2001), míg a pegaptanib hatását vizsgáló VISION vizsgálatban a beválogatás látásélesség korlátja két sorral alacsonyabb látásélességet (20/320 = 0,0625) is megengedett (Gragoudas 2004). Ez az alsó látásélesség-korlát közel esik a betegség természetes lefolyása alapján várható látásélességhez. Ilyen alacsony alsó korlát esetén az ehhez közeli szemek már nemigen romlanak a legjobb távoli látásélesség szempontjából, nehezen elképzelhető a 6 sor meghaladó látásromlás is, ennek arányát (és a 3 soros látásromlás arányát is) a vizsgálat alulbecsüli. Az összehasonlítást ebben az esetben az is nehezíti, hogy a VISION vizsgálatban az akkor már törzskönyvezett fotodinámiai kezelés alkalmazása megengedett volt a vizsgálat során, így az eredményt ez mind a placebo csoportban, mind pedig a pegaptanib kezelt csoportokban befolyásolhatta, ily módon a kezelési eredmény ilyen szempontból pegaptanib- Visudyne PDT kombinált kezelés eredményének is tekinthető.

Összefoglalva: irányelv szintjén az egyes kezelések hatásosságáról csak önmagukban, az azokkal foglalkozó klinikai vizsgálatok eredményei alapján az azokban használt kontroll csoportokhoz képest lehet nyilatkozni. Két terápia egymáshoz képest várható hatásossága és közöttük „erősrend” felállítása csak akkor lehetséges, ha azokat egyazon klinikai vizsgálatban „fej fej mellett” hasonlították össze [ilyen például az ANCHOR vizsgálat a PDT és a ranibizumab összehasonlítására (Brown 2006), a ranibizumab és a ranibizumab + PDT összehasonlítás vagy a ranibizumab és a bevacizumab hatását összehasonlító, e sorok írásakor folyamatban lévő vizsgálat (NEI-CATT)].

II. Diagnózis

Diagnosztika

A betegek vizsgálata során a következő kérdéseket kell megválaszolnunk:

- Van-e a betegnek AMD-je?

o Diagnosztikai kétely esetén fluorescein angiográfia lehet szükséges (a beteg panaszai vagy bizonytalan eredetű, exszudatív AMD-re utaló szemfenéki jelek esetén). Nem tisztázott eredetű vérzés, exszudátumok, oedema, szubretinális folyadék, cystoid makula oedema esetén az angiográfia vagy OCT vizsgálat lehet szükséges diabeteses retinopathia, makularis vénaágelzáródás, juxtafoveális telangiectázia stb. elkülönítésére.

- Van-e „nedves” AMD? (Fenyeget-e jelenleg közvetlenül látásromlás?)

o Nem: száraz AMD áll fenn. Eldöntendő, hogy a látásromlás kockázata szempontjából a beteg melyik kockázati csoportba esik (korai vagy intermedier AMD, AREDS 2-3), ez alapján eldönthető az esetlegesen szükséges táplálékkiegészítő terápia. Ezt a szemfenékvizsgálat alapján kell eldönteni, fluorescein angiográfia ehhez nem szükséges.

Geografikus atrófia esetén mind a további sorvadás, mind pedig érújdonképződés kialakulása miatti további látásromlásnak jelentős kockázata van. Megfelelő vitamin / táplálékkiegészítő szedése megfontolandó.

o Igen: nedves AMD szemfenéki jelei láthatóak. Fluorescein angiográfiát kell végezni, hogy a neovaszkuláris lézió jellegzetességei alapján

- becsülni tudjuk a várható természetes lefolyást.

- ki tudjuk választani a beteg számára esetleg felmerülő optimális kezelési stratégiát.

= Jól körülhatárolt extrafoveális lézió fluorescein angiográfián:

Sürgősen lézer fotokoagulációt kell végezni. Ezt követően a beteg szoros kontrollja szükséges az esetleges recidíva megfelelő időben való észlelése céljából. Nem ismeretes olyan kontrollált vizsgálati eredmény, mely ilyen esetekben az anti-VEGF terápia elsőbbségét igazolná.

= A neovaszkuláris lézió szubfoveálisan (juxtafoveálisan) terjed, vagy nem jól körülhatárolt:

Meg kell vizsgálni, hogy a beteg anti-VEGF kezeléstől vagy fotodinámiai kezeléstől előnyt élvezhet-e?

Ne végezzünk fluorescein angiográfiát, ha

= a diagnózis a szemfenéki kép alapján egyértelmű és nyilvánvaló, hogy az angiográfiának nincs terápiás következménye (biztosan alkalmatlan minden rendelkezésre álló kezelési lehetőségre, pl. régi disciformis heg gyenge látásélességgel).

= biztosak vagyunk a további terápia szükségességében, de azt nem tudjuk végezni: továbbküldés esetén a fogadó centrumok friss, saját készítésű fluorescein angiográfiát preferálhatnak és az angiográfiát valószínűleg megismétlik. (Kivétel lehet: angiográfiás felvételsorozat elküldhető a friss, teljes, jó minőségű nagy felbontású digitális képeken, pl. CD-n. Célzerű ezt a fogadó intézettel előre egyeztetni, hogy a beteget ne tegyük ki a felesleges ismételt angiográfiás procedúra kockázatainak.)

Alapvető vizsgálati technikák

Szemfenék vizsgálat

A betegség alapjelenségeinek felderítésére szolgál, melyek a következők: vérzés, exszudátumok, pigmentepithel eltérések és atrófiás területek, a neuroretina szerózus leválása (szubretinális folyadék), pigmentepithel megvastagodás, pigmentepithel leválás. Az utóbbi 3 eltérés csak sztereó képben végzett vizsgálattal érzékelhető, ezek jelenléte egyenes szemtükri vizsgálattal nem bírálható el felelős módon. Lehetséges jó megoldás kontakt üveggel vagy non-kontakt lencsével (pl. 90D) végzett réslámpás biomikroszkópia.

Fluorescein angiográfia

Az angiográfias jelenségek MPS klasszifikációja 30 fokos látószöggel készített sztereó angiográfias felvételeken alapul (MPS 1991b). Mono képben az ott definiált és általánosan elfogadott fogalmak egy része biztonsággal nem értelmezhető, így elvileg nem nyilatkozhatunk felelősen az okkult membránokról és az esetlegesen blokkoló vérzés vastagságáról.

A sztereó angiográfia minden funduskamerával elvégezhető, gyorsan megtanulható és digitális kamerák esetén lényeges többletköltséget sem jelent.

Az angiográfia megfelelő értékelése nehéz és a nomenklatúra beható ismeretét feltételezi. Az értékelés nehézségét reprodukálhatóságának viszonylag alacsony volta jelzi (Kaiser 2002).

Optikai Koherencia Tomográfia (OCT)

Az OCT ma a retina vizsgálatának alapvető eszközévé vált. Különleges lehetőséget ad a szubretinális folyadék és a retina valódi ödemájának megfigyelésére és a retina keresztmetszeti szerkezetének ábrázolására. Az anti-VEGF kezelések hatásának követésére kiválóan alkalmas (McDonald 2007, Kaiser 2007), segítséget nyújt az újkezelések szükségességének elbírálásában is (Fung 2007, Krebs 2005).

Fundus autofluoreszcencia

A szemfenéki autofluoreszcencia jelensége régóta ismert, az időskori makula degeneráció diagnosztikájában hasznosítható minőségű felvételek azonban csak a korszerű digitális kamerákkal és a pásztázó lézeres készülékek segítségével készíthetőek. Jelentősége a sorvadásos folyamatok kiterjedésének és foveához való viszonyának tisztázásában és a progresszió megítélésében lehet (vonRückmann 1997, Fleckenstein 2010).

III. Kezelés

Terápiás lehetőségek

Az elmúlt 30 évben lefolytatott epidemiológiai és egyes terápiák hatását vizsgáló randomizált klinikai vizsgálatok igen fontos adatokat szolgáltatnak a betegség természetes lefolyásával és a kezelések hatásosságával kapcsolatban (Leibovitz 1980, AREDS 2001, TAP 1999-2002, VIP 2001, Gragoudas 2004, Brown 2006, Rosenfeld 2006). A terápiás lehetőségeket és a gondozás elveit a 3. táblázat foglalja össze.

Terápia	Indikáció	Követés rendje
Obszerváció: (lézeres, műtéti vagy gyógyszeres kezelés nem szükséges) ^[A:I]	- Nincs az AMD-nek klinikai jele (AREDS 1.) - Korai AMD (AREDS 2.) - Előrehaladott AMD: kétoldali geografikus atrófia vagy disciform heg	Mint bármely más egészséges felnőttél ^[A:III] Fundusfotó vagy fluorescein angiográfia nem szükséges ^[A:I]
Antioxidáns terápia az AREDS-ben leírtaknak megfelelően ^[A:I]	- Intermediér AMD (AREDS 3.) - Előrehaladott AMD (AREDS 4) a másik szemem	- Rendszeres monokuláris önellenőrzés (Amsler rács) ^[A:III] - Panaszmentes esetben ellenőrzés 6-24 havonta, panasz esetén azonnal ellenőrzés ^[A:III] - Fluorescein angiográfia CNV gyanúja esetén
Lézer fotokoaguláció (MPS) ^[A:I]	- Extrafoveális klasszikus CNV - Juxtafoveális klasszikus CNV	- Kontroll fluorescein angiográfia a lézer fotokoaguláció után 2-4 héttel, majd 4-6 héttel később az eredménytől függően ^[A:IN] - Újkezelés szükség szerint - Rendszeres monokuláris önellenőrzés (Amsler rács) ^[A:III]
Ranibizumab intravitreális injekció ^[A:I]	- Szubfoveális CNV	- 4 hetente szemészeti vizsgálat és újkezelés ^[A:III] - Endophthalmitis vagy látóhártyaleválás gyanújelei esetén azonnal kontroll ^[A:III]

		- Rendszeres monokuláris önellenőrzés (Amsler rács) [A:III]
Fotodinámiai kezelés verteporfínnal (TAP,VIP) [A:I]	- Szubfoveális CNV, amennyiben a CNV a teljes lézió legalább 50%-át kiteszi és az érújdonképződéses rész legalább 50%-a klasszikus típusú (predomináns módon klasszikus CNV)	- 3 havonta fluorescein angiográfia az újkezelés szükségességének elbírálására [A:III] - Rendszeres monokuláris önellenőrzés (Amsler rács) [A:III]
Pegaptanib intravitreális injekció [A:I]	12 papilla területnél kisebb szubfoveális CNV, amennyiben - predomináns módon klasszikus CNV - kisebb részben klasszikus vagy tisztán okkult CNV, ha a szubretinális vérzés a teljes lézió kevesebb, mint 50%-a és - vérzés, lipid exszudátum jelenléte vagy az elmúlt 12 hétben a látásélesség legalább 3 soros romlása	- 6 hetente szemészeti vizsgálat és újkezelés [A:III] - Endophthalmitis vagy látóhártyaleválás gyanújelei esetén azonnal kontroll [A:INI] - Rendszeres monokuláris önellenőrzés (Amsler rács) [A:III]

3. táblázat: Terápiás lehetőségek összefoglalása és a gondozás rendje (Az AAO módszertani levele alapján, módosítva). Az evidenciaszintek jelölése az AAO ajánlása alapján (AAO 2008), részletes magyarázat a szöveg végén található.

A betegség megelőzése

Epidemiológiai vizsgálatokból tudjuk, hogy a betegség incidenciája alapvetően alacsony, ezt legjobban az életkor határozza meg (ez értelemszerűen nem befolyásolható mint rizikófaktor). További (nem befolyásolható) rizikótényező a rassz (fehér bőrszín esetén a betegség gyakoribb). A legfontosabb befolyásolható (és befolyásolandó) rizikófaktor a dohányzás. (AREDS 2005) Nincs olyan tudományos adat, mely a szemfenék szempontjából egészséges populáció esetén bármilyen preventív terápia hatását ilyen alacsony incidenciával tudományosan alátámasztaná. Ennek megfelelően ép (makula degeneráció jelenségeitől mentes) szemfenék esetén aktív primer preventív kezelés (a dohányzás mellőzésén túl) nem szükséges.

Vitaminok, táplálékkiegészítők

Régóta gyanítják, hogy antioxidáns vitaminoknak és nyomelemeknek előnyös hatása lehet időskori makula degeneráció egyes formáiban. Ezzel kapcsolatosan a legfontosabb gyakorlati tudományos ismeret az AREDS vizsgálat nyújtja (AREDS 2001), melyben 4757 beteget kezeltek faktoriális randomizáció szerint antioxidáns vitaminokkal, cinkkel, az utóbbi kettő kombinációjával vagy placeboval. A követési idő 6 év volt. Amellett, hogy alapvető fontosságú tudás birtokába jutottunk az egyes állapotok természetes lefolyásával kapcsolatban (lásd előbb), igazolódott, hogy a magas kockázatú állapotokban (AREDS 3) az antioxidáns vitaminok és a cink együttes adása az exszudatív formák kialakulásának és a látásromlásnak a kockázatát jelentős mértékben csökkentette. A kétféle kezelés kombinációja hatásosabb volt, mint azok külön-külön. Ennek megfelelően:

- Egészséges szemfenék vagy csak kisszámú apró drusen esetén a látásromlással fenyegető formák kialakulásának kockázata igen alacsony, kezelés nem szükséges (valójában ez nem is tekintendő AMD-nek, AREDS 1. kategória).

- Enyhe AMD (AREDS 2. kategória) esetén (kis és közepes drusenek, enyhe pigmentepithel eltérésekkel vagy anélkül) esetén a látásromlással fenyegető előrehaladott AMD kialakulásának 5 éves rizikója 1,3%. Ilyen alacsony kockázat esetén a vitamin supplementáció előnyös hatását igazolni nem lehet, adásuk szükségtelen.

- Közepesen súlyos (intermediar, AREDS 3. kategória) AMD esetén a betegeknek nagyszámú közepes méretű drusen vagy legalább 1 nagy (>125micron) drusen látható a fundusukon. Amennyiben a nagy drusen csak az egyik szemben figyelhető meg, a látásromlással fenyegető formák kialakulásának 5 éves veszélyét 6,3%-nak, mindkét szemben nagy drusenek esetén ezt a kockázatot 26%-nak találták. Ezekben az esetekben antioxidáns hatású vitaminok és cink szedését a vizsgálatban alkalmazott dózisban kifejezetten előnyösnek találták a látásromlás kockázatának csökkentésére. Ezekben az állapotokban tehát antioxidáns vitaminok és cink szedése javallt, az AREDS vizsgálatban leírtaknak megfelelően.

- Amennyiben a beteg egyik szemén már kialakult a betegség látásromlást okozó formája (érújdonképződéses forma vagy geografikus atrófia), a másik szemben a látásromlást okozó formák kialakulásának 5 éves valószínűsége igen magas, 43%. A megfelelő összetételű vitamin-cink kombináció adásától a rizikó jelentős csökkenését tapasztalták.

Előrehaladott AMD (AREDS 4, neovaszularis formák és geografikus atrófia) eseteit az AREDS tanulmány nem vizsgálta. Megbízható tudományos adat nem utal arra, hogy ezeknek a táplálékkiegészítőknek az előrehaladott állapotokra előnyös hatása lenne.

Milyen vitamint adjunk?

Hazánkban számos kombinált vitaminkészítmény kapható, melyek összetétele legtöbb esetben igen jelentősen eltér az AREDS vizsgálat által ajánlott kombinációtól. Két termék kivételével az összetétel és a hatóanyagtartalom a Centrum tablettá összetételéhez hasonló. Ennek jelentősége azért van, mert az AREDS tanulmány minden betegének megengedték, hogy függetlenül attól, hogy milyen kísérleti szert (vitamint, cinket, ezek kombinációját vagy placebót) kap, szedje a Centrum-ot (Whitehall-Robbins Healthcare, USA), és a betegek 2/3-a élt is ezzel a lehetőséggel. A statisztikai vizsgálat során az AREDS-ben az eredményeket teljesen függetlennek találták attól, hogy a beteg szedte-e a Centrum-ot, ez alapján az a következtetés vonható le, hogy a Centrum (és így az ahhoz hasonló hatóanyagtartalmú szerek) nincsenek érdemi, az AREDS vitaminkombinációhoz hasonló befolyással a betegség menetére. Néhány hazánkban kapható vitaminkombináció összetételét a 4. táblázat tartalmazza:

	AREDS	Trophosan Visiobalance	Ocuvite PreserVision	Centrum A-Z	Vitalux plus 6	Ocuvite Lutein	Béres Szemerő Lutein Forte filmtabletta
C-vitamin	500 mg	500 mg (100%)	452 mg (90%)	60 mg (12%)	60 mg (12%)	60 mg (12%)	90 mg
E vitamin	400 IU	400 IU (100%)	400 IU (100%)	30 IU (7,5%)	30 mg (30 IU) (7,5%)	8,4 mg (2,1%)	15 mg
béta carotin	15 mg	7,5 mg (50%)	15 mg (100%)	1,8 mg (12%)	0	0	0
Cink (oxid)	80 mg	80 (100%)	70 mg (87%)	15 mg (19%)	10mg (12,5%)	5 mg (6,3%)	9mg
Réz (oxid)	2 mg	2 mg (100%)	1,6 mg (80%)	2 mg (100%)	0,25 mg (12,5%)	2 mg (100%)	1,1 mg
Lutein		6 mg			6 mg	6 mg	10 mg
Zeaxantin						0,52 mg	

IU: nemzetközi egység (International Unit)

1 IU E vitamin = 1 mg;

1 IU A vitamin = 0,3 µg retinol vagy 0,6µg β-karotin (Timár 2001)

4. táblázat: Az AREDS vitaminkészítmény és néhány hazánkban kapható kombinált vitaminkészítmény összehasonlítása (napi adagok, zárójelben a hatóanyag tartalom a referenciának tekintett AREDS hatóanyag százalékában)

Fontos tudni továbbá, hogy az AREDS formula nagy dózisban tartalmaz β-karotin-t, ami dohányosokon a tüdőrák kialakulásának kockázatát és a mortalitást növeli (The alpha-tocopherol... 1994, Omenn 1996.). Az E vitamin napi 400 IU-nál nagyobb mennyiségű fogyasztásának biztonságosságával kapcsolatban szintén aggályok merültek fel (Miller 2005). Ennek megfelelően dohányosoknak nem javasolt a β-karotin szedése és az AREDS jellegű vitaminokat nem szabad más vitaminkészítményekkel kombinálni. Egyes országokban a dohányosoknak külön részükre kifejlesztett, β-karotin-t nem tartalmazó, de minden más paraméterében az AREDS-nek megfelelő vitamint is forgalmaznak.

A lutein és a zeaxanthin a makula xanthophyl fontos alkotóeleme. Egyes kutatások arra utalnak, hogy magasabb szintjük védő hatása lehet a makuladegenerációval szemben. Olyan nagyszabású és direkt klinikai végpontú vizsgálat, mely lutein és a zeaxanthin protektív hatását az AREDS vizsgálathoz hasonlóan bizonyítaná, nem ismeretes. A jelenleg rendelkezésre álló tudományos információk alapján előnyös hatásuk nem igazolt (Trumbo 2006). Pontos klinikai értékük meghatározásához további kutatások szükségesek (Ahmed 2005). Az ezzel foglalkozó nagyszabású klinikai vizsgálat folyamatban van (AREDS 2), az első eredmények 2013-ban várhatóak (Chew 2007).

MPS-szerinti lézer kezelés

Az argon (vagy krypton) lézer fotokoaguláció előnyös hatását az MPS (Macular Photocoagulation Study) vizsgálatai igazolták (MPS 1982-1994). Manapság, fotodinámiai kezelés és anti-VEGF szerek birtokában szubfoveális és juxtafoveális CNV esetében már nem végezzük, jól körülírt, extrafoveális esetekben azonban lézer kezelést kell végezni (Chakravarthy 2006). Ezt azért fontos hangsúlyozni, mert a sikeres lézer kezelés után, ha nem alakul ki szubfoveális recidíva, a betegség extrafoveálisan marad és a betegeket a lézer által okozott scotoma csak csekély mértékben zavarja. A PDT és a pegaptanib kezelés nem képes a CNV növekedését megállítani (TAP 2001 és Gragoudas 2004), így ilyen kezeléseket után extrafoveális-juxtafoveális CNV esetén hosszú távon szubfoveális terjedéstől kell tartani.

A lézer fotokoagulációhoz használható különböző lézerhullámhosszok között extrafoveális esetekben terápiás szempontból lényeges különbség nincs, alkalmazható az argon lézer mellett krypton, frekvenciakettőzött Neodímuim-YAG vagy infravörös dióda lézer is.

A lézer kezelést helyi, szemcseppeles érzéstelenítésben, kontakt biomikroszkópiás lencsével, 72 óránál nem régebbi angiográfia alapján kell elvégezni (MPS 1982, AAO 2008). A kezelés során a teljes neovaszkuláris léziót konfluens módon koagulálni kell.

Tekintettel a gyakori recidívára, a betegeket gyakran ellenőrizni kell, extrafoveális recidíva esetén további lézer kezelés, szubfoveális (juxtafoveális) terjedés esetén PDT vagy anti-VEGF terápia végzendő, ha annak indikációs feltételei teljesülnek.

Jól körülhatárolt extrafoveális CNV

Ilyen esetekben kezelés nélkül 5 év alatt a betegek 62%-a szenved el jelentős látásromlást. Az extrafoveális lézer fotokoagulációval ez a veszély 48%-ra csökkenthető, minden ilyen esetben lézer fotokoagulációt kell végezni (MPS 1982, 1991). Sajnos a recidívaarány magas (5 éves követésnél 54%), emiatt a betegek szoros kontrollja, gondozása elengedhetetlen. A recidívák mind az extrafoveális, mind pedig a juxtafoveális kezelte csoportban általában (90%) a heg fovea felőli részén jelentkeznek. (MPS 1991 a, 1994a)

Juxtafoveális, jól körülhatárolt CNV

Ilyen esetekben a lézerrel kezelt és a kezeletlen betegek látásromlás kockázata között csak abban az alcsoportban volt kimutatható szignifikáns különbség, akik nem szenvedtek kardiovaszkuláris betegségben (MPS 1994a). Hosszú távú követésnél (5 év) a terápiás eredményt jelentősen rontotta az igen nagyszámú recidíva vagy perzisztencia (80%). A csekély terápiás előny és a magas recidívaarány miatt ezekben az esetekben ma már leggyakrabban VEGF gátló vagy fotodinámiás kezelést végzünk.

Subfoveáisan terjedő CNV

A fovea lézeres kezelése a beteg látásélességének azonnali csökkenését okozza. Az MPS vizsgálatban ennek ellenére hosszú távon azok a betegek jobban jártak, akiknél a kezelt terület 2 papilla területnél kisebb volt (MPS 1994b). Tekintettel az azonnali, az orvosi beavatkozás közvetlen következményeképp elszenvedett látásromlásra, ezekben az esetekben azonnali látásromlást nem okozó beavatkozásokat kell választani (VEGF gátlók, fotodinámiás kezelés).

Fotodinámiás kezelés

A fotodinámiás kezelés lényege a retinán belül szelektív fototrombózis létrehozása (Miller 1999).

Ez úgy lehetséges, hogy a vénásan beadott verteporfín festék szelektív módon feldúsul a CNV-ben, és a megfelelő hullámhosszú és megfelelően dozírozott lézerbesugárzás hatására a CNV elzáródik a környező retina és chorioidea érhalózat minimális károsodása mellett.

A verteporfínnal végzett fotodinámiás kezelés hatásosságát és biztonságosságát a TAP és a VIP vizsgálatok igazolták (TAP 1999, 2001, VIP 2001) ezeket a hazai tapasztalatok alátámasztják (Seres 2003, 2005). Legjelentősebb hatás a „predomináns módon klasszikus” értújdonképződések esetén észlelhető, a törzskönyvet nemrégiben ennek megfelelően módosították (Visudyne alkalmazási előirat, EMEA).

A PDT kezelés után igen gyakori a CNV recidívája, a kezelést 3 havonta ismételni lehet. A kezelés ismétléséről fluorescein angiográfia alapján kell dönteni, festékszivárgás esetén újbóli kezelés végzendő. A szigorú újratekezési protokolltól való eltérés a kezelés végeredményét rontja és a betegek látásának megóvását veszélyezteti (Seres 2005).

Kísérletek történtek az eredeti szigorú protokoll módosítására (gyakoribb kezelés, más infúziós és lézer paraméterek). Eddig egyik módosító javaslat előnyös hatását sem sikerült igazolni. Vizsgálatok folynak a PDT más gyógymódokkal való kombinációjával is. A kombinációs kezeléstől jobb terápiás választ (akár látásjavulást) és a szükséges újratekezések számának csökkenését remélik (Spaide 2005, Augustin 2006 a, b). A fotodinámiás kezelés ranibizumabmal való kombinációja randomizált klinikai vizsgálatban a várakozásokkal ellentétben nem bizonyult előnyösebbnek (Do 2009).

Anti-VEGF kezelések

Az értújdonképződések kialakulását, növekedését és az újonnan képződött erek permeabilitását bonyolult és nem teljes egészében ismert biokémiai mechanizmus szabályozza. Ebben kulcsszereplőnek tűnik a vaszkuláris endotheliális növekedés faktor (Ambati 2003). A VEGF a szervezetben általánosan jelen van, fontos regulációs hatása van az érhalózat fejlődésre és annak fenntartására. Bár a VEGF szisztémás hatásait fokozott aggodalom kísérte, az első, szisztémásán adható törzskönyvezett VEGF gátló (Ferrara 2005) jól tolerálhatónak bizonyult és a kolorektális daganatok kezelésének igen fontos gyógyszere.

Ranibizumab

A ranibizumab a pegaptanibhoz hasonlóan intravitreálisan adható VEGF gátló szer, mely nem szelektív módon gátolja a VEGF összes izomerjét. Indikációs köre széles, hatásosnak bizonyult mind klasszikus, mind okkult, mind pedig kevert típusú CNV-k esetében. A készítmény törzskönyvezéséhez szükséges klinikai vizsgálatok eredményei igen kedvezőek: a klinikai vizsgálatokban referenciaként tekintett 3 soros látásromlást a betegek 90-95%-a kerülte el 12, illetve 24 hónapnál, továbbá a betegek 33-40%-ánál 3 sornyi látásjavulást tapasztaltak [Brown (ANCHOR) 2006, Rosenfeld (MARINA) 2006]. Törzskönyvi előírása szerint 3, egy hónap különbséggel adott bevezető adag után a további injekciók szükségessége a beteg állapota alapján döntendő el. Az injekció leggyakrabban havonta adható.

A készítmény 2007 februárja óta törzskönyvezett, hazánkban a patikai forgalomban kapható, egészségbiztosítói finanszírozása jelentősen korlátozott.

Alkalmazása során az intravitreális injekciók minden potenciális veszélyét (lencsesérülés, ablato retinae, endophthalmitis) mérlegelni kell. Nem ismeretes jelenleg az sem, hogy a készítmény adását meddig kell folytatni, melyek a terápia abbahagyásának kritériumai.

Pegaptanib

A pegaptanib (Macugen, Pfizer) intravitrealisan adható VEGF antagonist, a VEGF 165-ös izomerjét blokkolja szelektíven. Hatását időskori makula degeneráció exszudatív formáira multicentrikus, prospektív, randomizált tanulmány vizsgálta és hatásosnak találta a betegek fenyegető látásromlás kockázatának csökkentésében. A kezelés után a betegek átlagos látásélessége ugyan tovább romlott (hasonlóan a PDT-hez), de a látásromlás lényegesen kisebb mértékű volt a kezelt, mint a placebo csoportban. A kockázatsökkentő hatás mértéke hasonló a PDT-hez, fontos kiemelni azonban, hogy nem találtak különbséget az egyes angiográfias alcsoportok (okkult-klasszikus, kisméretű-nagyméretű CNV) között. Ez alapján a pegaptanib kezelés indikációja bővebb, a „nedves” AMD-s betegek sokkal nagyobb része remélhet tőle előnyt és a kezelés indikálása is egyszerűbb. A készítmény az Egyesült Államokban 2004 végén, 2006 elején pedig az Európai Unióban is törzskönyvezésre került a kedvező egy éves eredmények alapján (Gragoduas 2004, Pfizer 2006).

A pegaptanib a jelenleg érvényes alkalmazási elvek szerint 6 hetente adandó intravitrealis injekció formájában.

Alkalmazása - tekintettel a ranibizumab jelentősebb klinikai hatására - nem széleskörű.

Bevacizumab

A bevacizumab a ranibizumabhoz hasonlóan a VEGF összes izomerjét gátolja, egyes daganatos betegségek kezelésére intravénás injekció formájában törzskönyvezve van. Törzskönyvi engedélyében szemészeti indikáció vagy intravitrealis adásmód nem szerepel, ennek megfelelően adása „off-label” használatnak minősül. Anekdotikus közlések intravitrealis adásától a ranibizumabéhoz hasonló hatásosságról számoltak be (Rosenfeld 2005, Michels 2005, Spaide 2006). A ranibizumabbal való összehasonlítást célzó nagy klinikai vizsgálat folyamatban van (NEI CATT trial).

Kombinációs kezelések

Az anti-VEGF terápiák, a fotodnyamiás kezelés, a triancinolon-acetát vagy más gyógyszeres kezelések együttes alkalmazására próbálkozások történtek hatékonyság növelése céljából. Tekintetbe véve azt, hogy a beavatkozások sorrendje, dózisa, a köztük eltelt idő és az újakezelés gyakorisága/kritériumai szempontjából igen nagyszámú variáció képzelhető el, ezekkel kapcsolatban irányelvbe foglalható evidencia csak jól meghatározott kombinációs protokollok egy vizsgálaton belüli, „fej-fej melletti” összehasonlításától remélhető (Stone 2006). A ranibizumab és a verteporfin-PDT kombinációjának hatását randomizált vizsgálatban nem találták előnyösnek (Do 2009), a többi kombinációval hasonló, bizonyító erejű vizsgálatot nem publikáltak.

Egyéb terápiás próbálkozások

Logikus és ígéretes terápiás lehetőségnek tűnt a betegség exszudatív formáiban a retina alatti CNV vagy vér műtéti kivonása.

Randomizált vizsgálatban ez a fajta műtéti kezelés nem bizonyult előnyösnek. (Ormerod 1994, SST 2004a, 2004b).

Drusenek lézer kezelésével (pontosabban a makulatáj alacsony energiájú „grid pattern” lézer kezelésével) a drusenek regresszióját írták le (Sigelman 1991, Frenneson 2003), azonban ez a látásromláshoz vezető CNV kialakulásának veszélyét a várakozásokkal ellentétben nem csökkentette (Choroideal Neovascularisation... 2003, Owens 2006). Alkalmazása ennek megfelelően nem javasolt.

Transzpupilláris termoterápiával számos közlemény, esetismertetés, kis beteglétszámon végzett tanulmány foglalkozott kedvező eredményekről beszámolva (Reichel 1999, Kovács 2000, Stolba 2006), mások a beavatkozás előnyös hatását kétségbe vonták (Spaide 2005). A közelmúltban befejezett multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálat az eredeti kitűzött vizsgálati végpont szempontjából a kezelést hatástalannak találta (Reichel 2005).

A CNV kontakt irradációját hazai (Berta 1995, 1997), az interferon alkalmazását nemzetközi randomizált vizsgálatokban nem találták előnyösnek (Pharmacological therapy 1997, Spaide 1998). A hazánkban sok helyen alkalmazott értágító, keringésjavító kezeléseknek a nemzetközi irodalomban nemigen van nyoma, alkalmazásuknak tudományos alapja nincs.

Az AAO módszertani levele (AAO2008) szerint az alábbi kezelési próbálkozások terápiás ajánlásba foglalásához még nincs elég tudományos adat:

- Más (nem AREDS szerinti) antioxidáns kezelések (pl. lutein, Ginkgo biloba kivonat)
- Gyógyszeres terápiák (anecortave acetáté, bevacizumab, triamcinolon-acetát)
- Profilaktikus lézerkezelés magas kockázatú (intermediér) AMD-ben
- Fotodnyamiás kezelés kombinálása más beavatkozásokkal
- Fotodnyamiás kezelés a verteporfin-tól eltérő szerekkel
- CNV tápláló erek szelektív lézerkezelése nagysebességű ICG videoangiográfia alapján
- Apheresis membráné differential filtration-nal
- Transzpupilláris termoterápia
- Strontium 90 béta irradáció ranibizumabbal (Cabernet study)
- Sebészeti módszerek

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

A betegek szűrése, gondozása

Kockázatok ismerete és elemzése

A szűrővizsgálatok célja az, hogy a veszélyeztetett populációból kiszűrjünk a betegeket. Az AMD szempontjából nyilvánvalóan nem a teljes lakosságot, hanem csak az idősebb populációt van értelme szűrni. Irodalmi ajánlások szerint ez a panaszmentes, idős populáció évenkénti szűrését (tág pupillás szemfenékvizsgálat) jelenti (AAO2008).

Gondozásról akkor beszélünk, ha már a konkrét személlyel kapcsolatban ismert a betegség valamilyen formája. A gondozás gyakoriságát a megállapított kockázatok alapján kell mérlegelnünk.

Minden AMD beteg gondozásának részét kell, hogy képezze a beteg felvilágosítása a sürgős ellenőrzést igénylő tünetekről, panaszokról (látásromlás, foltlás, torzlás), tájékoztatás az önellenőrzés lehetőségeiről [naponta mindkét szemmel külön olvasási próba, Amsler rács (Schuchard 1993)] és a helyes életmódról (étrend, dohányzás).

Azoknál az állapotoknál, ahol a lényeges progresszió éves valószínűsége 5% alatt van, panaszmentesség esetén elegendőnek tűnik az évenkénti kontroll (AREDS 2. kategória, kétoldali geografikus atrófia). Ha olyan állapotot találunk, ahol ez a kockázat ennél magasabb, fél éves vagy ennél gyakoribb ellenőrzést is előírhatunk.

Az egyes terápiás protokollok is megszabhatnak gondozási rendet: ranibizumab és pegaptanib adása esetén az injekció is meghatározott időintervallumonként adandó, szükséges lehet azonban a betegek ellenőrzése az injekciók után az intavitreális adásmódból adódó lehetséges szövődmények miatt.

Fotodinámiai kezelés után a kontrollok 3 havonta történnek mindaddig, amíg két egymás után következő alkalommal nem találunk inaktív állapotot, ekkor a gondozási periódust (újabb panasz hiányában) növelni lehet (6 hónap) (Verteporfin roundtable 2002, 2005).

Az ajánlások összefoglalója
A klinikai evidenciák értékelése

Az ajánlások alábbi összefoglalójában megjelöltük az egyes elemek jelentőségét és bizonyítottságát, az Amerikai Szemészeti Akadémia (AAO) ajánlásának alapján (AAO2008).

Az alkalmazott jelölés két részből áll: a betűjel a klinikai jelentőséget, a római szám a bizonyítottság fokát jelöli az alábbiak szerint:

Fontosság a betegellátás szempontjából:

- A: Nagyon fontos
- B: Mérsékelt fontosság
- C: Jelentős, de nem kritikus fontosságú

Tudományos bizonyíték minősége szempontjából:

I. Legalább egy, megfelelően lefolytatott, jól megtervezett, randomizált, kontrollált tanulmány vagy ilyen tanulmányok metaanalízise

II. A második szinten a bizonyíték az alábbiak valamelyikéből származik:

- Jól megtervezett, kontrollált de nem randomizált vizsgálat eredménye
- Jól megtervezett kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálat, lehetőség szerint több központ részvételével
- Többszörös követéses vizsgálat beavatkozással vagy anélkül

III. A harmadik szint az alábbiak valamelyikét feltételezi:

- Leíró vizsgálatok
- Esetismertetések
- Szakértők/szakértői csoportok véleménye

Ennek megfelelően például az^[A:II] a klinikai gyakorlat szempontjából nagyjelentőségű megállapítást jelöl, melyet megfelelő, publikált tudományos bizonyíték támaszt alá, bár nem randomizált kontrollált vizsgálat.

VI. Irodalomjegyzék

1. Ahmed SS, Lott MN, Marcus DM: The macular xanthophylls. Survey of Ophthalmology. 50(2):183-93,2005.
2. American Academy of Ophthalmology, Age-related macular degeneration. Preferred Practice Pattern, Sept. 2008. Elérhető:http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content.aspx?cid=f413917a-8623-4746-b441-f817265eafb4. Hozzáférés: 2010-02-04
3. Age-Related Eye Disease Study Research Group: A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. AREDS Report No. 8. Arch Ophthalmol. 2001;119:1417-1436.
4. Age-Related Eye Disease Study Research Group: A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. AREDS Report No. 18. Arch Ophthalmol. 2005;123:1570-1574.
5. Age-Related Eye Disease Study Research Group: Risk Factors for the Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study AREDS Report No. 19. Ophthalmology 112:533-539,2005.
6. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies. Surv Ophthalmol 48:257-293,2003.
7. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U: Verteporfin and Intravitreal Triamcinolone Acetonide Combination Therapy for Occult Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. AmJ Ophthalmol 2006;141:638-645
8. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U: Verteporfin Therapy Combined with Intravitreal Triamcinolone in All Types of Choroidal Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2006; 113:14-22
9. Berta A., Vezendi L, Vámosi P.: Maculatáji szubretinális érújdonképződés irradációja Ruthenium applikátorokkal. Szemészet 132:67-75 1995.

10. Berta A., Vezendi L., Vámosi P., and Damjanovich J.: Radiotherapy of exudative AMD with scleral plaques. in: Süveges I., Follmann P./Szerk./: SOE'97, XIth Congress of the European Society of Ophthalmology, Budapest, June 1-5,1977,1105-1111 old., 1997.
11. Barondes MJ, Pagliarini S, Chisholm IH, et al. Controlled trial of laser photocoagulation of pigment epithelial detachments in the elderly:4 year review. *Br J Ophthalmol* 1992;76:5-7.
12. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Survey of Ophthalmology*. 39(5):367-74,1995.
13. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S, ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 355(14):1432-44,2006.
14. Chakravarthy U, Soubrane G, Bandello F, Chong V, Creuzot-Garcher C, Dimitrakos II SA, Korobelnik JF, Larsen M, Mones J, Pauleikhoff D, Pournaras CJ, Staurenghi G, Virgili G, Wolf S. Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 90(9):1188-96,2006.
15. Chew EY. AREDS2 with Lutein/Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids: Update. Annual Meeting, Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, FL, May 2007.
16. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yanuzzi LA: Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 49:25-37, 2004.
17. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Laser treatment in fellow eyes with large drusen: updated findings from a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2003;110:971-978.
18. Do D.V.: Antiangiogenic Approaches to Age-Related Macular Degeneration in the Future. *Ophthalmology* 2009;116:S24-S26.
19. Coleman AL, Yu F. Eye-related medicare costs for patients with age-related macular degeneration from 1995 to 1999. *Ophthalmology* 2008;115:18-25.
20. Eckardt, C, Eckardt, U., Conrad, H.: Macular translocation with and without counter- rotation of the globe in patients with age- related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1999,237,313-25.
21. Edwards AO, Ritter R, 3rd, Ábel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421-4.
22. Ferrara N: Vascularendothelial growth factor: basic science and clinical progress, *Endocr. Rev.* 25 (2004) 581-611.
23. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W: Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochemical & Biophysical Research Communications*. 333(2):328-35,2005.
24. Ferris, F. L, Kassoff, A., Bresnick, G.H.: New visual acuity charts for clinical research. *Am. J. Ophthalmol.*, 1982,94,91 -96.
25. Ferris, F. L.: Senile macular degeneration: a review of epidemiologic features. *Am. J. Epidemiol.*, 1983,118,132-51.
26. Ferris FL, 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
27. Fleckenstein M, Adrien C, Schmitz-Valckenberg S, Gobel AP, Bindewald-Wittich A, Scholl HPN, Mansmann U, Holz FG: Concordance of Disease Progression in Bilateral Geographic Atrophy Due to AMD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, February 1, 2010; 51 (2): 637-642.
28. Frennesson CI. Prophylactic laser treatment in early age-related maculopathy: an 8-year follow-up in a randomized pilot study shows a reduced incidence of exudative complications. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:449-454.
29. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:566-83.
30. Au Eong KG, Pieramici DJ, Fujii GY, Ng EW, Humayun MS, Maia M, Harlan JB Jr, Schachat AP, Beatty S, Tóth CA, Thomas MA, Lewis H, Eckardt C, Tano Y, de Juan E: Macular translocation: unifying concepts, terminology, and classification *American Journal of Ophthalmology*. 131 (2):244-53,2001
31. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458-62.
32. Gottlieb, E., Medgyaszai, A.: Vakok és csökkentlátók vizsgálatának 10 éves tapasztalatai. *Szemészet*, 1982,119,71-79.
33. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
34. Haddad S, Chen CA, Santangelo SL, Seddon JM: The Genetics of Age-Related Macular Degeneration: A Review of Progress to Date. *Surv Ophthalmol* 51:316-363,2006.
35. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-21.
36. de Jong PT: Mechanisms of disease: Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 355:1474-85,2006.
37. Kaiser RS, Berger JW, MD, Williams GA, Tolentino MJ, Maguire AM, BA JA, Madjarov B, Margherio RM, Variability in fluorescein angiography interpretation for photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *Retina* 22:683-690, 2002
38. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1868-75.
39. Kerényi Ágnes, Seres András, Nagymihály Attila, Süveges Ildikó: Indocyanin zöld angiográfias vizsgálatok chorioretinopathia centralis serosaban. *Szemészet* 137:39-45, (2000).
40. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JRW, Bradley M, Moore AT, Bird AC for the Genetic Factors in AMD Study. Smoking and age related macular degeneration. The number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation *Br J Ophthalmol* 2006;90:75-80.

41. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
42. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-9.
43. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BE. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:115-21.
44. Kovács, B. Barabás, K.: A subfoveális chorioidea éréjdonképződés transpupilláris thermoterápiája. *Szemészet*, 2000, 137,3-8.
45. Krebs I, Binder S, Stolba U, et al. Optical coherence tomography guided retreatment of photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1184-7.
46. Leibowitz, H. M., Krueger, D.E., Maunder, L. R. és mtsai: The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults. *Surv. Ophthalmol.*, 1980,24(Suppl.), 335-610.
47. Liu M and Regillo CD. A review of treatments for macular degeneration: a synopsis of currently approved treatments and ongoing clinical trials. *Curr Opin Ophthalmol* 15:221 -226,2004
48. Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for age related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 1982,100,912-918.
49. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-14.
50. Macular Photocoagulation Study Group: Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch. Ophthalmol.*, 1991, 109, 1242-1257.
51. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials *Arch Ophthalmol* 1994;112:500-9.
52. Macular Photocoagulation Study Group: Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch. Ophthalmol.*, 1994,112,480-488.
53. McDonald HR, Williams GA, Scott IU, et al. Laser scanning imaging for macular disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114:1221-8.
54. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS: Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Twelve-Week Results of an Uncontrolled Open-Label Clinical Study *Ophthalmology* 2005;112:1035-1047
55. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalai D, Riemersma RA, Appel U, Guallar E: Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med* 142: 37-46,2005.
56. Miller, J. W., Schmidt- Erfurth, U., Sickenberg, M. és mtsai: Photodynamic therapy with vertoporphirin for choroidal neovascularisation caused by age- related macular degeneration. Results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch. Ophthalmol.*, 1999,117,1161 -1197.
57. Mruthunjaya P, Stinnett SS, Tóth CA. Change in Visual Function after Macular Translocation with 360° Retinectomy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration *Ophthalmology* 2004;111:1715-1724
58. National Eye Institute. CATT Trial. <http://www.nei.nih.gov/catt/>. Hozzáférés: 2010-02-04.
59. Németh J, Frigyk I, Vastag O Göcze P, Pető T. Elek I.: Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet* 142:157-163,2005.
60. Ng EW, Fujii GY, Au Eong KG, Reynolds SM, Melia BM, Kouzis AC, Humayun MS, de Jüan E Jr, Pieramici DJ: Macular translocation in patients with recurrent subfoveal choroidal neovascularization after laser photocoagulation for nonsubfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 111(10):1889-93,2004 Oct.
61. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of béta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
62. Ormerod, L D., Puklin, J. E., Frank, R. N.: Long term outcomes after the surgical removal of advanced subfoveal neovascular membranes in age- related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1994,101,1201-10.
63. Owens SL, Bunce C, Branon AJ, Xing W, Chisholm IH, Gross M, Guymer RH, Holz FG, Bird AC, and the drusen laser study group: Prophylactic Laser Treatment Hastens Choroidal Neovascularization in Unilateral Age-Related Maculopathy: Final Results of the Drusen Laser Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:276-281.
64. Pfizer, press release. 2006 Febr. 2
(http://www.pfizer.com/pfizer/are/news_releases/2006pr/mn_2006_0202.jsp,
hozzáférés 2006-02-13)
65. Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group: Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Arch. Ophthalmol.*, 1997,115,865-72.
66. Pregun Tamás, Seres András: Chorioretinopathia centralis serosa különleges esete - esetismertetés. *Szemészet*, 141: 377-381,2004.78.
67. Reichel, E., Berrocal, A. M., Ip, M. és mtsai: Transpupillary thermotherapy of occult subretinal neovascularisation in patients with age- related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1999,106,1908-1914.
68. Reichel E, Musch DC, Blodi BA, Mainster MA and TTT4CNV Study Group: Results From the TTT4CNV Clinical Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: E-Abstract 2311.

69. Rein DB, Zhang P, Wirth KE, et al. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1754-60.
70. Retinai pigment epithelial detachments in the elderly: a controlled trial of argon laser photocoagulation. *BrJ Ophthalmol* 1982;66:1-16.
71. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36:331-335,2005.
72. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, MARINA Study Group: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 355(14):1419-31,2006.
73. vonRückmann A, Fitzke FW, Bird AC: Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Feb;38(2):478-86
74. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *British Journal of Ophthalmology*. 60(5):324-41,1976.
75. Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, Sarks JP: Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study. *BrJ Ophthalmol* 83:358-68,1999
76. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, et al. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113:728-35.
77. Schuchard RA. Validity and interpretation of Amsler grid report. *Arch Ophthalmol* 111:776-80,1993.
78. Seres András, Papp András, Süveges Ildikó: Első tapasztalataink a verteporfinnel végzett photodinámiás kezeléssel. *Szemészet* 140: 27-31,2003.
79. Seres András, Borbándy Ágnes, Puskás István, Gulácsi László: Időskori macula degeneráció hazai és olaszországi költségei. *Egészségügyi Gazdasági Szemle* 43(6): 70-73,2006.
80. Seres András, Papp András, Süveges Ildikó: Fotodinámiás kezelés időskori maculadegenerációban. *Orvosi Hetilap* 146: (42) 2143-49,2005.
81. Sigelman J. Foveal drusen resorption one year after perifoveal laser photocoagulation. *Ophthalmology* 1991;98:1379-1383.
82. Slakter JS, Bochow T, D'Amico DJ, et al. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113:3-13, 2006.
83. Spaide, R. F., Guyer, D. R., McCormick, B. és mtsai.: External beam radiation for choroidal neovascularisation. *Ophthalmology*, 1998,105, 24-30.
84. Spaide RF, Slakter J, Yannuzzi LA, Sorenson J, Freund KB: Large Spot Transpupillary Thermotherapy for Occult Choroidal Neovascularization. *Arch Ophthalmol* 123:1227-1273,2005.
85. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L Photodynamic Therapy with Verteporfin Combined with Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide for Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology* 2005;112:301-304,2005
86. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
87. Stolba U, Krebs I, Lamar PD, Aggermann T, Gruber D, Binder S: Long term results after transpupillary thermotherapy in eyes with occult choroidal neovascularisation associated with age related macular degeneration: a prospective trial. *British Journal of Ophthalmology*. 90(2):158-61,2006.
88. Stone EM: A Very Effective Treatment for Neovascular Macular Degeneration *N Engl J Med* 355:1493-95,2006.
89. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group: Surgery for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: Ophthalmic Findings. SST Report No. 11. *Ophthalmology* 111:1967-1980,2004.
90. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group: Surgery for Hemorrhagic Choroidal Neovascular Lesions of Age-Related Macular Degeneration: Ophthalmic Findings. SST Report No. 13 *Ophthalmology* 2004;111:1993-2006,2004.
91. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Bressler NM, et al: The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106:910-9,1999
92. Tan JS, Mitchell P, Kifley A, et al. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1089-95.
93. TAP and VIP study group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation with verteporfin: Fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment- TAP and VIP report no. 2. *Arch. Ophthalmol.*, 2003, 121,1253-1268.
94. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
95. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I and Kelly SP: Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* (2005) 19, 935-944
96. Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin. One-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials. TAP report no 1. *Arch. Ophthalmol.*, 1999,117,1329-1345.
97. Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin. Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials. TAP report no. 2. *Arch. Ophthalmol.*, 2001,119,198-207.
98. Trumbo PR and Ellwood KC: Lutein and zeaxanthin intakes and risk of age-related macular degeneration and cataracts: an evaluation using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for health claims. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006,84,971-974.

99. Verteporfin in photodynamic therapy study group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularisation- VIP report No. 2. Am. J. Ophthalmol., 2001,131,541-560.

100. Verteporfin therapy of Subfoveal choroidal neovascularisation in patients with age- related macular degeneration. Additional information regarding baseline lesion composition's impact on visual outcomes. TAP report No. 3. Arch. Ophthalmol., 2002,120,1443-1454.

101. Tímár J: Zsíroléköny vitaminok. In: Fürst Zs: Farmakológia. Medicina, Budapest, p 729-732,2001

102. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. N Engl J Med 2007;357:553-61.

103. Vastag, O., Sisak, J.: Vaksági statisztikánk elemzése. Szemészet, 1983,120,57-59.

104. Verteporfin roundtable: Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to agerelated macular degeneration and other causes. RETINA 22:6-18,2002

105. Verteporfin roundtable: Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to agerelated macular degeneration and other causes: update. Retina 25:119-134,2005

106. Visudyne alkalmazási előirat. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Visudyne/H-305-PI-hu.pdf>. Hozzáférés 2010-02-04.

107. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinái angiomas proliferációja az age-related macular degeneration. Retina 2001;21:416-34.

108. Zarbin MA.: Current Concepts in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol 122:598-614,2004

A szakmai protokoll érvényessége: 2013. december 31.

VII. Melléklet

A klinikai ajánlások összefoglalója (AAO2008 alapján, módosítva)

DIAGNÓZIS

Az AMD jellegzetes tüneteit és jeleit mutató beteg esetében a felnőttéknél szokásos teljes körű szemészeti vizsgálatot el kell végezni, különös tekintettel az AMD jellegzetességeire.

Anamnézis

- Tünetek [A:II]
 - o Metamorphopsia
 - o Látóélesség-csökkenés
- Gyógyszerek és táplálékkiegészítők szedése [A:III]
- Szemészeti és általános anamnézis [B:II]
- Családi anamnézis, különös tekintettel az AMD-re [B:II]
- Dohányzás [B:II]

Szemészeti vizsgálat

- A szemfenék sztereó biomikroszkópos vizsgálata [A:III]
- Fluorescein angiográfia

Az AMD-vel kapcsolatban a következő esetekben szükséges [A:I]:

- o A beteg metamorphopsiát vagy más okkal nem magyarázható homályos látást panaszol
- o A fundus biomikroszkópia a pigmenthám vagy a retina előemelkedését, vérzést, exsudátumot vagy szubretinális fibrózist mutat
- o A CNV kiterjedésének, méretének, elhelyezkedésének és egyes léziókomponensek arányának megítélése szükséges. Lézer fotokoaguláció és PDT esetében az angiogram szükséges a kezelés kivitelezéséhez is
- o Kezelések után a CNV perzisztenciájának vagy rekurrenciájának felderítése céljából
- o A klinikai vizsgálat által nem magyarázható látásromlás esetén

CNV gyanúja esetén az angiográfiát olyan, alaposan kiképzett személy értékelje, akinek gyakorlata van az exsudatív AMD kezelésében [A:I].

Az angiográfiát végző rendelő/labor rendelkezzen megfelelő sürgősségi felszereléssel és protokollal az angiográfia kockázatainak minimalizálása és a szövődmények megfelelő kezelése céljából [A:III].

TERÁPIA

Az egyes állapotokban szükséges terápiás lehetőségeket a 3. táblázat tartalmazza (az evidenciaszintek jelölésével).

Az egyes terápiák kockázatait, előnyeit, lehetséges komplikációit a beteggel meg kell beszélni és írásos beleegyező nyilatkozat szükséges [A:III].

Azokban az esetekben, amikor a lézió az MPS kritériumok alapján fotokoagulációra, vagy a TAP és VIP kritériumok alapján fotodinamiás kezelésre alkalmas, a kezelést az angiográfiát követő 1 héten belül el kell végezni^[A:I].

A BETEGEK KÖVETÉSE

A kezelés utáni kontroll vizsgálatok gyakoriságát a 3. táblázat mutatja. A kontrollvizsgálatnak egyaránt részét kell, hogy képezze mind az anamnézisérvétel, mind a klinikai vizsgálatok.

Anamnézis

- Tünetek, beleértve a látóélesség-csökkenést és a torzlátást^[A:II]
- Változások a szedett gyógyszerek és táplálékkiegészítők szempontjából^[B:III]
- Változások a szemészeti és általános anamnézisben ^[B:III]
- Változások a szokásokban (dohányzás)^[B:II]

Szemészeti vizsgálat

- Látásélesség ^[A:III]
- A szemfenék sztereó biomikroszkópos vizsgálata ^[A:III]

A betegek követése exszudatív AMD miatti kezeléseknél

A fent leírt követési javaslaton túl azoknak a betegeknek, akik termális lézerkezelést, verteporfin fotodinamiás kezelést vagy anti-VEGF intravitrealis injekciót kaptak, rendszeres szemfenékvizsgálaton kell átesniük ^[A:III]. Egyes esetekben fundusfotó ^[A:III], illetve fluorescein angiographia ^[A:I] végzése szükséges.

- Termális lézer kezelés után 2-4 héttel fluorescein angiográfiával szükséges meggyőződni arról, hogy a kóros erek elzáródtak-e ^[A:I]. Ezután 4-6 héttel további klinikai vizsgálat és fluorescein angiográfia lehet szükséges a vizsgálat eredménye és a kezelőorvos véleménye alapján ^[A:I].

- Verteporfin fotodinamiás kezelést követően 3 havonta fluorescein angiográfia és annak eredményétől függően újakezelések lehetnek szükségesek stabil állapot eléréséig ^[A:III].

- Pegaptanib vagy ranibizumab kezelést követően klinikai vizsgálat és újakezelés szükséges 6, illetve 4 hetente az indikációnak megfelelően ^[A:III]. További vizsgálatok, mint optikai koherencia tomográfia (OCT) vagy fluorescein angiográfia lehet szükséges a klinikai kép alapján a kezelőorvos döntése szerint^[A:III]. A betegeket fel kell világosítani az endophthalmitis lehetőségéről és jellegzetes tüneteiről; ilyen panasz esetén azonnali kontroll vizsgálat szükséges^[A:III].

AZ AMD KEZELÉSÉNEK SZEMÉLYI ÉS TÁRGYI FELTÉTELEI

A szubretinális érújdonképződéses esetek kezelése nehéz és speciális képzettséget igényel, ilyen esetekben indokolt a beteget megfelelő gyakorlattal rendelkező kezelőhelyre továbbirányítani.

Személyi feltételek

Az AMD miatti intravitrealis gyógyszerek alkalmazásának indikációját fluorescein angiográfiás tapasztalattal, a rendelkezésre álló új módszerekkel teljes ismeretével rendelkező szakorvos állapíthatja meg.

Az AMD miatti intravitrealis injekciók beadására - a komplikációk minimalizálása, illetve időben történő felismerése miatt - nagy szemészeti centrumokban (egyetemi szemészeti klinikákon, vagy vitrectomiák végzésére kijelölt kórházi szemészeti osztályokon) dolgozó vitreoretinális műtétek végzésében jártas szemész szakorvos jogosult.

Tárgyi feltételek

Az intravitrealis injekció beadása műtőben, vagy az intravitrealis injekciók beadására kialakított helyiségben történjen.

Az intravitrealis injekció ambulanter, vagy egynapos sebészeti beavatkozásként vagy kórházi ápolás keretében adható. A potenciális szövődmények ellátására, az intraocularis nyomás szükség szerinti monitorizálására fekvőbeteg háttérrel kell biztosítani.

A BETEGEK FELVILÁGOSÍTÁSA

Minden AMD-ben szenvedő beteget fel kell világosítani a betegség várható prognózisáról és a szemfenék állapotának figyelembevételével tájékoztatni kell az alkalmazott kezelés várható eredményéről^[A:III].

- Korai AMD (AREDS 2) eseteiben javasoljuk a betegeknek a rendszeres, tágított pupilla mellett végzett szemvizsgálatot annak érdekében, hogy az intermedier AMD kialakulását korán észlelni lehessen ^[A:III].

- Intermedier AMD esetén (AREDS 3, ilyenkor magas a látásromlás, illetve előrehaladott AMD kialakulásának kockázata) a betegeket tájékoztatni kell a CNV jellegzetes tüneteiről és arról, hogy ilyen tünet észlelése esetén sürgős vizsgálat és esetleg beavatkozás lehet szükséges^[A:III].

- CNV kialakulása esetén, ha a betegnél a termális lézer fotokoagulációt, verteporfin fotodinamiás kezelést vagy intravitrealis anti-VEGF injekciót tervezünk, a beteget tájékoztatni kell a kezelés várható eredményéről, következményeiről a következőknek megfelelően ^[A:III]:

= A kezelés csökkenti a súlyos látásromlás kockázatát, de ezt a kockázatot nem küszöböli ki teljesen.

- = A termális lézer fotokoaguláció végleges szkotómát okoz. Ennek elhelyezkedését, méretét és a centrális látásra való várható hatását el kell magyarázni.
 - = A verteporfin PDT és a pegaptanib injekció csökkenti a mérsékelt és a súlyos látásromlás kockázatát, azonban a betegek többsége veszít valamennyit látásélességéből az első 2 év során. A látás javulása ritka. E kezelések hatásossága kizárólag a klinikai vizsgálatokban leírt alkalmazási gyakoriság mellett bizonyított (verteporfin PDT esetén 3 havonként újratezelés, amennyiben a fluorescein angiográfián szivárgás észlelhető; pegaptanib esetén az injekció ismétlése 6 hetente). A pegaptanib esetén az injekciók abbahagyásának kritériumai nem pontosan ismertek.
 - = Ranibizumab adása esetén a betegek többsége elkerülheti a látásromlást és jelentős részüknél javulhat is a látása, de nem mindenkinek. A kezelés hatásossága kizárólag a klinikai vizsgálatokban leírt alkalmazási gyakoriság mellett bizonyított (4 hetente intravitrealis injekció szükséges), az injekciók abbahagyásának kritériumai nem pontosan ismertek.
 - = Termális lézer fotokoaguláció esetén magas a kockázata, hogy a CNV nem záródik el teljesen vagy recidívál. Ez a kockázata kezelést követő első évben a legmagasabb.
 - = Mind a termális lézer fotokoaguláció, mind pedig a verteporfin PDT, mind pedig pegaptanib vagy ranibizumab injekciós kezelés esetén ismételt fluorescein angiográfiás vizsgálatok lehetnek szükségesek a betegség megfelelő követésére és az újratezelések elbírálására.
- A csökkent látású betegeket a látási rehabilitáció lehetőségéről fel kell világosítani és megfelelő rehabilitációs/ tanácsadó szolgálathoz kell irányítani^[A:III].
-