



Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin,
Suomen Silmälääkäriyhdistyksen ja
sairaanhoitopiirien silmätautien klinikoiden asettama työryhmä

Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma (AMD)

11.5.2016

PDF-versio sisältää suositustekstin, taulukot
sekä kirjallisuusviitteet typistetyssä muodossa.

Koko suositus näytönastekatsauksineen ja lisätietoaineistoineen
on saatavissa osoitteessa www.käypähoito.fi

VASTUUN RAJAUS

Käypä hoito -suositukset ovat parhaiden asiantuntijoiden laatimia yhteenvetoja yksittäisten sairauksien diagnostiikan ja hoidon vaikuttavuudesta. Ne eivät korvaa lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen omaa arviota yksittäisen potilaan parhaasta mahdollisesta diagnostiikasta, hoidosta ja kuntoutuksesta hoitopäätöksiä tehtäessä.

Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma (AMD)

Keskeinen sisältö

- Kosteaa silmänpohjan ikärappeuman (AMD) keskeisiä oireita ovat nopea, päivien tai viikkojen aikana tapahtuva näöntarkkuuden (sekä kauko- että lähinäkö) heikkeneminen ja kuvien vääristyminen.
- Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma tulee aina diagnosoida sen diagnostiikkaan ja hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta tai johdolla.
- Diagnostiikan ja dokumentaation tulee mahdollisuuksien mukaan aina perustua vähintään näöntarkkuuden määrittämiseen, biomikroskopiaan, silmänpohjakuvaan ja valokerroskuvaukseen tai fluoreskeiniangiografiaan.
- Näön ennusteen kannalta on suositeltavaa aloittaa VEGF:n estäjähoito mahdollisimman pian oireiden alkamisen jälkeen.
- Kaikkien kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavien osalta tulee harkita hoitoa lasiaiseen annosteltavalla verisuonikasvutekijöiden estäjällä.
- Lasiaiseen annosteltava hoito suositellaan toteutettavaksi silmien kliinisen tilanteen mukaisesti niin, että tavoitteena ovat sairauden etenemisen pysäyttäminen ja inaktiivisen tilanteen ylläpitäminen.
- Seuranta tulee valtaosassa tapauksia toteuttaa näöntarkkuuden, biomikroskopian tai silmänpohjakuvaan ja valokerroskuvauksen määrittämisellä aluksi 4–6 viikon välein injektiohoidon jälkeen. Hoitovasteen varmistuttua pistoshoidon aikana seurantaväliä voidaan asteittain pidentää enintään 3 kuukauteen.
- Omaseurantaan siirtyminen on mahdollista, kun sairaus on riittävän pitkään pysynyt inaktiivisena.

Hoitosuosituksen laatiminen

- Käypä hoito -suosituksen laatiminen, ks. suosituksen verkkoversio osoitteessa www.käypähoito.fi.

Termit ja lyhenteet

- AMD: silmänpohjan ikärappeuma
- FAG: fluoreskeiniangiografia
- OCT: valokerroskuvaus
- ICGA: indosyaniinivihreäangiografia (indocyanine green angiography)
- PDT: fotodynaaminen hoito, valoaktiivatiolaserhoito
- VEGF:n estäjät: verisuonten endoteelin kasvutekijöiden estäjät
- VEGF:n estäjähoitojen mallit:
 - fixed: etukäteen suunnitellusti ja säännöllisin väliajoin annosteltava lääkehoito
 - PRN: pro re nata, silmän tilanteen mukaisesti tarvittaessa annosteltava lääkehoito
 - treat-and-extend: silmän tilanteen mukaisesti vähitellen pidentyvin väliajoin annosteltava lääkehoito

Aiheen rajaus

- Suosituksessa pyritään vastaamaan työryhmän asettamiin diagnostiikkaa, hoitoa ja seurantaä käsitteleviin kysymyksiin.
- Diagnostiikka
 - Mitä menetelmiä tulee käyttää kostean silmänpohjarappeuman (AMD) diagnostiikassa?
- Hoito:
 - Milloin hoito on aiheellinen kosteassa ikärappeumassa?
 - Onko olemassa joitain sellaisia ensitutkimuksen kliinisiä löydöksiä, joiden myötä hoidosta ei ole odotettavissa hyötyä?
 - Onko hoidossa sijaa laservalopolttohoidolle ja valoaktivaatiolaserhoidolle (fotodynaaminen hoito) joissakin tilanteissa?
- Hoito anti-VEGF-lääkkeillä (bevasitsumabi, ranibitsumabi ja aflibersepti)
 - Onko lääkkeiden välillä tehoeroja?
 - Onko lääkkeiden haitoissa ja turvallisuudessa eroja?
 - Onko anti-VEGF-hoidolle vasta-aiheita?
 - Millaista osaamista tarvitaan anti-VEGF-hoidon toteutuksessa?
 - Tuleeko hoito aloittaa ”latausannoksilla”?
 - Tuleeko lääke annostella säännöllisesti vai tarvittaessa?
 - Eroavatko haitat sen mukaan, annostellaanko lääke säännöllisesti vai tarvittaessa?
 - Onko erilaisten annosteluprotokollien välillä eroa kustannusvaikuttavuudessa?
 - Mitä tulee tehdä, jos hoitoon ei saada vastetta?
 - Milloin ja millä kriteereillä hoito lopetetaan?
- Seuranta:
 - Mitä menetelmiä tulee käyttää kostean AMD:n seurannassa?
 - Milloin ja millä kriteereillä potilas siirretään omaseurantaan?
- Suosituksessa ei käsitellä kostean AMD:n seulontaa, ehkäisyä ja kuntoutusta.
- Hoidossa keskitytään lasiaiseen annostelutettiin verisuonikasvutekijöiden estäjiin (anti-VEGF).

Tavoitteet

- Suosituksen tavoitteena on yhtenäistää ja parantaa kostean AMD:n diagnostiikkaa, hoitoa ja seurantaä Suomessa.



Kohderyhmät

- Suosituksen ensisijainen kohderyhmä ovat kosteaa AMD:tä diagnosoivat, hoitavat ja seurantaä toteuttavat lääkärit ja silmätautien yksiköt.
- Suositusta voivat käyttää myös muut terveydenhuollon ammattihenkilöt, jotka kohtaavat kosteaa AMD:tä sairastavia.

Esiintyvyys

- AMD on yleisin näkövammaisuuden aiheuttaja kehittyneissä maissa, Suomi mukaan luku [1–5]. Kaikista AMD-potilaista noin 10–20 % sairastaa taudin kosteaa muotoa.
- Kaikista näkövammarekisteriin ilmoitetuista näkövammoista 41 % aiheutuu silmänpohjan ikärappeumasta. Yli 65-vuotiailla silmänpohjan ikärappeuman osuus näkövammoista on 59 % [6] (Näkövammarekisterin vuosikirja 2014 www.nkl.fi) Näistä noin puolet aiheutuu kosteasta tautimuodosta.
- Jos todetaan yhden silmän kostea AMD, 3–5 vuoden seurannassa noin joka kolmannella potilaista tauti ilmaantuu myös toiseen silmään [7, 8].
- Ennen tehokkaita hoitoja noin puolet potilaista, joilla todettiin molempien silmien kostea AMD, tuli vaikeasti näkövammaiseksi 5 vuoden kuluessa (paras lasikorjattu näöntarkkuus paremmin näkevässä silmässä 0,1 tai vähemmän) [7].
- Kosteaan AMD:hen liittyy merkittävä elämänlaadun huononeminen erityisesti silmälöin, kun näön tarkkuus molemmissa silmissä on alle 0,5 [9–11].

Riskitekijät

- Ikä [2–5, 12, 13]
- Tupakointi [14]
 - Suurentunut riski saattaa säilyä jopa 20

vuotta tupakoinnin lopettamisen jälkeen [15].

- Riski kuitenkin ilmeisesti pienenee, jos tupakointi lopetetaan [16].
- Perinnöllinen alttius
 - Perimän osuus taudin ilmaantuvuudesta on noin 60 % [17].
- Sydän- ja verisuonitaudit [1–5]

Oireet

- Oireet ilmaantuvat ja etenevät nopeasti.
- Keskeisimmät kosteaan AMD:hen viittaavat oireet ovat
 - nopea, päivissä tai viikoissa tapahtuva näöntarkkuuden heikkeneminen (sekä kauko- että lähinäkö)
 - äkillinen kuvien vääristyminen
 - keskeinen skotooma (keskeisnäön puutos)
 - värinäön muutokset.

Diagnostiikka

- Tiivistelmä suosituksesta kostean AMD:n diagnostiikaksi esitetään **TAULUKOSSA 1**.
- **Suositus 1: Kostea AMD:n tulee aina diagnosoida sairauden diagnostiikkaan ja hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta tai johdolla.**
 - **Muut silmäsairaudet, AMD:n riskitekijät ja yleissairaudet tulee aina selvittää.**
 - **Kliiniseen tutkimukseen kuuluu aina molempien silmien lasein korjattu paras näöntarkkuus, silmänpohjatutkimus ja biomikroskopia.**
 - Työryhmän näkemyksen mukaan tutkimustulosten tulkinta ja johtopäätösten tekeminen vaativat perehtyneisyyttä ja kokemusta kostean AMD:n diagnostiikasta ja hoidosta.
 - FAG-tutkimusten tulkinta kostean AMD:n diagnostiikassa vaihtelee tulkitsijoiden ja tulkintakertojen välillä [18–21] ^c.
- **Suositus 2: Kostean AMD:n diagnostiikan tulee mahdollisuuksien mukaan aina perustua vähintään TAULUKOSSA 1**

kuvattuun hyvän diagnostiikan tason tutkimuksiin (näöntarkkuus, biomikroskopia, OCT ja silmänpohjakuva ja tarvittaessa FAG).

- **Yksikössä, jossa hoito aloitetaan, tulee olla mahdollisuus FAG-tutkimuksen järjestämiseen, jos potilaan tilanne sitä edellyttää.**
- **Molemmat silmät on tutkittava.**
- Fluoreskeiniangiografia (FAG) on ilmeisesti edelleen kostean AMD:n diagnostiikan kulmakivi OCT-tutkimukseen verrattuna, ellei tutkimuksen suorittamiselle ole terveydellisiä esteitä [22–25] ^c.
 - * Kommentti: FAG on OCT-tutkimusta huomattavasti enemmän aikaa ja resursseja vaativa tutkimusmenetelmä.
- Valokerroskuvaus (OCT) lienee herkkä muttei riittävän tarkka ainoaksi tutkimusmenetelmäksi kostean AMD:n diagnostiikassa [22, 26, 25] ^c.
 - Kommentti: OCT-tutkimuksessa tarkastellaan verkkokalvon paksuuntumista ja turvotusta. On erityisesti huomioitava, että verenvuodot eivät välttämättä näy OCT-tutkimuksessa.
 - Kommentti: OCT-angiografia on tulossa oleva uusi diagnostinen menetelmä, jonka käyttökelpoisuudesta kostean AMD:n diagnostiikassa ei nykyisin ole riittävää näyttöä.
- **Suositus 3: Kliinisesti selvissä tapauksissa kostean AMD:n diagnoosi voidaan tehdä ja hoito aloittaa TAULUKOSSA 1 kuvatun tyydyttävän diagnostiikan tason tutkimusten perusteella (näöntarkkuus, biomikroskopia ja OCT-tutkimus).**
 - **Tällöinkin tulee olla mahdollisuus potilaan lähettämiseen FAG-tutkimukseen, jos potilaan tilanne myöhemmin sitä edellyttää.**
 - Työryhmän käsityksen mukaan näin voidaan toimia kliinisesti selkeissä tilanteissa, joissa hoidon aloittamista ei haluta viivästyttää tutkimusten viivästyminen vuoksi.
 - Silmänpohjien valokuvauksen puuttuminen saattaa vaikeuttaa erotusdiagnostiik-

TAULUKKO 1. Suositus kostean silmänpohjan ikärappeuman diagnostiikaksi.

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

1) Paras korjattu näöntarkkuus

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



kaa ja hoidon seurantaa, koska tarkkaa dokumentaatiota silmänpohjien tilanteesta hoidon aloitusvaiheessa ei ole.

- **Suositus 4: Kliinisesti epäselvissä tapauksissa suositellaan, että kostea AMD:n diagnosoidaan TAULUKOSSA 1 esitetyn erinomaisen diagnostiikan tason mukaisesti (näöntarkkuuden, biomikroskopian ja silmänpohjakuvan lisäksi sekä OCT- että FAG- ja tarvittaessa myös ICGA-tutkimus).**

- Indosyaniinivihreäangiografia (ICGA) ilmeisesti soveltuu täydentämään kostean AMD:n diagnostisia tutkimuksia [22, 24, 27, 28] ^C.
- Fluoreskeiiniangiografia (FAG) lienee edelleen kostean AMD:n diagnostiikan kultainen standardi [22–25] ^C.

- **Suositus 5: Jos kostean AMD:n diagnoosi edelleen jää hyvän diagnostiikan tason tutkimusten jälkeen epävarmaksi, voidaan tehdä hoitokokeilu verisuonten endoteelin kasvutekijöiden (VEGF) estäjillä.**

- Työryhmän käsityksen mukaan hoitokokeilu epäselvässä tilanteessa saattaa olla parempi vaihtoehto kuin pelkkä seuranta tai odottamisesta johtuva hoidon viivästyminen, joka saattaa vaarantaa potilaan näköä [29].

Hoito

- **Suositus 6: Kaikkien kosteaa AMD:tä sairastavien osalta tulee harkita hoitoa lasiaiseen annosteltavalla VEGF:n estäjällä.**

- Eri lääkeaineiden tehossa ja turvallisuudessa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja muutaman vuoden seurannassa.

- Lääkeaineiden välillä on merkittäviä hintaeroja.

* Vaikka kostea AMD ei ole bevasitsumabin virallinen käyttöaihe, Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston antaman suosituksen mukaan kostean AMD:n hoito silmänsisäisellä bevasitsumabilla kuuluu Suomen julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan [30], (Palveluvalikoimaneuvoston päätös 10.12.2015). Palveluvalikoimaneuvosto toteaa myös, että bevasitsumabi on vaikuttava näkökykyä parantava AMD:n hoito ja että se on yhtä vaikuttava ja turvallinen kuin AMD:n hoitoon silmänsisäisesti käytettävät ranibitsumabi ja aflibersepti.

- Bevasitsumabi ja ranibitsumabi ovat ilmeisesti yhtä tehokkaita ylläpitämään näöntarkkuutta kostean AMD:n hoidossa 1–2 vuoden seurannassa [31–33] ^B.
- Lasiaiseen kuukausittain tai harvemmin annosteltava aflibersepti (0,5–2 mg) on ilmeisesti yhtä tehokas kostean AMD:n hoidossa ylläpitämään näöntarkkuutta kuin kuukausittain annosteltava ranibitsumabi (0,5 mg) [33–36] ^B.
- Ranibitsumabin ja bevasitsumabin välillä ei kostean AMD:n lyhytaikaisessa hoidossa ilmeisesti ole kliinisesti merkittävää eroa turvallisuuden osalta [32, 33, 37–39] ^B.
- Lasiaiseen kuukausittain tai harvemmin

- annosteltava aflibersepti (0,5–2 mg) saattaa olla yhtä turvallinen kostean AMD:n hoidossa kuin kuukausittain annosteltava ranibitsumabi (0,5 mg) [33–36]^C.
- Fotodynaamisen hoidon (PDT) yhdistäminen ranibitsumabiin ei ilmeisesti paranna näöntarkkuutta kosteaa AMD:tä sairastavilla yksinomaiseen ranibitsumabihoitoon verrattuna [40, 41]^B.
 - * Kostean AMD:n alaluokassa poly-poidaalinen vaskulopatia PDT ja lasiaseen annosteltava VEGF:n estäjä saattavat olla yhtä tehokkaita ylläpitämään näöntarkkuutta ja yhtä turvallisia [42]. Tällöin PDT-hoito vähentää lasiaseen annosteltavien VEGF:n estäjien tarvetta [43].
 - Luotettavaa tutkimustietoa peripapillaaristen rappeutumien hoidosta ei ole käytettävissä. Työryhmän käsityksen mukaan peripapillaarisia rappeumia voidaan hoitaa VEGF:n estäjillä, valoaktiivisella laserhoidolla, laservalopolttohoidolla tai näiden yhdistelmillä [44].
 - **Suositus 7: Työryhmän käsityksen mukaan näön ennusteen kannalta on suositeltavaa aloittaa VEGF:n estäjähoito viipymättä oireiden alkamisen jälkeen.**
 - VEGF:n estäjähoidon aloittaminen välittömästi tai lähipäivinä taudin diagnosoinnin jälkeen saattaa 3 kuukauden seurannassa johtaa parempaan näön kohenemiseen kuin aloittaminen noin 2 viikon päästä diagnoosista [29]^C.
 - Prospektiivisessä potilassarjassa viive oireiden alkamisesta hoidon alkamiseen heikensi merkittävästi näkökyvyn ennustetta. Oireiden jatkuminen yli 21 viikkoa ennen hoidon aloitusta suurensi näön huononemisen riskiä (OR 2,62; 95 %:n luottamusväli 1,20–5,68) verrattuna oireiden jatkumiseen alle 7 viikkoa ennen hoitoa [45].
 - **Suositus 8: Jos potilaalla on ollut äskettäinen (alle 3 kk) sydän- ja verisuonitapahtuma, VEGF:n estäjähoito voidaan toteuttaa, kun hyötyjen ja haittojen suhde on hänen osaltaan arvioitu.**
- Tapaus-verrokkitutkimuksessa intravitreaalisesti annosteltuun bevasitsumabiin tai ranibitsumabiin ei liittynyt suurentunutta iskeemisen aivoinfarktin, sydäninfarktin, laskimoveritulpan tai sydämen vajaatoiminnan riskiä, eivätkä lääkkeet tässä suhteessa eronneet toisistaan [46].
 - Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa todettujen haittatapahtumien määrät:
 - * Tromboembolinen haittatapahtuma todettiin 3,5 %:lla ranibitsumabilla hoidetuista [37], 3,2 %:lla bevasitsumabilla hoidetuista [37], 0,7–2,3 %:lla afliberseptillä hoidetuista [34] ja 3,6–3,8 %:lla lumeinjektioilla hoidetuista [47, 48].
 - * Sydäninfarkti todettiin 1,4 %:lla ranibitsumabilla hoidetuista [37], 1,2 %:lla bevasitsumabilla hoidetuista [37], 1–2 %:lla afliberseptillä hoidetuista [34] ja 1,7–3,6 %:lla lumeinjektioilla hoidetuista [47, 48].
 - * Aivohalvaus todettiin 1,1 %:lla ranibitsumabilla hoidetuista [37], 0,9 % bevasitsumabilla hoidetuista [37], 0,5–0,8 %:lla afliberseptillä hoidetuista [34] ja 0,8 %:lla lumeinjektioilla hoidetuista [48].
 - * Kommentti: Lumeinjektiohoidon tiedot perustuvat 2 pieneen tutkimukseen. Edellä mainituissa haittatapahtumissa ei ollut tilastollista eroa VEGF:n estäjäryhmässä verrattuna lumeryhmään. Verkostometatyyppianalyysin mukaan VEGF:n estäjähoitoryhmässä haittatapahtumien määrä on kuitenkin hieman (suhteellinen ero noin 2–6 %) suurempi kuin lumeryhmässä [33].
 - Kommentti: VEGF:n estäjähoidon riskit voivat valikoitumattomassa suomalaisessa hoidettavassa potilasjoukossa olla erisuuruisia kuin valikoiduilla potilailla tehdyissä satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa.
 - Lääkkeiden myyntiluvissa luetellut hoidon vasta-aiheet kuvataan **TAULUKOSSA 2**.

TAULUKKO 2. Lasiiseen annosteltavien VEGF:n estäjien myyntilupatiedoissa esitetyt hoidon vasta-aiheet. Huom! Bevasitsumabin kohdalla on ilmoitettu suonensisäisen käytön vasta-aiheet. Lähde: Duodecimin lääketietokanta.



Lääkeaine	Vasta-aihe
Aflibersepti	Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai injektiossa käytetylle apuaineelle Aktiivinen tai epäilty silmän tai silmänympärysalueen infektio Aktiivinen vakava silmänsisäinen inflammaatio
Bevasitsumabi	Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai injektiossa käytetylle apuaineelle Yliherkkyys kiinankääpiöhamsterin munasarjasoluissa tuotetuille aineille tai muille yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotetuille ihmisen vasta-aineille (tai humanisoiduille vasta-aineille) Raskaus
Ranibitsumabi	Yliherkkyys aineelle tai injektiossa käytetylle apuaineelle Okulaarinen tai periokulaarinen infektio tai infektion epäily Vakava silmänsisäinen tulehdus

- **Suositus 9: Hoidon aloituksen yhteydessä tulee huomioida hyödyt ja riskit: potilaan jäljellä oleva näön tarkkuus molemmissa silmissä, yleissairaudet, elinajan odotus ja hoidon vaikutus toimintakykyyn ja elämänlaatuun.**
 - Jos hoidettavan silmän paras laseilla korjattu näöntarkkuus on alle 0,0625, hoidon odotettavissa oleva hyöty potilaan toimintakykyyn ja elämänlaadun osalta on työryhmän käsityksen ja kokemuksen mukaan vähäinen.
 - Mukaan otettavien potilaiden näöntarkkuuden alarajaksi on useimmissa hoitotutkimuksissa asetettu 0,0625.
- **Suositus 10: VEGF:n estäjähoito voidaan aloittaa 3 kertaa noin kuukauden välein annosteltavilla pistoksilla (”latausannoksella”) tai alusta alkaen tarpeen mukaisesti (pro re nata, PRN) annostellen.**
 - Hoitoa aloitettaessa bevasitsumabi annosteltuna 3 kertaa 4–6 viikon välein saattaa lyhyellä aikavälillä johtaa parempaan näön paranemiseen kuin alusta alkaen PRN-annosteltuna [49–51] ^C.
 - Jos hoito toteutetaan alusta alkaen PRN, ilman ”latausannoksia”, OCT-tutkimus on toistettava pistotarpeen selvittämiseksi 4–6 viikon välein.
- **Suositus 11: VEGF:n estäjähoidon tavoitteena on taudin etenemisen pysäyttäminen. Taudin etenemistä seurataan näöntarkkuuden mittaamisella, biomikroskopiolla ja OCT-tutkimuksella.**
 - Kooste suosituksesta hoidon toteuttamiseksi on **TAULUKOSSA 3**.
 - Bevasitsumabin ja ranibitsumabin annostelu 4–6 viikon välein ei ilmeisesti ole näön paranemisen ja säilymisen osalta lyhyellä aikavälillä kliinisesti merkittävästi tehokkaampaa kuin tarvittaessa annosteltu kostea AMD:tä sairastavilla [52–57] ^C.
 - Kuukausittaiseen bevasitsumabin ja ranibitsumabin annosteluun kostean AMD:n hoidossa saattaa liittyä suurempi kartta-atrofian riski kuin tarvittaessa annosteluun, mutta muutoin eri annosteluprotokollien haittojen riskissä ei näytä olevan kliinisesti merkittävää eroa [36, 38, 39, 57–60] ^C.
 - Tarvittaessa annostellun bevasitsumabihoitoon kustannusvaikuttavuus on ilmeisesti kuukausittain annosteltua bevasitsumabia parempi kostean AMD:n hoitomalli [38, 59, 61, 62] ^B, sillä kuukausittaisella annostuksella saavutettavat pienet lisähyödyt aiheuttavat hyvin korkeat lisäkustannukset. Samoin tarvittaessa annostellun bevasitsumabin kustannusvaikuttavuus on parempi kuin tarvittaessa tai kuukausittain annostellulla ranibitsumabilla ja afliberseptillä [38, 59, 61, 62] ^B.
 - Ranibitsumabi kerran kuukaudessa annosteltuna ja aflibersepti 2 kuukauden välein annosteltuna ilmeisesti kohentavat potilaan elämänlaatua, eivätkä lää-

TAULUKKO 3. Työryhmän suositus kostean AMD:n hoitojen ja seurannan ajoituksesta eri hoitoprotokollien mukaisesti.

Protokolla	Hoitovälit	Seurantatutkimukset
Fixed	Aflibersepti: ensimmäiset 3 lääkepiستoa 4–6 viikkoa, sen jälkeen 8 viikkoa Bevasitsumabi: 4–6 viikkoa Ranibitsumabi: 4–6 viikkoa	Kolmen pistoksen välein Hoitoa jatketaan taudin aktiivisuudesta riippumatta, kunnes hoidon lopettamisen kriteerit täyttyvät.
PRN	Jos hoitovaste ei ole riittävä¹⁾ Aflibersepti: 4–8 viikkoa Bevasitsumabi: 4–6 viikkoa Ranibitsumabi: 4–6 viikkoa Jos hoitovaste on riittävä¹⁾ Ei hoitoa kyseisellä seurantakerralla	Aina 4–6 viikkoa (bevasitsumabi ja ranibitsumabi) tai 4–8 viikkoa (aflibersepti) viimeisen suunnitellusti annetun pistoksen jälkeen Jos pistosta ei anneta, seurantatutkimus 4–6 viikon kuluttua Huom.! Voidaan etukäteen suunnitella esimerkiksi 3 pistoksen sarja, jolloin seurantatutkimukset tehdään sarjan lopussa
Treat-and-extend	Kunnes riittävä hoitovaste on saavutettu¹⁾ Aflibersepti: 4–8 viikkoa Bevasitsumabi: 4–6 viikkoa Ranibitsumabi: 4–6 viikkoa Riittävän hoitovasteen saavuttamisen jälkeen¹⁾ Seurantavälin harventaminen korkeintaan 2 viikon verran kerrallaan ja korkeintaan 12 viikon väleihin Jos havaitaan puutteellinen hoitovaste, palataan edelliseen hoitoväliin.	Aina ennen suunniteltua pistosta

1) Riittävällä hoitovasteella tarkoitetaan seuraavia tilanteita:
a) OCT-tutkimuksessa ei todeta verkkokalvon turvotusta eikä subretinaalista nestettä (pigmenttiepiteelin irtauma sallitaan).
b) Vähäinen verkkokalvon turvotus, subretinaalinen neste tai molemmat ovat pysyneet pitkään ennallaan ja näöntarkkuus on stabiili jatkuvista pistoksista huolimatta. Tällöin sairauden aktiiviteettiä voidaan arvioida FAG-tutkimuksella tai pistostaukoa kokeilemalla. Seurannan täytyy tapahtua valitun hoitoprotokollan mukaisesti. Taudin aktiivisuuden seurannassa OCT-tutkimus on FAG-tutkimukseen verrattuna varsin herkkä toteamaan aktiivinen tauti, mutta OCT:n spesifisyys on korkeintaan tyydyttävä [75].
c) Näöntarkkuus on stabiili.

keaineet tässä suhteessa eroa toisistaan [35]^B.

- Niin sanotun treat-and-extend-hoitoprotokollan vaikuttavuudesta säännöllisiin VEGF:n estäjähoitoihin verrattuna on julkaistu yksi pieni satunnaistettu kontrolloitu tutkimus [63]. Sen mukaan yhden vuoden seurannassa kuukausittain tai treat-and-extend -protokollan mukaisesti annosteltavalla ranibitsumabihoidoilla saavutettiin näön osalta samanlaiset tulokset.
- Myös havainnoivien prospektiivisten ja retrospektiivisten tutkimusten perusteella näyttää siltä, että treat-and-extend-protokollalla voidaan saada PRN- ja fixed-protokollan kanssa vastaavia useita vuosia säilyviä tuloksia näön paranemi-

sessä ja säilymisessä.

- Vaikka kunnollinen tutkimusnäyttö puuttuu, kansainvälisen asiantuntijaryhmä pitää myös OCT-seurannan perusteella ohjattua treat-and-extend-protokollaa mahdollisena vaihtoehtona toteutettaessa kostean AMD:n VEGF:n estäjähoitoa [64].
- Suositus 12: Jos yhdellä VEGF:n estäjävalmisteella ei saada riittävää tehoa, voidaan kokeilla toista lääkeainetta.**
- Aflibersepti saattaa noin vuoden aikavälillä parantaa näköä ja vähentää anatomisia muutoksia niillä AMD-potilailla, joilla hoito muilla VEGF:n estäjillä ei ole tuottanut toivottua tulosta, mutta kunnollinen tutkimusnäyttö asiasta puuttuu [65–68]^D.

TAULUKKO 4. Työryhmän suositus kostean AMD:n seurannan järjestämisestä.



Taso	Näöntarkkuus	Biomikroskopia	OCT	Pohjakuva	FAG
Erinomainen	x	x	x	Tarvittaessa	Tarvittaessa
Hyvä	x	1–2 kertaa vuodessa ¹⁾	x		

1) Kliininen tutkimus, mukaan lukien silmänpaineen mittaus

– **Suositus 13: Lasiaiseen annosteltavan VEGF:n estäjäinjektion voi suunnitelmallisesti ja tarkoituksenmukaisissa oloissa antaa siihen hyvän ohjauksen saanut silmätautien erikoislääkäri, silmätauteihin erikoistuva lääkäri tai silmänsairauksien hoitotyöhön perehtynyt sairaanhoitaja.**

- Kahden meta-analyysin [69, 70] mukaan lasiaiseen annosteltavaan VEGF:n estäjäinjektioon liittyvä endoftalmiitin riski on 0,049–0,056 % eli 10 000 pistoskertaan liittyy noin 5 endoftalmiittia.
- Retrospektiivisen kohorttitutkimuksen mukaan leikkaussalioloissa annettuihin ranibitsumabi- tai bevasistumabi-injektioihin liittyy merkittävästi pienempi endoftalmiitin riski kuin vastaanotto-oloissa annettuihin injektioihin [71].
- Englantilaisen prospektiivisen kohorttitutkimuksen [72] mukaan injektiohoitoon koulutettujen sairaanhoitajien antamaan ranibitsumabihoitoon sitä varten varustetussa tilassa ei liity tavanomaista suurempaa endoftalmiitin tai muiden paikallisten häirtävaikutusten riskiä.
- Iranilaisen retrospektiivisen kohorttitutkimuksen mukaan [73] erikoistumisvaiheessa olevien lääkäreiden antamiin bevasistumabi-injektioihin ei liity tavanomaista suurempaa endoftalmiitin riskiä.
- Tanskalaisen retrospektiivisen kohorttitutkimuksen [74] mukaan erikoislääkäreiden, koulutuksessa olevien erikoistuvien lääkäreiden ja pistosten antoon opetettujen sairaanhoitajien suunnitelmallisesti ja leikkaussalioloissa lasiaiseen antamien annosteltavien ranibitsumabi-injektioiden paikallisten häirtävaikutusten riski on hyvin vähäinen eikä vaihte-

pistoksen antajan koulutustaustan mukaan.

– **Suositus 14: VEGF:n estäjähoito tulee lopettaa, jos se on todettu hyödyttömäksi, siitä ei ole odotettavissa potilaan toimintakykyä tai elämänlaatua parantavia tuloksia tai hoidon jatkamiseen liittyvien haittojen ja riskien arvioidaan ylittävän odotettavissa olevat hyödyt.**

- Molempien silmien terveys ja näöntarkkuus on huomioitava.
- Päätös hoidon lopettamisesta on tehtävä yhdessä potilaan kanssa.
- Työryhmä ehdottaa, että hoito lopetetaan viimeistään silloin, kun hoidettavan silmän näkökyky on pysyvästi heikentynyt alle 0,0625:een.

Seuranta

- Kooste kostean AMD:n hoidon ja seurannan suositukseksi on **TAULUKOISSA 3 ja 4.**
- **TAULUKOSSA 3** mainittavalla riittävällä hoitovasteella tarkoitetaan tilannetta, jossa
 - ei todeta verkkokalvon turvotusta eikä subretinaalista nestettä (pigmenttiepiteelin irtauma sallitaan) OCT-tutkimuksessa
 - * Jos vähäinen verkkokalvon turvotus, subretinaalinen neste tai molemmat ovat pysyneet pitkään ennallaan ja näöntarkkuus on jatkuvista pistoksista huolimatta stabiili, sairauden aktiiviteettia voidaan arvioida FAG-tutkimuksella tai pistostaukoa kokeilemällä. Seurannan täytyy olla valitun hoitoprotokollan mukaista.
 - * Taudin aktiivisuuden seurannassa OCT-tutkimus on FAG-tutkimukseen verrattuna varsin herkkä toteamaan

KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

- aktiivinen tauti, mutta sen spesifisyys on korkeintaan tyydyttävä [75].
- Näöntarkkuus on stabiili.
 - Hoito- ja seurantaväli säännöllisessä (fixed) ja PRN-hoidossa on 4–6 viikkoa, afliberseptillä 4–8 viikkoa. Treat-and-extend -hoidossa hoito- ja seurantaväli pitenee asteittain 12 viikkoon.
 - **Suositus 15: Seuranta tulee valtaosassa tapauksia toteuttaa vähintään TAULUKOSA 4 kuvatus hyvän tason mukaisesti.**
 - Ajoittain tulee tutkia refraktio sen varmistamiseksi, että mahdollinen näön heikkenemä ei aiheudu optisista syistä.
 - Seurantatutkimusten tiheys määräytyy hoitosuunnitelman pohjalta.
 - * Jos hoito aloitetaan 3 latausannoksella ja sen jälkeen siirrytään PRN- tai treat-and-extend-annosteluun, seurantatutkimus tulee tehdä 4–6 viikkoa viimeisen latausannoksen jälkeen sen selvittämiseksi, tarvitaanko uutta pistosta (PRN) tai mikä on seuraavan pistoksen ajankohta (treat-and-extend).
 - * Jos hoito aloitetaan suoraan PRN-annostelulla, seurantatutkimus tulee tehdä alusta alkaen 4–6 viikon välein.
 - Työryhmän käsityksen mukaan omaseurantaan siirtyminen on mahdollista, kun
 - potilas ymmärtää seurannan toteuttamisen ja tulkinnan
 - fixed- ja PRN-protokollassa viimeisestä tarvittavasta hoitokerrasta on kulunut 6–12 kuukautta aikaa, ja riittävä hoitovaste on säilynyt
 - treat-and-extend-protokollassa maksimihoitoväli on saavutettu, ja riittävä hoitovaste on säilynyt ilman VEGF:n estäjähoitoa viimeiset 6–12 kuukautta (ei ole merkkejä aktiivisesta kosteasta AMD:stä).
 - Omaseurannassa voidaan käyttää Amslerin karttaa [1, 76–78] ja oireseurantaa (mm. näöntarkkuuden muutokset, kuvien vääristyminen, lukemisen vaikeutuminen).
 - Kommentti: Japanilaisen kohorttitutkimuksen [79] mukaan kostea AMD aktivoitui 2 vuoden seurannassa 3 ranibitsumabipistoksen jälkeen noin 75 %:lla.



SUOSITUSPANEELI

Puheenjohtaja:

Kai Kaarniranta, Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin edustaja

Jäsenet:

Vesa Aaltonen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin edustaja

Nina Hautala, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin edustaja

Ilkka Immonen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin edustaja

Sulevi Kaipainen, Pohjois-Karjalan sairaanhoito- ja sosiaalipalvelujen kuntayhtymän edustaja

Nina Laitamäki, Kanta-Hämeen sairaanhoitopiirin edustaja

Marko Ollila, Lapin sairaanhoitopiirin edustaja

Jari Rantanen, Satakunnan sairaanhoitopiirin edustaja

Petri Tommila, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin edustaja

Raimo Tuuminen, Kymenlaakson sairaanhoito- ja sosiaalipalvelujen kuntayhtymän edustaja

Hannele Uusitalo-Järvinen, Pirkanmaan sairaanhoitopiirin edustaja

Satu Välimäki, Päijät-Hämeen sosiaali- ja terveysyhtymän edustaja

KIRJOITAJARYHMÄ

Jorma Komulainen, Käypä hoito -toimittaja

Raija Sipilä, Käypä hoito -toimittaja

Tanja Laukkala, Käypä hoito -toimittaja

KIRJOITAJARYHMÄN SUBSTANSSIASIAANTUNTIJAT

Kai Kaarniranta

Anja Tuulonen

RAHOITUS

Käypä hoito -toimintaa tehdään pääosin valtionavustuksen turvin. Tämän hoitosuosituksen rahoittamiseen ovat osallistuneet Suomen Silmälääkäriyhdistys ry ja seuraavien sairaanhoitopiirien silmätautien klinikat:

- Etelä-Pohjanmaa
- Etelä-Savo
- Helsinki ja Uusimaa
- Itä-Savo
- Kainuu
- Kanta-Häme
- Keski-Pohjanmaa
- Keski-Suomi
- Kymenlaakso
- Lappi
- Länsi-Pohja
- Pirkanmaa
- Pohjois-Karjala
- Pohjois-Pohjanmaa
- Pohjois-Savo
- Päijät-Häme
- Satakunta
- Vaasa
- Varsinais-Suomi

NÄYTÖN VARMUUSASTEEN ILMOITTAMINEN KÄYPÄ HOITO -SUOSITUKSISSA

KOODI	NÄYTÖN ASTE	SELITYS
A	Vahva tutkimusnäyttö	Useita menetelmällisesti tasokkaita ¹ tutkimuksia, joiden tulokset samansuuntaiset
B	Kohtalainen tutkimusnäyttö	Ainakin yksi menetelmällisesti tasokas tutkimus tai useita kelvollisia ² tutkimuksia
C	Niukka tutkimusnäyttö	Ainakin yksi kelvollinen tieteellinen tutkimus
D	Ei tutkimusnäyttöä	Asiantuntijoiden tulkinta (paras arvio) tiedosta, joka ei täytä tutkimukseen perustuvan näytön vaatimuksia

¹ Menetelmällisesti tasokas = vahva tutkimusasetelma (kontrolloitu koeasetelma tai hyvä epidemiologinen tutkimus), tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.

² Kelvollinen = täyttää vähimmäisvaatimukset tieteellisten menetelmien osalta; tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.

KIRJALLISUUTTA

1. Palosaari T. Duodecim 2005;121:1533-40
2. Klein R ym. Am J Ophthalmol 2004;137:486-95
3. Cruess A ym. Can J Ophthalmol 2007;42:836-43
4. Javitt JC ym. Ophthalmology 2003;110:1534-9
5. Jager RD ym. N Engl J Med 2008;358:2606-17
6. Ojamo M. Näkövammarekisterin vuosikirja 2014. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen ja Näkövammaisten keskusliiton ry. Helsinki 2015
7. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. Arch Ophthalmol 1993;111:1189-99
8. Rasmussen A ym. Ophthalmology 2013;120:2630-6
9. Matamoros E ym. Ophthalmologica 2015;234:151-9
10. Sahel JA ym. Arch Ophthalmol 2007;125:945-51
11. Soubbrane G ym. Arch Ophthalmol 2007;125:1249-54
12. Mitchell P ym. Ophthalmology 2002;109:1092-7
13. Mukesh BN ym. Ophthalmology 2004;111:1176-82
14. Klein R ym. Arch Ophthalmol 2008;126:115-21
15. Zerbib J ym. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014;252:899-907
16. Klein R ym. Ophthalmology 2014;121:1220-8
17. Seitsonen S ym. Duodecim 2009;125:2360-4
18. Zayit-Soudry S ym. Retina 2007;27:798-803
19. Muni RH ym. Retina 2008;28:1421-6
20. Holz FG ym. Ophthalmology 2003;110:400-5
21. Friedman SM ym. Am J Ophthalmol 2000;130:839-41
22. Mowatt G ym. Health Technol Assess 2014;18:1-254
23. Stürzlinger H ym. GMS Health Technol Assess 2007;3:Doc02
24. Schmidt-Erfurth U ym. Br J Ophthalmol 2014;98:1144-67
25. Wilde C ym. Eye (Lond) 2015;29:602-9; quiz 610
26. Castillo MM ym. Eye (Lond) 2014;28:1399-406
27. Landa G ym. Eur J Ophthalmol 2007;17:615-9
28. Sulzbacher F ym.e1
29. Rasmussen A ym. Acta Ophthalmol 2015;93:616-20
30. Palveluvalikoimaneuvoston päätös 10.12.2015. Siteerattu 21.12.2015
31. Solomon SD ym. Cochrane Database Syst Rev 2014;(8):CD005139
32. Chen G ym. Retina 2015;35:187-93
33. Schmid MK ym. Br J Ophthalmol 2015;99:141-6
34. Heier JS ym. Ophthalmology 2012;119:2537-48
35. Yuzawa M ym. Ophthalmology 2015;122:571-8
36. Schmidt-Erfurth U ym. Ophthalmology 2014;121:193-201
37. Moja L ym. Cochrane Database Syst Rev 2014;(9):CD011230
38. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group ym. Ophthalmology 2012;119:1388-98
39. Daniel E ym. Ophthalmology 2014;121:656-66
40. Si JK ym. Int J Ophthalmol 2014;7:541-9
41. Hatz K ym. Ophthalmologica 2015;233:66-73
42. Yong M ym. BMC Ophthalmol 2015;15:82
43. Koh A ym. Retina 2012;32:1453-64
44. Jutley G ym. Eye (Lond) 2011;25:675-81
45. Lim JH ym.e1-2
46. Campbell RJ ym. BMJ 2012;345:e4203
47. Heier JS ym. Arch Ophthalmol 2006;124:1532-42
48. Rosenfeld PJ ym. N Engl J Med 2006;355:1419-31
49. Arias L ym. Br J Ophthalmol 2008;92:1636-41
50. Barikian A ym. Am J Ophthalmol 2015;159:131-7
51. Menon G ym. Eye (Lond) 2013;27:959-63
52. Jiang S ym. J Clin Pharm Ther 2014;39:234-9
53. Busbee BG ym. Ophthalmology 2013;120:1046-56
54. Ho AC ym. Ophthalmology 2014;121:2181-92
55. El-Mollayess GM ym.e1
56. Lushchik T ym. Acta Ophthalmol 2013;91:e456-61
57. Schmidt-Erfurth U ym. Ophthalmology 2011;118:831-9
58. Ueta T ym.e1-7
59. Dakin HA ym. BMJ Open 2014;4:e005094
60. Grunwald JE ym. Ophthalmology 2014;121:150-61
61. Elshout M ym. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014;252:1911-20
62. Stein JD ym. Ophthalmology 2014;121:936-45
63. Wykoff CC ym. Ophthalmology 2015;122:2514-22
64. Freund KB ym. Retina 2015;35:1489-506
65. Chang AA ym. Ophthalmology 2014;121:188-92
66. Singh RP ym. Br J Ophthalmol 2014;98(Suppl 1):i22-27
67. Singh RP ym. Clin Ophthalmol 2015;9:1759-66
68. Ferrone PJ ym. Br J Ophthalmol 2014;98(Suppl 1):i17-21
69. McCannel CA. Retina 2011;31:654-61
70. Fileta JB ym. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2014;45:143-9
71. Abell RG ym. Br J Ophthalmol 2012;96:1474-8
72. Simcock P ym. Eye (Lond) 2014;28:1161-4
73. Falavarjani KG ym. Can J Ophthalmol 2015;50:33-6
74. Hasler PW ym. Acta Ophthalmol 2015;93:122-5
75. Castillo MM ym. Ophthalmology 2015;122:399-406
76. Yannuzzi LA. Ophthalmology 1982;89:157-9
77. Augustin AJ ym. Retina 2005;25:443-5
78. Keane PA ym. Clin Ophthalmol 2015;9:353-66
79. Kuroda Y ym. Ophthalmology 2015;122:2303-10