

Mira Härkönen, Jutta Kortetjärvi ja Paula Rekinen

KOSTEAN SILMÄNPOHJAN IKÄRAPPEUMAN HOITO NYT JA TULEVAISUUDESSA
Integroiva kirjallisuuskatsaus

KOSTEAN SILMÄNPOHJAN IKÄRAPPEUMAN HOITO NYT JA TULEVAISUU- DESSA

Integroiva kirjallisuuskatsaus

Härkönen Mira
Kortetjärvi Jutta
Rekinen Paula
Opinnäytetyö
Syksy 2020
Optometrian tutkinto-ohjelma
Oulun ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Oulun ammattikorkeakoulu
Optometrian tutkinto-ohjelma

Tekijät: Mira Härkönen, Jutta Kortetjärvi & Paula Rekinen

Opinnäytetyön nimi: Kosteaa silmänpohjan ikärappeuman hoito nyt ja tulevaisuudessa

Työn ohjaaja: Leila Kempainen & Tuomas Juustila

Työn valmistumislukukausi ja -vuosi: Syksy 2020

Sivumäärä: 60 + 2 liitesivua

Silmänpohjan ikärappeuma on Suomessa suurin heikkonäköisyyttä aiheuttava tekijä. Se aiheuttaa potilaille hoitotaakkaa ja yhteiskunnalle merkittäviä kustannuksia. Opinnäytetyön tarkoituksena on kuvailla, miten kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa hoidetaan tällä hetkellä sekä kartoittaa, min-kälaisia uusia hoitomuotoja sairauteen on kehitteillä. Tavoitteena on koota kosteasta ikärappeumasta ajantasainen ja kattava katsaus, joka on suunnattu optisen alan ammattilaisille.

Opinnäytetyö toteutettiin integroivana kirjallisuuskatsauksena, johon valikoitui 28 alkuperäistutkimusta ja kirjallisuuskatsausta. Aineisto haettiin eri tietokannoista sisäänottokriteerien perusteella. Tietokantoja olivat PubMed, Ebsco, Elsevier ja Google Scholar. Tietoperustassa kerrotaan verkkokalvon ja suonikalvon rakenteesta ja toiminnasta sekä ikärappeumasta yleisesti ja sen patogeneesistä ja hoidosta.

Kirjallisuuskatsauksessa selvisi, että tällä hetkellä kostean silmänpohjan ikärappeuman yleisin hoitokeino ovat lasiais- eli VEGF-estäjäpistokset. Kehitteillä on kuitenkin useita uusia potentiaalisia hoitovaihtoehtoja. VEGF-estäjähoitossa yleisimmin käytettyjen lääkeaineiden afliberseptin, ranibitsumabin ja bevasitsumabin tehossa ja turvallisuudessa ei ole todettu merkittäviä eroja. Myöskään eri hoitoprotokollien välillä ei ole huomattavia eroja, mutta eri annostelumenetelmillä voidaan pidentää pistokertojen välejä ja siten vähentää potilaan hoitotaakkaa. Lasiaispistokset ovat kalliita, mutta ne ovat tällä hetkellä kostean ikärappeuman tehokkain hoitokeino. Suomessa eniten käytetty VEGF-estäjälääkeaine on bevasitsumabi, koska se on hinnaltaan edullisin. Fotodynaamista terapiaa ja laserhoitoa käytetään ainoastaan tietyissä kostean ikärappeuman muodoissa.

Kosteaan ikärappeumaan on kehitteillä erilaisia uusia hoitokeinoja, joita ovat mm. porttiannostelujärjestelmä, geeniterapia ja kantasoluhoito. Useat tutkimukset ovat vasta alkuvaiheessa, mutta niistä voidaan saada tuloksia jo lähivuosina. Tulevaisuudessa uudet menetelmät voivat tulla lasiaispistosten rinnalle tai korvata niiden käytön.

Kosteaa ikärappeuman hoitomuodot kehittyvät koko ajan, joten tämän kirjallisuuskatsauksen päivittäminen muutaman vuoden kuluttua voi olla tarpeellista, jotta katsaus säilyttää ajantasaisuutensa. Ikärappeumaa voisi tutkia myös potilaiden näkökulmasta, ja käsitellä heidän kokemuksiaan sairaudesta ja sen hoidosta.

Asiasanat: silmänpohjan ikärappeuma, verkkokalvo, suonikalvo, lasiaispistokset, kirjallisuuskatsaus, porttiannostelujärjestelmä

ABSTRACT

Oulu University of Applied Sciences
Degree programme in Optometry

Authors: Mira Härkönen, Jutta Kortetjärvi & Paula Rekinen

Title of thesis: Management of Exudative Age-related Macular Degeneration Today and in the Future

Supervisors: Leila Kemppainen & Tuomas Juustila

Term and year when the thesis was submitted: Autumn 2020 Number of pages: 60 + 2 appendices

Age-related macular degeneration is the main cause of visual impairment and blindness in Europe. Due to population ageing, the number of people affected by any AMD is expected to increase by 15% by 2050.

The purpose of this thesis was to make a comprehensive literature review on the management of exudative age-related macular degeneration. The aim was to examine how AMD is treated today and what kind of new treatment alternatives are currently in development.

Data were collected according to predetermined inclusion and exclusion criteria. This literature review consists of 28 English studies and literature reviews that were collected from PubMed, Elsevier and Google Scholar databases.

The results of the review show that intravitreal anti-VEGF injections are currently the most used treatment for neovascular age-related macular degeneration. Aflibercept, ranibizumab and bevacizumab are the most widely used anti-VEGF drugs and they have been shown to be equal in efficacy and safety. New treatment alternatives are being studied and so far, they have had promising results. For example, gene therapy or port delivery system may reduce the treatment burden that is associated with current treatments. Because the research on this subject is still ongoing, the review should be updated in a couple of years.

Keywords: age-related macular degeneration, wet AMD, retina, choroid, literature review

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	7
2	VERKKOKALVO JA SUONIKALVO.....	8
2.1	Verkkokalvo.....	8
2.2	Verkkokalvon rakenne.....	8
2.3	Verkkokalvon kerrokset.....	9
2.4	Verkkokalvon näköreseptorisolut.....	11
2.5	Suonikalvon rakenne.....	12
3	MAKULADEGENERAATIO.....	13
3.1	Riskitekijät.....	13
3.2	Atrofinen eli kuiva ikärappeuma.....	14
3.3	Eksudatiivinen eli kostea ikärappeuma.....	15
3.4	Patogeneesi.....	17
3.5	Toteaminen.....	18
3.6	Hoito.....	18
4	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYKSET.....	21
5	KIRJALLISUUSKATSAUS.....	22
5.1	Kirjallisuuskatsaus tutkimusmenetelmänä.....	22
5.2	Kuvaileva kirjallisuuskatsaus.....	22
6	OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS.....	24
6.1	Tutkimusaineiston hankkiminen.....	24
6.2	Tutkimusaineiston analysointi.....	28
7	TULOKSET.....	31
7.1	Ikärappeuman nykyisiin hoitomuotoihin liittyvät tulokset.....	31
7.1.1	VEGF:n estäjäpistokset.....	31
7.1.2	Fotodynaaminen terapia (PDT).....	35
7.1.3	Laserhoito ja sädehoito.....	35
7.1.4	Yhdistelmähoitot.....	36
7.2	Kostean ikärappeuman kehitteillä oleviin hoitomuotoihin liittyvät tulokset.....	37
7.2.1	Geeniterapia.....	38
7.2.2	Kantasoluhoito.....	38
7.2.3	Porttiannostelujärjestelmä (PDS).....	40

7.2.4	Stereotaktinen sädehoito	41
7.2.5	Muut hoitomenetelmät	42
8	POHDINTA	44
8.1	Tulosten tarkastelu ja johtopäätökset	44
8.2	Tutkimuksen luotettavuus ja eettisyys	46
8.3	Tulevaisuuden haasteet ja jatkokehitysmahdollisuudet	47
8.4	Oma oppiminen	47
	LÄHTEET	49
	LIITTEET	61

1 JOHDANTO

Silmänpohjan ikärappeuma eli makuladegeneraatio on Suomessa yleisin heikkonäköisyyttä aiheuttava tekijä (Näkövammaisten liitto. Viitattu 25.11.2019). Se on kivuton ja etenevä verkkokalvon sairaus, ja sitä sairastaa Suomessa yli 100 000 henkilöä (Seppänen 2018. Viitattu 25.11.2019). Elinajanodotteen pitenemisen ja ikääntyneiden lukumäärän kasvun seurauksena silmänpohjan ikärappeuma on myös kansainvälisesti nopeasti yleistyvä sairaus, ja vuonna 2050 sitä on arvioitu sairastavan 77 miljoonaa eurooppalaista (Li, Welchowski, Schmid, Mauschitz, Holz & Finger 2019. Viitattu 22.6.2020). Ikärappeuma on invalidisoiva sairaus, joka heikentää potilaan elämänlaatua huomattavasti. Sairauden hoito aiheuttaa myös terveydenhuoltojärjestelmälle huomattavaa taakkaa ja kustannuksia, ja maailmanlaajuisesti ikärappeuman vuosikustannusten arvioidaan olevan noin 350 miljardia dollaria. (Kivinen, Koskela, Kauppinen & Kaarniranta 2017. Viitattu 8.10.2020.)

Opinnäytetyömme tarkoituksena on integroivan kirjallisuuskatsauksen avulla tutkia, miten eksudaatiivista eli kosteaa ikärappeumaa hoidetaan tällä hetkellä, ja mitä uusia hoitomuotoja siihen on kehitteillä. Tavoitteena on koota kosteasta ikärappeumasta ajantasainen ja kattava katsaus, joka on kaikkien aiheesta kiinnostuneiden alan ammattilaisten saatavissa. Työssämme käsittelemme ainoastaan kostean ikärappeuman hoitoa, koska kuivaan muotoon ei toistaiseksi ole löydetty toimivaa hoitokeinoa.

Opinnäytetyömme on kuvaileva kirjallisuuskatsaus. Käytämme näyttöön perustuvaa tietoa eli parasta saatavilla olevaa ajantasaista tietoa ja analysoimme tulokset sisällönanalyysillä. Tavoitteena on koota viimeisintä tutkimustietoa kirjallisuuskatsaukseen, joka on kaikkien aiheesta kiinnostuneiden saatavissa. Katsauksesta hyötyvät optisen alan ammattilaiset ja alan opiskelijat.

Opinnäytetyön tietoperustassa käsittelemme verkkokalvoa, sen kerroksia ja soluja, sekä suonikalvoa, koska kostea ikärappeuma kohdistuu näihin silmän osiin. Kerromme myös ikärappeuman patogeneesistä eli sairauden synnystä sekä ikärappeumasta yleisesti.

Ikärappeumasta on tehty paljon englanninkielisiä tutkimuksia, mutta suomenkielistä tutkimustietoa etenkin uusista hoitomuodoista löytyy vain vähän. Tämän takia koimme tarpeelliseksi koota aiheesta ajantasaisen, kattavan ja suomenkielisen katsauksen.

2 VERKKOKALVO JA SUONIKALVO

2.1 Verkkokalvo

Verkkokalvo eli retina sijaitsee silmän takaosassa ja rajoittuu edessä olevaan lasiaiseen. Se koostuu kymmenestä kerroksesta, joista alimmaisena on suonikalvoon rajoittuva pigmenttiepiteeli. Verkkokalvon tehtävänä on muuttaa valoenergia hermoimpulsseiksi, muokata niitä ja välittää ne aivoihin tulkittavaksi. (Saari 2001, 25.) Verkkokalvo on läpinäkyvä, joten varsinaisen värin silmäm pohjalle antavat verkkokalvon pigmenttiepiteeli ja suonikalvo (Kivelä, Summanen & Vesti 1999. Viitattu 29.3.2020).

2.2 Verkkokalvon rakenne

Verkkokalvo voidaan jakaa kahteen primaariseen kerrokseen: sisempään sensoriseen verkkokalvoon ja ulompaan pigmenttiepiteeliin. Näiden kerrosten välissä on niin kutsuttu subretinaalinen tila. Sensorinen verkkokalvo on kiinnittynyt tiukimmin verkkokalvon ulkolaidalla sijaitsevan ora serratan sekä näköhermonpään alueella. Ora serrata on sahalaitainen verkkokalvon alue, jossa sädekehän ei-pigmentoitunut epiteeli muuttuu sensoriseksi verkkokalvoksi. (Forrester, Dick, McMenamin, Roberts & Pearlman 2016, 38.)

Verkkokalvo koostuu useista eri alueista. Keskeinen verkkokalvo on halkaisijaltaan 5–6 millimetrin kokoinen ympyränmuotoinen alue. Sitä rajaavat ylä- ja alatemporaaliset verisuonet. Verkkokalvon keskeinen osa on verisuoneton. (Uusitalo & Seppänen 2018. Viitattu 26.3.2020.) Keskeisellä verkkokalvolla sijaitsee macula lutea eli niin kutsuttu silmän keltainen täplä, joka on tarkan näkemisen alue. Se on halkaisijaltaan noin 1.5 mm ja sen keskellä sijaitsee fovea eli verkkokalvon keskikuoppa sekä keskikuopan keskus, foveola. Fovea saa ravinnon ja hapen suonikalvon kautta. (Uusitalo & Seppänen 2018. Viitattu 26.3.2020.) Näköhermonpää eli papilla sijaitsee 3 mm päässä foveasta nenään päin. Sen alueella valoa aistivat näköreseptorisolut puuttuvat kokonaan, eli sen kohdalla on pieni sokea piste. (Forrester ym. 2016, 39–40.)

Verkkokalvon sisemmät kerrokset saavat ravintoa verkkokalvon keskusvaltimolta ja ulommat kerrokset suonikalvolta. Verkkokalvon keskusvaltimo ravitsee noin 2/3 verkkokalvosta ja suonikalvo

noin 1/3. Verkkokalvon keskusvaltimo tulee verkkokalvolle näköhermon kautta, minkä jälkeen se haarautuu ylempään ja alempaan verkkokalvon valtimeen, ja ne haarautuvat edelleen nasaalisiin ja temporaalisiin verisuoniin. Nämä verisuonet jatkavat edelleen jakaantumista. Nasaaliset verisuonet kulkevat suhteellisen suoraan kohti ora serrataa, mutta temporaaliset verisuonet kaartuvat makulan alueen ympärille matkalla kohti periferiaa. Verisuonihaarat sijaitsevat hermosäiekerroksessa. (Remington 2012, 87–88.) Jopa noin 50 %:lla väestöstä esiintyy verkkokalvolla synnynnäinen verisuonipoikkeama, silioretinaalinen valtimo. Valtimo saa yleensä alkunsa lyhyistä takimmaisista silioretinaalisista valtimoista ja joskus suonikalvon verisuonista. Se ravitsee pääasiassa makulan aluetta. (Watanabe, Kasahara, Futagami, Fang, Du, Moriyama, Uramoto, Yokoi, Onishi, Yoshida, Kamoi, Jonas & Ohno-Matsui 2019. Viitattu 10.11.2020.)

Verkkokalvolla on kaksi hiussuoniverkostoa: syvä ja pinnallinen hiussuoniverkosto. Syvä hiussuoniverkosto sijaitsee sisemmässä tumakerroksessa lähellä ulompaa verkkomaista kerrosta, ja pinnallinen hiussuoniverkosto sijaitsee hermosäiekerroksessa tai gangliosolukerroksessa. Fovealla on noin 0.5 mm alue, jossa ei ole verkkokalvon verisuonia tai hiussuoniverkostoa ollenkaan. (Remington 2012, 87–88.)

2.3 Verkkokalvon kerrokset

Verkkokalvon rakenne muodostuu kymmenestä kerroksesta, jotka ovat nähtävissä kuviossa 1. Verkkokalvon sisin, lasiaiseen rajoittuva kerros on nimeltään sisempi rajakalvo. Se koostuu Müllerin solujen päätelevyistä. Müllerin solut ovat verkkokalvon tukisoluja, jotka tukevat hermosolujen aineenvaihduntaa. Toinen kerros on hermosyykerros, joka muodostuu verkkokalvon gangliosolujen aksoneista. Se on paksuin näköhermon pään tuntumassa ja ohuin ora serratan tuntumassa. (Remington 2013, 70,74.) Makulan alueelta tulevat hermosyyt (papillomakulaarinen kimppu) kulkevat suoraan kohti näköhermon päätä, mutta ohimonpuoleisesta verkkokalvosta hermosyyt suuntautuvat kaarimaisesti kohti näköhermonpäätä. Hermosyykerroksen verenvuodot asettuvat hermosyiden väliin ja näkyvät siksi säteittäisinä ja liekinmuotoisina. (Saari 2001, 26.)

Gangliosolukerroksessa ovat gangliosolujen soomat. Se on yhden solukerroksen paksuinen verkkokalvon reunaosissa, mutta makulan alueella soluja on 8–10 kerrosta. (Remington 2013, 74.) Gangliosolukerroksessa sijaitsevat myös verkkokalvon aineenvaihduntaa avustavat astrosyytit (Saari 2001, 26).

Sisempi verkkomainen kerros koostuu bipolaarisolujen ja amakriinisolujen aksonien sekä gangliosolujen dendriittien välisistä synapseista. Liikkeen sekä kirkkauden muutosten havaitsemisprosessit, kuten myös kontrastin ja värisävyjen tunnistaminen alkavat tässä kerroksessa. (Remington 2013, 73–74.)

Sisemmässä tumakerroksessa ovat bipolaarisolujen, amakriinisolujen, horisontaalisolujen sekä Müllerin solujen soomat. Amakriinisolujen soomat sijaitsevat sisemmän verkkomaisen kerroksen puoleisella, horisontaalisolujen soomat puolestaan ulomman verkkomaisen kerroksen puoleisella reunalla. Molemmat solut ovat hermoimpulsseja muokkaavia interneuroneita. (Saari 2001, 26.)

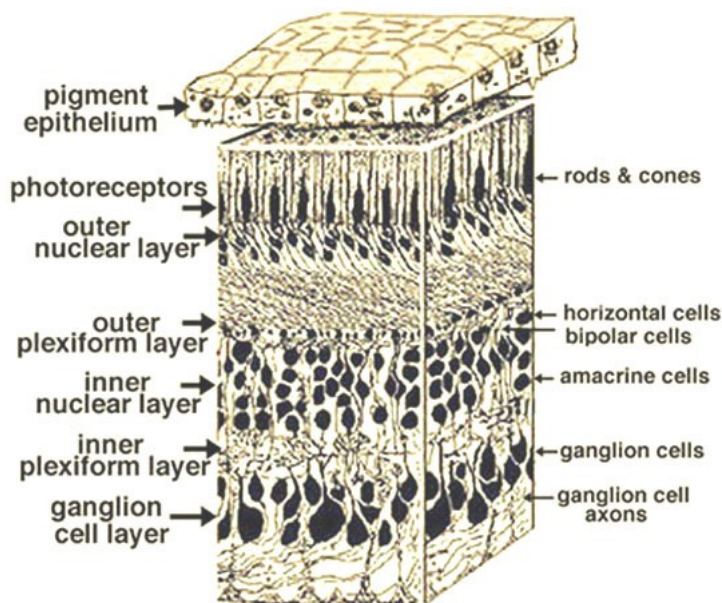
Ulompi verkkomainen kerros koostuu fotoreseptorisolujen aksoneista sekä bipolaari- ja horisontaalisolujen dendriteistä ja niiden välisistä synapseista. Ulompi tumakerros koostuu tappien ja sauvojen soomista. (Saari 2001, 28.) Tappien soomat ovat suurempia kuin sauvojen. Tappien soomat ovat yhdessä kerroksessa lähellä ulompaa rajakalvoa, ja sauvojen soomat ovat sisempänä useassa kerroksessa. Ulommassa tumakerroksessa on 8–9 solukerrosta näköhermonpään nasaalisella puolella, neljä kerrosta temporaalisella puolella, ja se on paksuin fovealla, jossa se on noin kymmenen solukerroksen vahvuinen. (Remington 2013, 71.)

Fotoreseptorikerroksessa ovat tappien ja sauvojen reseptoriosat. Tappi- ja sauvasoluista kerrotaan lisää kappaleessa 2.4. Ulompi rajakalvo muodostuu valoastinsolujen sisäjaokkeiden ja Müllerin solujen välisistä tiivistä vyöliitoksista. Todellisuudessa se ei ole kalvo, vaikka valomikroskoopissa siltä näyttääkin. (Saari 2001, 27.)

Pigmenttiepiteeli (RPE) sijaitsee verkkokalvon ja suonikalvon välissä ja rajoittuu Bruchin kalvoon. Se koostuu yhdestä kerroksesta soluja, joissa on paljon melaniiniyväsiä. Pigmenttiepiteelillä on erilaisia optisia ja aineenvaihduntaan liittyviä tehtäviä. Se vähentää silmän valorasitusta ja heijastuksia verkkokalvolla parantaen kuvan laatua. Valoastinsolujen uloimmat osat uusiutuvat jatkuvasti, ja pigmenttiepiteelin tehtävänä on tappien ja sauvojen vanhojen osien tuhoaminen. (Skalicky 2016. Viitattu 27.3.2020.) Tämän seurauksena pigmenttiepiteelisoluihin kertyy metaboliatuotteita, lipofuskiinia, mikä heikentää niiden toimintaa erityisesti tarkan näkemisen alueella (Saari 2001, 28). Liiallinen lipofuskiinin määrä pigmenttiepiteelissä voi johtaa kuivan ikärappeuman kehittymiseen (Petrukhin 2013. Viitattu 5.10.2020). Pigmenttiepiteeli kuljettaa ravinteita suonikalvosta ja varastoi A-vitamiinia, joka on näköpigmenttien esiaste. RPE säätelee myös neste- ja suolatasapainoa verkkokalvon hermosolukoissa sekä toimii veri-verkkokalvoesteena estäen verkkokalvon toiminnalle

haitallisten aineiden pääsyä verkkokalvolle. Ilman RPE:tä verkkokalvo ei toimisi normaalisti ja surkastuisi vähitellen. (Remington 2013, 75.)

Pigmenttiepiteelisolut voivat vammojen ja verkkokalvosairauksien seurauksena irtautua Bruchin kalvosta, jakautua tai vaeltaa verkkokalvon tai lasiaisen sisään. Sairaassa silmässä ne voivat muuntua esimerkiksi fibroblasteja tai rasvasoluja muistuttaviksi. Muuntuneet pigmenttiepiteelisolut kuuluvat oleellisena osana muun muassa suonikalvon uudissuonituksen muodostumiseen kosteassa silmänpohjan ikärappeumassa. (Saari 2001, 28; Kuznetsova, Kurinov & Aleksandrova 2014. Viitattu 2.10.2020.)



KUVIO 1 Verkkokalvon kerrokset (Kolb 2011. Viitattu 10.10.2020).

2.4 Verkkokalvon näköreseptorisolut

Verkkokalvon solut voidaan jakaa kolmeen tyyppiin: neuroneihin, neuronien tukisoluihin ja pigmenttisoluihin. Neuroneja ovat aistinsolut (tappi- ja sauvasolut) sekä välineuronit eli bipolaari-, horisontaali- ja amakriinisolut. Neuronien tukisoluista yleisimpiä ovat Müllerin solut. (Solunetti 2006. Viitattu 29.3.2020.) Niiden ulokkeet yltyvät verkkokalvon läpi sisemmästä rajakalvosta ulompaan (Saari 2001, 26).

Ihmisen silmässä on kahdenlaisia valoa aistivia näköreseptorisoluja: tappeja ja sauvoja. Sauvoja on noin 120 miljoonaa kappaletta ja ne vaikuttavat hämäränäköön, sekä kontrastin, kirkkauden ja liikkeen tunnistamiseen. Niiden pigmentti, rodopsiini on erittäin herkkä kaikenväriselle valolle. Tappeja on noin 5 miljoonaa kappaletta ja ne vastaavat tarkasta näkemisestä, spatiaalisesta resoluutiosta sekä värinäöstä. Tappien pigmentit, opsiinit, ovat herkkiä joko siniselle, vihreälle tai punaiselle valolle. (Saari 2001, 28.) Sauvoja on eniten verkkokalvon perifeerisillä alueilla, kun taas tappien määrä kasvaa mitä lähemmäs makulaa tullaan. Foveassa on ainoastaan tappeja. (Forrester ym. 2016, 41.) Näköhermonpäässä ei ole fotoreseptorisoluja, ja se on siten sokea piste (Solunetti 2006. Viitattu 29.3.2020).

Valon saapuessa verkkokalvolle tapeissa ja sauvoissa tapahtuu fototransduktio eli valoenergian muuttuminen hermoimpulsseiksi. Valon käynnistämä hermoimpulssi välittyy bipolaarisolujen kautta gangliosoluihin, joiden aksoneista muodostuu näköhermo. Gangliosolut välittävät hermoimpulssin ulompaan polvitumakkeeseen ja sieltä primaariselle näköaivokuorelle, jossa näkeminen tapahtuu. (Seppänen, Holopainen, Kaarniranta, Setälä, Uusitalo & Alavesä 2018, 10.) Hermoyhteyksiä säätelevien amakriini- ja horisontaalisolujen avustuksella tieto muuntuu verkkokalvolla ennen välittymistä näköhermon kautta aivoihin (Uusitalo & Seppänen 2018. Viitattu 26.3.2020).

2.5 Suonikalvon rakenne

Suonikalvo sijaitsee kovakalvon ja verkkokalvon välissä. Se on osa suonikalvostoa, joka koostuu iiriksestä, sädekehästä ja suonikalvosta. Suonikalvo koostuu pääosin verisuonista, jotka tuovat ravintoaineita verkkokalvon ulommille kerroksille. Verisuonet kulkevat suonikalvon kautta silmän eri osiin. Lisäksi suonikalvon pigmentti parantaa näköä estämällä valon takaisinheijastumista verkkokalvon läpi. Suonikalvo jatkuu näköhermon reunoilta sädekehään asti ja se on paksumpi silmän takaosassa kuin etuosassa. Sen sisempi sileä pinta muodostaa osan Bruchin kalvosta, joka on verkkokalvon pigmenttiepiteelin alla. Suonikalvon ulompi pinta on epäsäännöllinen ja tiukasti kiinnittynyt silmän kovakalvon pigmenttikerrokseen. Histologisesti ihmisen suonikalvo koostuu Bruchin kalvosta, suonikalvon hiussuonistosta, verisuonikerroksesta ja lamina suprachoroideaasta, joka on suonikalvon uloin ohut kalvo. (Forrester ym. 2016, 55–57.)

3 MAKULADEGENERAATIO

Makuladegeneraatio eli silmänpohjan ikärappeuma on tarkan näkemisen alueelle kohdistuva kivuton sairaus, joka heikentää keskeistä näköä ja aiheuttaa esimerkiksi tekstin vääristymistä, sokeita täpliä sekä tumman varjostuman näkökenttään. Myös kasvojen ja värien tunnistaminen voi vaikeutua. Tyypillisesti potilas huomaa näön heikkenemisen vasta, kun toinen (parempi) silmä sairastuu, jolloin ensin sairastuneen silmän tarkka näkö saattaa olla jo menetetty. Ikärappeuma on yleisin näkövammaisuutta aiheuttava sairaus länsimaissa, ja Suomessa sitä sairastaa yli 100 000 henkilöä. (Seppänen 2018. Viitattu 26.11.2019.)

Ikärappeuma jaetaan kuivaan (yli 80 %) ja kosteaan muotoon (20 %). Oireet ovat samankaltaiset molemmissa muodoissa, mutta sairauden etenemisessä ja hoidossa on eroja. (Seppänen 2018. Viitattu 26.11.2019.) Ikärappeuma voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen, jotka ovat varhainen vaihe, keskivaihe ja edennyt vaihe. Edennyt ikärappeuma jaetaan kuivaan muotoon eli geografiseen atrofiaan ja eksudatiiviseen eli kosteaan muotoon. Kummassakaan muodossa sairaus ei kuitenkaan yleensä etene sokeutumiseen asti, vaan näkökyky säilyy verkkokalvon reuna-alueilla. Sen avulla liikkuminen on mahdollista. (Kaarniranta & Kinnunen 2014. 2265–2268.)

3.1 Riskitekijät

Silmänpohjan ikärappeumalle altistavat muun muassa geneettiset tekijät, silmän oksidatiivinen stressi, tupakointi, sydän- ja verisuonisairaudet, lihavuus sekä runsasrasvainen ja vähäantioksidanttinen ruokavalio. Ikääntyminen lisää ikärappeuman riskiä, ja noin kolmasosalla yli 80-vuotiaista esiintyy ikärappeumaa. (Seppänen 2018. Viitattu 26.11.2019.) Kostea ikärappeumaa on havaittu esiintyvän enemmän kaukasialaisilla sekä aasialaisilla (Galloway, Amoaku, Galloway & Browning 2016, 174). Kostealle ikärappeumalle altistavat lisäksi runsas kookkaiden druusien määrä, huonokuntoinen ja irtautunut pigmenttiepiteelikerros sekä kostea ikärappeuma toisessa silmässä. Jos lähisukulaisella todetaan ikärappeuma, on riski sairastua siihen kolminkertainen. (Seppänen ym. 2018, 192.)

Mutaatio komplementin säätelijän tekijän H geenissä, kromosomi 1:ssä, lisää huomattavasti ikärappeuman riskiä. Lisäksi on löydetty lukuisia muita geenimutaatioita, jotka voivat altistaa ikärappeumalle. Jotkin komplementtigeenit saattavat myös suojata ikärappeumalta. (Galloway ym. 2016, 174.)

Muita ikärappeuman riskitekijöitä voivat olla esimerkiksi kaihileikkaus, naissukupuoli, sininen iiris sekä runsas auringonvalolle altistuminen, mutta näiden tekijöiden osuutta ikärappeuman syntyyn ei ole tutkittu riittävästi (Salmon & Kanski 2020, 573). Runsaan antioksidanttien saannin on todettu ehkäisevän silmänpohjien rappeutumista (Ho, Leeuwen, Witteman, Duijn, Uitterlinden, Hofman, De Jong, Vingerling & Klaver 2011. Viitattu 8.4.2020). Yhdysvaltain terveysviraston silmätautien tutkimuslaitoksen AREDS-tutkimuksen mukaan vitamiini- ja mineraalilisät yhdistettynä terveelliseen ruokavalioon voivat hidastaa tai jopa estää kuivan rappeuman kehittymistä kosteaksi ikärappeumaksi (Seppänen ym. 2018, 191).

3.2 Atrofinen eli kuiva ikärappeuma

Silmänpohjan kuiva ikärappeuma on silmänpohjan ikärappeuman yleisempi muoto. Kuiva ikärappeuma etenee hitaasti, usein vuosien tai vuosikymmenten kuluessa. Alkuvaiheessa ikärappeuma on yleensä lievä ja oireeton. (Seppänen 2018. Viitattu 26.11.2019.) Tarkan näön alueelle, RPE-solujen ja Bruchin kalvon väliin, kertyy kovia ja vaaleita, usein vaihtelevan kokoisia kuona-ainekertymiä eli druseniteita. Tämä on nähtävissä kuviossa 2. Druusenit ovat RPE-solukerroksen aineenvaihdunnan ja tulehdusreaktion tuotteita. (Salmon & Kanski 2020, 573.) Alkuvaiheen ikärappeumaa voidaan luokitella druseniteiden koon ja määrän perusteella. Silmänpohjassa voi esiintyä druseniteita myös alle 50-vuotiailla, mutta pelkästään niiden ilmaantuminen ei kerro ikärappeumasta. (Summanen & Seitsonen 2016. Viitattu 27.11.2019.)

Keskivaiheessa silmänpohjissa nähdään pigmenttiepiteelin pigmentin epätasaisesta jakautumisesta johtuvia pigmenttikertymiä ja vaaleita pigmenttittömiä alueita. Näiltä alueilta pigmenttiepiteeli ja valoastinsolut rappeutuvat ja kuolevat. Druusenit ovat keskivaiheessa isompikokoisia kuin alkuvaiheessa, ja niitä on enemmän. Druusenit voivat myös aiheuttaa pigmenttiepiteelin irtoamista tyvikalvostaan. (Salmon & Kanski 2020, 578–579.) Kuivassa muodossa ei esiinny uudisverisuonia (Seppänen ym. 2018. Viitattu 26.11.2019).

Loppuvaiheessa kuiva ikärappeuma kehittyy geografiseksi atrofiaksi, jossa verkkokalvon atrofiamuutokset alkavat muistuttaa karttamaista kuviota (Kaarniranta 2020. Viitattu 27.4.2020). Geografinen atrofia aiheuttaa asteittaista näkökyvyn heikkenemistä, jonka oireisiin kuuluvat muun muassa näkökentän skotoomat ja heikentynyt kontrastiherkkyys (The Angiogenesis Foundation 2013. Viitattu 26.5.2020).

Kuivaan ikärappeumaan ei ole parantavaa hoitoa, ja se voi muuttua kosteaksi muodoksi (Summanen & Seitsonen 2016. Viitattu 26.11.2019). Riskitekijöiden eliminointi ja terveellinen ruokavalio voivat hidastaa sen etenemistä. Kuivaa muotoa seurataan noin 1–2 vuoden välein mahdollisten kosteaan ikärappeumaan viittaavien muutosten toteamiseksi. (Seppänen ym. 2018, 191.)



KUVIO 1 Kuiva silmänpohjan ikärappeuma, jossa löydöksinä druseneita ja geografinen atrofia (Jones, Marc & Pfeiffer. Viitattu 11.11.2020).

3.3 Eksudatiivinen eli kostea ikärappeuma

Kosteassa ikärappeumassa näöntarkkuus heikkenee nopeasti, jopa päivien tai viikkojen aikana. Siinä on kuivan muodon löydösten lisäksi turvotusta, kellertäviä lipidikertymiä sekä suonikalvon uudissuonitusta ja niiden aiheuttamia verenvuotoja. (Summanen & Seitsonen 2016. Viitattu

27.11.2019.) Tämä on nähtävissä kuviossa 3. Potilas voi havaita kuvien ja viivojen vääristymistä sekä selviä puutteita keskeisessä näkökentässä (Komulainen, Kaamiranta, Tarnanen & Tuuminen 2017. Viitattu 26.11.2019).



KUVIO 2 Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma, jossa löydöksiä suonikalvon uudissuonitusta ja laaja-alainen verkkokalvon ja pigmenttiepiteelin alainen verenvuoto (Summanen 2000. Viitattu 11.11.2020).

Jos yhdessä silmässä todetaan kostea ikärappeuma, 3–5 vuoden seurannassa noin joka kolmannella tauti ilmaantuu myös toiseen silmään (Käypä hoito -suositus 2016, viitattu 27.11.2019). Kosteaa ikärappeuman löydöksiä ovat suonikalvon uudissuonitus ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen (PED). Polyypimäinen suonikalvoston rappeuma (PCV) ja *Retinal Angiomatous Proliferation* (RAP) ovat kostean ikärappeuman muotoja. PCV on suonikalvon uudissuonitus, joka ei yleensä etene verkkokalvolle. PCV on suonikalvon uudissuonitusta, joka ei yleensä etene verkkokalvolle. RAP:ssa puolestaan uudissuonitus alkaa verkkokalvon verisuonista ja kasvaa kohti suonikalvoa. (Salmon & Kanski 2020, 578, 580, 589.) RAP:a esiintyy tutkimusten mukaan noin 10–21 %:lla kosteaa ikärappeumaa sairastavista (Sánchez Taberero 2020. Viitattu 22.4.2020). PCV on yleisempi kostean ikärappeuman alatyyppejä aasialaisilla, suonikalvon uudissuonitus länsimaissa.

Näillä kahdella alatyypillä on paljon yhtäläisyyksiä, mutta myös eroja esimerkiksi hoitotuloksissa. (Wong, Yanagi, Lee, Ogura, Yeo, Wong & Cheung 2016. Viitattu 23.4.2020.)

3.4 Patogeneesi

Kuivan ja kostean silmänpohjan ikärappeuman tarkkaa syytä ei tiedetä. Bruchin kalvo paksuuntuu iän myötä, mikä aiheuttaa hapenpuutetta verkkokalvolle ja RPE-solukerrokseen. (Kivinen ym. 2017. Viitattu 8.10.2020.) Silmän ikääntymismuutokset aiheuttavat lipidin, komplementin ja immunoglobuliini G:n kerrostumista Bruchin kalvon ja RPE-solujen väliin. Näiden aineenvaihduntatuotteiden kerrostuminen voi lisääntyä vähentyneiden makrofagien ja dendriittisolujen heikentyneen säätelyn seurauksena. (Forrester ym. 2016, 55.) Kerrostumista muodostuu druseniteita Bruchin kalvon yläpuolelle. Monien pienten tai muutamien isojen drusenien muodostuminen on yleensä kuivan ikärappeuman alkuvaiheen ensimmäinen merkki. Drusenien kertymisen myötä myös tulehdussoluja kerääntyy verkkokalvolle. (Kaarniranta, Seitsonen, Paimela, Meri & Immonen 2009. Viitattu 6.10.2020.) Kuivaan ikärappeumaan liittyy myös RPE-solujen degeneraatiota, joka johtaa myöhemmin sauva- ja tappisoluvaurioon ja näöntarkkuuden heikkenemiseen (Kiviniemi ym. 2017. Viitattu 8.10.2020).

Bruchin kalvon paksuuntuminen ja hapen ja ravinteiden vaikeutunut pääsy suonikalvostosta RPE-soluille aiheuttavat hapenpuutetta verkkokalvolle, mikä johtaa verisuonten endoteelikasvutekijöiden eli VEGF:n vapautumiseen RPE-soluista ja suonikalvon endoteelisoluista (Kaarniranta ym. 2009. Viitattu 6.10.2020). Endoteelikasvutekijät ovat proteiineja, jotka sitoutuvat verisuonten endoteelin VEGF-reseptoreihin, ja ovat näin osa verkkokalvon normaalin verisuonituksen kehittymistä (Mäenpää 2018. Viitattu 25.8.2020). Ylimääräinen VEGF kuitenkin aiheuttaa uudissuonten kasvun suonikalvosta sen sisimmän osan, Bruchin kalvon, läpi verkkokalvolle (Galloway ym. 2016, 176). Terveessä silmässä makulaa ravitsevat verisuonet sijaitsevat ainoastaan Bruchin kalvon alla, eivätkä ne kasva verkkokalvolle. Uudissuonituksen muodostumista kutsutaan angiogeneesiksi. Lisäksi RPE-solut alkavat erittää tulehduksellisia valkuaisaineita, jotka edistävät uudissuonten kasvua ja tekevät ne helposti nestettä läpäiseviksi. Uudet verisuonet ovat erittäin hauraita ja vuotavat helposti nestettä ja verta verkkokalvolle, vaurioittaen makulaa ja heikentäen keskeistä näkemistä. (Hernández-Zimbrón, Zamora-Alvarado, Ochoa-De la Paz, Velez-Montoya, Zenteno, Gullias-Cañizo, Quiroz-Mercado & Gonzalez-Salinas 2018. Viitattu 9.10.2020.)

Tulehdusneste kerääntyy Bruchin kalvon ja RPE-solujen väliin, vaurioittaen herkkiä hermosoluja, joita tarvitaan näkemiseen. Tämä voi johtaa yhtäkkiseen keskeisen näön menetykseen. Nesteen aiheuttama turvotus voi myös irrottaa verkkokalvon RPE:stä ja Bruchin kalvosta. Uudissuonten vuodot voivat tyrehtyä itsestään, mutta alueelle muodostuu arpikudosta, mikä voi johtaa keskeisen näön lopulliseen menetykseen. (Galloway ym. 2016, 176.) Myös suuret druusenit voivat aiheuttaa pigmenttiepiteelin irtoamisen tyvikalvostaan (Kaarniranta 2020. Viitattu 27.4.2020).

3.5 Toteaminen

Kuiva ja kostea ikärappeuma voidaan todeta silmänpohjan tutkimisen ja verkkokalvon kerroskuvausten eli OCT:n sekä fluoresiiniangiografian eli FAG:n avulla (Salmon & Kanski 2020, 576, 578, 581, 584). Kostean ikärappeuman diagnoosin varmistamiseksi voidaan tehdä tarvittaessa silmänpohjan indosyaniinivihreä-väritutkimus eli ICG (Seppänen 2018. Viitattu 26.11.2019).

Diagnosoinnin tulee aina perustua vähintään näöntarkkuuden määrittämiseen, biomikroskopiaan, silmänpohjakuvaan ja valokerroskuvaukseen tai fluoresiiniangiografiaan. Potilas, jolla todetaan kostea silmänpohjan ikärappeuma, ohjataan pikaisesti hoitoon. (Terveysportti 2019. Viitattu 2.12.2019.)

Säännöllinen omaseuranta Amslerin kartalla on tärkeää. Amslerin kartta on ruudukko, jossa on musta piste keskellä. (Seppänen 2018. Viitattu 26.11.2019.) Jos potilas havaitsee ruudukossa uusia vääristymiä tai skotoomia eli näkökentässä ilmeneviä sokeita kohtia, hänen tulee hakeutua hoitoon (Summanen & Seitsonen 2016. Viitattu 26.11.2019).

3.6 Hoito

Lasiasinjektiot ovat eniten käytetty hoito kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa. Lasiasinjektioissa silmän sisään ruiskutetaan ohuen neulan avulla verisuonten kasvutekijöiden estäjiä eli VEGF-inhibiittoreita. (Summanen & Seitsonen 2016. Viitattu 26.11.2019.) VEGF-estäjäpistoksilla voidaan hoitaa kaikkia kostean ikärappeuman muotoja (Salmon & Bowling 2020, 587). Osalla potilaista rappeuman eteneminen ja uudissuonten kasvu hidastuu tai jopa pysähtyy, mutta osalla rappeuma etenee hoidosta huolimatta. Ennuste on parempi, kun hoito aloitetaan ajoissa. (Summanen & Seitsonen 2016, viitattu 26.11.2019.) Hoito on pitkäkestoista ja vaatii sitoutumista. Hoidon tehoa

ja sairauden etenemistä seurataan näöntarkkuuden mittaamisella ja mikroskooppi- ja OCT-tutkimuksilla. (Komulainen ym. 2017. Viitattu 26.11.2019.)

Suomessa käytettäviä lääkkeitä ovat ranibitsumabi (myyntinimeltään Lucentis), aflibersepti (myyntinimeltään Eylea) ja bevasitsumabi (myyntinimeltään Avastin). Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma ei ole bevasitsumabin virallinen käyttöaihe, mutta se kuitenkin kuuluu Suomen julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan. (Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito -suositus 2016. Viitattu 27.11.2019.) Ranibitsumabi ja bevasitsumabi ovat vasta-ainepohjaisia kasvutekijänestäjiä, ja aflibersepti on fuusioproteiini (Kinnunen & Mannermaa 2018. Viitattu 10.9.2020).

Verkkokalvon irtauma, mykiön vauriot, RPE-solukerroksen repeämät ja endoftalmiitti ovat huomattavia riskejä, jotka liittyvät lasiaispistosten annosteluun. Pistokset voivat myös kohottaa silmänpainetta ja aiheuttaa sekundaarisen uveiitin. Systeemisiin haittavaikutuksiin liittyy lievä kohonnut aivoinfarktin riski. (Salmon & Kanski, 2020, 586.) Pistosten mahdollisena haittavaikutuksena on lisäksi kartta-atrofian kehittyminen. Lasiaispistosten suuri määrä lisää riskiä, eli kuukausittaiseen annosteluun liittyy suurempi riski kuin tarvittaessa annosteluun. VEGF-estäjähoiton vasta-aiheita ovat esimerkiksi yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai pistoksessa käytetylle apuaineelle, aktiivinen tai epäilty silmän tai sen ympärysalueen infektio ja aktiivinen silmänsisäinen inflammaatio. (Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito -suositus 2016. Viitattu 10.9.2020.)

VEGF:n estäjäpistokset tulivat markkinoille 2000-luvun alussa (Kim & D'Amore 2012. Viitattu 10.10.2020). Niistä on tehty merkittäviä tutkimuksia, joissa on tutkittu eri lääkkeitä ja niiden annostuksia sekä hoitoprotokollia. VEGF-estäjähoiton tehokkuutta arvioivia merkittäviä tutkimuksia ovat mm. MARINA-, ANCHOR- ja HARBOUR- tutkimukset. MARINA-tutkimuksen (2006) mukaan ranibitsumabi estää näön heikkenemistä kosteassa ikärappeumassa tehokkaammin kuin plasebo. HORIZON-tutkimus (2012) vahvisti ranibitsumabin turvallisuuden ja tehokkuuden. ANCHOR-tutkimuksessa (2006) ranibitsumabi havaittiin tehokkaammaksi kuin fotodynaaminen hoito, kun verrataan näöntarkkuutta. Noin kolmasosalla ranibitsumabia saaneista näöntarkkuus parani 15 kirjainta. VIEW 1 ja 2- tutkimukset (2012) osoittivat, että aflibersepti kahden kuukauden välein annosteltuna on yhtä tehokas kuin kuukausittaiset ranibitsumabipistokset. Lisäksi CATT-tutkimuksessa (2011) selvisi, että ranibitsumabilla ja bevasitsumabilla on samanlaiset vaikutuksen näön paranemiseen. Nämä tutkimukset vahvistavat VEGF-estäjäpistosten tehokkuuden ja turvallisuuden sekä niiden käytön ensisijaisena hoitomuotona kosteaan ikärappeumaan. (Salmon & Kanski 2020, 586–587.)

Toinen kosteaan muotoon käytetty hoitomuoto on valoaktivaatiohoito (fotodynaaminen hoito, PDT). Siinä silmään laitetaan suonensisäisesti lääkeainetta, verteporfiinia, joka kulkeutuu verkkokalvon uudissuoniin ja aktivoituu silmään annettavan laserhoidon vaikutuksesta. Hoidon tarkoituksena on tuhota tarkan näkemisen alueelta vuotavia, turvotusta ja kudostenmuutoksia aiheuttavia verisuonia. (Terveyskylä 2018. Viitattu 26.11.2019.) PDT sopii vain tiettyntyyppisen uudissuonituksen hoitoon, ja nykyään sitä käytetään lähinnä PCV:n hoitoon (Galloway ym. 2016, 180). Sitä voidaan myös käyttää yhdistelmähoidossa pistosten kanssa (Kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito -suositus 2016. Viitattu 26.11.2019).

Lisäksi tietyt kostean ikärappeuman erityismuotoja voidaan hoitaa laservalopolttohoitolla. Se on kivuton toimenpide, jossa laservalolla tuhoetaan tarkan näön alueen ulkopuolelta vuotavia verisuonia, jotka aiheuttavat turvotusta ja kudostenmuutoksia. Hoidon tulokset ovat nähtävissä muutaman kuukauden kuluessa. (Terveyskylä 2018. Viitattu 26.11.2019.) Laseria käytetään nykyään kuitenkin harvoin, sillä uudissuonituksen lisäksi se tuhoaa myös silmän tervettä kudosta ja valoistinsoluja (Marsden 2017, 571).

Visuaalista terapiaa voidaan hyödyntää apukeinona niille potilaille, joilla on pitkälle edennyt kuiva tai kostea ikärappeuma ja kun sairaus ei reagoi lääkinälliseen hoitoon. Visuaalisen terapian tarkoituksena on hyödyntää potilaan jäljellä olevaa näkökykyä niin hyvin kuin mahdollista. Näkemisen apuna voidaan käyttää esimerkiksi valaistusta, CCTV-laitteita ja erilaisia suurentavia linsejä. (Galloway ym. 2016, 180.)

4 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on integroivan kirjallisuuskatsauksen avulla koota yhteen aiemmin tutkittua tietoa kosteasta silmänpohjan ikärappeumasta ja selvittää, miten sairautta hoidetaan tällä hetkellä ja mitä uusia hoitomuotoja siihen on kehitteillä. Tavoitteena on koota kostean ikärappeuman hoidosta ajantasainen ja kattava katsaus, joka on kaikkien aiheesta kiinnostuneiden alan ammattilaisten saatavissa. Koemme aiheen tarkastelun hyödylliseksi, koska ikärappeuma aiheuttaa Suomessa noin 60 % näkövammaisuudesta yli 65-vuotiailla, ja sairaus yleistyy nopeasti myös kansainvälisesti (Kiviniemi ym. 2017; Li ym. 2019. Viitattu 9.10.2020.)

Opinnäytetyön hyötynä on oma ammatillinen kasvumme ja syventyminen aiheeseen. Opinnäytetyö on suurin projekti, jonka opiskelun aikana teemme. Tavoitteenamme on oppia suunnittelemaan ajankäyttöä ja tiedonhakua sekä ryhmätyöskentelyä. Opimme myös tekemään kuvailevan kirjallisuuskatsauksen ja etsimään olennaista tietoa sekä arvioimaan sen luotettavuutta.

Aiheen valitsemisen jälkeen teimme alustavan tiedonhaun silmänpohjan ikärappeumasta, minkä avulla rajasimme tutkimuskysymykset. Tutkimuskysymyksiksi muodostui:

1. Miten kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa hoidetaan?
2. Millaisia uusia hoitomuotoja kosteaa silmänpohjan ikärappeumaan on kehitteillä?

5 KIRJALLISUUSKATSAUS

5.1 Kirjallisuuskatsaus tutkimusmenetelmänä

Kirjallisuuskatsaus on tutkimusmenetelmä, jossa tutkitaan jo tehtyjä tutkimuksia (Salminen 2011, 4). Kirjallisuuskatsauksen avulla voidaan kriittisesti jäsenellä, arvioida ja syntetisoida tutkimustuloksia, teorioita ja tieteellisiä kirjoituksia jostakin tietystä aihepiiristä. Kirjallisuuskatsauksen tulisi olla kokonaisvaltainen, kriittinen ja tarkka selvitys nykyisestä aiheen olemassa olevasta tiedosta. (Efron & Ravid 2019, 2.) Kirjallisuuskatsauksen avulla voidaan myös löytää tutkimuksista aihealueita, joita ei ole vielä tutkittu, ja näin voidaan saada perusteita uusille tutkimuksille (Paul 2012, 6).

Kirjallisuuskatsaus voi olla itsenäinen kokonaisuus, joka sisältää laaja-alaisen selostuksen tiettyyn aiheeseen liittyvästä kirjallisuudesta tai tutkimukseen sulautettu osa, joka toimii kontekstina tutkittavalle asialle (Efron ym. 2019, 3). Kirjallisuuskatsauksen on täytettävä tieteen tutkimuksille asetamat vaatimukset, eli sen on oltava julkinen, kriittinen, itsekorjautuva ja objektiivinen (Salminen 2011, 1).

Salmisen (2011, 6) mukaan kirjallisuuskatsauksia on olemassa useita erilaisia tyyppisiä, ja ne jaetaan kolmeen eri pääluokkaan: meta-analyysiin sekä kuvailevaan ja systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen. Kaikki kirjallisuuskatsauksen tyypit sisältävät samat päävaiheet, jotka ovat kirjallisuuden haku, kriittinen arviointi, aineiston perusteella tehty synteesi ja analyysi. Eri tyypeillä on kuitenkin hienojakoisia eroja mm. aineistonhankinnan ja analysoinnin osalta. (Axelin, Stolt & Suhonen 2016, 8–17.)

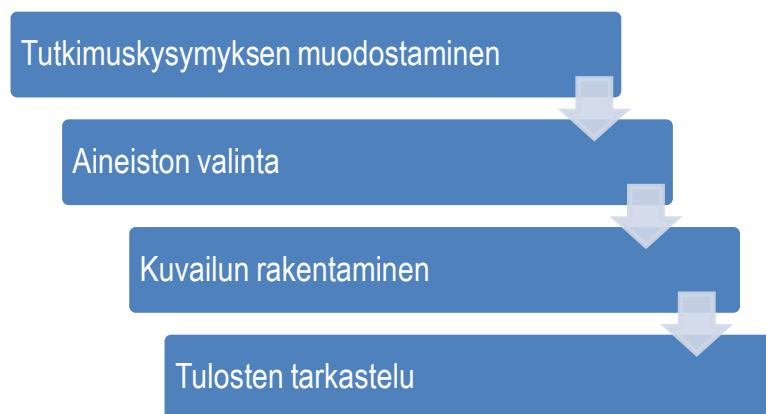
5.2 Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

Opinnäytetyössämme käytämme menetelmänä integroivaa kuvailevaa kirjallisuuskatsausta. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on yksi yleisimmin käytetyistä katsaustyypeistä. Se muodostuu tutkimuksen kannalta merkityksellisestä, aiemmin julkaistusta tutkimustiedosta ja siihen sisällytetään normaalisti kuvaus aineiston valintakriteereistä ja valintaprosessista (Kangasniemi, Utriainen, Ahonen, Pietilä, Jääskeläinen & Liikanen 2013, 291–301). Käytetyt aineistot ovat laajoja, ja niiden valintaa eivät rajaa tiukat metodiset säännöt. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus kuvaa tutkittavaa ilmiötä laaja-

alaisesti ja tutkimuskysymykset ovat väljempää kuin systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on itsenäinen menetelmä, mutta se voi myös tarjota uusia tutkittavia ilmiöitä systemaattista kirjallisuuskatsausta varten. (Salminen 2011, 6.)

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus voidaan jakaa kahteen suuntaukseen, jotka ovat narratiivinen ja integroiva kirjallisuuskatsaus. Narratiivisella kirjallisuuskatsauksella voidaan tehdä laaja-alainen katsaus aiheesta ja kuvata sen historiaa ja kehityskulkua. Narratiivinen menetelmä auttaa ajantasaisesti tutkimustuloksia, muttei tarjoa kovin analyttistä tulosta. (Salminen 2011, 7.) Kuvaileva kirjallisuuskatsaus eroaa muista katsaustyypeistä siten, että sen eri vaiheet menevät osin päällekkäin tutkimuksen edetessä (Kangasniemi ym. 2013, 292). Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen vaiheet on esitelty kuviossa 4.

Integroiva menetelmä kuvaa tutkittavaa ilmiötä mahdollisimman monipuolisesti ja sen avulla saadaan uutta tietoa jo tutkitusta aiheesta. Integroiva kirjallisuuskatsaus auttaa kirjallisuuden tarkastelussa, kriittisessä arvioinnissa ja syntetisoinnissa. Siinä on yhtymäkohtia systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen, mutta integroiva katsaus ei ole yhtä valikoiva ja seulo tutkimusaineistoa yhtä tarkasti. Tämän vuoksi integroivalla katsauksella voidaan kerätä tutkittavasta ilmiöstä isompi otos. Integroivassa menetelmässä voidaan käyttää analyysin pohjana eri menetelmillä tehtyjä tutkimuksia. (Salminen 2011, 8).



KUVIO 4. Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen vaiheet (Kangasniemi ym. 2013)

6 OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS

6.1 Tutkimusaineiston hankkiminen

Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen tutkimusaineiston hankinta on aineistolähtöistä, ja aineiston valinnassa kiinnitetään huomiota jokaisen alkuperäistutkimuksen rooliin suhteessa tutkimuskysymykseen. Aineiston riittävyyden määrää tutkimuskysymyksen laajuus. (Kangasniemi ym. 2013, 295.)

Kirjallisuuskatsausta varten teimme tutkimuskysymyksiin perustuvan aineiston haun kansainvälistä tietokannoista Ebscosta, Elsevieristä, PubMedista ja Google Scholarista. Kaikkiin hakukantoihin, paitsi Google Scholariin, meillä oli käytettävissä ammattikorkeakoulun tunnukset.

Syksyllä 2019 teimme alustavia hakuja tietokannoista ja muodostimme hakutermit. Hakutermeiksi valikoituivat muun muassa “age-related macular degeneration”, “treatment”, “AMD”, “wet AMD” ja “therapy”. Hakusanoja yhdisteltiin Boolean operaattoreilla ja katkaistiin tarvittaessa. Hakutulokset rajattiin ainoastaan englanninkielisiin, vertaisarvioituihin tutkimuksiin. Hakutuloksiin otettiin mukaan tutkimukset, jotka olivat kokonaisuudessaan luettavissa ilman kustannuksia.

Aineiston valinta oli eksplisiittistä, eli hakuprosessin vaiheet ja kirjallisuuden valinta kuvataan verrattain tarkasti. Aineistoa haettiin manuaalisesti eri tietokannoista, ja sen rajaamiseen käytettiin aika- ja kielirajauksia. Eksplisiittisessä menetelmässä valittu aineisto ei kuitenkaan perustu ainoastaan rajattuihin hakusanoihin sekä aika- ja kielirajauksiin, vaan näistä voidaan poiketa kesken prosessin, jos se on tutkimuskysymyksen kannalta oleellista. Tämän vuoksi sekä tutkimuskysymys, että siihen valittu aineisto tarkentuvat koko hakuprosessin ajan. Myös aineiston analyysi tapahtuu kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa osittain samanaikaisesti aineistonhaun kanssa. (Kangasniemi ym. 2013, 295–296.)

Suomen- ja englanninkielistä aineistoa 1. tutkimuskysymykseen haettiin vuosilta 2015–2020. Alkuperäistutkimuksia ja kirjallisuuskatsauksia haettiin ainoastaan englanniksi, koska suomeksi tutkimuksia ei juuri ole. Käytimme Ebsco-, Elsevier-, PubMed- ja Google Scholar-hakukantoja. Taulukossa 1 on listattu ensimmäisen tutkimuskysymyksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit, joita käytettiin aineiston hakemisessa. Käytetyt hakusanat, hakukannat ja osumat ovat taulukossa 2.

TAULUKKO 1. Alkuperäistutkimusten, systemaattisten kirjallisuuskatsauksien ja meta-analyysien sisäänotto- ja poissulkukriteerit tutkimuskysymyksessä 1.

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Vertaisarvioitu aineisto	Aineisto ei ole vertaisarvioitu
Aineiston julkaisukieli on englanti	Opinnäytetyöt
Aineisto käsittelee kostean ikärappeuman hoitoa	Tutkimus on tehty eläimillä tai kyseinen hoitokeino ei ole vielä käytössä
Aineisto on kokonaisuudessaan luettavissa OAMK:n tunnuksilla	Aineisto ei ole luettavissa kokonaan maksuttomasti
Aineiston otsikko ja sisältö vastaavat toisiaan	Aineistosta puuttuu oleellisia tietoja, kuten julkaisun päivämäärä tai tekijät
Aineisto on julkaistu vuosina 2015–2020	Aineisto on julkaistu ennen vuotta 2015

Ensimmäiseen tutkimuskysymykseen haettiin kirjallisuutta lisäksi OAMK:n kirjaston kautta ja aineistoksi otettiin myös kostean ikärappeuman Käypä hoito –suositus. Kirjojen haku rajattiin julkaisukielen ja -vuoden mukaan samalla tavalla kuin alkuperäistutkimusten. Kirjojen tuli lisäksi olla luettavissa OAMK:n tunnuksilla tai muuten ilman kustannuksia. Valitsimme katsaukseen mukaan Kanski’s Clinical Ophthalmology A Systemic Approach (Salmon & Kanski 2020) ja Common Eye Diseases (Galloway ym. 2016) -kirjat.

TAULUKKO 2. Aineistonhaun tulokset 1. tutkimuskysymyksessä.

Tietokanta	Hakusanat	Hakutulokset	Rajaus otsikon mukaan	Rajaus tiivistelmän mukaan	Valitut tutkimukset
PubMed	“Wet AMD” AND treatment	301 2931	27	16	12

	“Age-related macular degeneration” AND treatment				
Ebsco	“Wet AMD” AND treatment	129	3	0	0
Elsevier	(wet OR neovascular OR exudative) AND (age-related macular degeneration OR AMD) AND (treatment OR management)	378	8	3	3
Google Scholar	“Wet age-related macular degeneration” AND treatment	36	9	4	4

Toiseen tutkimuskysymykseen käytettiin myös PubMed-, Ebsco-, Elsevier- ja Google Scholar-hakukantoja ja haut tehtiin englanniksi. Tutkimuskysymykseen 2 hyväksyttiin mukaan myös eläintutkimukset, jotta saatiin mahdollisimman laaja tulos erilaisista kehitteillä olevista hoitomuodoista. Halusimme katsaukseen uusinta tutkimustietoa, joten rajasimme aikavälin vuosiin 2018–2020. Kaikki haussa käytetyt rajaukset on listattu taulukkoon 3. Hakukannat, hakusanat ja aineiston määrä on kuvattu taulukossa 4.

TAULUKKO 3. Alkuperäistutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit tutkimuskysymyksessä 2.

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Vertaisarvioitu tutkimus	Tutkimus ei ole vertaisarvioitu
Tutkimuksen julkaisukieli on englanti	Opinnäytetyöt
Tutkimus käsittelee kostean ikärappeuman uusia hoitomuotoja	Tutkimus käsittelee kostean ikärappeuman nykyisiä hoitomuotoja
Tutkimus on kokonaisuudessaan luettavissa OAMK:n tunnuksilla	Tutkimus ei ole luettavissa kokonaan maksuttomasti
Tutkimus on tehty ihmisillä tai eläimillä	Tutkimuksesta puuttuu oleellisia tietoja, kuten julkaisun päivämäärä tai tekijät
Tutkimuksen otsikko ja sisältö vastaavat toisiaan	Tutkimus on keskeytetty
Tutkimus on julkaistu vuosina 2018–2020	Tutkimus on julkaistu ennen vuotta 2018

TAULUKKO 4. Aineistonhaun tulokset 2. tutkimuskysymyksessä.

Tietokanta	Hakusanat	Hakutulokset	Rajaus otsikon mukaan	Rajaus tiivistelmän mukaan	Valitut tutkimukset
PubMed	“Wet AMD” AND treatment	52	8	5	7
	“Wet age-related macular degeneration” AND treatment	65			
Ebsco	“Wet age-related macular	26	1	1	0

	degenera- tion” AND treatment				
Elsevier	“Wet age-re- lated macular degenera- tion” AND treatment	273	6	1	1
Google Scho- lar	”Wet AMD” AND (treat- ment OR therapy)	2520	30	9	1

6.2 Tutkimusaineiston analysointi

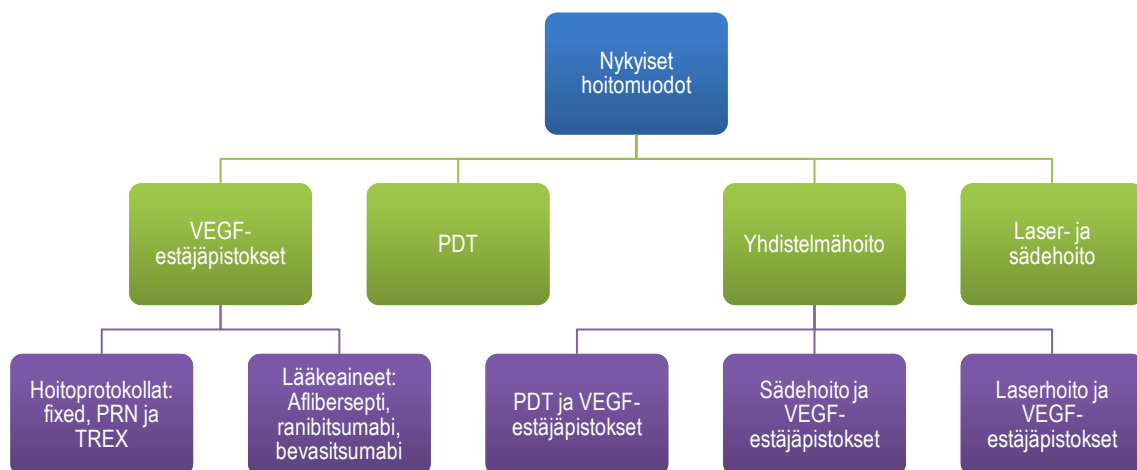
Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen analyysin eli kuvailun tavoitteena on esitettyyn tutkimuskysymykseen vastaaminen hankitun aineiston perusteella. Tarkoituksena on tuottaa aiheesta laadullinen kuvailu ja tehdä myös uusia johtopäätöksiä. (Kangasniemi ym. 2013, 296.)

Laadullisen kuvailun eli sisällönanalyysin tarkoituksena on kuvata tutkittava ilmiö tiivistetyssä ja yleisessä muodossa, mutta sen avulla saadaan aineisto kuitenkin vain järjestetyksi johtopäätösten tekoa varten. Laadullinen analyysi voidaan jakaa induktiiviseen ja deduktiiviseen analyysiin, joka perustuu tulkintaan tutkimuksessa käytetystä päättelyn logiikasta. Toinen laadullisen analyysin jaottelu on jako aineistolähtöiseen, teorialähtöiseen ja teoriasidonnaiseen analyysiin. (Tuomi & Sarajärvi 2009, 85, 103.)

Aineistolähtöinen analyysimalli koostuu aineiston kuvauksesta ja analyysistä sekä synteesisistä. Siihen kuuluu olennaisesti sisällön pelkistäminen, ryhmittely sekä ylä- ja alakategorioiden luominen. Kuvauksessa nostetaan esiin tutkimuskysymysten näkökulmasta olennaiset asiat ja ne kuvataan luonnollisella kielellä. Aineistosta pyritään muodostamaan merkitysten muodostamia kokonaisuuksia, jotka on helpompi löytää huolellisen aineistoon perehtymisen jälkeen. Esitetyt kuvaukset pyritään tematisoimaan, käsitteellistämään ja kerronnallisesti yleistämään. (Tuomi & Sarajärvi 2009,

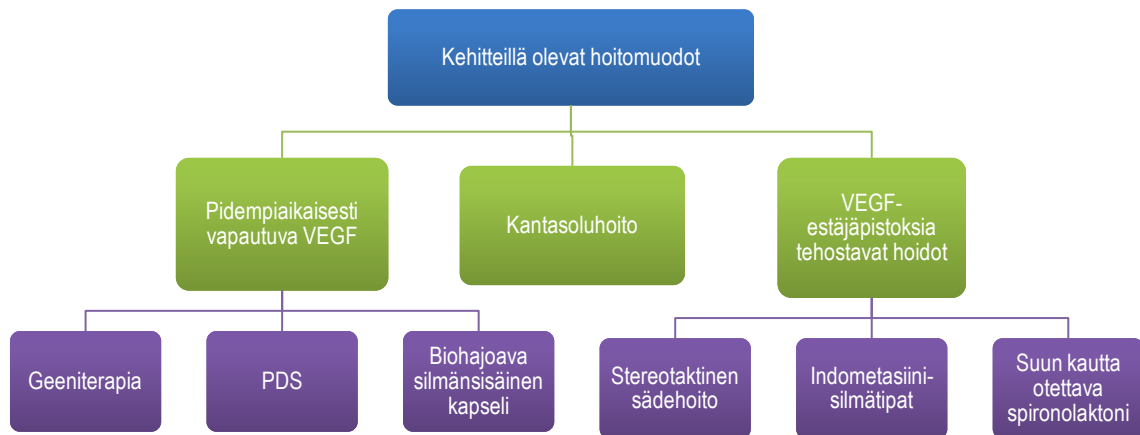
101–102.) Ilmiötä voidaan siis tarkastella teemoittain, kategorioittain tai suhteessa kategorioihin. Kuvailu voidaan esittää myös kronologisesti tai esimerkiksi prosessina. (Kangasniemi ym. 2013, 297.) Synteesivaiheessa erillisistä merkityskokonaisuuksista luodaan kokonaisuus, eli erillään tarkastellut merkityskokonaisuudet tuodaan yhteen (Tuomi & Sarajärvi 2009, 101–102). Analyysissa voidaan käyttää yhtä tai useampaa lähdettä, jotka muodostavat tarkastelun perustan ja joita täydennetään muun kirjallisuuden avulla (Kangasniemi ym. 2013, 297).

Aloitimme aineiston analyysin perehtymällä tutkimuksiin yksitellen, minkä jälkeen muodostimme sisällöstä ylä- ja alakategorioita kuvioden 5 ja 6 mukaisesti. Tutkimukset taulukoitiin, joten niistä oli helpompi muodostaa luokittelu ja analyysi. Nykyisissä hoitomuodoissa yläkategorioihin ryhmiteltiin VEGF-estäjäpistokset, fotodynaaminen terapia, laser- ja sädehoito sekä niiden yhdistelmät. Alakategorioihin luokiteltiin tarkemmin eri hoitoprotokollat ja lääkkeaineet.



KUVIO 5. Kostean silmänpohjan ikärappeuman nykyisten hoitomuotojen luokittelu

Kehitteillä olevat hoitomuodot jaettiin pääkategorioihin vaikutusmekanismin mukaan ja eri hoitomuodot luokiteltiin tarkemmin niiden alle. Lopuksi aineistosta muodostettiin luokittelun pohjalta kuvaus, jossa nostettiin esiin tutkimuskysymysten kannalta oleelliset asiat.



KUVIO 6. Kostean silmänpohjan ikärappeuman kehitteillä olevien hoitomuotojen luokittelu

7 TULOKSET

7.1 Ikärappeuman nykyisiin hoitomuotoihin liittyvät tulokset

Nykyisten hoitomuotojen aineisto muodostui Käypä hoito -suosituksesta, alkuperäistutkimuksista, systemaattisista kirjallisuuskatsauksista ja meta-analyyseistä sekä asiantuntija-artikkeleista. Alkuperäistutkimukset ja kirjallisuuskatsaukset löytyvät liitetaulukosta 1. Kerromme pistoshoidoista, fotodynaamisesta terapiasta, laser- ja sädehoidoista sekä yhdistelmähoidoista.

Hoitojen tehokkuutta on kirjallisuuskatsaukseen valituissa tutkimuksissa arvioitu mm. näöntarkkuuden muutosten, makulan paksuuden ja suonikalvon uudissuonituksen määrän perusteella. Näöntarkkuus mitattiin LogMAR-asteikolla, useimmiten ETDRS-taulun avulla. Tutkimuksissa kliinisesti merkittävän näöntarkkuuden kehittymisen rajana pidetään vähintään 15 kirjaimen muutosta parhaassa korjatussa näöntarkkuudessa eli kolmea ETDRS-taulun riviä tai Snellenin suhdelukua 20/40 (0.5) tai parempi, ja näöntarkkuuden pysymistä samalla tasolla. (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015. Viitattu 8.10.2020.)

7.1.1 VEGF:n estäjäpistokset

Kostean ikärappeuman yleisin hoitomuoto on pistoshoidot eli lasiaiseen annosteltavat verisuonen endoteelin kasvutekijän (VEGF) estäjät (Kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito – suositus 2016. Viitattu 10.6.2020). CATT-seurantatutkimuksessa niiden on osoitettu olevan tämänhetkisistä hoitomuodoista tehokkain (Maguire 2016. Viitattu 10.6.2020). Käypähoito-suosituksen (2016) mukaan kaikkien kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavien kohdalla tulee harkita lasiaispistoksia.

Ranibitsumabin, bevasitsumabin ja afliberseptin lisäksi muita maailmalla käytettäviä lääkeaineita ovat muun muassa brolusitsumabi, conbercepti ja pegaptanibi (Khanna, Komati, Eichenbaum, Hariprasad, Ciulla & Hariprasad. 2019. Viitattu 10.9.2020). Brolusitsumabi on uusi, vuonna 2019 hyväksytty lääkeaine (Dugel, Koh, Ogura, Jaffe, Schmidt-Erfurth, Brown, Gomes, Warburton, Weighselberger & Holz 2019. Viitattu 17.6.2020). Beovu-nimellä myytävä brolusitsumabi sai myyntiluvan

Euroopassa alkuvuodesta 2020 (European Network for Health Technology Assessment 2020. Viitattu 22.9.2020). Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston suositusluonnoksen mukaan bro-lusitsumabi ei kuulu Suomen palveluvalikoimaan, koska myyntiluvan jälkeen on raportoitu bro-lusitsumabihoitoon liittyvistä haittatapahtumista. Sitä ei siis katsota yhtä turvalliseksi kuin muita VEGF-estäjiä, mutta haittavaikutuksista tarvitaan lisää tutkimustietoa. (Palveluvalikoima 2020. Viitattu 6.10.2020.)

Conbercepti kehitettiin Kiinassa vuonna 2013, ja se on siellä yleisesti käytössä ja kuuluu kansallisen sairausvakuutuksen piiriin. Yhdysvalloissa lääkeaineesta on meneillään vaiheen III kliininen kokeilu. (Liu, Song, Xu, Ye, Wu, Liu, Dong, Zhang, Xing, Zhu, Chen, Shen, Huang, Yu, Ke, Rosenfeld, Kaiser, Ying, Sun & Xu 2018. Viitattu 18.6.2020.) Pegaptanibi on ensimmäinen pistoshoitoihin kehitetty lääkeaine, mutta sen käyttö on vähentynyt merkittävästi tehokkaampien lääkeaineiden tultua markkinoille (Salmon & Kanski 2020, 588). Se ei ole tällä hetkellä markkinoilla Suomessa (Mäenpää 2018. Viitattu 25.8.2020). Opinnäytetyössämme keskityimme lääkeaineista kuitenkin ranibitsumabiin, bevasitsumabiin ja afliberseptiin, koska ne ovat yleisimmin käytetyt lääkeaineet maailmalla ja myös Suomessa (Turbert 2019. Viitattu 8.10.2020).

VEGF-estäjäpistokset estävät verisuonikasvutekijän toimintaa endoteelisolujen pinnalla olevissa reseptoreissa, ja siten hidastavat tai pysäyttävät uudissuonituksen kasvun (Salmon & Kanski 2020, 586). Uudissuonituksen kasvun pysähtyminen laskee makulan turvotusta, jolloin näöntarkkuus voi nousta tai pysyä stabiilina. Noin 90 %:lla potilaista näöntarkkuus paranee lähtötasosta tai pysyy samana ja noin 10 %:lla VEGF-estäjähoito ei tehoa. (Turbert 2019. Viitattu 8.10.2020.)

Suosittelun kerta-annos ranibitsumabilla (Lucentis) on 0,5 mg ja afliberseptillä (Eylea) 2 mg. Bevasitsumabia (Avastin) ei ole tarkoitettu ensisijaisesti silmänpohjan ikärappeuman hoitoon, joten suositusannosta ei ole määritetty. Sen kerta-annos kostean ikärappeuman hoidossa on kuitenkin yleensä 1,25 mg. (Salmon & Kanski 2020, 588; Lääkeinfo 2020. Viitattu 6.10.2020.)

Pistoksia annetaan kolmen eri hoitoprotokollan mukaan, joita ovat fixed-, PRN- ja treat-and-extend-protokolla. Protokollan valitsemiseen ei ole kultaista standardia. (Okada, Kandasamy Chong, McGuinness & Guymer 2018. Viitattu 18.6.2020.) Fixed-hoidossa pistokset annetaan etukäteen suunnitellusti kuukausittain ja PRN-hoidossa (pro re nata) pistokset annetaan tarvittaessa silmän tilanteen mukaan. Näiden menetelmien hoito- ja seurantaväli on 4–6 viikkoa, afliberseptillä 4–8

viikkoa. Pistohoito voidaan aloittaa joko kolmen kuukausittaisen pistoksen latausjaksolla tai suoraan PRN-menetelmällä. (Kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito –suositus 2016. Viitattu 18.6.2020.) Treat-and-extend-protokollassa puolestaan lääkehoito annostellaan vähitellen pidentyvin väliajoin silmän tilanteen mukaan. Hoidon alussa pistoksia annetaan kuukausittain, kunnes näöntarkkuus on paras mahdollinen ja sairauden merkit poistuvat. Sen jälkeen pistosten annostelua jatketaan pidennetyin väliajoin. (Monés, Singh, Bandello, Souied, Liu, & Gale 2020. Viitattu 18.6.2020.) Hoito- ja seurantaväliä pidennetään asteittain jopa 12 viikkoon (Kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito –suositus 2016. Viitattu 18.6.2020).

Fixed-menetelmässä pistosten suuri määrä aiheuttaa potilaille hoitotaakkaa, ja kuormittaa terveydenhuoltojärjestelmää. Tämän vuoksi käytetään yleisemmin joko PRN- tai treat-and-extend-menetelmiä. (Okada ym. 2018. Viitattu 18.6.2020.) Fixed-protokollassa on myös suurempi endoftalmiitin riski kuin PRN- ja treat-and-extend-menetelmissä, koska pistoksia annetaan useammin (Li, Donati, Lindsley, Krzystolik & Virgili 2020. Viitattu 20.6.2020).

PRN- ja fixed-menetelmien tehokkuudessa ei ole huomattavaa eroa (Li ym. 2020. Viitattu 20.6.2020). PRN-menetelmä ei kuitenkaan poista potilaiden hoitotaakkaa kuukausittaisten seurantakäyntien vuoksi, minkä vuoksi treat-and-extend-protokollaa on alettu suosia ikärappeuman hoidossa yhä enemmän (Okada ym. 2018. Viitattu 20.6.2020). Yhdysvalloissa treat-and-extend on kostean ikärappeuman ensisijainen hoitoprotokolla. Siinä injektioita tarvitaan harvemmin, mutta sen tehokkuus on verrattavissa fixed-menetelmään. (Berg, Pedersen, Sandvik & Bragadottir 2015, 146–152; Wykoff, Ou, Brown, Croft, Wang, Payne, Clark, Abdelfattah & Sadda 2016. Viitattu 20.6.2020.) Myös Silvan, Bertan, Larsenin, Macfaddenin, Fellerin & Monésin (2017. Viitattu 23.6.2020) tutkimuksessa todettiin, että treat-and-extend-hoito on yhtä tehokas ja turvallinen kuin fixed-protokolla, mutta injektioita tarvittiin harvemmin. Verrattuna PRN-annosteluun treat-and-extend-menetelmä näyttäisi olevan sekä turvallisempi että tehokkaampi menetelmä, kun tarkastellaan parasta korjattua näöntarkkuutta sekä silmään kohdistuvia häirtäviä vaikutuksia. (Okada ym. 2018. Viitattu 23.6.2020.) Se näyttäisi myös laskevan makulan turvotusta enemmän kuin PRN-menetelmä (Hatz & Prünte 2016. Viitattu 23.6.2020). Treat-and-extend-protokollasta tarvitaan kuitenkin vielä lisää näyttöä varmistamaan nämä lopputulokset (Okada ym 2018. Viitattu 23.6.2020).

Yleisimmin käytetyt lääkeaineet ranibitsumabi, bevasitsumabi ja aflibersepti on todettu lähes yhtä tehokkaiksi ja turvallisiksi kostean ikärappeuman hoidossa (Kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito –suositus 2016. Viitattu 23.6.2020). Ranibitsumabi ja aflibersepti parantavat

näöntarkkuutta yhtä paljon, mikä korreloi anatomisten muutosten, kuten leesioiden koon ja verkkokalvon keskipaksuuden, kanssa. Afliberseptiä annetaan nykyisin tyyppillisesti kahdeksan viikon välein, jolloin pistoksia tarvitaan vähemmän ranibitsumabiin ja bevasitsumabiin verrattuna. Tämä vähentää potilaiden hoitotaakkaa, ja myös mahdollisia pistoksiin liittyviä komplikaatioita esiintyy vähemmän. (Sarwar, Clearfield, Soliman, Sadiq, Baldwin, Hanout, Agarwal, Sepah, Do & Nguyen 2016. Viitattu 23.6.2020.) Tutkimuksessa, jossa verrattiin ranibitsumabin ja afliberseptin tehokkuutta treat and extend-protokollien mukaisessa hoidossa, lääkaineiden tehokkuuden välillä ei myöskään havaittu merkittävää eroa. Vertailun kohteena käytettiin näöntarkkuutta ja pistosten lukumäärää. (Gillies, Hunyor & Arnold 2019. Viitattu 23.6.2020.)

Ranibitsumabi ja bevasitsumabi ovat yhtä tehokkaita, kun arvioidaan lääkaineiden vaikutusta näköön, leesioiden kokoon, uudissuonituksen määrään, makulan paksuuteen sekä elämänlaatuun. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että bevasitsumabi on myös yhtä turvallinen kuin ranibitsumabi. Joissain tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että riski vakaviin systeemiin sivuvaikutuksiin on marginaalisesti korkeampi bevasitsumabilla. (Salmon & Kanski 2020, 588; Solomon, Lindsley, Vedula, Krzystolik & Hawkins 2019. Viitattu 27.6.2020.) Myös BRAMD-tutkimuksessa lääkaineet todettiin yhtä tehokkaiksi. Tutkimuksessa vertailtiin ranibitsumabia ja bevasitsumabia käyttäen fixed-protokollaa. (Schauwvlieghe, Dijkman, Hooymans, Verbraak, Hoyng, Dijkgraaf, Peto, Vingerling & Schlingemann 2016. Viitattu 27.6.2020.) Lääkaineiden tehokkuudessa ei havaittu eroa myöskään treat-and-extend-protokollassa kahden vuoden jälkeen LUCAS-tutkimuksessa. Molemissa tutkimuksissa lääkaineiden toimivuutta mitattiin parhaan korjatun näöntarkkuuden, makulan keskipaksuuden sekä verkkokalvon alaisen tai sisäisen nesteiden avulla. (Berg ym. 2015, 146–152; Schauwvlieghe ym. 2016. Viitattu 27.6.2020.)

Jos yhdellä lääkaineella ei saada riittävää hoitovastetta, voidaan kokeilla toista VEGF-estäjää (Kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito –suositus 2016. Viitattu 27.6.2020). Ranibitsumabin tai bevasitsumabin vaihtaminen afliberseptiin voi aikaansaada suotuisia muutoksia makulan paksuudessa ja pigmenttiepiteelissä, mutta vaikutusta näköön ei ole varmistettu. Lisäksi hoitovälit pysyvät samanlaisina tai jopa pitenevät vaihdettaessa afliberseptiin. (Empeslidis, Storey, Giannopoulos, Konidaris, Tranos, Panagiotou, Voudouragkaki & Konstas 2019. Viitattu 27.6.2020.) Jos VEGF-estäjähoito todetaan potilaan kannalta hyödyttömäksi, eli se ei paranna potilaan toimintakykyä tai elämänlaatua tai hoidon haitat ovat suuremmat kuin sen hyödyt, tulisi pistoksien antaminen lopettaa (Kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito –suositus 2016. Viitattu 27.6.2020).

Lääkeaine voidaan valita muun muassa sen hinnan ja saatavuuden mukaan. Muita valintaan vaikuttavia tekijöitä ovat lääkärin kokemukset ja mieltymykset, paikalliset käytännöt ja lääkkeen korvattavuus. (Solomon, Lindsley, Vedula, Krzystolik & Hawkins 2015. Viitattu 1.7.2020.) Eri lääkeainesten välillä on huomattavia hintaeroja. Bevasitsumabi on lääkkeistä edullisin, ja sen käyttö vähentääkin eri hoitoprotokollien kustannuseroja. (Li ym. 2020. Viitattu 20.6.2020.) Ranibitsumabin potilaskohtaisten hoitokustannusten on todettu olevan ainakin 35-kertaiset verrattuna bevasitsumabiin (Solomon ym. 2019. Viitattu 27.6.2020).

Bevasitsumabi on Suomessa eniten käytetty VEGF:n estäjä. Afliberseptiä ja ranibitsumabia käytetään lähinnä toissijaisena vaihtoehtona korkeiden kustannusten vuoksi. (Sipilä, Tuulonen & Kaariranta 2018. Viitattu 22.9.2020).

7.1.2 Fotodynaaminen terapia (PDT)

Fotodynaamista terapiaa eli valoaktivaatiohoitoa on käytetty runsaasti 2000-luvun alussa, mutta tehokkaampien VEGF:n estäjähoitojen käyttöönoton jälkeen sen käyttö on vähentynyt (Mäenpää 2018. Viitattu 25.8.2020). Sitä käytetään yhdistelmähoidossa sekä silloin, jos potilas kieltäytyy lasiaispistoksista (Salmon & Kanski 2020, 589). Noin 20 % kosteaa ikärappeumaa sairastavista hyötyy fotodynaamisesta terapiasta (Galloway ym. 2016, 179). Sen käyttöaiheita ovat fovean ulkopuolinen kostea silmänpohjan ikärappeuma sekä polyypimäinen suonikalvon rappeuma (PCV) (Kaariranta 2018, viitattu 25.8.2020). Fotodynaamiseen terapiaan liittyy harvoin vakavia sivuvaikutuksia (Salmon & Kanski 2020, 589).

7.1.3 Laserhoito ja sädehoito

Laserhoito ja sädehoito ovat väistyneet PDT:n tavoin pistosten tieltä kostean ikärappeuman hoidossa. Fotokoagulaatio eli laserhoito voidaan tehdä mm. argon- tai kryptonlaserilla. Laserhoidolla pyritään hidastamaan kostean ikärappeuman etenemistä poistamalla silmänpohjasta kosteaan ikärappeumaan liittyviä druseneita sekä epänormaaleja verisuonia, jotka voivat aiheuttaa vuotoa. Hoidon kohdistaminen makulan alueelle voi heikentää näköä ja laser voi aiheuttaa verkkokalvon arpeutumista heti hoidon jälkeen tai vasta vuosien kuluttua. Riskinä on myös silmänsisäinen verenvuoto, näön menetys tai uudissuonituksen kasvaminen takaisin hoidosta huolimatta. (Virgili,

Michelessi, Parodi, Bacherini & Evans 2015. Viitattu 28.6.2020.) Argonlaserhoitoa käytetään nykyään harvoin kostean ikärappeuman hoidossa, mutta se voi soveltua makulan ulkopuoliseen uudisuonitukseen, sekä myös joissain tapauksissa PCV:n ja RAP:n hoitoon (Salmon & Kanski 2020, 589).

Säteilyn tiedetään tuhoavan lisääntyvää verisuonten endoteelia, fibroblasteja ja tulehdussoluja, jotka aiheuttavat kudonvaurioita kosteassa ikärappeumassa. Lyhytetäisyysisessä sädehoidossa eli brakyterapiassa säteily voidaan ohjata suoraan AMD:n aiheuttamaan leesioon, ilman että sen lähellä olevat kudokset, kuten näköhermo ja mykiö, saavat liikaa säteilyä. Potilaille tehdään takavitrektomia ja sen jälkeen vauriokohtaa sädetetään muutaman minuutin ajan. (Jackson, Desai, Simpson, Neffendorf, Petrarca, Smith, Wittes, Lewis, Membrey, Haynes, Costen, Steel, Muldrew & Chakravarthy 2016. Viitattu 28.6.2020.)

Brakyterapia on vähän käytetty kostean ikärappeuman hoitomuoto, mikä johtunee menetelmän heikommasta tehosta ja turvallisuudesta verrattuna lasiaispistoksiin. Sitä on kuitenkin käytetty yhdistelmähoidossa VEGF-estäjäpistosten kanssa. Sädehoidon yleisimmät haittavaikutukset ovat kaihin kehittyminen, alentunut näöntarkkuus ja sidekalvon verenvuoto. (Jackson ym. 2016. Viitattu 28.6.2020.)

7.1.4 Yhdistelmähoidot

Yhdistelmähoidossa käytetään esimerkiksi valoaktivaatiohoitoa tai laserhoitoa yhdistettynä VEGF:n estäjiin (Kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito -suositus 2016. Viitattu 28.6.2020). Menetelmää ei ole kuitenkaan todettu tehokkaammaksi verrattuna pelkkiin lasiaispistoksiin (Salmon & Kanski 2020, 589).

Vertailimme kolmea eri tutkimusta, joissa oli tutkittu lasiaispistosten ja valoaktivaatiohoidon yhdistelmän tehoa verrattuna pelkkiin lasiaispistoksiin. Dongin, Wanin, Yanin, Chenin, Wangin & Pengin (2016) tutkimuksessa 96 potilasta jaettiin kahteen samankokoiseen ryhmään, joista kontrolliryhmälle annettiin ranibitsumabi-lasiaispistoksia ja tarkkailuryhmälle lasiaispistoksien lisäksi fotodynaamista hoitoa. Tulokset kuusi kuukautta hoidon jälkeen osoittivat, että fovean keskipaksuus oli

tarkkailuryhmällä pienempi kuin kontrolliryhmällä. Lisäksi molemmilla ryhmillä paras korjattu näöntarkkuus nousi, mutta tarkkailuryhmällä se oli merkittävästi parempi. (Dong ym. 2016. Viitattu 1.7.2020.)

Saviano, Easter Leon, Mangogna & Tognetto (2016) tutkivat bevasitsumabi- ja PDT-yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään bevasitsumabihoitoon. Näöntarkkuus ja OCT-kuvaus tehtiin kuukausittain 12 kuukauden seurannan aikana. Ryhmien välillä ei havaittu merkittävää eroa näöntarkkuudessa, mutta yhdistelmähoitoa saaneilla lasiaispistoksia tarvittiin vähemmän. (Saviano ym. 2016. Viitattu 2.7.2020.)

Ranibitsumabi-monoterapiaa ja ranibitsumabi- ja valoaktivaatioyhdistelmähoitoa verrattaessa yhdistelmähoitoa ei havaittu yhtä tehokkaaksi hoitomuodoksi näöntarkkuuden ja verkkokalvon keskipaksuuden muutosten kannalta. Monoterapiaan verrattuna se kuitenkin voi vähentää ranibitsumabipistosten määrää. Sivuvaikutusten määrässä ei ollut ryhmien välillä eroa. (Su, Wu, Gu 2018. Viitattu 3.7.2020.) Rishin, Rishin, Sharman, Koundanyan & Athanikarin (2016) tutkimuksessa toiselle ryhmälle annettiin ranibitsumabi- ja toiselle ryhmälle bevasitsumabipistoksia yhdistettynä valoaktivaatiohoitoon ja toiselle ryhmälle bevasitsumabia. Seurantakäynneillä tutkittiin näöntarkkuus ja tehtiin OCT-kuvaus. Yhdistelmähoidon todettiin olevan yhtä tehokas molemmilla lääkeaineilla. Lasiaispistoksia myös tarvittiin vähemmän verrattuna pelkkään monoterapiaan, mikä vähentää hoidon taloudellista taakkaa. (Rishi ym. 2016. Viitattu 3.7.2020.)

Brakyterapiaa on tutkittu kostean ikärappeuman yhdistelmähoidossa yhdessä VEGF-estäjäpistosten kanssa MERLOT-tutkimuksessa. Sen käyttöä ei ole kuitenkaan todettu yhtä tehokkaaksi kroonisen, aktiivisen kostean ikärappeuman hoidossa verrattuna VEGF-estäjämonoterapiaan. Tutkimuksen 12 kuukauden seurannassa ei havaittu sädehoidon turvallisuushaittoja, mutta sädehoidon haitat voivat ilmetä verkkokalvolla vasta myöhemmin. (Jackson ym. 2016. Viitattu 28.6.2020.)

7.2 Kostean ikärappeuman kehitteillä oleviin hoitomuotoihin liittyvät tulokset

Toisen tutkimuskysymyksen aineisto koostui tutkimusartikkeleista, joita oli yhdeksän. Tutkimukset on esitelty taulukossa, joka on opinnäytetyön liitteessä 2. Valitsimme katsaukseen klinisiä tutki-

muksia hoitomuodoista, joita on testattu joko ihmisillä tai eläimillä. Osa tutkimuksista oli vasta ensimmäisessä vaiheessa ja osa pidemmällä, koska halusimme käsitellä kostean ikärappeuman kehittäillä olevia hoitomuotoja mahdollisimman laajasti.

Nykyisiin hoitomenetelmiin liittyy useita ongelmia, kuten hoitojen ekonominen ja emotionaalinen taakka, pistosten sivuvaikutukset sekä vaikeus noudattaa optimaalista hoitoprotokollaa. Näiden ongelmien takia yritetään kehittää pidempikestoisempia ja tehokkaampia hoitomuotoja, jotka voisivat vähentää hoitokäyntejä ja annostelutiheyttä. VEGF:n estäjähoitojen hyötyjä voitaneen tulevaisuudessa lisätä uudellaisilla menetelmillä, kuten pidempikestoisilla VEGF:n estäjäagenteilla, porttiantostelujärjestelmällä, injektoitavilla lääkeainetta varastoivilla menetelmillä, paikallisilla silmätipoilla sekä suun kautta otettavilla VEGF:n estäjälääkkeillä. (Grishanin, Vuillemenot, Sharma, Keravala, Greengard, Gelfman, Blumenkrantz, Lawrence, Hu, Kiss & Gasmi 2019. Viitattu 14.7.2020.)

7.2.1 Geeniterapia

Geeniterapiassa verisuonikasvutekijän estäjä annostellaan silmään geenipohjaisessa muodossa ja geeninsiirto tapahtuu virusten välityksellä. Grishaninin ym. (2019) tutkimuksessa arvioitiin geeniterapian tehokkuutta laserin aiheuttamaan suonikalvon uudissuonitukseen apinoilla 16 kuukauden aikana. Tutkimuksessa ADVM-022-virusvektoria injektoitiin lasiaiseen, ja se alkoi tuottaa afliberseptiä. Seitsemän kuukautta ADVM-022-pistoksen jälkeen afliberseptipitoisuus apinoiden lasiaisessa oli samankaltainen kuin ihmisillä, joille oli annettu aflibersepti-injektioita kerran tai kahdesti kuukaudessa. Tulokset osoittavat, että jo yksi pistos voi tarjota pitkäaikaisen ja tehokkaan vaihtoehdon perinteisille VEGF-estäjäpistoksille. Afliberseptin tuotanto pysyi tasaisena koko tutkimuksen ajan, ja tasojen on arveltu pysyvän optimaalisena jopa pidempään. Tutkimuksessa ei havaittu lääkintää vaativia tulehduksia vakavampia sivuvaikutuksia. ADVM-022-pistos 13 kuukautta ennen laserointia ehkäisi kliinisesti merkittävien suonikalvon vaurioiden ilmaantumista, ja se todettiin yhtä tehokkaaksi kuin heti laseroinnin jälkeen annosteltava aflibersepti. (Grishanin ym. 2019. Viitattu 14.7.2020.)

7.2.2 Kantasoluhoito

Kantasoluhoidossa verkkokalvon vaurioituneet pigmenttiepiteelisolut korvataan kantasolusiirteillä, koska verisuonikasvutekijän estäjät eivät tehoa vaurioituneisiin RPE-soluihin. Hoidon tavoitteena

on parantaa potilaitten näkökykyä. Löysimme kaksi ensimmäisen vaiheen kantasoluhoidotutkimusta, joissa molemmissa oli vain muutama tutkittava. Liun ym. (2018) tutkimuksessa tarkasteltiin kantasolusiirteiden turvallisuutta ja toimivuutta kolmella pitkälle edennyttä kosteaa AMD:tä sairastavalla potilaalla. Alkiosta kehitettiin kantasolulinja, josta erilaistettiin RPE-soluja. Suonikalvon uudissuonitus poistettiin ja subretinaaliseen tilaan laitettiin Q-CTS-hESC-2-RPE-kantasoluja. Potilaille annettiin hylkimisenestolääkitystä neljän kuukauden ajan. Lopputulos oli, että vaurioituneelle alueelle muodostui uusi RPE:n kaltainen solukerros, jonka todettiin säilyneen kaikilla tutkittavilla eriasteisesti ainakin 12 kuukautta. Kahdella tutkittavalla paras korjattu näöntarkkuus parani ja yhdellä pysyi samana. Tutkittavilla ei havaittu keskeisen makulan turvotusta. (Liu, Xu, Wang, Li, Zhao, Hao, Li, Zhao, Wu, Wang, Zhou, Qian, Wang & Yin. 2018. Viitattu 14.7.2020.)

Samankaltaisessa tutkimuksessa Da Cruz ym. (2018) tutkivat kantasolusiirteiden tehokkuutta kahdella kosteaa AMD:tä sairastavalla potilaalla. Alkion kantasoluista erillistettiin verkkokalvon pigmenttiepiteelisolulevy, joka siirrettiin leikkauksella verkkokalvon alle korvaamaan tuhoutuneita pigmenttiepiteelisoluja. Potilaat saivat hylkimisenestolääkettä ennen leikkausta suun kautta ja leikkauksen jälkeen silmän sisäisen steroidi-implantin kautta. Vaikka paikallista hylkimisenestolääkettä voidaan käyttää silmässä pitkäaikaisesti ilman systeemisiä sivuvaikutuksia, silmän sairastuminen pitkällä aikavälillä on mahdollista. Myös tässä tutkimuksessa seuranta-aika oli 12 kuukautta, jonka aikana toisen tutkittavan paras korjattu näöntarkkuus nousi 29 kirjainta, ja toisen 21 kirjainta. (Da Cruz, Fynes, Georgiadis, Kerby, Luo, Ahmado, Vernon, Daniels, Nommiste, Hasan, Gooljar, Carr, Vugler, Ramsden, Bictash, Fenster, Steer, Harbinson, Wilbrey, Tufail, Feng, Whitlock, Robson, Holder, Sagoo, Loudon, Whiting & Coffey. 2018. Viitattu 14.7.2020.)

Tutkimuksiin liittyy luotettavuusongelmia, koska tutkimusjoukot olivat pieniä, ja kummassakaan ei ollut kontrolliryhmää. Lisäksi tutkittavilla oli pitkälle edennyt kostea ikärappeuma ja ensimmäisessä tutkimuksessa myös vaikea keskeinen skotooma, minkä vuoksi mittauksia oli vaikea suorittaa luotettavasti. Tarvitaan pidempiaikaisia tutkimuksia ja lievempää ikärappeumaa sairastavia tutkittavia, jotta saataisiin arvioitua kantasoluhoidon hyötyjä pidemmällä ajalla. (Liu ym. 2018; Da Cruz ym. 2018. Viitattu 14.7.2020.)

7.2.3 Porttiannostelujärjestelmä (PDS)

PDS-järjestelmä on noin riisinjyvän kokoinen, uudelleen täytettävä silmään laitettava implantti, joka annostelee VEGF-estäjälääkettä pidempiaikaisesti useiden kuukausien ajan (Roche 2020, viitattu 18.8.2020). Biotekniikkayritys Genentechille tehdyssä toisen vaiheen satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin porttiannostelujärjestelmän turvallisuutta ja toimivuutta kostean ikärappeuman hoidossa. 232 potilasta jaettiin neljään ryhmään, joista kolmelle annettiin ranibitsumabia porttiannostelujärjestelmän kautta joko 10 mg/ml, 40 mg/ml tai 100 mg/ml-annostuksilla PRN-protokollan mukaan. Neljäs ryhmä sai kuukausittaisia 0.5 mg ranibitsumabipistoksia. Tutkittavilta mitattiin paras näöntarkkuus ja fovean keskipaksuus. (Campochiaro, Marcus, Awh, Regillo, Adamis, Bantseev, Chiang, Ehrlich, Erickson, Hanley, Horvath, Maass, Singh, Tang & Barteselli 2019. Viitattu 16.7.2020.)

Keskiarvoaika ensimmäiselle implantin täytölle oli 8,7 kuukautta ryhmällä, joka sai 10 mg/ml annostuksen, 13,0 kuukautta ryhmällä, joka sai ranibitsumabia 40 mg/ml ja 15,0 kuukautta ryhmällä, joka sai 100 mg/ml annostuksen. Ryhmällä, joka sai 100 mg/ml ranibitsumabia PDS-järjestelmän kautta, muutokset näössä ja fovean keskipaksuudessa olivat verrattavissa kuukausittaisia pistoksia saaneiden tuloksiin. Porttiannostelujärjestelmällä on siis mahdollista vähentää kostean ikärappeuman aiheuttamaa hoitokuormaa ja ylläpitää näkökykyä. PDS oli yleisesti hyvin siedetty, mutta koska PDS on leikkauksen avulla tehtävä toimenpide, esiintyi silmään kohdistuvia haittavaikutuksia PDS-potilailla enemmän kuin kuukausittaisia ranibitsumabipistoksia saaneilla. PDS-potilaista 8,9 %:lla esiintyi silmään kohdistuvia haittavaikutuksia ja yleisin niistä oli lasiaisverenvuoto, jota ilmeni 3,9 %:lla potilaista leikkauksen jälkeen. (Campochiaro ym. 2019. Viitattu 16.7.2020.)

Genentechin emoyritys, terveysalan yritys Hoffman-La Roche on tehnyt porttiannostelujärjestelmästä kolmannen vaiheen tutkimuksen vuonna 2020, jota ei ole vielä julkaistu. Alustavia tuloksia on kerrottu ASRS:n vuosikokouksessa kesällä 2020. Rochen sivuilla kerrotaan, että PDS:n välityksellä annettavan ranibitsumabin avulla 98,4 %:a potilaista pärjää jopa kuusi kuukautta ilman lisähoitoa implantin täyttöjen välillä. Lisäksi muutokset näössä olivat samansuuntaisia ja yhtä hyviä kuin kuukausittaisia ranibitsumabipistoksia saaneilla. (Roche 2020. Viitattu 18.8.2020.)

7.2.4 Stereotaktinen sädehoito

Stereotaktinen sädehoito on brakyterapian lisäksi yksi sädehoidon muoto. Stereotaktinen sädehoito on täsmäsädehoitoa, jossa matalaenergistä säteilyä kohdistetaan tarkasti hoidettavaan kudokseen. (Brand & Arnoldussen 2018. Viitattu 21.7.2020.) Se voi vähentää ikärappeumaan liittyvää tulehdusta ja arpeutumista sekä hillitä uudissuonitusta. Brand ja Arnoldussen (2018) tekivät tutkimuksen, jossa arvioitiin ranibitsumabin ja stereotaktisen sädehoidon yhdistelmän tehokkuutta kostean ikärappeuman hoidossa aiemmin hoitamattomissa silmissä. Ryhmässä oli 132 potilasta, joille annettiin sekä lasiaispistoksia että sädehoitoa. Tuloksia verrattiin 50 henkilön kontrolliryhmään, jolle oli annettu ainoastaan ranibitsumabi-injektioita. Kaikille tutkittaville annettiin pistoksia ensin kolmen kuukauden latausjakson ajan ja sen jälkeen hoitoa jatkettiin PRN-protokollalla. Stereotaktista sädehoitoa annettiin 14 päivää ensimmäisen lasiaispistoksen jälkeen. Seurantakäyntejä oli 12 kuukauden ajan, ja käynneillä mitattiin näöntarkkuus sekä otettiin silmänpohjakuvat ja OCT-kuvaus. (Brand & Arnoldussen 2018. Viitattu 21.7.2020.)

Tutkimuksen keskeisinä tuloksina oli, että yhdistelmähoitoa saaneilla lasiaispistoksia tarvittiin vähemmän ja makula oli kuivempi ja sen keskipaksuus pienempi kuin kontrolliryhmällä. Näöntarkkuus oli yhdistelmähoitoa saaneilla kuuden kuukauden kohdalla merkittävästi parempi kuin monoterapiassa saaneilla, mutta 12 kuukauden seurannassa ero ei ollut enää merkittävä. Tutkimuksessa ei havaittu sädehoidolla olevan sivuvaikutuksia, mutta toisaalta ne saattavat tulla esiin vasta noin vuoden kuluttua hoidosta. Yleensä ne eivät kuitenkaan vaikuta näköön. (Brand & Arnoldussen 2018. Viitattu 21.7.2020.)

Stereotaktisesta sädehoidosta kostean ikärappeuman hoitomuotona on tällä hetkellä menossa suurempi kolmannen vaiheen satunnaistettu tutkimus (STAR), joka toteutetaan useassa eri sairaalassa. Sen on arvioitu valmistuvan vuonna 2024, ja tulokset voivat vahvistaa sädehoidon hyödyllisyyden kostean ikärappeuman hoidossa. Tutkimuksessa arvioidaan mm. näöntarkkuutta verrattuna monoterapiaan VEGF-estäjäpistoksilla, sekä sädehoidon turvallisuutta neljän vuoden seurannassa. (Neffendorf, Desai, Wang, Kelly, Murphy, Reeves, Chakravarthy, Wordsworth, Lewis, Peacock, Uddin, O'Sullivan & Jackson 2020. Viitattu 26.8.2020.)

7.2.5 Muut hoitomenetelmät

Jiang, Chaparro, Cuddington, Palmer, Ohr, Lannutti ja Swindle-Reilly (2020) ovat kehittäneet bevasitsumabia sisältävän biohajoavan, kaksikerroksisen kapselin, joka injektoidaan silmään. Kyseessä on vasta ensimmäisen vaiheen *in vitro*-tutkimus, jonka tarkoituksena on, että lääkeainetta annostellaan kerralla suurempi määrä silmään. Tavoitteena on luoda vaihtoehto perinteisille pistohoidoille, jotka vaativat useita pistoksia vuodessa. Kapselin kaksikerroksinen rakenne mahdollistaa kapselin ehjänä pysymisen injektoitaessa silmään, ja tarjoaa optimaaliset fyysiset olosuhteet bevasitsumabin tarkoituksenmukaiseen vapautumiseen. Keskikohdan onton rakenteen ansiosta kapseliin saadaan suurempi määrä lääkeainetta, jota vapautuu pitkäaikaisesti, useiden kuukausien tai jopa vuoden verran. Laboratoriossa tarkkailtiin lääkeaineen vapautumista kapselista, ja kapselin sytotoksisuutta ja biohajoavuutta. Tutkimuksessa todettiin, että kapseli onnistui vapauttamaan bevasitsumabia koeolosuhteissa pidempiaikaisesti, eikä sen havaittu olevan sytotoksinen eli soluille myrkyllinen. Jatkotutkimuksissa kapseli vaatii seuraavaksi sen terapeuttisten ominaisuuksien arviointia ja optimointia *in vivo*. (Jiang ym. 2020. Viitattu 27.7.2020.)

Mineralokortikoidireseptorin salpaajia (MRA), kuten spironolaktonia, on tutkittu yhtenä hoitovaihtoehtona kosteaan ikärappeumaan. Spironolaktoni on steroideihin kuuluva nesteenpoistolääke, joka voi vähentää uudissuonituksen merkkejä verkkokalvolla. Zhao, Mantel, Gelize, Li, Xie, Arboleda, Seminel, Levy-Boukris, Demigoghossian, Prunotto, Andrieu-Soler, Rivolta, Canonica, Naud, Lechner, Farman, Bravo-Osuna, Herrero-Vanrell, Jaisser ja Behar-Cohen (2019) tutkivat spironolaktonin toimivuutta suonikalvon uudissuonituksen hoitoon kosteaa ikärappeumaa sairastavilla potilailla, joille VEGF:n estäjähoito ei ollut tuottanut hoitovastetta. Kaikilla 20 potilaalla esiintyi verkkokalvon sisäistä tai sen alaista nestettä kuukausittaisista aflibersepti- tai ranibitsumabipistoksista huolimatta. Suun kautta otettavaa spironolaktonia käytettiin tehostamaan VEGF-estäjäpistosten tehoa. Kuusi kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana potilaat saivat kuukausittaisten VEGF-estäjäpistosten lisäksi neljän kuukauden ajan spironolaktonitabletteja. Seurannassa mitattiin näöntarkkuus sekä SD-OCT:n avulla verkkokalvon rakennetta ja sen alaisen nesteen määrää. (Zhao ym. 2019. Viitattu 27.7.2020.)

Suonikalvon uudissuonituksen merkit vähenivät potilailla tutkimuksen aikana. Noin puolella potilaista verkkokalvonalainen neste väheni kolmen kuukauden jälkeen spironolaktonihoidon aloittamisesta, ja fovean keskipaksuus ja makulaturvotus laski. Hoitotulokset olivat spironolaktonin ansiota,

koska anatomiset parannukset hävisivät hoidon loputtua, kun jatkettiin pelkästään VEGF:n estäjäpistoksia. Näöntarkkuudessa ei havaittu muutoksia, mikä voi johtua potilaiden kroonisesta, pitkälle edenneestä kosteasta ikärappeumasta ja vaikeista leesioista tai hoidon lyhyestä kestosta. Suurin osa potilaista sietä spironolaktonia hyvin. Kuitenkin kaksi potilasta (10 %) lopetti sen käytön kahden kuukauden kohdalla plasman nousseiden kaliumtasojen takia. Tutkimuksen mukaan spironolaktonilla voi olla vaikutusta verkkokalvon alaisen nesteen määrään, mutta satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia tarvitaan lisää. (Zhao ym. 2019. Viitattu 27.7.2020.)

Paikallisten silmätippojen käyttöä kostean ikärappeuman hoidossa on tutkittu, mutta tipat eivät ole osoittautuneet tehokkaiksi verrattuna lasiaispistoksiin, koska lääkeainepitoisuus silmän takaosassa ei ole ollut riittävä (Joussen, Wolf, Kaiser, Boyer, Schmelter, Sandbrink, Zeitz, Deeg, Richter, Zimmermann, Hoechel, Buetehorn, Schmitt, Stemper & Boettger 2018. Viitattu 29.7.2020). Löysimme kuitenkin yhden tutkimuksen, jossa silmätipat ovat yhdessä lasiaispistosten kanssa käytettynä tehostaneet VEGF-estäjähoidon vaikutusta. Russo, Scaroni, Gambicorti, Turano, Morescalchi, Costagliola & Semeraro (2018) arvioivat tutkimuksessaan indometasiinisilmätippojen ja ranibitsumabipistosten tehokkuutta verrattuna pelkkiin ranibitsumabipistoksiin kostean ikärappeuman hoidossa. Indometasiini on tulehduskipulääke, joka tehostaa VEGF:n estäjähoidon vaikutusta vähentämällä ikärappeuman patogeneesiin liittyvää tulehdusta. Potilaita oli 58, ja heidät satunnaistettiin kahteen ryhmään. Molemmat ryhmät saivat pistoksia ensin kolmen kuukauden ajan ja sen jälkeen tarvittaessa. Lisäksi toinen ryhmä sai 0,5 % indometasiinisilmätippoja kolme kertaa päivässä 12 kuukauden ajan. Molempia ryhmiä seurattiin 12 kuukautta. (Russo ym. 2018. Viitattu 29.7.2020.)

Kahdentoista kuukauden seurannassa molemmilla ryhmillä paras korjattu näöntarkkuus parantui ja keskeisen verkkokalvon paksuus pieneni. Kuitenkin pelkkiä pistoksia saaneilla verkkokalvon keskiosan paksuus oli suurempi ja paras korjattu näöntarkkuus alhaisempi kuin yhdistelmähoitoa saaneella ryhmällä. Lisäksi injektioita tarvittiin vähemmän silmätippoja saaneella ryhmällä verrattuna pelkkiä pistoksia saaneeseen ryhmään. Tutkimuksen aikana ei havaittu vakavia haittavaikutuksia ja ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja silmiin kohdistuvien haittavaikutuksien lukumäärässä. Yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä raportoitiin kuitenkin enemmän lievää silmien polttelua ja pistelyä. (Russo ym. 2018. Viitattu 29.9.2020.)

Tulosten varmistamiseksi tarvitaan laajempia tutkimuksia ja isompia tutkimusjoukkoja erilaisilla lääkeannostuksilla. Erityisesti tulee arvioida tulehduskipulääkkeiden pitkäaikaista tehoa ja pitkäaikaisen silmätippojen käytön vaikutusta sarveiskalvoon. (Russo ym. 2018. Viitattu 29.9.2020.)

8 POHDINTA

8.1 Tulosten tarkastelu ja johtopäätökset

Opinnäytetyön tavoitteiden mukaisesti kokosimme integroivan kirjallisuuskatsauksen avulla ajan-
tasaisen katsauksen koston ikärappeuman eli makuladegeneraation tämänhetkisistä hoitomene-
telmistä ja selvitimme, minkälaisia uusia hoitomenetelmiä sairauteen on kehitteillä. Valitsimme me-
netelmäksi kirjallisuuskatsauksen, koska sen avulla voitiin kerätä yhteen keskeisimmät tulokset
ajankohtaisista tutkimuksista ja katsauksista. Molempiin tutkimuskysymyksiin muodostettiin vas-
taukset kerätyn aineiston pohjalta, joten onnistuimme tavoitteessamme.

Koston silmänpohjan ikärappeuman yleisin ja tällä hetkellä tehokkain hoitokeino on VEGF-estä-
jäpistokset. Pistoksia voidaan antaa kolmen eri hoitoprotokollan mukaan, joita ovat fixed-, PRN- ja
treat-and-extend-menetelmät. Protokollan valintaan ei ole kultaista standardia ja niiden tehokkuu-
dessa ei ole merkittäviä eroja. Tutkimusten perusteella treat-and-extend-protokolla näyttäisi olevan
hyvä vaihtoehto kuukausittaisille pistoksille, koska se vähentää lasiaispistosten määrää ja siten
potilaiden hoitotaakkaa.

Lasiaispistoksissa yleisemmin käytetyt lääkkeaineet ovat ranibitsumabi, bevasitsumabi ja afliber-
septi, ja ne on todettu lähes yhtä tehokkaiksi ja turvallisiksi. Afliberseptiä käytettäessä pistoksia
tarvitaan vähemmän, ja sitä voidaan kokeilla, jos hoito muilla VEGF-estäjillä ei ole tuottanut toivot-
tua tulosta. Uudempien tutkimusten tulokset ovat siis samansuuntaisia kuin VEGF:n estäjäpistok-
sista aikaisemmin tehdyissä merkittävässä tutkimuksissa.

Bevasitsumabi on lääkkeaineista edullisin ja ranibitsumabi kallein. Off-label-käytössä olevalla beva-
sitsumabilla saadaan kuitenkin yhtä hyvät tulokset kuin huomattavasti kalliimmalla ranibitsumabilla,
ja se on Suomessa eniten käytetty VEGF:n estäjä. Afliberseptiä ja ranibitsumabia käytetään Suo-
messä lähinnä toissijaisena vaihtoehtona korkeiden kustannusten vuoksi.

Lasiaispistokset aiheuttavat potilaille ja heidän omaisilleen hoitotaakkaa, koska pistoksia ja seu-
rantakäyntejä on paljon. Pistosprotokollan noudattaminen voi olla potilaan kannalta vaikeaa esi-

merkiksi taloudellisista ja logistisista syistä ja pistoksista voi ilmaantua haittavaikutuksia. Hoitoaakka aiheuttaa alihoitoa, jonka seurauksena oikeassa elämässä pistoshoitojen lopputulokset eivät ole niin hyviä. Lasiaispistokset aiheuttavat suuria kustannuksia myös terveydenhuoltojärjestelmälle, ja ikärappeuman maailmanlaajuisten vuosittaisten hoitokustannusten arvioidaan olevan noin 350 miljardia dollaria.

Pistoshoitojen lisäksi ikärappeuman hoidossa voidaan käyttää myös fotodynaamista terapiaa eli valoaktivaatiohoitoa sekä laseria ja sädehoitoa. Nämä hoitokeinot ovat kuitenkin pääosin väistyneet tehokkaampien lasiaispistosten tieltä, mutta fotodynaamista terapiaa voidaan käyttää, jos potilas kieltäytyy lasiaispistoksista. Valoaktivaatiohoitoa tai laseria voidaan käyttää myös yhdistelmähoitona yhdessä VEGF-estäjäpistosten kanssa, mutta yhdistelmähoito ei ole kuitenkaan tehokkaampaa verrattuna pelkkiin lasiaispistoksiin.

Kostean ikärappeuman nykyiset hoitomuodot keskittyvät hoitamaan sairauden seurauksia vähentämällä sen vaikutuksia silmässä ja hidastamalla sen etenemistä. Hoitoa joudutaan kuitenkin antamaan säännöllisesti tihein väliajoin, jotta hoito olisi tehokasta. Tämän vuoksi pistoshoitojen rinnalle on kehitteillä pidempiaikaisia ja tehokkaampia hoitomuotoja. Kirjallisuuskatsauksessa kerromme geeniterapiasta, porttiannostelujärjestelmästä, indometasiinisilmätipoista, silmänsisäisestä biohajoavasta lääkekapselista, suun kautta otettavasta lääkkeestä spironolaktonista, stereotaktisesta sädehoidosta sekä kantasoluhoidosta.

Geeniterapialla, porttiannostelujärjestelmällä ja silmänsisäisellä biohajoavalla kapselilla pyritään siihen, että VEGF-estäjäaine vaikuttaa silmän sisällä pitempiaikaisesti, jopa useiden kuukausien ajan. Tämä voisi mahdollistaa pidemmät hoitovälit verrattuna lasiaispistoksiin. Geeniterapiassa VEGF-estäjäaine pistetään lasiaiseen geenipohjaisessa muodossa, ja geeni alkaa tuottaa verisuonikasvutekijän estäjää. Porttiannostelujärjestelmässä ja biohajoavassa kapselissa lääkeaine puolestaan vapautuu pikkuhiljaa implantin sisältä.

Kantasoluhoidossa vaurioituneet verkkokalvon pigmenttiepiteelisolut korvataan kantasolusiirränäisillä, ja tavoitteena on parantaa potilaitten näkökykyä. Stereotaktisen sädehoidon, silmätippojen ja suun kautta otettavan lääkkeen tarkoituksena on tehostaa VEGF-estäjäpistosten tehoa. Sädehoito voi myös vähentää lasiaispistosten tarvetta. Silmätippojen ongelmana voi olla se, että paikallisesti käytettynä tipoilla ei saavuteta riittävää lääkeainepitoisuutta silmän sisällä.

Uudet hoitomuodot voivat tarjota hyvän vaihtoehdon koston ikärappeman optimaaliseen hoitoon ja vähentää hoitotaakkaa. Tulevaisuudessa ne voivat tulla lasiaispistosten rinnalle tai korvata ne. Hoitomenetelmät vaativat kuitenkin vielä laajempia ja pidempiaikaisia tutkimuksia, jotta niiden tehosta ja turvallisuudesta saadaan luotettavaa tietoa.

8.2 Tutkimuksen luotettavuus ja eettisyys

Kirjallisuuskatsauksessa käytettiin vertaisarvioituja alkuperäistutkimuksia, systemaattisia kirjallisuuskatsauksia ja meta-analyysyjä sekä asiantuntija-artikkeleita. Kaikki kolme kirjallisuuskatsauksen tekijää osallistuivat aineiston analyysiin ja muihin kirjallisuuskatsauksen vaiheisiin, mikä lisää katsauksen luotettavuutta.

Aineiston haku ja lopullisten artikkelien valinta raportoitiin ja artikkelit taulukoitiin, mikä lisää kirjallisuuskatsauksen toistettavuutta. Nykyisistä hoitomuodoista, etenkin lasiaispistoksista, tehdyistä merkittävistä tutkimuksista iso osa rajautui pois, koska ne on tehty aikarajauksemme ulkopuolella. Kerromme niistä kuitenkin tietoperustassa. Halusimme pitää aikarajauksen lyhyenä, jotta saisimme katsaukseen mahdollisimman uutta tutkimustietoa.

Kirjallisuuskatsaukseen valikoituneet nykyisiä hoitomuotoja koskevat tutkimukset noudattivat Helsingin julistusta eli eettisiä periaatteita, joita on noudatettava lääketieteellisissä tutkimuksissa ympäri maailman. Helsingin julistuksen periaatteiden mukaan tehdyn tutkimuksen kulku ja vaiheet tulee kuvata tarkasti. Katsaukseen valitut tutkimukset noudattavat siis eettisiä käytäntöjä, mikä lisää tutkimuksen luotettavuutta. Kehitteillä oleviin hoitomuotoihin liittyvistä tutkimuksista suuri osa on vasta alkuvaiheessa, joten kaikissa ei noudatettu Helsingin julistusta. Helsingin julistusta ei tarvitse myöskään noudattaa eläimillä tehdyissä kokeissa, koska sen tarkoituksena on ohjata ihmiseen kohdistuvaa tutkimustyötä. (Lääkäriliitto 2013. Viitattu 30.9.2020.)

Eettisyys ja luotettavuus ovat tiiviisti sidoksissa toisiinsa, ja niitä voidaan parantaa etenemällä johdonmukaisesti tutkimuskysymyksistä johtopäätöksiin. Tutkimuskysymyksen selkeys ja sen teoreettinen perustelu on luotettavuuden kannalta keskeistä. (Kangasniemi 2013, 297.) Luotettavuuteen vaikuttaa myös julkaisuharha, eli positiivisten ja odotettujen tutkimustulosten julkaiseminen negatiivisia tai ennalta odottamattomia tuloksia todennäköisemmin (Luoto 2012. Viitattu 10.10.2020).

Pyrimme välttämään julkaisuharhaa valikoimalla mukaan myös pienempiä tutkimuksia ja eläimillä tehtyjä tutkimuksia.

8.3 Tulevaisuuden haasteet ja jatkokehitysmahdollisuudet

Tällä hetkellä kostean silmämöghjan ikärappeuman hoidossa keskitytään sairauden seurauksien hoitamiseen, ja hoitomenetelmät vaativat tiheitä seurantavälejä. Tulevaisuuden haasteena on tuoda markkinoille turvallinen ja tehokas pitkäaikainen hoitomenetelmä sairauden hoitoon, ja sen jälkeen silmämöghjan ikärappeuman tutkimus keskittyy todennäköisesti enemmän sairauden ennaltaehkäisyyn.

Kostean silmämöghjan ikärappeuman hoitomuodot kehittyvät koko ajan, joten tämän kirjallisuuskatsauksen päivittäminen voi olla muutaman vuoden päästä ajankohtaista, jotta se säilyy ajantasaisena. Silmämöghjan ikärappeumaa voisi myös tutkia potilaiden näkökulmasta, ja käsitellä heidän kokemuksiaan sairaudesta ja sen hoidosta.

8.4 Oma oppiminen

Toteutimme katsauksen kuvailevana kirjallisuuskatsauksena aikaisemmin tekemämme opinnäytetyön suunnitelman pohjalta. Aineiston hakeminen oli aluksi haastavaa, mutta kun aihetta saatiin rajattua tarpeeksi, oli aineistoa helpompi hakea. Opimme lukemaan tutkimuksia ja etsimään tutkimusartikkeleista olennaisimmat asiat. Englanninkielisen tutkimusaineiston ymmärtäminen oli aluksi haastavaa, mutta opinnäytetyön edetessä sanastosta tuli tutumpaa ja tutkimusten lukeminen ja ymmärtäminen helpottui. Opimme tekemään kuvailevan kirjallisuuskatsauksen ja hakemaan tietoa mahdollisimman tehokkaasti sekä arvioimaan lähteiden luotettavuutta.

Teimme opinnäytetyön toteuttamiseen suunnitelman, mutta emme lopulta noudattaneet aikataulua kovin tarkasti. Hyvin tehty suunnitelma kuitenkin auttoi ajankäytön suunnittelussa ja opinnäytön eri vaiheiden toteuttamisessa. Ajankäytön olisi voinut optimoida vielä paremmin, mutta saimme kaiken tehtyä ajallaan. Yhteistyö sujui hyvin ja tehtävät jakautuivat tekijöiden kesken tasapuolisesti.

Oma tietämyksemme kosteasta ikärappeumasta, sen synnystä ja hoidosta syventyi. Voimme hyödyntää tietoa silmänpohjan ikärappeumasta ja kostean ikärappeuman nykyisistä ja tulevista hoitomuodoista työssämme optometristeinä.

LÄHTEET

Axelin, A., Stolt, M. & Suhonen, R. 2016. Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. Turun yliopisto. 2. korjattu painos.

Berg, K., Pedersen, T. R., Sandvik, L. & Bragadottir, R. 2015. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to LUCAS Treat-and-Extend Protocol. *Ophthalmology* 122 (1), 146–152.

Brand, C. & Arnoldussen, M. 2018. IRay therapy as an adjuvant therapy in newly diagnosed patients with neovascular age-related macular degeneration. Viitattu 21.7.2020, <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0080-9>.

Campochiaro, P., Marcus, D., Awh, C., Regillo, C., Adamis, A., Bantseev, V., Chiang, Y., Ehrlich, J., Erickson, S., Hanley, W., Horvath, J., Maass, K., Singh, N., F., Tang & Barteselli G. 2019. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Viitattu 16.7.2020, <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2019.03.036>.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015. Ranibizumab (Lucentis): Visual Impairment due to Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia. Appendix 4, validity of outcome measures. Viitattu 8.10.2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349531/>.

Da Cruz, L., Fynes, K., Georgiadis, O., Kerby, J., Luo, Y., Ahmado, A., Vernon, A., Daniels, J., Nommiste, B., Hasan, S., Gooljar, S., Carr, A., Vugler, A., Ramsden, C., Bictash, M., Fenster, M., Steer, J., Harbinson, T., Wilbrey, A., Tufail, A., Feng, G., Whitlock, M., Robson, A., Holder, G., Sagoo, M., Loudon, P., Whiting P. & Coffey P. 2018. Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. Viitattu 14.7.2020, <https://doi.org/10.1038/nbt.4114>.

Dong, Y., Wan, G., Yan, P., Chen, Y., Wang, W. & Peng, G. 2016. Effect of anti-VEGF drugs combined with photodynamic therapy in the treatment of age-related macular degeneration. Viitattu 1.7.2020, <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3886>.

Dugel, P., Koh, A., Ogura Y., Jaffe G., Schmidt-Erfurth, U., Brown, D., Gomes, A., Warburton, J., Weighselberger, A. & Holz, F. 2019. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Viitattu 17.6.2020, <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2019.04.017>.

Efron, S. E. & Ravid, R. 2019. Writing the literature review: a practical guide. The Guilford Press. <https://b-ok.cc/book/5265105/f488b1>.

Empeslidis, T., Storey, M., Giannopoulos, T., Konidaris, V., Tranos, P., Panagiotou, E., Vou-douragkaki, I. & Konstas, A. 2019. How Successful is Switching from Bevacizumab or Ranibizumab to Aflibercept in Age-Related Macular Degeneration? A Systematic Overview. Viitattu 27.6.2020, <http://doi.org/10.1007/s12325-019-00971-0>.

European Network for Health Technology Assessment 2020. PTJA09 – Brolucizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD). Viitattu 22.9.2020, <https://eunetha.eu/ptja09/>.

Hatz, K. & Prünke, C. 2016. Treat and Extend versus Pro Re Nata regimens of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a comparative 12 Month study. 23.6.2020, <http://doi.org/10.1111/aos.13031>.

Hernández-Zimbrón, L., Zamora-Alvarado, R., Ochoa-De la Paz, L., Velez-Montoya, R., Zenteno, E., Gullias-Cañizo, R., Quiroz-Mercado, H. & Gonzalez-Salinas, R. 2018. Age-Related Macular Degeneration: New Paradigms for Treatment and Management of AMD. Viitattu 9.10.2020, <https://doi.org/10.1155/2018/8374647>.

Forrester, J., Dick, A., McMenamin, P., Roberts, F. & Pearlman, E. 2016. The Eye: Basic Sciences in Practice, 4. painos.

Gillies, M., Hunyor, A., Arnold, J., Guymer, R., Wolf, S., Ng, P., Pecheur, F., McAllister, I. 2019. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical. Viitattu 23.6.2020, <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.6776>.

Galloway, N. R., Amoaku, W. M. K., Galloway, P. H. & Browning, A. C. 2016. Common Eye Diseases and their Management. 4. painos. Springer International Publishing.

Grishanin, R., Vuilleminot, B., Sharma, P., Keravala, A., Greengard, J., Gelfman, C., Blumenkrantz, M., Lawrence, M., Hu, W., Kiss, S. & Gasmi, M. 2019. Preclinical Evaluation of ADVIM-022, a Novel Gene Therapy Approach to Treating Wet Age-Related Macular Degeneration. Viitattu 14.7.2020, <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.11.003>.

Hatz, K. & Prunte, C. 2016. Treat and Extend versus Pro Re Nata regimens of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a comparative 12 Month study. Viitattu 23.06.2020, <https://doi.org/10.1111/aos.13031>.

Hernández-Zimbrón, L., Zamora-Alvarado, R., Ochoa-De la Paz, L., Velez-Montoya, R., Zenteno, E., Gullias-Cañizo, R., Quiroz-Mercado, H. & Gonzalez-Salinas, R. 2018. Age-Related Macular Degeneration: New Paradigms for Treatment and Management of AMD. Viitattu 9.10.2020, <https://doi.org/10.1155/2018/8374647>.

Ho, L., Van Leeuwen, R., Witteman, J., Van Duijn, C., Uitterlinden, A., Hofman, A., De Jong, P., Vingerling, J. & Klaver, C. Reducing the Genetic Risk of Age-Related Macular Degeneration With Dietary Antioxidants, Zinc, and ω -3 Fatty Acids: The Rotterdam Study. Viitattu 8.4.2020, <http://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.141>.

Jackson, T., Desai, R., Simpson, A., Neffendorf, J., Petrarca, R., Smith, K., Wittes, J., Lewis, C., Membrey, L., Haynes, R., Costen, M. Steel, D., Muldrew, A. & Chakravarthy, U. 2016. Epimacular Brachytherapy for Previously Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MERLOT): A Phase 3 Randomized Controlled Trial. Viitattu 28.6.2020, <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.02.028>.

Jiang, P., Chaparro, F., Cuddington, C., Palmer, A., Ohr, M., Lannutti, J. & Swindle-Reilly, K. 2020. Injectable biodegradable bi-layered capsule for sustained delivery of bevacizumab in treating wet age-related macular degeneration. Viitattu 27.7.2020, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.01.036>.

Jones, B., Marc, R. & Pfeiffer, R. Webvision. Retinal degeneration, remodeling and plasticity by bryan william jones, robert e. Marc and rebecca l. Pfeiffer. Viitattu 11.11.2020. <https://webvision.med.utah.edu/book/part-xii-cell-biology-of-retinal-degenerations/retinal-degeneration-remodeling-and-plasticity/>

Joussen, A. M., Wolf, S., Kaiser, P. K., Boyer, D., Schmelter, T., Sandbrink, R., Zeitz, O., Deeg, G., Richter, A., Zimmermann, T., Hoehel, J., Buetehorn, U., Schmitt, W., Stemper, B. & Boettger, M. K. 2018. The Developing Regorafenib Eye drops for neovascular Age-related Macular degeneration (DREAM) study: an open-label phase II trial. Viitattu 29.7.2020, <https://doi.org/10.1111/bcp.13794>.

Kaarniranta, K. 2020. Silmänpohjan ikärappeumat. Silmätautien käsikirja. Viitattu 27.4.2020, <https://www.oppiportti.fi/op/sil00097/do>.

Kaarniranta, K. 2018. Fotodynaaminen hoito (PDT). Duodecim. Viitattu 25.8.2020, https://www.oppiportti.fi/op/sil00159/do?p_haku=fotodynaaminen%20hoito#q=fotodynaaminen%20hoito.

Kaarniranta, K & Kinnunen, K. 2014. Silmänpohjan kostea ikärappeuma pitää hoitaa ajoissa. Suomen lääkärilehti 37/2014, 2265–2268.

Kaarniranta, K., Seitsonen, S., Paimela, T., Meri, S. & Immonen, I. 2009. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 125 (2), 145–153. Viitattu 6.10.2020, <https://www.duodecimlehti.fi/duo97779>.

Kangasniemi, M. Utriainen, K. Ahonen, A-M. Pietilä, A-M. Jääskeläinen, P. & Liikanen, E. 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus: eteneminen tutkimuskysymyksestä jäsennettyyn tietoon. Hoitotiede 25 (4), 291–301.

Kim, L. & D'Amore, P. 2012. A Brief History of Anti-VEGF for the Treatment of Ocular Angiogenesis. Viitattu 10.10.2020, <http://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.06.006>.

Kinnunen, K. & Mannermaa, E. 2018. Kasvutekijäestäjähoidon (VEGF) periaatteet. Viitattu 10.9.2020, <https://www.oppiportti.fi/op/sil00252/do#T1>.

Kivelä, T., Summanen, P. & Vesti, E. 1999. Verkkokalvo tutkiminen. Viitattu 29.3.2020, http://www.helsinki.fi/laak/silk/opetus/prope/verkkokalvo_tutkiminen.html.

Kivinen, N., Koskela, A., Kauppinen, A. & Kaarniranta, K. 2017. Silmnpohjan ikärappeuman patogeneesi - autofagian ja inflammasomien vuoropuhelua. *Lääketieteellinen aikakauskirja duodecim* 133 (7), 641–646. Viitattu 8.10.2020, <https://www.duodecimlehti.fi/duo13646>.

Khanna, S., Komati, R., Eichenbaum, D., Hariprasad, I., Ciulla, T. & Hariprasad, S. 2019. Current and upcoming anti-VEGF therapies and dosing strategies for the treatment of neovascular AMD: a comparative review. Viitattu 10.9.2020, <http://doi.org/10.1136/bmjophth-2019-000398>.

Kolb, H. 2011. Simple anatomy of the retina by Helga Kolb. Viitattu 10.10.2020, <https://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/simple-anatomy-of-the-retina/>.

Komulainen, J. Kaarniranta, K. Tarnanen, K. & Tuuminen, R. 2017. Kosteaa silmnpohjan ikärappeuma. Viitattu 26.11.2019, <https://www.kaypahoito.fi/khp00123>.

Kosteaa silmnpohjan ikärappeuma (AMD): Käypä hoito -suositus. 2016. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistyksen ja sairaanhoitopiirien silmätautien klinikoiden asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 7.9.2020, <https://www.kaypahoito.fi/hoi50107>.

Kuznetsova, A.V., Kurinov, A.M. & Aleksandrova, M.A. 2014. Cell Models to Study Regulation of Cell Transformation in Pathologies of Retinal Pigment Epithelium. Viitattu 2.10.2020, <http://doi.org/10.1155/2014/801787>.

Li, E., Donati, S., Lindsley, K., Krzystolik, M. & Virgi, G. 2020. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. Viitattu 20.6.2020, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012208.pub2>.

Li, J., Welchowski T., Schmid M., Mauschitz, M., Holz, F., Finger R. 2019. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*. Viitattu 22.6.2020, <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>.

Liu, K., Song, Y., Xu, G., Ye, J., Wu, Z., Liu, X., Dong, X., Zhang, M., Xing, Y., Zhu, S., Chen, X., Shen, Y., Huang, H., Yu, L., Ke, Z., Rosenfeld, P., Kaiser, P., Ying, G., Sun, X. & Xu, X. 2018. Conbercept for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results of the Randomized Phase 3 PHOENIX Study. Viitattu 18.6.2020, <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.08.026>.

Liu, Y., Xu, H. W., Wang, L., Li, S. Y., Zhao, C. J., Hao, J., Li, Q. Y., Zhao, T. T., Wu, W., Wang, Y., Zhou, Q., Qian, C., Wang, L. & Yin, Z. Q. 2018. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium transplants as a potential treatment for wet age-related macular degeneration. Viitattu 14.7.2020, <https://doi.org/10.1038/s41421-018-0053-y>.

Luoto, R. 2012. Julkaisuharha - lääketieteellisen tiedon akilleenkantapää. Viitattu 10.10.2020, <https://www.duodecimlehti.fi/duo10120>.

Lääkeinfo 2020. BEOVU injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku 120 mg/ml. Viitattu 6.10.2020, https://laakeinfo.fi/Medicine.aspx?m=29034&i=NOVARTIS_BEOVU.

Lääkeinfo 2020. EYLEA injektioneste, liuos 40 mg/ml. Viitattu 6.10.2020, https://laakeinfo.fi/Medicine.aspx?m=&d=2027164&i=BAYER_EYLEA_EYLEA+injektioneste%2c+liuos+40+mg%2fml.

Lääkeinfo 2020. LUCENTIS injektioneste, liuos 10 mg/ml. Viitattu 6.10.2020, https://laakeinfo.fi/Medicine.aspx?m=6240&i=NOVARTIS_LUCENTIS.

Lääkäriliitto 2013. Helsingin julistus. Viitattu 30.9.2020, <https://www.laakariliitto.fi/laakariliitto/etiikka/helsingin-julistus/>.

Maguire, M. 2016. 5-Year Outcomes with Anti-VEGF Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD): The Comparison of AMD Treatments Trials. Viitattu 10.6.2020, <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.03.045>.

Marsden, J. 2017. Ophthalmic Care. M&K Publishing. United Kingdom.

Monés, J., Singh, R. P., Bandello, F., Souied, E., Liu, X. & Gale, R. 2020. Undertreatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration after 10 Years of Anti-Vascular Endothelial Growth

Factor Therapy in the Real World: The Need for A Change of Mindset. Viitattu 18.6.2020, <https://doi.org/10.1159/000502747>.

Mäenpää, J. 2018. Silmämölkön ikärappeuman lääkehoito. Duodecim. Viitattu 25.8.2020, https://www.oppiportti.fi/op/ift00006/do?p_haku=fotodynaaminen%20hoito#q=fotodynaaminen%20hoito.

National Eye Institute 2019. Macular Edema. Viitattu 7.10.2020, <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/macular-edema>.

Neffendorf J., Desai, R., Wang, Y., Kelly, J., Murphy, C., Reeves, B., Chakravarthy, U., Wordsworth, S., Lewis, C., Peacock, J., Uddin, S., O'Sullivan, J. & Jackson, T. 2020. Stereotactic Radiotherapy for Wet AMD (STAR) Viitattu 26.8.2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02243878>.

Näkövammaisten liitto 2020. Yleiset silmäsairaudet. Viitattu 22.4.2020, <https://beta.nkl.fi/fi/yleiset-silmasairaudet>.

Näkövammaisten liitto 2020. Yleiset silmäsairaudet. Viitattu 25.11.2019, https://www.nkl.fi/fi/etusivu/nakeminen/yleiset_silmasairaudet#paragraph0.

Okada, M., Kandasamy, R. & Chong, E. 2018. The Treat-and-Extend Injection Regimen Versus Alternate Dosing Strategies in Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. Viitattu 18.6.2020, <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.05.026>.

Palveluvalikoima 2020. Brolusitsumabi kostean silmämölkön ikärappeuman hoidossa - suositusluonnos kommentoitavana. Viitattu 6.10.2020, <https://palveluvalikoima.fi/-/brolusitsumabi-kostean-silmanpohjan-ikarappeuman-hoidossa-suositusluonnos-kommentoitava>.

Paul, O. 2012. Succeeding with your literature review: a handbook for students. Viitattu 27.3.2020, <https://b-ok.cc/book/2077822/f2bfe2>.

Petrukhin, K. 2013. Pharmacological inhibition of lipofuscin accumulation in the retina as a therapeutic strategy for dry AMD treatment. Viitattu 5.10.2020, <http://doi.org/10.1016/j.ddstr.2013.05.004>.

Remington, L. A. 2012. Clinical anatomy and physiology of the visual system, 3. painos.

Rishi, E., Rishi, P., Sharma, V., Koundanya, V. & Athanikar, R. 2016. Long-term outcomes of combination photodynamic therapy with ranibizumab or bevacizumab for treatment of wet age-related macular degeneration. Viitattu 3.7.2020, <http://doi.org/10.4103/0974-620X.184511>.

Roche 2020. Phase III data show Roche's Port Delivery System with ranibizumab enabled over 98% of patients to go six months between treatments for neovascular age-related macular degeneration. Viitattu 18.8.2020, <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-22b.htm>.

Russo, A., Scaroni, N., Gambicorti, E., Turano, R., Morescalchi, F., Costagliola, C. & Semeraro, F. 2018. Combination of ranibizumab and indomethacin for neovascular age-related macular degeneration: randomized controlled trial. Viitattu 29.7.2020, <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S159672>.

Saari, K. M. 2001. Silmätautioppi. 5. uudistettu painos. Jyväskylä: Gummerus.

Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan Yliopiston julkaisuja. Viitattu 27.3.2020, https://www.univaasa.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf.

Salmon J. & Kanski, J. 2020. Kanski's Clinical Ophthalmology. 9. painos. Elsevier Limited.

Sánchez Tabernerero, S. 2020. Retinal Angiomatous Proliferation (RAP). Viitattu 22.4.2020, [https://eyewiki.aao.org/Retinal_Angiomatous_Proliferation_\(RAP\)](https://eyewiki.aao.org/Retinal_Angiomatous_Proliferation_(RAP)).

Sarwar, S., Clearfield, E., Soliman, M., Sadiq, M., Baldwin, A., Hanout, M., Agarwal, A., Sepah, Y., Do, D. & Nguyen, Q. 2016. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. Viitattu 23.6.2020, <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011346.pub2>.

Saviano, S., Leon, P., Mangogna, A. & Tognetto, D. 2016. Combined therapy (intravitreal bevacizumab plus verteporfin photodynamic therapy) versus intravitreal bevacizumab monotherapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: a 1-year follow-up study. Viitattu 2.7.2020, <http://doi.org/10.5693/djo.01.2014.01.004>.

Schauwvlieghe, A., Dijkman, G., Hooymans, J., Verbraak, F., Hoyng, C., Dijkgraaf, M., Peto, T., Vingerling, J., Schlingemann, R. 2016. Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. Viitattu 27.6.2020, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153052>.

Seppänen, M., Holopainen, J. Kaarniranta, K. Setälä, N. Uusitalo H. & Alavesä M. 2018. Silmätautiin käsikirja. Helsinki: Duodecim.

Seppänen, M. 2018. Silmän pohjan ikärappeuma (makuladegeneraatio). Lääkärikirja Duodecim. Viitattu 26.11.2019, https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00922.

Silva, R., Berta, A., Larsen, M., Macfadden, W., Feller, C. & Monés, J. 2017. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. Viitattu 23.6.2020, <https://doi.org/10.1016/j.optha.2017.07.014>.

Sipilä, R., Tuulonen, A. & Kaarniranta, K. 2018. VEGF:n estäjähoidon valinta AMD:ssä. Viitattu 22.9.2020, <https://www.kaypahoito.fi/dnd00061>.

Skalicky, S. 2016. Ocular and Visual Physiology: Clinical Application. Singapore: Springer. Viitattu 27.3.2020, <https://search-ebshost-com.ezp.oamk.fi:2047/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=1091989&site=ehost-live>.

Solomon, S., Lindsley, K., Vedula, S., Krzystolik, M. & Hawkins, B. 2019. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Viitattu 27.6.2020, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005139.pub4>.

Solomon, S., Lindsley, K., Vedula, S., Krzystolik, M. & Hawkins, B. 2015. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings

from a Cochrane Systematic Review. Viitattu 1.7.2020, <http://doi.org/10.1016/j.optha.2015.09.002>.

Solunetti 2006. Verkkokalvo, näthinna, retina. Viitattu 29.3.2020, <http://www.solunetti.fi/fi/histologia/verkkokalvo/>.

Summanen, P. 2000. Äkillisesti näköä heikentänyt makuladegeneraatio. Terveysportti. Viitattu 11.11.2020, https://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=ik%C3%A4rappeuma.

Summanen, P. & Seitsonen, S. 2016. Silmämöjan ikärappeuma. Lääkärin käsikirja. Viitattu 27.11.2019, <https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/ykt00968>.

Su, Y., Wu, J. & Gu, Y. 2018. Photodynamic therapy in combination with ranibizumab versus ranibizumab monotherapy for wet age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. Viitattu 3.7.2020, <http://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.05.002>.

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto 2020. Brolusitsumabi kostean silmämöjan ikärappeuman hoidossa - suositusluonnos kommentoitavana. Viitattu 6.10.2020, <https://palveluvalikoima.fi/-/brolusitsumabi-kostean-silmämöjan-ikärappeuman-hoidossa-suositusluonnos-kommentoitavana>.

Terveyskylä 2018. Valoaktivaatiolaserhoito. Viitattu 26.11.2019, <https://www.terveyskyla.fi/silmasairaudet/silm%C3%A4sairauksia/silm%C3%A4nmöjan-ik%C3%A4rappeuma/ik%C3%A4rappeuman-hoito/valoaktivaatiolaserhoito>.

Terveyskylä 2018. Laservalopolttohoito. Viitattu 8.4.2020, <https://www.terveyskyla.fi/silmasairaudet/silm%C3%A4sairauksia/silm%C3%A4nmöjan-ik%C3%A4rappeuma/ik%C3%A4rappeuman-hoito/laservalopolttohoito>.

Terveysportti 2019. Kostea silmämöjan ikärappeuma. Viitattu 2.12.2019, https://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=hpt00276&p_haku=makuladegeneraatio.

The Angiogenesis Foundation 2013. Learn. Viitattu 26.5.2020, <http://www.scienceofamd.org/learn/>.

Tuomi, J. & Sarajärvi, A. 2009. Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi. 9. uudistettu painos. Helsinki: Tammi.

Turbert, D. 2019. Anti-VEGF treatments. Viitattu 8.10.2020, <https://www.aao.org/eye-health/drugs/anti-vegf-treatments>.

Uusitalo, H. & Seppänen M. 2018. Silmän perusanatomia. Silmätautien käsikirja. Viitattu 26.3.2020, <https://www.oppiportti.fi/op/sil00257/do#s8>.

U.S National Library of Medicine 2020. Stereotactic Radiotherapy for Wet AMD (STAR). Viitattu 26.8.2020, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243878>.

Virgili, G., Michelessi, M., Parodi, M., Bacherini, D. & Evans, J. 2015. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. Viitattu 28.6.2020, <http://doi.org/10.1002/14651858.CD006537.pub3>.

Watanabe, T., Kasahara, K., Futagami, S., Fang, Y., Du, R., Moriyama, M., Uramoto, K., Yokoi, T., Onishi, Y., Yoshida, T., Kamoi, K., Jonas, J. & Ohno-Matsui, K. Cilioretinal Arteries and Cilioretinal Veins in Eyes with Pathologic Myopia. Viitattu 10.11.2020, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38616-5>.

Wong, C. W., Yanagi, Y., Lee, W. K., Ogura, Y., Yeo, I., Wong, T. Y. & Cheung, C. M. G. 2016. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. Viitattu 23.4.2020, <http://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.04.002>.

Wykoff, C. C., Ou, W. C., Brown, D. M., Croft, D. E., Wang, R., Payne, J. F., Clark, W. L., Abdelfattah, N. S. & Sadda, S. R. 2016. Randomized Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results of the TREX-AMD Study. Viitattu 20.6.2020, <https://doi.org/10.1016/j.oret.2016.12.004>.

Zhao, M., Mantel, I., Gelize, E., Li, X., Xie, X., Arboleda, A., Seminel, M., Levy-Boukris, R., Dernigoghossian, M., Prunotto, A., Andrieu-Soler, C., Rivolta, C., Canonica, J., Naud, M., Lechner, S., Farman, N., Bravo-Osuna, I., Herrero-Vanrell, R., Jaisser, F., & Behar-Cohen, F. 2019. Mineralocorticoid receptor antagonism limits experimental choroidal neovascularization and structural

changes associated with neovascular age-related macular degeneration. Viitattu 27.7.2020,
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-08125-6>.

Tekijät, vuosi Alkuperäistutkimukset merkitty *-merkillä	Tietokanta	Otsikko	Keskeiset tulokset
Gillies, M., Hunyor, A., Arnold, J., Guymer, R., Wolf, S., Ng, P., Pecheur, F., McAllister, I. 2019. *	PubMed	Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical	Aflibersepti ja ranibitsumabi ovat yhtä tehokkaita kostean ikärappeuman hoidossa.
Maguire, M. 2016. *	PubMed	5-Year Outcomes with Anti-VEGF Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD): The Comparison of AMD Treatments Trial	VEGF-estäjäpistokset ovat tämänhetkisistä hoitomuodoista tehokkain.
Silva, R., Berta, A., Larsen, M., Macfadden, W., Feller, C., Monés, J., 2017. *	Elsevier	Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study	Treat-and-extend-hoitoa saaneet tarvitsivat vähemmän injektioita. Protokolla todettiin yhtä tehokkaaksi ja turvalliseksi kuin kuukausittaiset pistokset.
Schauwvlieghe, A., Dijkman, G., Hooymans, J., Verbraak, F., Hoyng, C., Dijkgraaf, M., Peto, T., Vingerling, J., Schlingemann, R. 2016. *	PubMed	Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exuda-	Bevasitsumabi ja ranibitsumabi todettiin yhtä tehokkaiksi.

		tive Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study	
Berg, K., Pedersen, T.R., Sandvik, L. & Bragadottir, R. 2015. *		Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to LUCAS Treat-and-Extend Protocol.	Ranibitsumabilla ja bevasitsumabilla saatiin vastaavanlaiset lopputulokset treat-and-extend-menetelmällä.
Jackson, T., Desai, R., Simpson, A., Neffendorf, J., Petrarca, R., Smith, K., Wittes, J., Lewis, C., Membrey, L., Haynes, R., Costen, M. Steel, D., Muldrew, A. & Chakravarthy, U. 2016. *	Elsevier	Epimacular Brachytherapy for Previously Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MERLOT): A Phase 3 Randomized Controlled Trial	Brakysterapia ei ole yhtä tehokas kuin ranibitsumabi-monoterapia aikaisemmin hoidetuissa silmissä, mutta siihen ei liittynyt merkittäviä turvallisuusriskejä 12 kuukauden aikana.
Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistyksen ja sairaanhoidopiirien silmätautien klinikoiden asettama työryhmä. 2016.		Kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD)	
Dong, Y., Wan, G., Yan, P.Chen, Y., Wang, W. & Peng, G. 2016. *	Google Scholar	Effect of anti-VEGF drugs combined with photodynamic therapy in the treatment of age-related macular degeneration	Yhdistelmähoitoa saaneilla näöntarkkuus nousi enemmän ja makulan turvotus väheni enemmän kuin ranibitsumabi-injektioita saaneilla.

Rishi, E., Rishi, P., Sharma, V., Koundanya, V. & Athanikar, R. 2016. *	PubMed	Long-term outcomes of combination photodynamic therapy with ranibizumab or bevacizumab for treatment of wet age-related macular degeneration	PDT on yhtä tehokas yhdistettynä joko ranibitsumabiin tai bevasitsumabiin. Näöntarkkuudessa ja makulan paksuudessa ei ollut ryhmien välillä eroa.
Okada, M., Kandasamy, R. & Chong, E. 2018.	PubMed	The Treat-and-Extend Injection Regimen Versus Alternate Dosing Strategies in Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis	Treat-and-extend-menetelmä näyttäisi olevan parempi kuin PRN-menetelmä. Tarvitaan kuitenkin lisää näyttöä.
Saviano, S., Leon, P., Mangogna, A. & Tognetto, D. 2016. *	PubMed	Combined therapy (intravitreal bevacizumab plus verteporfin photodynamic therapy) versus intravitreal bevacizumab monotherapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: a 1-year follow-up study	Yhdistelmähoito vähentää pistosten määrää huomattavasti, mutta tehokkuudessa ei havaittu selkeitä eroja verrattuna monoterapiaan lasiaispistoksilla.
Monés, J., Singh, R. P., Bandello, F., Souied, E., Liu, X. & Gale, R. 2020.	PubMed	Undertreatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration after 10 Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Real World: The	Lasiaispistoksilla saavutettua näöntarkkuuden parannusta voidaan ylläpitää jatkuvalla hoidolla.

		Need for A Change of Mindset	
Li, E., Donati, S., Lindsley, K., Krzystolik, M. & Virgi, G. 2020.	PubMed	Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration	PRN- ja fixed-menettelmien tehokkuudessa ei ole huomattavaa eroa.
Wykoff, C. C., Ou, W. C., Brown, D. M., Croft, D. E., Wang, R., Payne, J. F., Clark, W. L., Abdelfattah, N. S. & Sadda, S. R. 2016. *	Elsevier	Randomized trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of the TREX-AMD study	Treat-and-extend-menettelmän tehokkuus on verrattavissa fixed-menettelmään.
Hatz, K. & Prünte, C. 2016.	Google Scholar	Treat and Extend versus Pro Re Nata regimens of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a comparative 12 Month study	Ranibitsumabilla annettuna treat-and-extend-menettelmällä saavutettiin paremmat muutokset näkemisessä kuin PRN-menettelmällä.
Sarwar, S., Clearfield, E., Soliman, M., Sadiq, M., Baldwin, A., Hanout, M., Agarwal, A., Sepah, Y., Do, D. & Nguyen, Q. 2016.	PubMed	Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration	Afliberseptillä saavutettiin samankaltaiset hoitotulokset kuin ranibitsumabilla, mutta pistoksia tarvittiin vähemmän.
Solomon, S., Lindsley, K., Vedula, S., Krzystolik, M. & Hawkins, B. 2019.	PubMed	Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration	Ranibitsumabi ja bevasitsumabi ovat yhtä tehokkaita, mutta bevasitsumabilla vakavia systeemisiä sivuvaikutuksia todettiin enemmän kahden

			vuoden seurannan aikana.
Empeslidis, T., Storey, M., Giannopoulos, T., Konidakis, V., Tranos, P., Panagiotou, E., Voudouragkaki, I. & Konstas, A. 2019.	Google Scholar	How Successful is Switching from Bevacizumab or Ranibizumab to Aflibercept in Age-Related Macular Degeneration? A Systematic Overview	Ranibitsumabin tai bevasitsumabin vaihtaminen afliberseptiin voi aikaansaada suotuisia muutoksia makulan paksuudessa ja pigmenttiepiteelissä, mutta vaikutusta näköön ei ole varmistettu.
Solomon, S., Lindsley, K., Vedula, S., Krzystolik, M. & Hawkins, B. 2015.	PubMed	Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration	Ranibitsumabilla ja bevasitsumabilla ei havaittu eroa turvallisuudessa ja tehokkuudessa, mutta niillä on suuri hintaero.
Sipilä, R., Tuulonen, A. & Kaarniranta, K. 2018.		VEGF:n estäjähoidon valinta AMD:ssä	Bevasitsumabi on Suomessa eniten käytetty VEGF:n estäjä. Afliberseptiä ja ranibitsumabia käytetään lähinnä toissijaisena vaihtoehtona korkeiden kustannusten vuoksi.
Virgili, G., Michelessi, M., Parodi, M., Bacherini, D & Evans, J. 2015.	Google Scholar	Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration	Laserhoidolla pyritään hidastamaan kostean ikärappeuman etenemistä, mutta sen riskeinä ovat mm. verenvuoto silmään ja näön menetys.
Su, Y., Wu, J. & Gu, Y. 2018	PubMed	Photodynamic therapy in combination with ranibizumab versus	Fotodynaaminen hoito yhdessä ranibitsumabi-

		ranibizumab monotherapy for wet age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis	pistosten kanssa käytettynä vähensi lasiaispistosten määrää, mutta näöntarkkuus oli huomionpi verrattuna pelkkiin ranibitsumabipistoksiin.
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tekijät, vuosi Alkuperäistutkimukset merkitty *-merkillä	Tietokanta	Otsikko	Keskeiset tulokset
Campochiaro, P., Marcus, D., Awh, C., Regillo, C., Adamis, A., Bantseev, V., Chiang, Y., Ehrlich, J., Erickson, S., Hanley, W., Horvath, J., Maass, K., Singh, N., F., Tang & Barteselli G. 2019. *	PubMed	The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration	Porttiannostelujärjestelmä mahdollisti ranibitsumabin useiden kuukausien mittaisen vapautumisen silmässä. Tehokkuus oli verrattavissa kuukausittaisiin ranibitsumabipistoksiin.
Grishanin, R., Vuilleminot, B., Sharma, P., Keravala, A., Greengard, J., Gelfman, C., Blumenkrantz, M., Lawrence, M., Hu, W., Kiss, S., & Gasmi, M. 2019. *	PubMed	Preclinical Evaluation of ADVN-022, a Novel Gene Therapy Approach to Treating Wet Age-Related Macular Degeneration	Apinoiden lasiaiseen injektoitu ADVN-022-virus alkoi tuottaa afliberseptiä, ja seitsemän kuukautta injektion jälkeen lääkeaineen pitoisuus lasiaisessa oli samankaltainen kuin ihmisillä, jotka olivat saaneet kuukausittaisia afliberseptipistoksia. Afliberseptin tuotanto pysyi tasaisena koko tutkimuksen ajan.

<p>Liu, Y., Xu, H.W., Wang, L., Zhao, C., Hao, J., Li, Q., Wu, W., Wang, Y., Zhou, Q., Qian, C., Wang, L., Yin, Z. Q. 2018. *</p>	<p>PubMed</p>	<p>Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium transplants as a potential treatment for wet age-related macular degeneration</p>	<p>Vaurioituneelle verkkokalvon pigmenttiepiteelisolualueelle muodostui uusi RPE:n kaltainen solukerros. Kolmesta tutkittavasta kahdella näöntarkkuus parani ja yhdellä se pysyi samalla tasolla.</p>
<p>Da Cruz, L., Fynes, K., Georgiadis, O., Kerby, J., Luo, Y., Ahmad, A., Vernon, A., Daniels, J., Nommiste, B., Hasan, S., Gooljar, S., Carr, A., Vugler, A., Ramsden, C., Bictash, M., Fenster, M., Steer, J., Harbinson, T., Wilbrey, A., Tufail, A., Feng, G., Whitlock, M., Robson, A., Holder, G., Sagoo, M., Loudon, P., Whiting P. & Coffey P. 2018. *</p>	<p>PubMed</p>	<p>Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration</p>	<p>RPE-solusiirre saatiin asetettua silmään ja säilymään toimintakykyisenä yli 12 kuukautta molemmilla potilailla. Näöntarkkuus parani potilailla 21 ja 29 kirjainta. Tutkimus tukee RPE-solusiirteen turvallisuutta ja soveltuvuutta kostean ikärappeuman hoitoon.</p>
<p>Brand, C. & Arnoldussen, M. 2018. *</p>	<p>PubMed</p>	<p>IRay therapy as an adjuvant therapy in newly diagnosed pa-</p>	<p>Paras korjattu näöntarkkuus parani stereotaktisen sädehoidon ja ranibitsumabi-</p>

		tients with neovascular age-related macular degeneration	pistosten yhdistelmähoidolla enemmän, injektioita tarvittiin vähemmän ja makula oli kuivempi 12 kuukautta hoidon aloituksen jälkeen verrattuna ainoastaan ranibitsumabi-injektioita saaneisiin.
Neffendorf J., Desai, R., Wang, Y., Kelly, J., Murphy, C., Reeves, B., Chakravarthy, U., Wordsworth, S., Lewis, C., Peacock, J., Uddin, S., O'Sullivan, J., Jackson, T. 2020. *	PubMed	Stereotactic Radiotherapy for Wet AMD (STAR)	Tutkimus on vielä kesken.
Zhao, M., Mantel, I., Gelize, E., Li, X., Xie, X., Arboleda, A., Seminel, M., Levy-Boukris, R., Dernigo-ghossian, M., Prunotto, A., Andrieu-Soler, C., Rivolta, C., Canonica, J., Naud, M., Lechner, S., Farman, N., Bravo-Osuna, I., Herrero-Vanrell, R., Jaisser,	PubMed	Mineralocorticoid receptor antagonism limits experimental choroidal neovascularization and structural changes associated with neovascular age-related macular degeneration	Suunkautta otettava spironolaktoni tehosti VEGF-estäjähoiton vaikutusta. Yhdistelmähoito vähensi uudissuonituksen merkkejä ja noin 50%:lla potilaista se vähensi verkkokalvonalaista nestettä ja laski fovean keskipaksuutta sekä makulan turvotusta.

F., & Behar-Cohen, F. 2019. *			
Russo, A., Scaroni, N., Gambicorti, E., Turano, R., Morescalchi, F., Costagliola, C. & Semeraro, F. 2018. *	PubMed	Combination of ranibizumab and indomethacin for neovascular age-related macular degeneration: randomized controlled trial	Indometasiinisilmätipat yhdessä ranibitsumabi-injektoiden kanssa käytettynä olivat tehokkaampi hoitokeino verrattuna pelkkiin ranibitsumabipistoksiin. Yhdistelmähoito myös vähensi tarvittavien lasiaisipistosten määrää.
Jiang, P., Chaparro, F., Cuddington, C., Palmer, A., Ohr, M., Lannutti, J. & Swindle-Reilly, K. 2020. *	Elsevier	Injectable biodegradable bi-layered capsule for sustained delivery of bevacizumab in treating wet age-related macular degeneration	Ensimmäisen vaiheen <i>in vitro</i> -tutkimuksessa onnistuttiin kehittämään kapseli, josta VEGF-estäjää vapautuu pidempiaikaisesti.