

Bartosz Ścieszka

„Skuteczność doszkliskowej terapii anti-VEGF w postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem u pacjentów z przyleganiem szkliskowo-plamkowym”



**UNIWERSYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

**KATEDRA I KLINIKA OKULISTYKI UNIWERSYTETU  
MEDYCZNEGO IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE  
WROCŁAWIU.**

**PROMOTOR: prof. dr hab. Marta Misiuk- Hojło. prof. zw.**

Wrocław 2020.

*Serdeczne podziękowania składam rodzinie za miłość i  
wsparcie oraz  
Szanownej Pani Profesor Marcie Misiuk-Hojło za  
życzliwość, okazaną pomoc i poświęcony czas.*

## SPIS TREŚCI

I.	Lista stosowanych skrótów.....	4
II.	Wstęp.....	6
	A. Podstawy anatomii siatkówki.....	6
	B. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem (epidemiologia, etiologia, klasyfikacja, patogeneza).....	7
	C. Cechy aktywności błony neowaskularnej w badaniu OCT.....	15
	D. Leki anty-VEGF.....	17
	E. Schematy leczenia.....	21
	F. Przyleganie szklistkowo-plamkowe.....	23
	G. Trakcja szklistkowo-plamkowa.....	24
	H. Zastosowane OCT w wizualizacji powierzchni szklistkowo-siatkówkowej.....	26
	I. Zmiany w obrębie złącza szklistkowo-siatkówkowego.....	28
	J. Wpływ przylegania szklistkowo-plamkowego na wysiękową postać zwyródnienia plamki związanego z wiekiem.....	29
	K. Możliwości terapeutyczne.....	34
	L. Wpływ zabiegu witrektomii na zwyródnienie plamki związane z wiekiem.....	36
III.	Cele pracy.....	40
IV.	Materiał i metody badań.....	40
	A. Materiał własny.....	40
	B. Metody badań.....	43
	C. Metodologia badań statystycznych.....	53
V.	Wyniki.....	54
VI.	Dyskusja i omówienie wyników.....	86
VII.	Wnioski.....	89
VIII.	Streszczenie pracy.....	89
	A. po polsku.....	89
	B. po angielsku.....	94
IX.	Piśmiennictwo.....	97
X.	Spis tabel, rycin.....	106

## I. LISTA STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- AMD - age-related macular degeneration - zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
- Ex AMD - exudativ age-macular degeneration - wysiękowa postać AMD
- NEx AMD- Non-exudative AMD - niewysiękowa postać AMD
- ARM - age-related maculopathy - makulopatia związana z wiekiem
- RPE – retinal pigment epithelium – nabłonek barwnikowy siatkówki.
- FAZ- foveal avascular zone - dołkowa strefa beznaczyniowa
- CNV - choroidal neovascularization - neowaskularyzacja naczyńówki
- SHRM - subretinal hyper-reflective material – hiperrefleksyjny materiał położony podsiatkówkowo
- OCT - optical coherence tomography - optyczna koherentna tomografia
- SSOCT - swept source optical coherence tomography - optyczna koherentna tomografia typu swept source
- Angio-OCT - optical coherence tomography angiography - angiografia optycznej koherentnej tomografii komputerowej
- VEGF - vascular endothelial growth factor - czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego
- Anti-VEGF - Anti-vascular endothelial growth factor therapy - leki hamujące czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego
- VA - visual acuity – ostrość wzroku
- BCVA - Best Corrected Visual Acuity - najlepsza skorygowana ostrość wzroku
- ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study - tablice do badania ostrości wzroku
- ILM – internal limiting membrane – błona graniczna wewnętrzna
- ERM - epi-retinal membrane – przedsiatkówkowa błona glejowa
- PVD - posterior vitreous detachment - tylne odłączenie ciała szklistego
- VMI - vitreomacular interface (VMI) - powierzchnia szklistkowo-plamkowa
- VMA - vitreomacular adhesion - przylegane szklistkowo-plamkowe

- VMT - vitreomacular traction - trakcja szklistkowo-plamkowa
- PCV - polypoidal choroidal vasculopathy - Polipoidalna waskulopatia naczyńkowa .
- RAP – retinal angiomatous proliferation - proliferacja siatkówkowo naczyńkowa.
- SRF - subretinal fluid – płyn podsiatkówkowy
- iRCS - intraretinal cysts – cysty śródsiatkówkowe, płyn śródsiatkówkowy.
- PED - Pigment Epithelium Detachment – odwarstwienie nabłonka barwnkowego.
- FPED - fibrovascular pigment epithelial detachment - włóknisto naczyniowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego
- PEDEF - pigment epithelium –derived factor - czynnik wywodzący się z nabłonka barwnikowego siatkówki
- VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor –czynnik wzrostu śródbłona naczynowego
- ORT - outer retinal tubulation - rurkowane przestrzenie zewnętrznych warstw siatkówki.
- FTMH - full thickness macular hole - Pełnościenny otwór w plamce
- PPVP- posterior precortical vitreous pocket – pusta przestrzeń przed plamką.
- CFT - Central Foveal Thickness- grubość siatkówki w centrum dołka
- AT - average thickness – średnia grubość siatkówki w plamce.

## II. WSTĘP

### A. Podstawy anatomii siatkówki.

Siatkówka jest przezroczystą błoną o budowie warstwowej rozciągającą się od rąbka zębatego do tarczy nerwu wzrokowego. W swojej budowie zawiera około 6 milionów czopków, których gęstość jest największa w okolicy dołka i plamki oraz 125 milionów pręcików zlokalizowanych głównie w obwodowej jej części. Czopki umożliwiają widzenie precyzyjne, są odpowiedzialne za rozpoznawanie kształtu i barw. Liczba czopków zmniejsza się w kierunku obwodu, dlatego ostrość wzroku obniża się już w odległości 10 stopni od dołeczka z wartości 1,0 do 0,2. Czym dalej od centrum tym mniej czopków, a więcej pręcików odpowiedzialnych za widzenie w słabym oświetleniu i orientację w przestrzeni.

Największa grubość siatkówki występuje przy tarczy nerwu wzrokowego (560  $\mu\text{m}$ ), ulega ścięczeniu przy równiku gałki ocznej, a w obrębie plamki wynosi 200  $\mu\text{m}$ .

Warstwy siatkówki są bardzo dobrze widoczne na przekroju poprzecznym w preparatach histologicznych, natomiast ich komputerowe odwzorowanie możemy wyróżnić w badaniach optycznej koherentnej tomografii komputerowej.

Plamka jest najistotniejszą pod względem widzenia częścią siatkówki. To dzięki niej możemy czytać, rozpoznawać barwy i szczegóły oglądanych przedmiotów. Stanowi okrągły obszar w tylnym biegunie gałki ocznej zawierający ksantofil i więcej niż jedną warstwę komórek zwojowych. Średnica plamki wynosi około 5,5 mm co stanowi 4-krotność średnicy tarczy nerwu wzrokowego. W jej obszarze znajduje się dołek o wymiarach 1,5 mm charakteryzujący się refleksem świetlnym w badaniu oftalmoskopowym. Centralny obszar dołka otaczający dołeczek to dołkowa strefa beznaczyniowa, która jest pozbawiona naczyń siatkówkowych. Dołeczek (0,35 mm), który jest najcieńszą częścią plamki pozbawioną komórek zwojowych składa się wyłącznie z czopków i komórek Mullera.

Nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE) tworzy pojedynczą warstwę sześciokątnych komórek łączącą się z siatkówką sensoryczną. Połączenie to tworzy przestrzeń podsiatkówkową i jest słabsze od połączenia RPE z błoną Brucha.

Kompleks ciasnych połączeń międzykomórkowych uniemożliwia przechodzenie płynu zewnątrzkomórkowego z choriokapilar do przestrzeni podsiatkówkowej i tworzy w ten

sposób zewnętrzną barierę krew-siatkówka, którą wspomaga aktywne usuwanie jonów i wody.

Nabłonek wzrokowy –Zawiera segmenty zewnętrzne pręcików i czopków, których barwniki pod wpływem światła ulegają procesom fotochemicznym powodując zmianę potencjału elektrycznego.

Wewnętrzna barierę krew siatkówka- tworzą z kolei ściśle połączenia komórek śródbłonka naczyń, których zadaniem jest utrzymanie prawidłowej objętości i składu przestrzeni międzykomórkowej.

Błona Brucha – jest jedną z pięciu warstw naczyniówki stale związaną z RPE i oddziela warstwę nabłonka barwnikowego od choriokapilar. Połączenie to ulega osłabieniu wraz z wiekiem i w niewydolności RPE.

Błona graniczna wewnętrzna (ILM) – zbudowana z włókien kolagenowych pochodzących z ciała szklistego oraz włókien tkanki glejowej siatkówki tworzy granicę między siatkówką a ciałem szklistym i bierze udział w wymianie płynów między tymi strukturami.

Ciało szkliste- zbudowane jest z kolagenu, kwasu hialuronowego oraz wody i stanowi 80% objętości gałki ocznej. Ku tyłowi ogranicza go błona graniczna wewnętrzna siatkówki. Ciało szkliste najsilniej przylega w okolicy podstawy, ale także w okolicy naczyń siatkówki, tarczy nerwu wzrokowego oraz plamki. Ciało szkliste składa się z rdzenia oraz kory. Włókna kolagenowe z części centralnej dochodzą do podstawy ciała szklistego i ściśle przylegają do siatkówki. Cząsteczki kwasu hialuronowego wiążą wodę i działają jako swoisty filtr między sąsiadującymi włóknami kolagenowymi.

## B. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem

Zwyródnienie plamki związane z wiekiem (AMD) - jest przewlekłą postępującą chorobą prowadząca do trwałych zmian w siatkówce i naczyniówce, w wyniku których dochodzi do nieodwracalnej, częściowej lub prawie całkowitej utraty widzenia.

Na podstawie obrazu klinicznego wyróżnia się dwie postaci: postać suchą i wysiękową. AMD wpływa głównie na widzenie centralne, co osłabia zdolność kierowania, czytania i rozpoznawania twarzy. Pogorszenie wzroku jest najbardziej odczuwalna w pośrednich i późnych etapach choroby. Utrata komórek nabłonka barwnikowego i zamknięcie choriokapilar w zaniku geograficznym, a także neowaskularyzacja i tworzenie się blizn

w obszarze plamki odpowiada za większość przypadków funkcjonalnej ślepoty w tym schorzeniu. Patomechanizm schorzenia nie został do końca poznany natomiast podkreśla się rolę procesu zapalnego, udziału cytokin pozapalnych i proangiogennych.

## Epidemiologia AMD

Badania populacji wykazały, że zwyrodnienie plamki żółtej jest najczęstszą postacią makulopatii i główną przyczyną utraty wzroku u osób w podeszłym wieku. Dodatkowo AMD jest najczęstszą przyczyną ślepoty w krajach rozwiniętych i odpowiada za 8,7 % przypadków ślepoty na całym świecie. (90, 91)

Według światowych danych zwyrodnienie plamki związane z wiekiem dotyka 30-50 milionów ludzi. Metanaliza przeprowadzona przez Wong i współautorów szacuje, że a w 2020 liczba ta może sięgnąć 196, natomiast w 2040 - 288 milionów. (91) Choroba dotyczy osób po 45.-50. roku życia, kiedy to częstość zachorowania wynosi około 8%, przy czym wraz z wiekiem liczba chorujących wzrasta, a w populacji 80-latków osiąga około 40%. W Stanach Zjednoczonych co roku diagnozuje się 11 milionów nowych przypadków, a koszty opieki nad pacjentami sięgają 250 miliardów rocznie. (34, 64). Ze względu na znaczny wzrost populacji, a także wydłużonych okres życia ilość osób dotkniętych AMD stale wzrasta. Od roku 1990 do 2010 o 81 % wzrosła ilość osób z obniżoną ostrością wzroku z powodu AMD, a ilość osób dotkniętych ślepotą wzrosła o 36 % (38).

Badania takie jak Baltimore Study wykazały znacznie mniejszą częstość występowania AMD u osób pochodzenia afrykańskiego, natomiast osoby pochodzenia europejskiego są bardziej narażone na postać wczesną i późną choroby. (41)

## Etiologia

Uważa się, że za rozwój choroby mogą odpowiadać czynniki niemodyfikowalne i modyfikowalne. Do pierwszej grupy zalicza się wiek, czynniki genetyczne, rasę, płeć, kolor tęczówek i nadwzroczność.

W drugiej grupie można wymienić: palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, otyłość, choroby naczyniowe oraz dietę:

Czynniki niemodyfikowalne:



1. Wiek jest najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia AMD. W grupie 43-54 lata ryzyko zachorowania wynosi 10 %, natomiast w grupie 75-85 sięga 30 %. (42)
2. Rasa- częstość występowania u rasy białej jest 10 krotnie większa niż u rasy czarnej. U Azjatów procent zachorowań jest zbliżony do rasy białej, częściej jednak występują poliploidalna waskulopatia naczyńkowa.  
Częstość występowania druz jest niezależna od rasy. (41)
3. Poliploidalna waskulopatia naczyńkowa (PCV) występuje najczęściej pomiędzy 50 a 65 rokiem życia. Zwiększone ryzyko występuje u rasy azjatyckiej i afroamerykańskiej. Szacuje się, że PCV występuje pięć razy częściej u kobiet niż u mężczyzn.
4. Proliferacja siatkówkowo naczyńkowa (RAP) Stanowi do 13% przypadków neowaskularnego AMD u rasy białej. Typ ten częściej powikłany jest wylewami podsiatkówkowymi i krwotocznymi z odwarstwieniem RPE. (14)
5. Płeć- Zarówno mężczyźni, jak i kobiety mogą być dotknięci AMD, jednak niektóre raporty wskazują, że występowanie u kobiet jest 1,3 razy większe (69).
6. Czynniki genetyczne- Wyniki badań wykazały, że 46-71% ryzyka zachorowalności ma podłoże genetyczne, a w przypadku stwierdzenia obecności genów predysponujących u chorych z AMD szybciej dochodzi do rozwoju zmian w drugim oku. (34)  
Obecnie znamy około 40 mutacji genowych związanych z chorobą, a liczba ta stale rośnie. W badaniach bierze się pod uwagę między innymi geny ARMS2/ HTRA1, geny układu dopełniacza CFB, CF8, CFH, C2 oraz PEDF, ABCA4, ApoE, CX3CR1. (64)  
Schorzenie jest o wiele częstsze u bliźniąt homozygotycznych (37%) w porównaniu do heterozygotycznych (19%). Ponadto osoba z rodzeństwem lub rodzicem z AMD jest 12-27 razy bardziej podatna na rozwój choroby  
Zwiększone ryzyko zachorowania na AMD występuje u nosicieli allelu Y402H czynnika H układu dopełniacza. Ten czynnik ryzyka występuje częściej u rasy kaukaskiej i zwiększa ryzyko zarówno wystąpienia druz jak i CNV oraz zaniku geograficznego. (18, 29)

Na uwagę zasługuje fakt, że cały szereg genów biorących udział w etiopatogenezie AMD wiąże się z reakcją zapalną.

Istotny genetyczny czynnik ryzyka AMD występuje w locus 10q26 i jest odpowiedzialny za 10 -krotnie wyższe ryzyko wystąpienia choroby.

Geny takie jak HTRA1 znajdują się bardzo blisko locus genu ARMS2 (10q26) i ze względu na jego rolę w macierzy zewnątrzkomórkowej homeostazy jego wpływ na aktywność proteazy zewnątrzkomórkowej może wpływać na postęp neowaskularyzacji.

U pacjentów, u których stwierdzony jest genetyczny czynnik ryzyka w 10q26 zależność między AMD i paleniem papierosów jest 3 krotnie większa.

Allel e4 w Apolipoproteinie E, związany z ryzykiem chorób sercowo naczyniowych również wpływa na podwyższone ryzyko wystąpienia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, a gen ApoE koduje białko apolipoproteinę obecną w druzach.

Istnieją również warianty genetyczne pełniące funkcje ochronne, między innymi całkowite pozbawienie chromosomu c1 fragmentu kodującego CFHR1 i CFHR3 zmniejsza ryzyko wystąpienia AMD. (13, 22, 76) .

#### Czynniki modyfikowalne:

1. Palenie papierosów jest jednym z głównych czynników modyfikowalnych w profilaktyce AMD i każda terapia powinna uwzględniać pomoc dla pacjenta w celu odstawienia nikotyny. Palenie Zwiększa ryzyko wystąpienia choroby nawet czterokrotnie w przypadku postaci wysiekowej i 2,5 krotnie w postaci suchej. Dodatkowo jest ważnym czynnikiem zarówno w postępie choroby jak i odpowiedzi na leczenie. Ryzyko jest podobne u kobiet i mężczyzn, zwiększa się wraz z ilością paczkolet .

Palenie papierosów powoduje zapalenie naczyń, uszkodzenie oksydacyjne oraz zmiany histopatologiczne co w konsekwencji stwarza idealne środowisko do rozwoju patologii w obrębie plamki.

Rzucenie palenia zmniejsza ryzyko AMD, a po 20 latach zaprzestania palenia ryzyko rozwoju AMD jest takie samo jak u osób niepalących. (86)

2. Spożywanie alkoholu: Badania The Melbourne Collaborative Cohort Study wykazały, że spożywanie powyżej 20 g alkoholu dziennie wiąże się z 20 %

wyższym ryzykiem zachorowania na wczesne postacie AMD. Związek alkoholu z zaawansowanymi stadiami AMD był mniej istotny. (2).

3. Otyłość: Należy podkreślić, że nadwaga nie jest istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka wczesnych i późnych postaci AMD. Otyłość natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia zaawansowanych stadiów AMD o 32 %, choć nie wykazano znacznego jej związku z początkowymi stadiami choroby (96)
4. Nadciśnienie tętnicze - wpływa na krążenie w naczyniówce prawdopodobnie zwiększa ryzyko rozwoju AMD. Wysokie ciśnienie krwi jest związane z niższym przepływem naczyniówkowym i zaburzoną homeostazą naczyniową. Ponadto AMD charakteryzuje się nieprawidłową neowaskularyzacją, w której duży udział mają angiotensyna II i czynniki wzrostu. Nie ma dowodów natomiast, że leki działające hipotensyjnie wpływają pozytywnie na przebieg choroby. (39)
5. Podobna zależność wykazano pomiędzy lekami obniżającymi poziom lipidów i AMD.

Bez wątplenia jednak pozostaje fakt, że osoby z AMD narażone są na wyższe ryzyko choroby wieńcowej i udaru. (39)

6. Dieta: Nie ma istotnych badań potwierdzających tezę że diety o wysokiej zawartości witamin przeciwutleniających chronią przed AMD. Wykazano natomiast spadek ryzyka zaawansowanej postaci AMD dzięki spożywaniu kwasów tłuszczowych OMEGA-3. Spożywanie tłustych ryb co najmniej dwa razy w tygodniu zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby. (13, 15)

### Klasyfikacja AMD

Istnieje wiele systemów kwalifikacji AMD jak na przykład AREDS (Age-Related Eye Disease Study) używane w badaniach klinicznych. (15)

1.	brak AMD	brak druz lub kilka małych druz (<63 μm średnicy)
2.	wczesna postać AMD	obecność którejkolwiek cechy lub wszystkich cech: - liczne małe druzy - kilka średnich druz (63–124 μm średnicy) lub - zaburzenia RPE
3.	średnio	obecność którejkolwiek cechy lub wszystkich cech:

	zaawansowana postać AMD	- liczne średnie druzy i co najmniej jedna duża druza ( $\geq 125 \mu\text{m}$ średnicy) lub - zanik geograficzny nieobejmujący centrum dołka
4.	zaawansowana postać AMD	obecność zaniku geograficznego w dołku i/lub którejkolwiek z cech neowaskularnego AMD (CNV - neowaskularyzacja naczyńkowa, surowicze lub krwotoczne odłączenie RPE, zwłóknienie pod siatkówką neurosensoryczną lub RPE, blizna)

Tab. nr 1. Kwalifikacja AMD - AREDS (Age-Related EYE Disease Study)

W codziennej praktyce klinicznej używa się jednak prostych systemów kwalifikacji:

- Nie wysiękowa postać AMD, postać sucha AMD (NEx AMD) - charakteryzująca się przegrupowaniem barwnika, depigmentacją i obecnością druz, a w zaawansowanej postaci zanikiem geograficznym RPE.
- Postać wysiękowa AMD (Ex AMD) – która wiąże się z obecnością surowiczego odwarstwienia nabłonka barwnikowego - PED, neowaskularyzacją podsiatkówkową, a w stadium zaawansowanym blizną tarczowatą.

Zwyrodnienie płamki związane z wiekiem można również podzielić na:

Postać wczesną:

- druzy i patologie RPE

Postać zaawansowaną:

- PED
- przerwanie RPE
- CNV
- blizna tarczowata i zanik geograficzny. (25)

Patogeneza AMD

W patogenezie AMD można wymienić nieprawidłową akumulację lipofuscyny, czyli pigmentu starości w komórkach nabłonka barwnikowego. Tworzenie się druz między warstwą RPE a błoną Bruha oraz lokalny proces zapalny i neowaskularyzację.

NEx AMD - charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem, zmiany lokalizują się w kompleksie RPE- błona Brucha-Choriokapilary naczyniówki.

Patogeneza wczesnego AMD charakteryzuje się pogrubieniem błony Brucha z powodu akumulacji lipidów i glikoprotein. Uważa się, że nagromadzenie się lipidów tworzy hydrofobową barierę, która przede wszystkim zakłóca transport niezbędnych substancji do komórek RPE i fotoreceptorów. Dodatkowo dochodzi do tworzenia się prozapalnych i proangiogennych substancji takich jak 7-ketocholesterol i linolenian wodoronadtlenkowy. W patogenezie dochodzi również do zaburzeń hemodynamicznych w obrębie naczyniówki.

Konsekwencją przemian jest zaburzenie transportu produktów przemiany metabolizmu i gromadzenie się ich zarówno w obrębie błony Bruha jak i zewnętrznych warstwach siatkówki. W konsekwencji prowadzi to do powstawania złogów pod nabłonkiem RPE zwanych druzami.

Druzy, mogą być twarde, miękkie, mieszane i zwapniałe.

W ich skład wchodzi między innymi fosfolipidy, triglicerydy, cholesterol i apolipoproteina E. (34, 83)

Warto zaznaczyć, że obecność dużych druz powyżej 125  $\mu\text{m}$ , druz miękkich i zlewających się małych twardych druzów, a także hyperpigmentacja jest ryzykiem transformacji w postaci zaawansowanej choroby.

Na dalszych etapach choroby dochodzić może do przerwania błony Brucha co z kolei umożliwia proliferację nowych patologicznych naczyń. (62, 90, 92)

Ex AMD - charakteryzuje się szybkim, gwałtownym przebiegiem. Wiąże się z powstawaniem nowych patologicznych naczyń pochodzących z choriokapilar naczyniówki i wnikających pod nabłonek barwnikowy i do przestrzeni podsiatkówkowej lub do siatkówki neurosensorycznej. Neowaskularyzacja podsiatkówkowa jest pobudzana przez angiogenne czynniki wzrostu, wśród których główną rolę odgrywa naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growthfactor), w szczególności VEGF-A oraz inne mediatory prowadzące do proliferacji komórek śródbłonka. Nowo powstałe naczynia są mniej wytrzymałe, kruche i cechują się krętym wężykowatym przebiegiem. Ponieważ VEGF indukuje powstanie w komórkach śródbłonka przestrzeni międzykomórkowych stają się one nieuszczelne co skutkuje licznymi wynaczynieniami krwi oraz wysiękami.

W warunkach prawidłowych występuje równowaga między czynnikami proangiogennymi i antyangiogennymi, a komórki śródbłonka naczyniowego są odporne na czynniki aktywujące neowaskularyzację. Zachwianie tej równowagi poprzez zwiększenie aktywatorów lub

zmniejszenie inhibitorów predysponuje do rozwoju patologicznych naczyń określanych jako CNV. Uważa się również, że w angiogenezie duży udział mają czynniki wyzwalające proces zapalny i liczne reakcje immunologiczne. Tworzy się w ten sposób mikrośrodowisko pełne proangiogennych czynników (10, 13, 64.)

Neowaskularyzacja naczyńiówkowa (CNV) może być określana jako:

Neowaskularyzacja pozadołkowa	Znajduje się w odległości większej niż 200 $\mu\text{m}$ od dołka.
Neowaskularyzacja okołodołkowa	Obejmuje dołek.
Neowaskularyzacja pozadołkowa	Odległość od dołka nie przekracza 200 $\mu\text{m}$ .

Tab. nr 2. Kwalifikacja neowaskularyzacji z uwzględnieniem lokalizacji.

Inny podział to:

Typ	Postać	Charakterystyka:
I	Postać Ukryta	<p>Powstaje w naczyniówce i sięga do nabłonka barwnikowego powodując odwarstwienie siatkówki.</p> <p>W badaniach diagnostycznych takich jak Angiografia fluoresceinowa w typie I wyróżniamy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Włóknisto naczyniowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego( FPED)–w którym patologiczne naczynia umiejscawiają się pomiędzy błoną Brucha a RPE.</li> <li>• -Przeciek z nieokreślonego źródła.</li> </ul> <p>Należy zaznaczyć, że w większości przypadków ognisko neowaskularyzacji to kombinacja postaci klasycznej i ukrytej CNV, określane jako neowaskularyzacja dominująco klasyczna lub minimalnie klasyczna.</p>
II	Postać Klasyczna	<p>Utworzona z nowo proliferujących naczyń krwionośnych wywodzących się z krążenia naczyniówkowego, które przeszły przez warstwę RPE do przestrzeni podsiatkówkowej.</p>

		W diagnostyce postać klasyczna charakteryzuje się dobrze odgraniczonym ogniskiem hiperfluorescencji na początku badania Angiografii fluoresceinowej.
III	Proliferacja siatkówkowo-naczyniówkowa (RAP)	Jest neowaskularyzacją de novo, która swój początek bierze z głębokiego spłotu włósniczkowego siatkówki po czym proliferuje do przestrzeni podsiatkówkowej i naczyniówki. Klinicznie stwierdza się w początkowym stadium pojedynczą wybroczynę śródsiatkówkową z towarzyszącym się niewielkim obrzękiem siatkówki oraz wysiękami twardymi. W stadium zaawansowanym widoczne jest rozległe odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, wylewy lub bliznowacenie
	Polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa (PCV)	Jest to odmiana neowaskularyzacji typu I i charakteryzuje się występowaniem pod RPE poszerzonych naczyń naczyniówki, których zakończenia przypominają polipy. Lokalizacja obejmuje najczęściej plamkę i obszar okołotarczowy. Tętniakowatym rozszerzeniom mogą towarzyszyć krwotoki w przestrzeni podsiatkówkowej i do komory ciała szklanego.
	Blina tarczowata	powstaje w obszarze zwłóknienia błony neowaskularnej

Tab. nr 3. Kwalifikacja neowaskularyzacji z uwzględnieniem miejsca powstania.(14, 25, 84.)

### C. Cechy aktywności błony neowaskularnej w badaniu OCT

W leczeniu pacjentów z Ex AMD największą rolę odgrywa skrupulatna kontrola z wykorzystaniem badania OCT. Ocena progresji choroby wymaga dokładnego przeanalizowania skanów tomografu z odniesieniem do badania poprzedniego. Niezależnie z jakim typem Ex AMD mamy do czynienia, istnieją cechy ponownej aktywności CNV na podstawie których jesteśmy w stanie podjąć dalsze decyzje terapeutyczne. Nie leczona błona neowaskularna charakteryzuje się szybkim tempem wzrostu. Małe zmiany powiększają się o 26

um dziennie i choć tempo progresji w zaawansowanych stadiach spada, to osiągają one wielkość do 10,6 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego. Spadek ostrości wzroku jest często nieproporcjonalny do stadium rozrostu błony neowaskularnej i zależy w głównej mierze od ilości i lokalizacji płynu.

Leczona błona neowaskularna, również posiada swoiste cechy regresji, w zależności od jej typu. W przypadku CNV typu I postępujący proces bliznowacenia i zastępowania jej tkanką włóknistą powoduje niewielkie obkurczenie błony i wzrost refleksyjności. Nawet po ustąpieniu cech aktywności błona może być widoczna w OCT. W CNV typu II przeważnie rozwija się włóknienie podsiatkówkowe. Z powodu niekorzystnej lokalizacji pomiędzy RPE a zewnętrznymi warstwami fotoreceptorów często dochodzi do pogorszenia wyjściowej ostrości wzroku podczas leczenia. W OCT błona charakteryzuje się zwiększoną refleksyjnością i zaostrzeniem jej granic.

Płyn występujący w różnych lokalizacjach jest jednym z najczęstszych cech aktywności w badaniu OCT . (25, 34, 65 )

Płyn podsiatkówkowy (SRF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przestrzeń o niskiej refleksyjności pomiędzy RPE a zewnętrznymi segmentami fotoreceptorów.</li> </ul>
Płyn Śródsiatkówkowy (IRCs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>pseudotorbielowate przestrzenie o niskiej refleksyjności , zlokalizowane głównie w warstwie splotowej zewnętrznej.</li> </ul>
Płyn pod RPE ( PED)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przestrzeń o niskiej refleksyjności pomiędzy błoną Brucha a RPE.</li> </ul>

Tab. nr 4 – Lokalizacja płynu w przebiegu Ex AMD. (44)

Duże badanie opublikowane w 2019 roku wykazało, że IRCs i PED są związane z gorszą odpowiedzią na leczenie anti-VEGF i są skorelowane z niższą ostrością wzroku. W przypadku IRCs obrzęk siatkówki może być na tyle duży, że przekracza limit jej elastyczności, co w konsekwencji powoduje nieodwracalne przerwanie komórek dwubiegunowych. (2) Schmidt-Erfurth i współautorzy podkreślają, że choć centralna grubość



siatkówki jest głównym biomarkerem używanym w badaniach klinicznych, to właśnie typ i lokalizacja płynu oferują najlepszą wartość prognostyczną. Płyn podsiatkówkowy wiąże się z lepszą końcową ostrością w wzroku i mniejszym ryzykiem zaniku geograficznego. Płyn pod RPE ocenili natomiast jako najbardziej patognomiczny, często nie reagujący na leczenie. (5, 72)

SHRM - jest najprawdopodobniej efektem reakcji zapalnej. Lokalizuje się pomiędzy RPE a zewnętrznymi warstwami fotoreceptorów. Materiał ten może odpowiadać aktywnej błonie neowaskularnej, zwłóknieniu lub krwotokowi. SHRM często występuje w przypadku WET AMD i zanika w trakcie trwania terapii.

W badaniu opublikowanym w 2015 roku na ramach Ophthalmology autorzy porównywali związek pomiędzy występowaniem SHRM a ostrością wzroku, zanikiem geograficznym i bliznami. Blizny były ewidentnie częstsze w oczach z SHRM w porównaniu do pacjentów bez tego biomarkeru. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic dla rozwoju zaniku geograficznego, natomiast gorsza ostrość wzroku uzyskana była u pacjentów z większą powierzchnią SHRM. Niekorzystnie na ostrość wzroku wpływa również lokalizacja SHRM blisko dołka. (5, 89.)

Drobne hiperrefleksyjne ogniska – podobnie jak SHRM są związane z reakcją zapalną. Lokalizują się w zewnętrznych warstwach siatkówki zmysłowej na granicy jej surowiczego odwarstwienia. Są małe i hiperrefleksyjne, spotykane również w innych patologjach siatkówki jak chociażby cukrzycowy obrzęk plamki . (44, 72)

Prowadząc terapię należy uświadomić pacjentowi, że leczenie wysiękowej postaci AMD może trwać do końca życia. Pomijanie iniekcji i nieregularne kontrole mogą przyczynić się do progresji i trwałych uszkodzeń. Lekarze natomiast powinni możliwie jak najszybciej rozpocząć terapię, a następnie regularnie kontrolować pacjentów. W przypadkach pojawienia się biomarkerów aktywności CNV należy niezwłocznie kontynuować leczenie.

#### D. Leki anty-VEGF

Leki anty-VEGF pojawiły się w okulistyce dzięki pracom badawczym nad nowotworami. Już w latach 20 ubiegłego wieku postawiono hipotezę o istnieniu czynnika

wzrostu umożliwiającego rozwój guza. W dalszych etapach badań wykazano, że wzrost nowotworu jest ściśle powiązany z ich unaczynieniem, a one same produkują czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń.

Praktycznie do końca XX wieku postać wysiękowa AMD uchodziła za chorobę, której się nie leczy i nie można powstrzymać jej postępu.

W połowie lat 90 wykryto związek między zwiększonym stężeniem VEGF w gałce ocznej a występowaniem zmian neowaskularnych. Przełomowym momentem dla leczenia wysiękowej postaci AMD był rok 2004 kiedy FDA (U.S. Food and Drug Administration) zatwierdziła do leczenia pegaptanib (Macugen) . W kolejnych latach pojawiły się doniesienia o skuteczności działania bewacyzumabu (Avastin), a w 2006 firma Genentech stworzyła ranibizumab ( Lucentis) dedykowany do iniekcji doszklistkowych.

W Polsce w IV kwartale 2015 roku zaczął funkcjonować „Program lekowy leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” co zapewniło pacjentom leczenie na międzynarodowym poziomie. (62, 37)

Ograniczenie przecieku z CNV może być osiągnięte przez fotokoagulację laserową, terapię fotodynamiczną, radioterapię czy usunięciem CNV za pomocą metod chirurgicznych.

Terapia fotodynamiczna (PDT photodynamic therapy) była jedynym na świecie leczeniem CNV przed erą leków anti-VEGF. Polega na dożylniej iniekcji fotouczulacza (werteporfiryny) i laserowej aktywacji werteporfiryny wychwyconej przez dzielące się komórki śródbłonna wyścielającego nowo wytworzone naczynia CNV. Istotą PDT jest doprowadzenie do celowanego uszkodzenia naczyń i ich zamknięcia. Obecnie terapia nadal dalej stosowana, jednak ze względu na rozpowszechnienie skutecznych leków anti-VEGF i możliwości powikłań zarezerwowana jest dla wybranych przypadków. (59)

Wraz z rozpowszechnieniem się leków doszklistkowych wymienione metody z powodu swojej ograniczonej skuteczności i komplikacji w trakcie trwania terapii odeszły na drugi plan.

Działanie leków anti-VEGF polega na blokowaniu czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego. Leki działają przyczynowo, wiążą i hamują VEGF wydzielany przez nabłonek barwnikowy w nadmiernych ilościach w warunkach hipoksji. W badaniach wykazano wzmożoną ekspresję VEGF i PEDEF w błonach neowaskularnych ludzkich tkanek badanych pośmiertnie. Najistotniejszym czynnikiem dla rozwoju wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem jest VEGF A uważany za najsilniejszy induktor rozwoju patologicznych naczyń.

Czynnik VEGF pobudza angiogenezę i zwiększa przepuszczalność naczyń. Zaburza również pracę nabłonka barwnikowego powodując zwiększenie jego przepuszczalności i załamanie tworzonej przez niego bariery. (21, 67, 70)

Poszczególne leki anty-VEGF różnią się rodzajem aktywnej cząsteczki, sposobem otrzymywania i farmakokinetyką. Obecnie na rynku dostępne są trzy preparaty:

Bewacyzumab (Avastin) - jest pełnej długości, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko wszystkim aktywnym biologicznie izoformom czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF-A). Początkowo przeciwciało zaprojektowano jako strategię antyangiogenną w leczeniu różnych guzów litych, z czasem jego zastosowanie szeroko rozprzestrzeniło się w okulistyce.

Lek ten stosowany jest od 2005 roku poza wskazaniami (Off label), jednak bardzo ważne badanie kliniczne w okulistyce CATT, które miało na celu zidentyfikowanie najlepszego możliwego schematu leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem wykazało, że Lucentis i Avastin, dwa podobne leki stosowane w leczeniu mokrej postaci AMD, są porównywalnie skuteczne. (28)

Ranibizumab (Lucentis) - został zarejestrowany w 2006 roku przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) jako lek okulistyczny. Jest on fragmentem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego wytwarzanego w komórkach *Escherichia coli* skierowanego przeciwko wszystkim izoformą VEGF-A. W istocie Ranibizumab jest zmodyfikowanym fragmentem bewacizumabu. Oba leki mimo różnic w farmakokinetyce działają podobnie zarówno w aspekcie terapeutycznym jak i profilu działań niepożądanych. W ostatnich latach lek został zatwierdzony również do leczenia zakrzepu żyły centralnej siatkówki (CRVO-central retinal vein occlusion) oraz obrzeczku plamki w przebiegu cukrzycy (DME- diabetic macular edema) (5, 53)

Aflibercept (Eylea) - to białko fuzyjne składającej się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego VEGF 1 i 2 VEGF połączonych z fragmentem FC ludzkiego przeciwciała klasy IgG, produkowanych w komórkach K1 Jajnika chomika chińskiego technologią rekombinacji DNA. Podstawową zaletą leku jest jego wysokie powinowactwo do VEGF co zapewnia długotrwały efekt działania i stwarza możliwości zachowania dłuższych odstępów

czasu między podaniem kolejnych dawek. Aflibercept jest rozpuszczalnym receptorem pułapką dla wszystkich czynników rodziny VEGF- A, czynnika VEGF- B oraz PlGF (placenta growth factor). Obecnie lek, podobnie jak Lucentis zarejestrowany jest do leczenia DME i CRVO. (58)

Leki anti-VEGF stały się terapią z wyboru i najchętniej stosowaną przez okulistów metodą leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Schemat terapii opiera się na wielokrotnym podawaniu iniekcji do ciała szklistego. Leczenie może być bardzo długie i czasami trwa do końca życia pacjenta.

Indywidualizacja terapii i jej dopasowanie do aktualnej aktywności choroby powinny odgrywać główną rolę w planowaniu strategii.

Podstawowym warunkiem rozpoczęcia leczenia jest stwierdzenie aktywności błony neowaskularnej pierwotnej lub wtórnej.

#### Odpowiedź na leczenie

Efektywna odpowiedź na leczenie w dużej mierze zależy od szybkiej diagnozy, niezwłocznego rozpoczęcia terapii, a także od wielkości i położenia CNV. Leki anti-VEGF są skuteczniejsze na początku trwania choroby, kiedy błona neowaskularna jest mała, zbudowana z niedojrzałych naczyń i nie doszło jeszcze do zwłóknień ani utraty fotoreceptorów. Korzystna dla powodzenia terapii jest również wyjściowa dobra ostrość wzroku.

Ponieważ czas działania leku jest ograniczony iniekcje należy powtarzać. Choroba charakteryzuje się polimorfizmem objawów klinicznych. Reakcją na leczenie ze strony pacjentów nie zawsze jest satysfakcjonująca. Uważa się że gorsza odpowiedź na leczenie występuje u około 25 % chorych i tę grupę określamy jako non-responders. (44)

Część pacjentów non-responders od samego początku terapii źle reaguje na leczenie co objawia się utrzymywaniem cech aktywności w badaniu OCT.

U pozostałych chorych po początkowej dobrej odpowiedzi na leki następuje nawrot cech aktywności pod postacią SRF i IRCs. Przyczyną gorszej odpowiedzi może być obecność RAP, PCV, dominujący wylew w plamce, bliznowacenie w plamce, zwłóknienie, zanik fotoreceptorów lub odmienne profile genetyczne, które przyczyniają się do zmienności odpowiedzi na leczenie. Również zmiany takie jak rurkowate przestrzenie zewnętrznych

warstw siatkówki (ORT) , świadczą o zaawansowanej destrukcji siatkówki i wpływają na powodzenie terapii. (71, 95)

W przypadkach gorszej odpowiedzi mamy możliwość zmiany preparatu na inny (ang. switch) , zwiększenie częstotliwości iniekcji, zwiększenie dawki preparatu anty-VEGF lub skojarzenie leczenia z PDT, radioterapią lub iniekcjami steroidów do ciała szklanego. (63).

## E. Schematy leczenia.

Na świecie nie istnieje jednolity schemat podawania iniekcji. Uważa się że główną rolę powinny odgrywać indywidualizacja leczenia i jego dopasowanie do aktualnej aktywności neowaskularyzacji.

Chorzy rozpoczynają terapię na różnym etapie trwania choroby i przy różnym stopniu jej zaawansowania. Ustalenie odpowiedniego schematu terapeutycznego wciąż pozostaje wyzwaniem.

### Schemat sztywny (FIX)

Polega na podawaniu iniekcji w równych odstępach czasowych, niezależnie od aktualnej aktywności CNV.

Schemat ten stosowano w wieloośrodkowych badaniach takich jak VEW 1 i VEW 2, w których porównywano skuteczność ranizumabu i afliberceptu.

W pierwszym roku leczenia efekt terapii był zbliżony we wszystkich grupach otrzymujących iniekcje co miesiąc. W drugim roku zaczęto podawać iniekcje uzależniając je od aktualnego stanu choroby. Wykazano wówczas, że u pacjentów leczonych afliberceptem ilość infekcji w ciągu roku wynosiła 11,2 natomiast u pacjentów leczonych ranibizumabem 16,5.

Choć wyniki schematu sztywnego są zadawalające, to może on niepotrzebnie narażać pacjenta na dodatkowe iniekcje. Terapia prowadzona w ten sposób obciąża zarówno chorego jak i lekarzy, a biorąc pod uwagę aspekty ekonomiczne jest nieopłacalna dla systemu opieki. Warto zaznaczyć również, że zwiększona ilość iniekcji może prowadzić do powikłań takich jak krwotoki czy zaburzenia zakrzepowo-zatorowe. (58, 64 )

### Schemat Elastyczny PRN – w razie potrzeby (pro re nata)

PRN z pewnością jest leczeniem bardziej zindywidualizowanym. Polega na podawaniu iniekcji w zależności od aktywności CNV. W tym schemacie lekarz prowadzący pacjenta musi wykazać się zwiększoną czujnością podczas wizyt kontrolnych. Istnieje kilka modyfikacji tego schematu, często terapię zaczyna się od kilku iniekcji w schemacie sztywnym, a następnie przechodzi się na PRN. W badaniu CATT w którym porównywano działanie bevacizumabu i ranibizumabu w pierwszym etapie badania, to jest po 52 tygodniu wyniki VA były zbliżone niezależnie od schematu sztywnego i PRN. W 104 tygodniu natomiast lepszą ostrość widzenia i lepsze parametry morfologiczne w tym mniejszą grubość siatkówki uzyskali pacjenci z sztywnym schematem prowadzenia terapii, u których iniekcje wykonywane były co 4 tygodnie. Badanie CATT potwierdziło tezę, że aby utrzymać efektywność terapii w późniejszych fazach konieczna jest intensyfikacja leczenia. (53).

#### Schemat mieszany- treat and extend (TAE, T&E)

TAE w tłumaczeniu oznacza lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami. Ma on za zadanie łączyć zalety schematu sztywnego i PRN. Leczenie rozpoczyna się od sztywnych comiesięcznych iniekcji i kontynuuje do czasu wchłonięcia się płynu. Następnie iniekcje podaje się w zależności od aktywności choroby. Podobnie jak w PRN, tak i w TAE istnieją różne modyfikacje leczenia. W programie lekowym, obowiązującym w Polsce leczenie rozpoczyna się od 3 iniekcji co miesiąc, a następnie wykonuje się iniekcje co 2 miesiące. Po 12 miesiącach terapii przechodzi się na schemat PRN uzależniony od aktualnego stanu klinicznego.

Przykładem schematu TAE jest wielośrodkowe badane PrONTO skupiające się na efektywności ranibizumabu podawanego w przypadku pojawienia się biomarkerów aktywności CNV, wzrostu CRT > 100  $\mu\text{m}$  lub spadku ostrości wzroku poniżej 5 liter ETDRS. Po pierwszym roku badania średnia ilość iniekcji u pacjentów wynosiła 5,6 na rok, a ostrość wzroku poprawiła się o 9,5 litery. W drugim roku zastrzono kryteria i podawano iniekcje przy każdej zmianie grubości siatkówki, pojawieniu się cyst, czy zmianie objętość płynu.

Efekty po 2 latach trwania terapii również były zadawalające (średnia poprawa ostrości wzroku powyżej 10,7 liter ETDRS, spadek CRT średnio o 215  $\mu\text{m}$ ) i potwierdziły wnioski badania CATT o konieczności intensyfikacji leczenia w późniejszych stadiach choroby. (47). Kolejną modyfikacją schematu TAE użyta została w badaniu IVAN w którym podawano 3 iniekcje co miesiąc, a następnie przechodzono na schemat PRN, w przypadkach kiedy po 3 miesiącach chory wymagał dalszego leczenia, włączano kolejne 3 iniekcje co miesiąc.

Badanie po roku nie wykazało istotnych różnic w porównaniu do pacjentów leczonych w schemacie sztywnym. ( 12, 95)

W wielu badaniach wyniki pokazują, że schemat sztywny przynosi lepsze wyniki morfologiczne i funkcjonalne w porównaniu do schematu PRN. Różnice te mogą wynikać z faktu, że schemat PRN wymaga większej wiedzy, czujności i zaangażowania lekarza w prowadzenie terapii. Różnice te nie są jednak na tyle istotne, a podawane kolejnych, czasami nie potrzebnych iniekcji może być niekorzystne dla pacjenta. Meritum sprawy ponownie sprowadza się do wnikliwej kontroli pacjentów. Rozsądne wydaje się stopniowe zaostrzanie kryteriów iniekcji, jak miało to miejsce w drugim roku badania PrONTO, w zależności od stadium choroby czy patologii współistniejących.

W tym miejscu nasuwa się pytanie jak traktować pacjentów u których przyłączone ciało szkliste może być przyczyną gorszej odpowiedzi na leczenie. Czy intensyfikacja leczenia nie była by korzystniejsza dla pacjenta. Czy schemat prowadzony w ramach programu lekowego nie jest wystarczająco skuteczny i powinien zostać zmodyfikowany w wybranych przypadkach. (13)

## F. Przyleganie szkliskowo-plamkowe (VMA)

Jako VMA określamy stan, w którym występuje niepełne, nieprawidłowe odłączenie ciała szklanego od tylnej granicy błony wewnętrznej siatkówki.

IVTS ( Vitreomacular Traction Study) definiuje VMA jako:

- okołodołkowe odłączenie ciała szklanego
- przyleganie ciała szklanego w plamce w promieniu 3 mm od dołeczka
- brak zmian w profilu dołka i warstw siatkówki

Stan ten może przebiegać bezobjawowo lub przyczyniać się do wystąpienia następujących patologii:

- Zespół trakcji szkliskowo-siatkówkowej
- Idiopatyczne otwory w plamce żółtej
- Torbielowaty obrzęk plamki

- Cukrzycowy obrzęk plamki
- Zwrodnienie plamki związane z wiekiem

Objawowe VMA może być związane z pogorszeniem ostrości wzroku. Oszacowano, że 1,5% populacji ma choroby oczu spowodowane lub związane z VMA. Z badań wynika, że oczy z AMD są dwukrotnie bardziej narażone na VMA. Podobna sytuacja występuje również u pacjentów z DME.

Klasyfikacja według IVTS :

w zależności od obszaru przylegania:	w zależności od współwystępowania innych patologii siatkówki:
– ogniskowe ( $\leq 1500 \mu\text{m}$ )	– izolowane
– szerokie ( $> 1500 \mu\text{m}$ )	– towarzyszące

Tab. nr 5. Kwalifikacja IVTS (20)

Bezobjawowe VMA przekształca się w stan objawowy, kiedy w odpowiedzi na działające siły przednio-tyłe i/lub styczne zaczynają narastać trakcje, co powoduje tworzenie się trakcji szklistkowo-siatkówkowych. (33,51).

## G. Trakcja szklistkowo-plamkowa (VMT)

VMT charakteryzuje się częściowym PVD z resztkowym, mocnym, ogniskowym zrостem tylnej powierzchni ciała szklistego z siatkówką. Kurczące się ciało szkliste wywołuje powstanie siły trakcyjnej w obszarze plamki. W dalszym etapie dochodzi do zniekształcenia konturu dołka i zaburzeń w warstwach siatkówki.

Pogorszenie ostrości wzroku może wynikać z wtórnego obrzęku siatkówki i zniekształceniu prawidłowej architektury plamki żółtej. Inne typowe objawy VMT obejmują metamorfopsje, mkropsje i fotopsje. (78)

IVTS definiuje VMT jako:



- okołodółkowe odłączenie ciała szklistego
- przyleganie ciała szklistego w plamce w promieniu 3 mm od dołeczka
- związek przylegania z zaburzeniem powierzchni dołka, wewnętrznej struktury siatkówki i/lub uniesienie siatkówki w dołku powyżej RPE, lecz bez przerywania ciągłości wszystkich warstw siatkówki

Klasyfikacja w zależności od obszaru przylegania i współistniejących patologii jest analogiczna do VMA.

Częstość występowania izolowanego idiopatycznego VMT bez MH (macular hole) szacuje się na około 22,5 /100 000 populacji ogólnej,

W różnych badaniach obserwacyjnych średni wiek pacjentów z VMT wynosił około 65–70 lat z przewagą kobiet. (20)

Związane ze starzeniem się zmiany ciała szklistego i jego upłynnienie koreluje ze spadkiem poziomu estrogenu po menopauzie.

Pozostałe czynniki ryzyka obejmują: wysoką krótkowzroczność, wysiękowe (mokre) zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, cukrzycowy obrzęk plamki żółtej, okluzje żył siatkówki i retinopatię cukrzycową.

Powstaniu VMT może towarzyszyć pofałdowanie siatkówki i obrzęk plamki

Na każdym etapie oddzielania się ciała szklistego może dojść do wytworzenia się błony nasiatkówkowej (ERM).

ERM powstaje na podłożu pozostałości ciała szklistego na siatkówce, które ulega proliferacji. W piśmiennictwie znana jest jako zwłóknienie lub gliozą przedsiatkówkowa. W skład ERM wchodzi komórki gębowe, fibrocyty, makrofagi, włókna kolagenowe i komórki nabłonka barwnikowego.

Błony obserwuje się u około 20% populacji po 70 roku życia. (81, 20).

W przypadku kiedy pojawiają się trakcje przednio tylne oraz styczne może dojść do przerywania warstw siatkówki i powstania otworu warstwowego lub pełnościennego .

Otwór warstwowy charakteryzuje się nieregularnym kształtem dołka i rozdzieleniem warstw siatkówki na poziomie warstwy splotowatej zewnętrznej i jądrzastej wewnętrznej. Na dnie otworu warstwowego zachowane pozostają warstwy fotoreceptorów.

Pełnościenny otwór w plamce (FTMH) - jest ubytkiem wszystkich warstw siatkówki w plamce od RPE do ILM.

## H. Zastosowanie OCT w wizualizacji powierzchni szkliskowo-siatkówkowej.

Optyczna koherentna tomografia komputerowa jest to badaniem całkowicie nieinwazyjnym i umożliwiającym uzyskanie przekrojów centralnej części siatkówki w rozdzielczości mikrometrowej, a także wizualizację połączeń z ciałem szklistym i naczyniówką.

Zasada działania opiera się na reflektometrii optycznej wykorzystującej pomiar wstecznego rozproszenia światła przez przezroczysty lub półprzezroczysty ośrodek taki jak tkanka biologiczna.

Wsteczne rozproszenie światła może być mierzone na dwa sposoby, poprzez pomiar:

- domeny czasu (TD - time domain)
- domeny z wykorzystaniem transformacji Fouriera (FD, Fourier domain), w tym :
  - Domeny spektralnej (SD, Spectra domein)
  - Swept source (SS)

Dzięki postępowi techniki w ostatnich latach udało się stworzyć technikę swept-source OCT (SS-OCT) wykorzystującą zjawisko interferencji optycznej.

W skanach OCT w źródle światła szybko zmienia się długość fali, a wzór interferencji spektralnej jest wykrywany przez odbiornik jako funkcja czasu podlegająca transformacji Fouriera.

Tomograf charakteryzuje się większą szybkością skanowania (ok 100,000/s), a dzięki zastosowaniu długości fali 1050nm (światło bliskie podczerwieni) posiada lepszą penetrację w struktury oka i wyższą końcową rozdzielczość skanów. Dzięki SS-OCT mamy możliwość jednoczesowego uzyskiwania wysokiej jakości obrazu ciała szklistego naczyniówki i twardówki oraz większego obszaru skanowania sięgającego do tarczy nerwu wzrokowego.

Dodatkowo długość fali 1050 nm ulega mniejszemu rozproszeniu, co w efekcie daje możliwość wykonywania dobrej jakości skanów przy ograniczeniu przezierności ośrodków optycznych (początkowa zaćma, wąska źrenica, nasilone męty w ciele szklistym).

W przypadku wizualizacji ciała szklistego mamy możliwość korzystania z trybów obejmujących tarcze nerwu wzrokowego, dzięki czemu możemy w większości przypadków określić, czy doszło do całkowitego PVD. (6, 16, 61)

Wprowadzenie optycznej tomografii koherencyjnej znacznie poprawiło diagnozowanie, monitorowanie, ustalanie rokowań i zarządzanie patologiami związanymi z VRI. Aparat OCT stał się powszechnym praktycznym narzędziem widocznym w prawie każdej praktyce okulistycznej.

Technologia obrazowania była głównym czynnikiem przyczyniającym się do naszego zrozumienia patogenezy i anatomicznej sekwencji zdarzeń leżących u podstaw patologii VRI.

(6)

Przez wiele lat PVD można było zdiagnozować jedynie za pomocą biomikroskopii. Z czasem głównym narzędziem w diagnostyce stała się ultrasonografia. Pomimo stosunkowo dużej rozdzielczości (1 mm) jest to nadal niezawodne narzędzie którego znaczenie wzrasta w stanach o obniżonej przejerności ośrodków optycznych jak zmętnienia rogówki, gęsta zaćma, krwotok szklisty lub zapalenie ciała szklistego.

USG staje się również pomocne przy całkowitym przyłączeniu ciała szklistego, lub w sytuacjach, gdy podstawa ciała szklistego przesuwają się powyżej obszaru skanowania aparatu OCT. (7)

Chociaż konwencjonalne OCT było w stanie zademonstrować interfejs witreoretinalny, to zdolność do obrazowania tylnej błony haloidalnej była ograniczona z powodu mniejszej prędkości skanowania, ograniczonej czułości i słabej rozdzielczości osiowej. Nowe aparaty w tym SD-OCT i SSOCT znacznie poprawiły możliwości diagnostyczne.

OCT pozwala nie tylko na wczesną diagnozę szklistych patologii, ale także na możliwość odróżnienia PVD od innych jednostek klinicznych, takich jak witreoschisis.

Brak obecności PVD jesteśmy w stanie zdiagnozować za pomocą OCT dzięki wizualizacji kanału Cloquet'a lub ciała szklistego nad siatkówką. Dodatkowo aparaty OCT dobrze wizualizują przylegające ciało szkliste w obrębie nerwu wzrokowego. Nie zawsze jednak OCT jest wystarczające, należy wykonać wówczas badanie w lampie szczelinowej dzięki któremu możemy uwidocznić częściowy lub kompletny pierścień Weissa, który jest częścią ciała szklistego odłączonego od tarczy nerwu wzrokowego. (6, 7, 61)

## I. Zmiany w obrębie złącza szkliskowo-siatkówkowego.

Ciało szkliste jest bardzo ważnym ośrodkiem optycznym. Chroni siatkówkę przed urazami i stanowi podporę dla soczewki. Zajmuje 2/3 gałki ocznej co stanowi około 80 % (4,0-4,5 ml) jej objętości i składa się w 98% z wody. Pozostałe 2 % stanowią makrocząsteczki takie jak kolagen, który utrzymuje jego naturalną strukturę i kwas hialuronowy wypełniający przestrzeń pomiędzy włóknami kolagenu. Ciało szkliste jest przyłączone do błony granicznej wewnętrznej (ILM- internal limiting membrane) dzięki makrocząsteczkom podobnym do kleju jak lamina, fibronektyna, proteoglikany, siarczan heparanu czy chondroityna. Silny związek między korą ciała szklistego a siatkówką może prowadzić do często spotykanych patologii.

Ciało szkliste stopniowo upływnia się z wiekiem i zmniejsza się jego przyleganie do siatkówki. Początkowo zmiany te mają postać lakun położonych w centralnej części komory ciała szklistego, które następnie powiększają się i łączą ze sobą.

Gdy połączenie szkliskowo-siatkówkowe zostaje osłabione dochodzi do całkowitego PVD, które definiuje się jako kompletne oddzielenie ciała szklistego od plamki żółtej i tarczy nerwu wzrokowego. (8)

Można wymienić cztery stopnie zmian zwyrodnieniowych ciała szklistego:

Stopień 0	Przed plamką powstaje pusta przestrzeń (PPVP)
Stopień 1	Inne przestrzenie nad plamką bez połączenia z PPVP
Stopień 2	Łączenie się PPVP z mniejszymi lakunami
Stopień 3	Powstanie połączenia PPVP z centralną dużą lakuną.

Tab. nr 6. Etapy zmian zachodzących w ciele szklistym.

Częstość PVD wzrasta z wiekiem i występuje u 10% populacji poniżej 50 roku życia i powyżej 63 % po 70 roku życia. Oprócz zaawansowanego wieku PVD występuje częściej u kobiet po menopauzie, a także w przypadku krótkowzroczności.

Nieprawidłowe PVD może wystąpić, gdy upływnienie ciała szklistego jest duże i współistnieje z nieprawidłową adhezją między tylną granicą ciała szklistego a ILM. (9)

Odłączenie ciała szklistego można podzielić następująco:

Stopień 1	okołodołkowe odłączenie ciała szklistego z resztkowym przyleganiem w dołączku.
Stopień 2	okołodołkowe odłączenie ciała szklistego bez przylegania w dołączku.
Stopień 3	odłączenie ciała szklistego z przyleganiem jedynie w okolicy tarczy n.II.
Stopień 4	całkowite tylne odłączenie ciała szklistego

Tab. nr 7. Etapy odłączania się ciała szklistego od siatkówki. (38)

Pacjenci z PVD często wykazują objawy w postaci unoszących się pojedynczych mętów, chmur, piorunów i migających świateł. Większość PVD przebiega bezobjawowo, a płynące zmiany w polu widzenia nie utrudniają znacząco życia codziennego. Uważa się jednak, że pojawiające się jednocześnie błyski i męty są spowodowane trakcją na siatkówce, a objawy te mogą zwiastować o jej uszkodzeniu.

W momencie wystąpienia objawów alarmujących należy wykluczyć obecność przedarć siatkówki, które zazwyczaj pojawiają się w tym samym czasie co PVD i może im towarzyszyć objaw pyłu tytoniowego, czyli rozproszenie nabłonka barwnikowego siatkówki w cieple szklistym świadczące o przerwaniu ciągłości siatkówki sensorycznej.

W przypadku pęknięcia siatkówki płyn szklisty może dostać się pod siatkówkę i spowodować jej odłączenie. (31, 45)

## J. Wpływ przylegania szklistkowo-plamkowego na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego wiekiem.

Rola interfejsu szklistkowo-siatkówkowego w zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem zyskuje w ostatnich latach coraz większą uwagę badaczy. Według badań VMA jest częstsze w oczach z AMD zarówno w postaci suchej jak i wysiękowej, a położenie i zasięg przylegania jest ściśle powiązany z lokalizacją CNV.

Wymienianych jest kilka czynników ryzyka Ex AMD, między innymi palenie papierosów, wiek czy czynniki genetyczne. W ostatnim czasie wielu autorów do listy tej dopisuje wpływ jaki może wywołać przylegania szklistkowo-plamkowe.

Liczne prace sugerują również gorszą odpowiedź na leczenie preparatami anti-VEGF u pacjentów z nieprawidłowo odłączonym ciałem szklistym.

Procesy zapalne odgrywają dużą rolę w zarówno w patogenezie AMD jak VMA. Połączenie tych faktów daje nowe możliwości na optymalizację terapii w szczególności u pacjentów nie reagujących na leczenie. (55, 56)

### Zapalenie i stres oksydacyjny

Występuje wiele genów związanych z układem odpornościowym, będącymi czynnikami ryzyka AMD, które mogą indukować stan zapalny, między innymi ARMS2 (podatność na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem), czynnik H dopełniacza (CFH) i interleukina 8. Z tego też powodu zaczęto poszukiwać powiązania pomiędzy zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem a nieprawidłowo odłączonym ciałem szklistym, które powoduje przewlekłe zapalenie o niskim stopniu złośliwości oraz naraża plamkę na ekspozycję cytokin i wolnych rodników.

Apoptoza komórek w zewnętrznych warstwach siatkówki związana ze stanem zapalnym i zaburzeniami w obrębie RPE może indukować wzrost reaktywności komórek Mullera i prawdopodobnie astrocytów. W efekcie dochodzi do powstania glikozy oraz zaburzeń biochemicznymi jak wydzielanie proangiogennych cytokin, problemy w działaniu pompy jonowej i nieprawidłowości w homeostazie.

Zmiany te mogą bezpośrednio wpływać na adhezję siatkówki i ciała szklistego.

VEGF i cytokiny powstałe w trakcie tworzenia się patologicznych naczyń mogą dyfundować do ciała szklistego i dodatkowo łączyć się z zmienionymi włóknami kolagenowymi na pograniczu ILM i tylnej powierzchni ciała szklistego. Przypuszcza się również, że zmienione włókna kolagenowe mogą zaburzać transport cząsteczek anty-VEGF. W konsekwencji skutkuje to wzrostem stężenia proangiogennych czynników przed plamką, progresją neowaskularyzacji i stanu zapalnego. (11, 17)

### Utlenianie siatkówki.

Część autorów sugeruje, że oprócz krążenia naczyniówkowego i siatkówkowego część tlenu dostaje się do siatkówki z ciała szklistego. Szybkość dyfuzji jest odwrotnie proporcjonalna do lepkości szklistki. Z tego też powodu oczy po witrektomii lub mechanicznej witreolizie mają zwiększony poziom tlenu co wykazano w przeprowadzanych badaniach na zwierzętach. Również całkowite PVD zwiększa poziom tlenu w ciele szklistym

a sytuacja przeciwna w przypadku VMA, które jest najczęściej zlokalizowane nad obszarem CNV może ten transport zaburzyć. (77)

## Obrzęk plamki

Nieprawidłowe PVD wytwarza siły powodujące rozerwanie warstw siatkówki, czego konsekwencją jest spadek ciśnienia śródmiąższowego w tkankach i napływ płynu skutkującego obrzękiem siatkówki.

Dodatkowo samo obciążenie mechaniczne siatkówki w tym RPE wyzwała ekspresję VEGF. Niektórzy autorzy wysnuli hipotezę iż siły trakcyjne mogą powodować wydzielanie przez komórki Mullera czynników sygnalizacyjnych o działaniu apokrynowym i parakrynowym. Proces ten prowadzi do kaskady stanu zapalnego i w konsekwencji zmian w naczyniach takich jak przeciek a następnie obrzęk. Gdy wyżej wymieniony mechanizm pojawi się w oku z CNV może to spowodować błędne koło, w którym zapalenie, reaktywna glejoza i siły trakcyjne mogą powodować progresję choroby i pogorszenie efektywności leczenia (4).

Obecnie nie ma jednoznacznych dowodów czy to VMA powoduje rozwój neowaskularnego AMD, czy też VMA jest konsekwencją zapalenia w naczyniach neowaskularnych. Faktem jest natomiast to, że obie patologie mają na siebie negatywny wpływ.

Po raz pierwszy powiązanie niekompletnego PVD z AMD opisali Weber Kraus i Eckardt w 1996 roku wykorzystując USG typu B. Autorzy zaobserwowali, że PVD występuje bardzo rzadko w oczach z AMD. Ponadto opisali dwa przypadki AMD, w których spontaniczne PVD wynikała z naturalnej regresji CNV (88)

Krebs i współautorzy przebadali pacjentów z wysiękowym i nie wysiękowym AMD, porównując ich z grupą kontrolną. Wykazali iż VMA występowało u 36% pacjentów z wysiękową postacią AMD w porównaniu z 7% z postacią niewysiękową i 11 % w grupie kontrolnej.

Wykazali również, że odłączenie ciała szklistego w grupie z Ex AMD wynosiło 34 % w porównaniu z 72% pacjentów z NEx AMD i 62% pacjentów z grupy kontrolnej. Opisali, że efekt stałego przylegania tylnej części ciała szklistego do plamki żółtej może być kolejnym czynnikiem ryzyka rozwoju wysiękowego AMD poprzez trakcję witreoretinalną wywołującą przewlekłe zapalenie o niskim stopniu nasilenia. Sytuacja taka ma miejsce poprzez

utrzymanie ekspozycji płamki na cytokiny i wolne rodniki występujące w ciele szklistym lub poprzez zakłócanie utlenowania i odżywienia płamki żółtej z krążenia twarówekowego. Zaznaczyli również, że indukowanie PVD może zapewnić korzyści profilaktyczne przeciwko Ex AMD. (43). Mojana i współautorzy również potwierdzili większą częstotliwość niekompletnego PVD u pacjentów z AMD (zarówno wysiękowym jak i nie wysiękowym) w porównaniu z grupą kontrolną.

VMA w oczach z Ex AMD wynosiło 27,8% w porównaniu z 16% w grupie kontrolnej.

Zwrócili także uwagę, iż element trakcji występował częściej u pacjentów, u których doszło do progresji postaci suchej w wysiękową oraz, że przyleganie ciała szklistego występowało przeważnie nad obszarem błony neowaskularnej. Również Sung Jun LEE i współautorzy zauważyli, że adhezja VMA powiązana jest z lokalizacją CNV. W pracy przebadano 502 gałki oczne 251 pacjentów z jednostronnym wysiękowym AMD. W większości przypadków oczy z Ex AMD wykazywały adhezję ciała szklistego.

Przyleganie zawsze znajdowało się powyżej obszaru CNV niezależnie od jego lokalizacji (60 % poddołkowo, 28% okołodołkowo i tylko 12 % pozadołkowo.) Przedstawione dane wskazują na silną zależność między błoną neowaskularną a VMA. Nie stwierdzono natomiast różnic w adhezji w zależności od typu błony neowaskularnej (klasyczna i ukryta) (50).

## Odpowiedź na leczenie

Leczenie anty-VEGF jest obecnie „leczeniem z wyboru” w przypadku neowaskularnej postaci AMD. Głównym jego celem jest stłumienie aktywności CNV i utrzymanie tego stanu jak najdłużej przy możliwie najmniejszej liczbie nawrotów. Wprowadzono kilka schematów leczenia, jednak ich wybór jest często przypadkowy i nie uwzględnia wyjściowych cech klinicznych. Celem przytoczonych w dalszej części rozdziału prac jest znalezienie złotego środka pomiędzy stanem morfologicznym siatkówki, a wybranym protokołem podawana iniekcji.

Lee i Koh w 21 miesięcznej obserwacji porównywali oczy pacjentów z WET AMD stosując jednakową ilość iniekcji. Wykazali, że u grupy pacjentów z Ex AMD i VMA widzenie uległo pogorszeniu (spadek z 0,87 logMAR do 0,98 logMAR) w stosunku do grupy bez VMA w której widzenie uległo poprawie (wzrost od 0,82 logMAR do 0,72 logMAR). Należy zaznaczyć, że w badaniu obie grupy otrzymywały taką samą ilość iniekcji, co



analizując pozostałe prace wydaje się być niewystarczające dla pacjentów z towarzyszącymi patologiami złącza szkliskowo siatkówkowego (49).

Uney i współautorzy opisali wpływ VMI u 61 pacjentów z Ex AMD leczonych schematem PRN. W badaniu uczestniczyło 59% pacjentów z VMA, czyli 2 razy więcej niż w poprzednim badaniu. Autorzy wykazali, że ostrość w grupie bez VMA była zdecydowanie lepsza w porównaniu z grupą z VMA.

Według badań oczy z odłączonym ciałem szklistym wymagają mniej agresywnej terapii doszkliskowej. (85)

Gil i współautorzy wykazali znacząco pozytywny wpływ terapii anti-VEGF u pacjentów po PVD. Zauważyli również niekorzystny wpływ terapii PRN u grupy z przyłączonym ciałem szklistym. Opisali, że wpływ interfejsu szkliskowo siatkówkowego jest ważniejszy w rokowaniu efektywności leczenia niż wiek i ilość iniekcji (27). Do podobnych wniosków doszli autorzy w badaniu EXITE. Analizowali pacjentów na podstawie TD- OCT w trzech grupach:

1- PVD, 2- Pacjenci u których doszło do odłączenia ciała szklistego w trakcie terapii, 3 Pacjenci z VMA.

Wyniki leczenia także były powiązane z powierzchnią szkliskowo-siatkówkową, ale różnice uzależnili głównie od intensywności leczenia. Przy agresywnym schemacie leczenia pacjentów z VMA efekt końcowy był podobny do grupy z PVD. W badaniu EXITE brano również pod uwagę połączenie obecności płynu podsiatkówkowego (SRF) i interfejsu szkliskowo siatkówkowego. Wykazano, że gorszy efekt terapii występuje u pacjentów z VMA+/SRF – i to oni osiągnęli największą korzyść z iniekcji co miesiąc. Grupa VMA+/SRF+ wykazała najlepszą efektywność leczenia i to u tych pacjentów można rozważyć rzadsze wykonywanie iniekcji. (54).

Badanie MONTE BLANC również potwierdziło tezę, że pacjenci z VMA oraz VMT wymagają bardziej rygorystycznego podejścia do terapii i nie powinni być przestawiani na leczenie przerywane, zwłaszcza w pierwszych latach leczenia.

W badaniu CATT autorzy badali pacjentów z wysiękową VMT i VMA, oceniając aktywność choroby głównie na podstawie płynu podsiatkówkowego i grubości siatkówki. W badaniu chorzy z patologiami szkliskowo-siatkówkowymi częściej byli płci męskiej, młodszy, palili papierosy i mieli więcej płynu podsiatkówkowego w badaniu OCT.

Badanie CATT nie wykazało istotnych różnic BCVA po 2 latach obserwacji. Autorzy zasugerowali jednak, że aby osiągnąć przybliżony wynik w obu grupach, pacjenci z VMA i VMT wymagali większej liczby zastrzyków w stosowanym protokole PRN .

Co ciekawe w badaniu CATT zanik geograficzny rzadziej rozwijał się w oczach z VMT i VMA (11,7%) w porównaniu do oczu bez tych patologii (22,5%)

(17).

W metaanalizie MOOSE, która obejmowała 2,156 oczu wykazano, że zmiana centralnej grubości siatkówki była znacznie gorsza w grupie VMA/ AMD i VMT/AMD w pierwszych 12 miesiącach terapii w porównaniu do pacjentów bez zaburzeń szklisko-siatkówkowych. Również BCVA w grupie z VMA i VMT były gorsze w porównaniu do pacjentów bez tych zaburzeń (23, 54)

Choć istnieje wiele dowodów na to, że VMA i VMT są skorelowane z wysiękowym AMD, wpływ VMI na leczenie anty VEGF pozostaje niejasny. Novack i współautorzy w swojej pracy na temat bezpieczeństwa stosowania ocrplazminy u pacjentów z VMA i WET AMD nie stwierdzili istotnych różnic wizualnych pomiędzy pacjentami u których rozwinęło się PVD w porównaniu do grupy z VMA.

Również praca McKibbina i współautorów nie wykazała związku między PVD a wynikami po iniekcjach Afliberceptu. We wnioskach podkreślają, że za stan funkcjonalny anatomiczny po iniekcjach odpowiada głównie ostrość wzroku, grubość siatkówki i wiek w badaniu początkowym. (55)

Podsumowując przegląd literatury można wywnioskować, że pacjenci z Ex AMD i VMA średnio potrzebują zwiększonej intensywności leczenia w porównaniu z pacjentami po odłączeniu ciała szklistego. Opisana grupa pacjentów również gorzej reaguje na wydłużanie odstępów pomiędzy kolejnymi iniekcjami .

Informacje te są niezwykle istotne w planowaniu leczenia u poszczególnych pacjentów a także w ocenie efektywności leczenia. Pacjenci z VMA stanowią szczególną grupę u której należało by tak zmodyfikować schemat leczenia aby uzyskać możliwie najlepszy efekt terapeutyczny.

## K. Możliwości terapeutyczne.

Interwencje zabiegowe i chirurgiczne, o ile nie budzące wątpliwości w przypadku VMT, otworów siatkówki czy błon nasiatkówkowych, w VMA nie są powszechnie stosowane.

W ostatnich latach wielu autorów prac podjęło dyskusje na temat wykonywania zabiegów witrektomii w przypadku adhezji szkliskowo-plamkowej. Obiecujące wydają się również badania z wykorzystaniem Okryplazminy (35).

W niektórych przypadkach odłączenie ciała szklistego możemy wygenerować podczas samych iniekcji leku do gałki ocznej. Zależność tą przeanalizowali Veloso i współautorzy. W ich badaniu procent PVD wynosił zaledwie 5,6% wśród 125 oczu z VMA, tak więc indukcja odłączenia ciała szklistego w przypadku wysiękowej postaci AMD z VMA była relatywnie rzadka. (87). Większy procent uwolnienia ciała szklistego, bo już 32% odnotował John i współautorzy (32%)

Gawęcki i współautorzy przebadali pacjentów z suchym i wysiękowym AMD pod kątem wystąpienia PVD. Wykazali, że PVD wystąpiło u 60,7 % w postaci suchej i 42,6 w postaci mokrej. Autorzy zauważyli, również częstsze występowanie PVD u kobiet, co potwierdzają również inne badania

W podsumowaniu pracy autorzy sugerują, że biorąc pod uwagę niski odsetek pacjentów z PVD i mokrą postacią AMD, możemy założyć, że brak odłączenia ciała szklistego i utrzymująca się trakcja witreoretinalna może stworzyć sprzyjające warunki do rozwoju mokrej postaci AMD. Z drugiej strony wczesne PVD może chronić pacjentów przed ewolucją postaci suchej AMD w kierunku mokrej (26).

Pacjentów z izolowanym VMA można obserwować bez potrzeby jakiegokolwiek interwencji. W przypadku VMT podstawą kwalifikacji do leczenia są objawy zgłaszane przez pacjenta. W przypadkach bezobjawowych zalecane jest badanie OCT wykonywana co 3 miesiące oraz samokontrola z użyciem testu AMSLERA. Przy obserwacji należy pamiętać, że w momencie gdy doszło już do zaburzeń w strukturze warstw siatkówki, a w szczególności, gdy siatkówka neurosensoryczna uniosła się nad RPE, zmiany komórkowe i strukturalne mogą być nieodwracalne.

Jeżeli objawy są znaczące, a trakcja nie ustępuje z czasem można podjąć decyzję o aktywnym leczeniu. W przypadkach w których powierzchnia przylegania wynosi poniżej 1500  $\mu\text{m}$  można rozważyć użycie okryplazminy. (24, 80)

Okryplazmina zarejestrowana jest do leczenia zarówno trakcji szkliskowo-plamkowych, jak i trakcji związanych z otworem w plamce poniżej 400 mikronów. Ten rekombinowany enzym proteolityczny o aktywności proteazy serynowej posiada aktywność w stosunku do

składników białkowych ciała szklanego i przestrzeni szklankowo-siatkówkowej, w tym do lamininy i fibronektyny.

Jej zadaniem jest przerwanie połączenia pomiędzy korą ciała szklanego i ILM, a co za tym idzie – uwolnienie istniejących trąkci przednio-tylnych szklankowo-siatkówkowych. Okryplazmina w dawce 125 ug podawana w postaci iniekcji do ciała szklanego objętości 0,1 ml rozcieńczonego roztworu.

Skuteczność leczenia okryplazminą potwierdzone zostały w badaniu Stalmansa i współautorów. Autorzy opisują, że PVD wystąpiło u 26,5% pacjentów z VMA w porównaniu do 10,1% grupy z placebo. Część pacjentów u których nie doszło do odłączenia ciała szklanego od siatkówki zakwalifikowano do operacji witreoretinalnej. Odsetek ten był jednak mniejszy w grupie w której podawano lek co przemawia za pozytywnym efektem enzymatycznej witreolizy. (80).

Niestety ze względu na słabą dostępność i wysokie koszty enzymatyczna witreoliza jest leczeniem rzadko wykorzystywanym. Z pewnością potrzebne są dalsze wnikiwe badania tej strategii leczenia. Efektywność terapii wynosi poniżej 50%, więc jest niższa niż w przypadku witrektomii. Należy jednak zaznaczyć, że oprócz zwiększonej ilości mętów w ciele szklanym leczenie okryplazminą jest mniej ryzykowne niż chirurgia szklankowo-siatkówkowa i mogłaby pełnić znaczącą rolę u pacjentów z mniej nasilonymi objawami.

Możliwe, że w przyszłości terapia ta zostanie udoskonalona i rozszerzona na inne jednostki chorobowe w których przylegające ciało szklane odgrywa istotną rolę w ich patogenezie.

W sytuacjach gdy adhezja w VMA wynosi powyżej 1500  $\mu\text{m}$  lub współwystępuje ERM zaleca się witrektomię. (51,79)

## L. Wpływ zabiegu witrektomii na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem

Witrektomia przez pars plana to zabiegiem w którym istotą jest usunięcie ciała szklanego. Zastosowana po raz pierwszy w okulistyce przez Machemera w 1971 roku znajduje coraz szersze zastosowanie w okulistyce.

Wzrost zrozumienia wpływu zmian złącza szklankowo-siatkówkowego na progresję wysiękowej postaci AMD zaczął nasuwać pytania na temat kwalifikacji tej grupy pacjentów do zabiegów witreoretinalnych. W badaniach OCT oczu z AMD częściej wykazują cechy

niekompletnego odłączenia ciała szklistego oraz trakcji co może przyczyniać się do patogenezy schorzenia, jak i konwersji wczesnych i pośrednich stadiów choroby do zaawansowanych przypadków.

W poszukiwaniu złotego środka u pacjentów gorzej reagujących na leczenie w ostatnich latach powstały prace oceniające wpływ zabiegu witrektomii na przebieg choroby.

W trakcie witrektomii ciało szkliste zastępuje się wodą. Ponieważ szkliska składa się w 99% z H<sub>2</sub>O, istotna zmiana następuje w lepkości cieczy a nie w jej składzie chemicznym. Lepkość ciała szklistego ma duży wpływ na dyfuzję, a tym samym na transport wszystkich substancji. Usunięcie ciała szklistego przyspiesza transport tlenu w oku. Po witrektomii tlen jest skuteczniej transportowany do niedokrwionych obszarów siatkówki.

Tezę tą potwierdzają badania na ludziach przeprowadzone przez Steffanssona i współautorów, które wykazały, że gradienty tlenu w jamie ciała szklistego ulegają zmniejszeniu po witrektomii, a więcej tlenu jest transportowane do tylnego bieguna soczewki. (82). Podobny wniosek można wyciągnąć po badaniu Quirama i współautorów opisujących wzrost utlenowania siatkówki po PVD (60). Ponieważ stężenie tlenu w oku po zabiegu witrektomii jest wyższe, może to pozytywnie wpływać na niedokrwienie, które jest jednym z aspektów wpływających na rozwój AMD.

Naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) jest wytwarzany w siatkówce w odpowiedzi na spadek stężenia tlenu. Czynniki wzrostu są w stanie dyfundować do jamy ciała szklistego gdzie można dokonać ich pomiaru jak zrobili to Aillelo i współautorzy. Ustalił, że usunięcie ciała szklistego w retinopatii cukrzycowej zmniejszyło poziom anti-VEGF przez zwiększenie dyfuzji czynników wzrostu, które szybciej mogły być usunięte z siatkówki.(3)

Schramm i współautorzy w swojej pracy postawili hipotezę, że wykonanie zabiegu witrektomii w połączeniu z konwencjonalnym leczeniem anti-VEGF u pacjentów z Ex AMD było bezpieczne i prowadziło do podobnych wyników czynnościowych przy mniejszej ilości wstrzyknięć leku do ciała szklistego(74).

Ciekawe doniesienia przedstawili Schulze i współautorzy. Badali pacjentów u których wykonano witrektomię w przeszłości i porównywali z grupą kontrolną. W żadnej grupie nie występowały objawy AMD w trakcie kwalifikacji do badania. Autorzy wykazali, że u pacjentów u których przeprowadzono zabieg witrektomii nie rozwinęły się objawy AMD w późniejszych latach. U grupy kontrolnej zaś, u której zabieg nie był wykonywany objawy zdiagnozowano w 23,8% przypadkach. (75)

Już 1992 roku Lambert i współautorzy opisywali, że podczas witrektomii wykonywanej w celu usunięcia podsiatkówkowej CNV stwierdzono około 80% przypadków z centralną adhezją witreoretinalną (48). Podobne obserwacje potwierdził Schmidt i współautorzy w 2006. Wyniki śródoperacyjne podczas witrektomii wykazywały niepełną PVD i niezwykle mocne przywiązanie do plamki we wszystkich przypadkach (10/10). (73).

Maftouhi i Mauget-Faysse opisali, że 77% pacjentów z AMD wykazywało nieprawidłowości interfejsu szkliskowo-siatkówkowego (52).

Pierwsze prace na temat wpływu witrektomii na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem sięgają roku 2000. Tsunehiko Ikeda i współautorzy wykonali witrektomię u 12 pacjentów z zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem, u których tylna powierzchnia ciała szklistego pozostała przyczepiona, i u których stwierdzono wysoce aktywną neowaskularyzację naczyniówkową. Pacjentów poddano angiografii fluoresceinowej i indocyjaninowej zarówno przed, jak i po operacji, w celu oceny stanu neowaskularyzacji naczyniówkowej. Sześć miesięcy po zabiegu 6 z 12 oczu wykazało regresję neowaskularyzacji, a w dwóch przypadkach CNV całkowicie zniknęło. Podsiatkówkowe cechy obrzęku w 8 oczach uległy poprawie. Badanie ostrości wzroku wykazało poprawę widzenia u 4 pacjentów i pogorszenie widzenia w 4 oczach. (32)

W 2018 roku opublikowano pracę, w której autorzy wykorzystując analizę immunocytochemiczną i ultrastrukturalną w mikroskopii elektronowej analizowali próbki błon przedsiatkówkowych pobranych w trakcie wykonywania zabiegu witrektomii. Badania wykazały, że witreoschisis w AMD może być częstszy niż wcześniej sądzono i że związane z wiekiem zmiany ciała szklistego z anomalnym PVD przyczyniają się w tych przypadkach do powstawania błony przedsiatkówkowej. Udokumentowali również znaczną poprawę funkcjonalną i anatomiczną związaną ze zwolnieniem trakcji przez witrektomię.(97). Roller i współautorzy w swojej pracy włączyli dwudziestu dwóch pacjentów u których przeprowadzono zabieg witrektomii w jednym oku. Neowaskularyzacja naczyniówki rozwinęła się w 5 oczach kontrolnych i 2 oczach po zabiegu, a zanik rozwinął się w 7 kontrolnych i 4 oczach poddanych operacji. W badaniu wykazali, że chirurgia szkliskowo-siatkówkowa nie zwiększa ryzyka rozwoju neowaskularyzacji, a postęp AMD, w tym zanik geograficzny i CNV, obserwowano częściej w oczach, które nie przebieżyły witrektomii (66)

Zabieg witrektomii ma również inne pozytywne skutki dla pacjentów z wysiękową postacią AMD. Po pierwsze zlikwidowanie adhezji zapobiega wystąpieniu zmniejszonego

przepływu naczyniówkowego, który jest skorelowany z powstaniem CNV . Po drugie zbieg, choć sam w sobie może wywołać niewielki stan zapalny, usuwa mediatory gromadzące się pomiędzy siatkówką a tylną korą ciała szklanego .

Oczywiście należy pamiętać, że operacja wewnątrzgałkowa może nasilać miejscowy stan zapalny i przyczyniać się do przerwania bariery krew-oko. Witrektomia naraża siatkówkę na intensywne działanie światła z mikroskopu operacyjnego oraz światła z endoiluminatorów. Zwłaszcza wykonywanie operacji blisko plamki może prowadzić do uszkodzeń, co z kolei przyczynia się do postępu zmian zwyrodnieniowych. Należy zaznaczyć też, że mikrourazy siatkówki mogą być w końcu wywołane przez sam peeling (66) .

Z pewnością zabiegi witreoretinalne nie staną się terapią pierwszego rzutu u pacjentów z przyleganiem szkliskowo-plamkowym i AMD. W świetle skuteczności i dostępności do leków anti-VEGF pozostają leczeniem rzadko wykorzystywanym. Należy jednak o nim pomyśleć jeżeli mamy do czynienia z pacjentami nie odpowiadającym na leczenie, u których mimo zmiany preparatów, zwiększania częstotliwości czy też dawki leków nie uzyskujemy zamierzonego efektu.

### III. CEL PRACY:

Celem pracy była ocena skuteczności terapii anti-VEGF u osób leczonych na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (Ex AMD) oraz współistniejącą adhezją szkliskowo- plamkową (VMA)

Weryfikacja opierała się na zmianach morfologicznych widocznych w optycznej koherentnej tomografii komputerowej, a w szczególności na:

- Określeniu czy współistniejące VMA u pacjentów z Ex AMD wpływa na skuteczność terapii anti-VEGF w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Ocenie wpływu odstępów pomiędzy iniekcjami na efektywność leczenia u obu grup pacjentów.
- Analizie zmian grubości siatkówki w centrum dołka (CFT) oraz średniej grubości siatkówki w plamce (AT) i ich znaczeniu w monitorowaniu terapii.
- Określeniu najlepszego schematu stosowania leków u pacjentów z Ex AMD i współistniejącym VMA w pierwszych 12 miesiącach terapii.

Praca miała na celu przeprowadzenie szczegółowej analizy zmian morfologicznych siatkówki, które mogą być wykorzystane jako wskaźniki prognostyczne terapii. Istotne było wyodrębnienie grupy pacjentów u których pozytywny efekt końcowy można uzyskać w krótszym czasie dzięki wygenerowaniu ukierunkowanego na pacjenta podejścia do leczenia.

Wzięto pod uwagę aktualne wytyczne prowadzenia programu lekowego wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Praca miała przedstawić możliwości modyfikacji terapii u szczególnej grupy, którą stanowią pacjenci z VMA.

### IV. MATERIAŁ i METODY BADAŃ

#### A. Materiał własny



Badanie obejmowało analizę 53 oczu, pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w ramach programu lekowego wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, diagnozowanych i leczonych w Oddziale Okulistycznym Miedzioowego Centrum Zdrowia w Lubinie w latach 2016-2020.

Wśród badanych było 28 kobiet i 24 mężczyzn. Wiek chorych wynosił od 56 do 89 lat. Średni wiek pacjentów w obu grupach wynosił 75,5 lat.

#### Grupa badana:

Materiał badawczy obejmował 22 chorych (u jednego pacjenta do badania zakwalifikowano oko prawe i lewe) w sumie 23 oczu z Ex AMD oraz współistniejącym VMA, co zostało potwierdzone w badaniach przy użyciu SS OCT.

Wśród badanych było 10 kobiet i 12 mężczyzn. Wiek chorych wynosił od 56 do 86 lat. Średni wiek pacjentów w grupie z VMA wynosił 73,3.

#### Grupa kontrolna:

Grupa porównawcza obejmowała 30 pacjentów w tym 18 kobiet i 12 mężczyzn w wieku od 62 do 89 lat leczonych na Ex AMD, u których nie występowało VMA. Średni wiek w tej grupie wynosił 78,2

W trakcie badania u każdego pacjenta przeanalizowano badania kontrolne SSOCT wykonywane w pierwszych 12 miesiącach trwania terapii.

Szczególną uwagę zwrócono na efektywność leczenia uwzględniając morfologię plamki i obecność cech aktywności błony neowaskularnej. Ważnym punktem badania była ocena zmian anatomii plamki w momencie wydłużenia odstępów pomiędzy iniekcjami do 60 dni.

#### Kryteria włączenia:

- pacjenci zakwalifikowani do leczenia w ramach programu lekowego wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, u których okres terapii trwał powyżej 12 miesięcy.
- przezierność ośrodków optycznych umożliwiającą analizę badania OCT

- wiek powyżej 50 roku życia
- brak innych chorób i patologii okulistycznych w wywiadzie mogących zafałszować wyniki badania.
- aktywna postać CNV potwierdzona badaniem angiografii fluoresceinowej lub Angio-OCT przed rozpoczęciem leczenia.

Kryteria wykluczenia:

- nieprzeziernie ośrodki optyczne
- aktywne zapalenie błony naczyniowej
- retinopatia cukrzycowa
- inne zmiany w naczyniach siatkówki (zakrzep naczyń żylnych, zator naczyń tętniczych)
- obecny rozległy zanik fotoreceptorów, zanik geograficzny.
- uraz oka
- zabiegi operacyjne oczu ( z wyjątkiem zabiegu niepowikłanej zaćmy )
- wiek < 50 lat
- neuropatia nerwu wzrokowego.
- obecność patologii struktur przedniego odcinka – takich jak zrosty przednie i tylne, recesja kąta.
- nieobecność pacjenta w trakcie zaplanowanych badań kontrolnych w pierwszych 12 miesiącach trwania terapii.

Projekt badawczy uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Analizę założeń pracy przeprowadzono wykorzystując:

- Wiek
- Płeć
- Grubość siatkówki w centrum dołka (CF )
- Średnią grubość siatkówki w plamce (AT)
- Ocenę konfiguracji ciała szklistego w odcinku tylnym na podstawie badań SSOCT.

- Ocenę cech aktywności błony neowaskularnej na podstawie badania SSOCT.

## B. Metody badań

Rozpoznanie postaci wysiękowej zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem oraz ocena złącza szkliskowo-siatkówkowego dokonywane były na podstawie badań SSOCT, angiografii fluoresceinowej, Angio-OCT oraz zdjęć barwnych dna oka. Badania wykonywane były w oddziale Okulistycznym Miedzowego Centrum Zdrowia w Lubinie przy użyciu aparatu: Koherentny Tomograf Optyczny 3D DRI OCT Triton.

Zmiany morfologiczne w SSOCT po kolejnych iniekcjach oceniano analizując bazę danych SMPT (System Monitorowana Programów Terapeutycznych) oraz bazę danych Miedzowego Centrum Zdrowia. Wizyty kontrolne wraz z iniekcjami odbywały się początkowo co 30 dni, był to okres wysycenia, w którym pacjent otrzymywał największą dawkę leku w najkrótszym czasie. Następnie przerwy pomiędzy iniekcjami zostały wydłużone do 60 dni.

W pierwszym etapie badania (Analiza nr I.) wartości parametrów ilościowych (CFT, AT) w obszarze dołka i płamki grupy badanej, u której współistniało VMA porównano z wyżej wymienionymi parametrami pacjentów u których w badaniu SSOCT VMA wykluczono .

W badaniu uwzględniono również parametr BCVA, jednak biorąc pod uwagę fakt, że praca skupiała się głównie na cechach morfologicznych a nie funkcjonalnych wyniki nie miały tu decydującego znaczenia.

W każdej grupie wyodrębniono 4 najważniejsze okresy w trakcie trwania terapii.

Okres I	Kwalifikacja do terapii- pomiar parametrów ilościowych (CFT, AT, BCVA), przed rozpoczęciem leczenia
Okres II	Wysycenie- pomiar parametrów CFT, AR i BCVA po leczeniu w schemacie sztywnym co 30 dni. Największa dawka leku w najkrótszym czasie.

Okres III	Pomiar CFT, AT i BCVA po pierwszym okresie wydłużenia przerw pomiędzy iniekcjami do 60 dni.
Okres IV	Pomiar CFT i AT po 12 miesiącach prowadzenia terapii. Pierwsze iniekcje przez 3 miesiące w schemacie sztywnym co 30 dni, następnie iniekcje w schemacie sztywnym co 60 dni.

Tab. 8. Podział terapii na okresy.

Najistotniejsze dla badania było porównanie zmian zachodzących pomiędzy następującymi okresami:

I i II – Analiza efektywności działania leków anti-VEGF w schemacie sztywnym co 30 dni.

I i IV- Całościowy efekt terapii po okresie 12 miesięcy.

II i III - Pierwszy okres wydłużenia przerw pomiędzy iniekcjami i jego wpływ na zmiany morfologiczne siatkówki.

III i IV – Porównanie działania leków po pierwszym okresie wydłużenia przerw pomiędzy iniekcjami z efektem terapii po 12 miesiącach.

II i IV- Wpływ wydłużenia przerw pomiędzy iniekcjami na przestrzeni kolejnych miesięcy od momentu największego wysycenia.

W drugiej części badania (Analiza nr. II), zamierzano uzyskać odpowiedź na temat zmian morfologicznych występujących u obu grup pacjentów w trakcie trwania terapii. Wykorzystano tu nie tylko parametry ilościowe (CFT i AT), ale także cechy jakościowe oceniające aktywności błony neowaskularnej.

Odpowiedź na leczenie kodowano w skali porządkowej:

- 1	pogorszenie	-pojawienie się nowego płynu - zwiększenie ilości płynu
-----	-------------	--

		-zwiększenie grubości siatkówki (CFT lub AT) > 10%
0	brak istotnych zmian	- brak istotnych zmian w ilości płynu -Grubość siatkówki (CFT lub AT) nie zmieniła się w zakresie przekraczającym 10 %.
+ 1	poprawa	- Zanik płynu -zmniejszenie ilości płynu - zmniejszenie grubości siatkówki (CFT lub AT) > 10 %

Tab. 9. Schemat kodowania w analizie nr II. Pacjent uzyskuje punktację porządkową (kolumna I) odpowiadającą zmianą w efektywności terapii (kolumna II), w przypadku pojawienia się przynajmniej jednej cechy z kolumny III.

W tym przypadku również przeanalizowano zmiany na przestrzeni okresów:

I i II, II i III, III i IV oraz II i IV.

W kolejnym etapie (Analiza nr III. ) przeanalizowano obecność płynu w trzech strategicznych momentach trwania terapii i starano się znaleźć odpowiedź na podstawowe pytanie, a mianowicie:

Okres I - Czy był obecny płyn podsiatkówkowy, śródsiatkówkowy, pod RPE przy kwalifikacji do terapii

Okres II - Czy był obecny płyn podsiatkówkowy, śródsiatkówkowy, pod RPE w okresie wysycenia.

Okres IV - Czy był obecny płyn podsiatkówkowy/, śródsiatkówkowy , pod RPE po 12 miesiącach trwania terapii

Jako zanik lub obecność płynu traktowano jego pojawienie się lub redukcję w jednej, głównej lokalizacji.

- Jeżeli płyn dominował w przestrzeni podsiatkówkowej i w tej przestrzeni uległ redukcji , a niewielka ilość pozostała śródsiatkówkowo, pacjent kwalifikowany był jako 0, czyli zanik płynu.

- Jeżeli płyn uległ redukcji, natomiast dalej pozostawał w głównej lokalizacji kwalifikowany był jako 1 (obecność płynu).

Odpowiedź kodowano w skali porządkowej:

1	Obecność płynu podsiatkówkowego, śródsiatkówkowego, pod RPE
0	Zanik płynu podsiatkówkowego, śródsiatkówkowego, pod RPE lub szczątkowa ilość płynu podsiatkówkowego, śródsiatkówkowego, pod RPE

Tab.10. Schemat kodowania w analizie nr III. Pacjent uzyskuje punktację porządkową (kolumna I), w przypadku pojawienia się lub zaniku płynu w przynajmniej jednej z lokalizacji podanej w kolumnie II.

W trakcie leczenia wykorzystywano dwa zarejestrowane do leczenia okulistycznego doszkliskowe preparaty anti-VEGF (afilbercept oraz ranibizumab), których opis umieściłem w poprzednich rozdziałach.

Wszystkie iniekcje wykonywane były na sali zabiegowej Miedziowego Centrum Zdrowia w Lubinie.

Schemat iniekcji przebiegał następująco: dezynfekcja skóry powiek i worka spojówkowego roztworem powidonu. Podanie chlorowodoru proksymetakainy w celu znieczulenia gałki ocznej. Podanie za pomocą igły insulinówki 0,05 ml leku (odpowiednio 2 mg afliberceptu lub 0,5 mg ranibizumabu) do komory ciała szklistego w odległości 3,5-4,0 mm od rąbka.

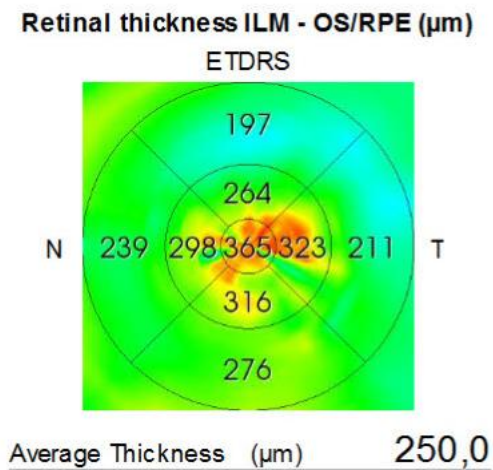
## INTERPRETACJA WYNIKU SPEKTRALNEGO OCT.

Swept Source OCT (SSOCT) jest urządzeniem nowej generacji służącym do obrazowania dna oka. Aparat umożliwia wnikliwą penetrację struktur siatkówki aż po naczyniówkę i twardówkę oraz uzyskuje większą szybkość skanowania a także lepszą końcową rozdzielczość uzyskanych obrazów w porównaniu z aparatami spektralnymi OCT (SOCT). Zastosowanie w SSOCT długości fali 1050 nm ( podczerwień) ułatwia uzyskanie lepszej jakości skanów u pacjentów ze słabszą przeziernością ośrodków optycznych. Światło ulega mniejszemu rozproszeniu dzięki czemu możliwa jest lepsza wizualizacja kory ciała szklistego, co było wyjątkowo przydatne w trakcie wykonywanych badań (16,67).

Analizując badanie OCT należy skupić się na obszarze dołka, który charakteryzuje się zmniejszoną liczbą warstw siatkówki.

W interpretacji zastosowano analizę jakościową (morfologia, nietypowe struktury, refleksyjność) skupiając się na poszczególnych warstwach siatkówki oraz nabłonku barwnikowym. Identyfikujemy patologie takie, jak druzy czy wysięki charakterystyczne dla AMD. Bardzo ważna z punktu widzenia przeprowadzanego badania była ocena cech aktywności błony neowaskularnej odzwierciedlająca skuteczność leczenia.

Analiza ilościowa (grubość i objętość) przedstawiona została na skanach SSOCT w postaci wykresów i map. Brano pod uwagę grubość siatkówki w centrum dołka (CFT) oraz średnią grubość siatkówki w plamce (AT). Profil Retinal Map w standardzie ETDRS uwzględnia kolor czerwony odpowiadający obszarom pogrubienia siatkówki, kolory pośrednie oraz kolor zielony przypisane są obszarom o prawidłowej grubości.



ryc 1. Mapa ETDRS

Ważną cechą w interpretacji wyników OCT jest ocena refleksyjności obrazów, która jest związana z intensywnością odbijania światła przez poszczególne struktury. Przykładowo strukturą o wysokiej refleksyjności w prawidłowej plamce jest strefa elipsoidalna wewnętrznych segmentów fotoreceptorów oraz nabłonek barwnikowy. W stanach patologicznych tą cechą charakteryzują się wysięki twarde i mikrotętniaki. Struktury o niskiej refleksyjności to ciało szkliste, czy przestrzenie płynowe w tym charakterystyczny dla wysiękowej postaci AMD płyn podsiatkówkowy (30,52).

We wszystkich aparatach OCT stosuje się skalę szarości lub kodowanie kolorem. Ze względu na lepszą wizualizację ciała szklanego w trybie czarno białym w mojej pracy korzystałem z tej metody analizy.

Aparat posiada normatywną bazę danych pozwalającą na porównanie grubości siatkówki pacjenta z obrazem zdrowego oka znajdującym się w bazie. Rezultaty oznacza się za pomocą skali barwnej.

W postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem OCT pomaga w:

- rozróżnieniu postaci suchej i neowaskularnej
- określeniu typu zmiany neowaskularnej
- określeniu aktywności zmiany neowaskularnej
- kwalifikacji do terapii
- monitorowaniu leczenia
- diagnostyce zmian towarzyszących- błon nasiatkówkowych, przylegania ciała szklanego, trakcji

## OCENA INTERFEJSU SZKLISTKOWO-SIATKÓWKOWEGO

W większości przypadków dość dokładnie można ocenić tylną część ciała szklanego i jego oddziaływanie na powierzchnię siatkówki.

Przy interpretacji wyników oceniano:

- przestrzeń przedplamkową
- tylną część kory ciała szklanego
- oddziaływanie pomiędzy ciałem szklanym a ILM.

Ze względu na to, że skany SSOCT były wykonywane bez uwzględnienia tarczy n.II, ocena całkowitego odłączenia ciała szklanego nie zawsze była możliwa.

VMA można zaobserwować podczas częściowego tylnego odłączenia ciała szklanego, kiedy część przylegająca do plamki jest nieodłączona.

Według klasyfikacji IVTS (ang. International Vitreomacular Traction Study)

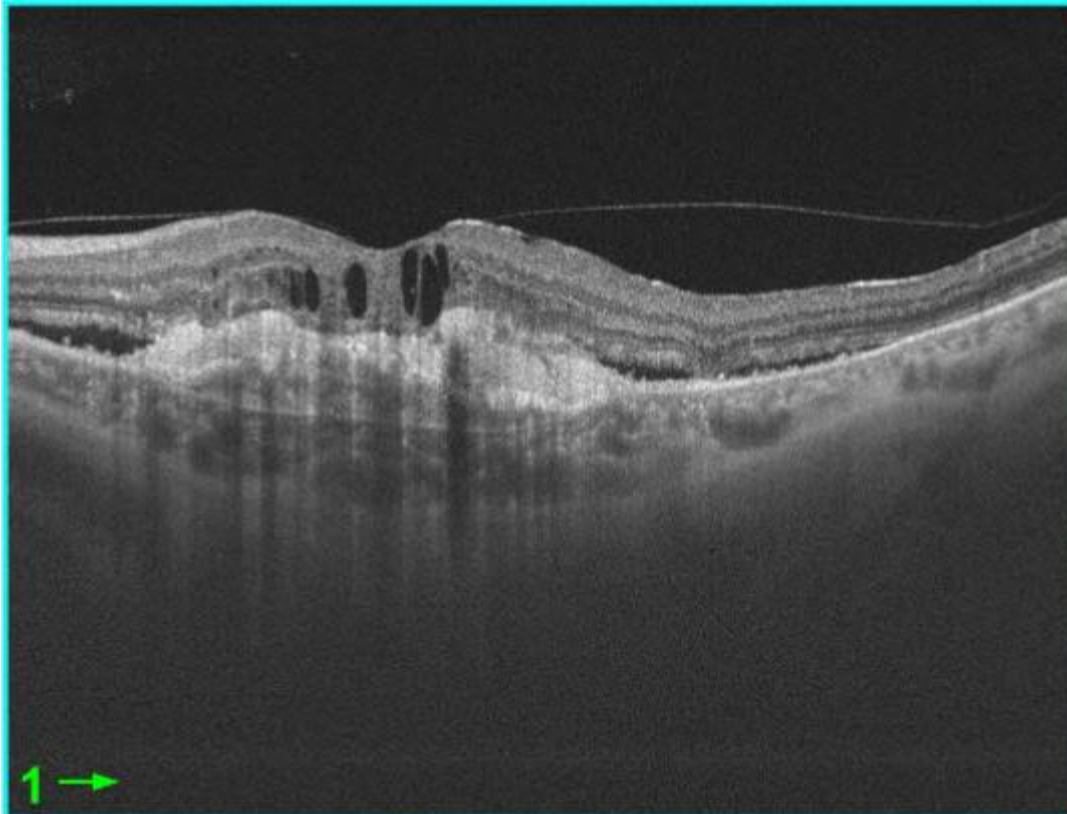
VMA definiuje się jako

- okołodołkowe odłączenie ciała szklanego



- przyleganie ciała szklanego w plamce w promieniu 3 mm od dołeczka
- brak zmian w profilu dołka i warstw siatkówki

W badaniu SSOCT wykazane jest okołodołkowe oddzielenie tylnej szklówki z przydołkowym ogniskowym przyleganiem ciała szklanego w postaci hiperrefleksyjnej linii. (6, 67, 81)



Ryc. 2. VMA.

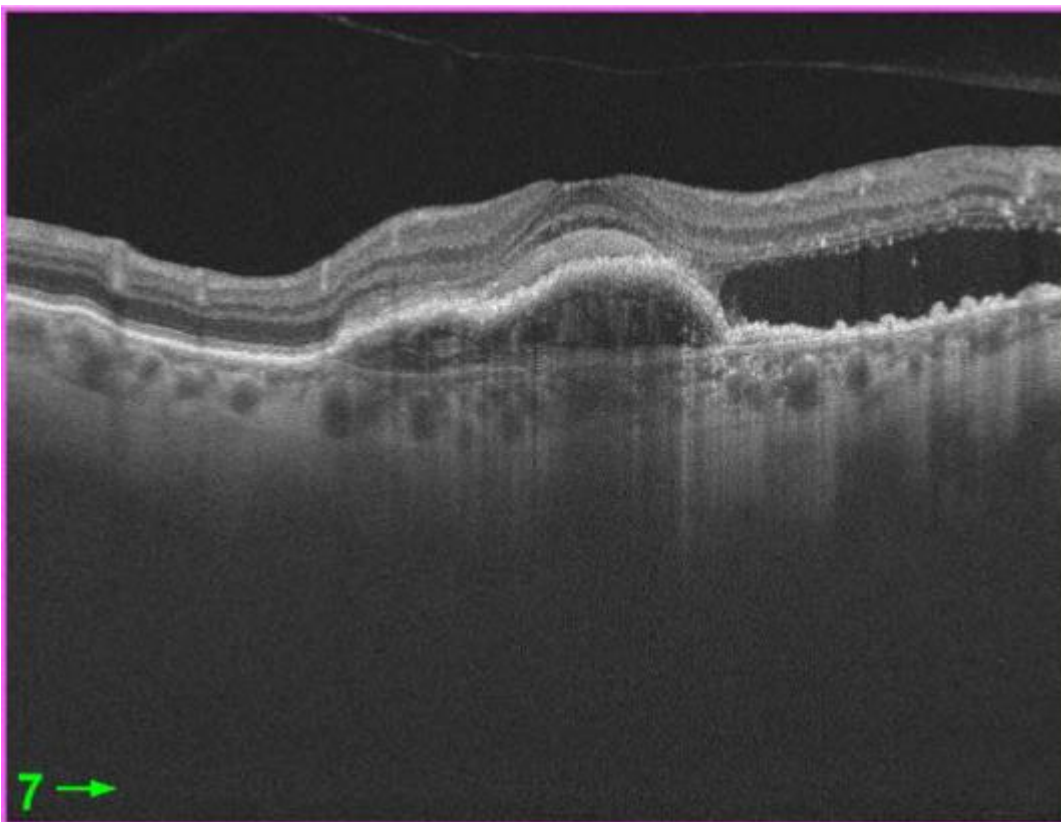
## OCENA EFEKTYWNOŚCI TERAPII

Oceniając efekt terapii w niniejszym badaniu skupiłem się w szczególności na kryteriach morfologicznych. Odpowiedź funkcjonalna, z pewnością ważniejsza dla pacjenta, nie odzwierciedla w pełni skuteczności działania leków anti-VEGF, jednak została ujęta w późniejszej analizie. Zanik, ścieńczenie siatkówki lub włóknienie podsiatkówkowe nie są równoznaczne ze słabą odpowiedzią na leczenie, ale mogą wpływać na obniżenie BCVA.

Oceniając cechy aktywności błony neowaskularnej, jej regresję lub progresję przeanalizowałem wszystkie tomografy z pierwszych 12 miesięcy trwania terapii i odniosłem je do badania wyjściowego (44).

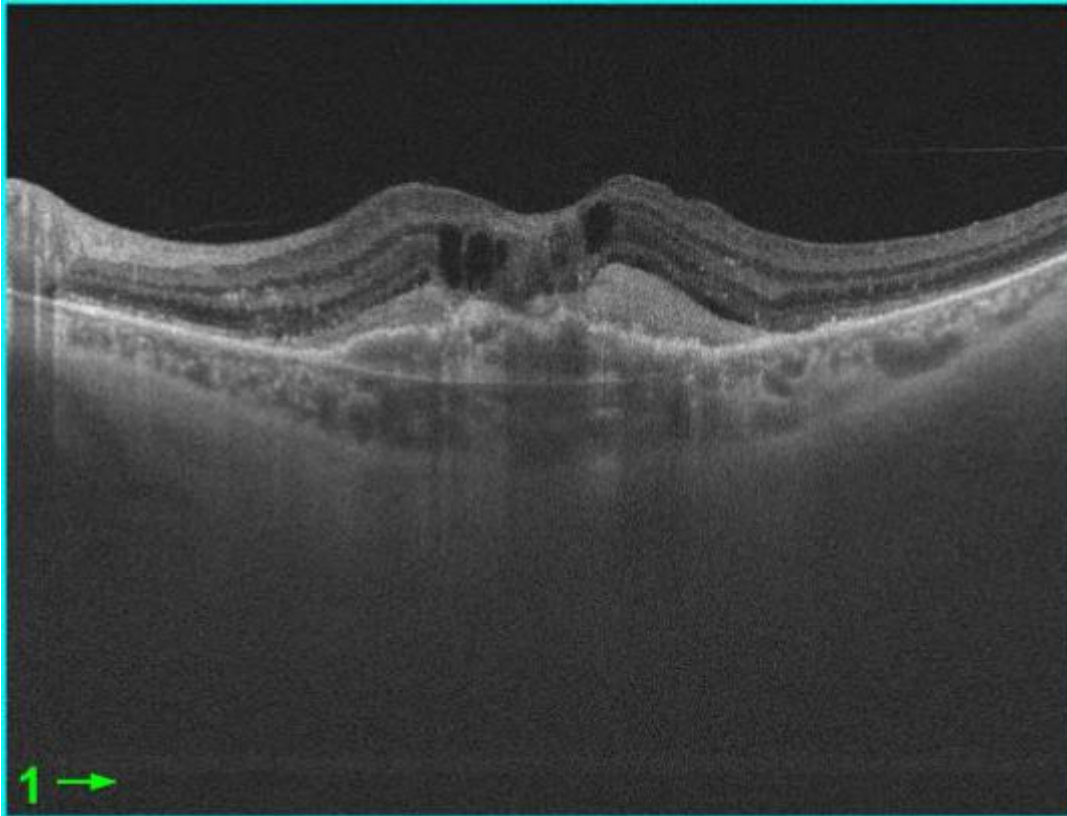
Główne cechy jakościowe ponownej aktywności wykorzystywane do zakwalifikowania pacjenta do odpowiedniej grupy przedstawiłem poniżej:

**Płyn podsiatkówkowy (SRF)** - przestrzeń o niskiej refleksyjności pomiędzy nabłonkiem barwnikowym a zewnętrznymi segmentami fotoreceptorów.



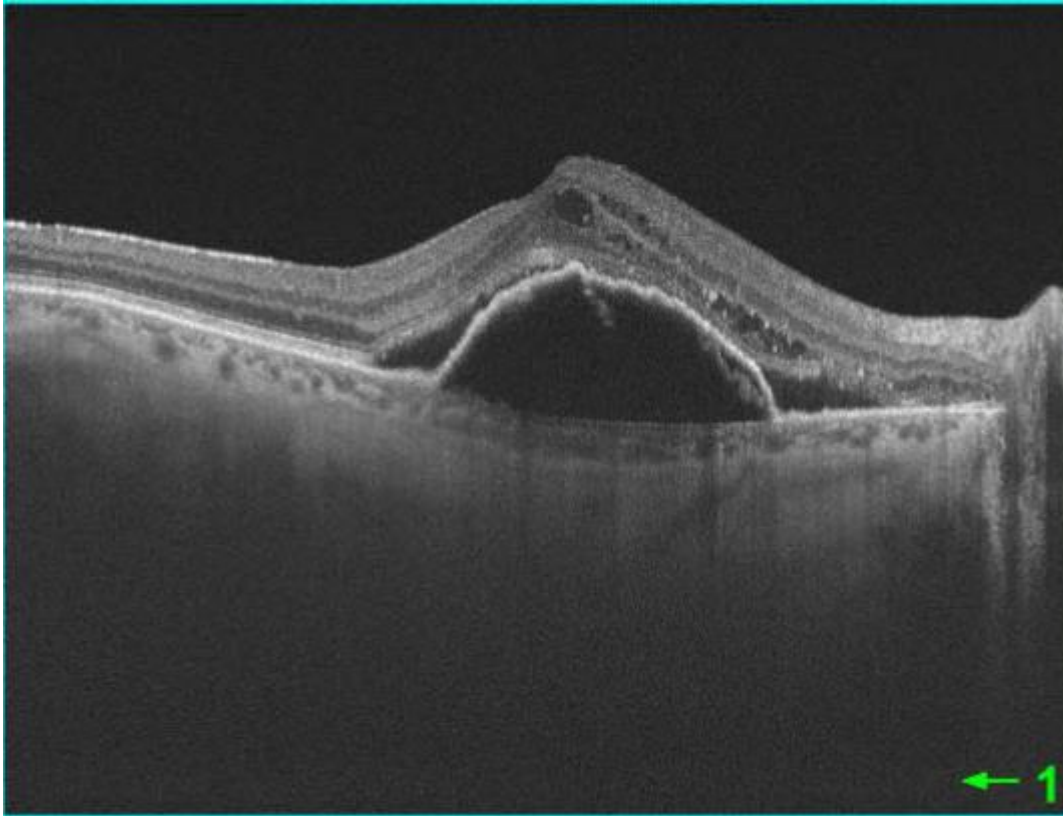
Ryc. 3 – płyn podsiatkówkowy .

**Płyn śródsiatkówkowy (IRC)** – pseudotorbielowate przestrzenie o niskiej refleksyjności zlokalizowane głównie w warstwie spłotowatej zewnętrznej.



Ryc. 4 – płyn śródsatkówkowy.

**Płyn pod RPE-** W postaci przestrzeni o niskiej refleksyjności pomiędzy błoną Brucha a uniesionym nabłonkiem barwnikowym.



Ryc. 5 – płyn pod RPE.

Jako cechy ilościowe przy kwalifikacji przyjąłem parametry analizowane przez aparat TOPCON Triton SSOCT.

Grubość siatkówki w wyżej wymienionym aparacie jest mierzona od błony granicznej wewnętrznej ILM (internal limiting membrane) do zewnętrznej krawędzi fotoreceptorów (OS/RPE).

- Grubość siatkówki w centrum dołka (CFT) definiowana jako średnia grubość w środkowym obszarze mapy ETDRS o średnicy 1000  $\mu\text{m}$ .
- Średnia grubość siatkówki w plamce (AT) – jest to uśredniona grubość siatkówki mierzona w 9 polach mapy ETDRS w obszarze o średnicy 6000  $\mu\text{m}$ .
- Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) – była badana z wykorzystaniem tablic Snellena, według wytycznych prowadzenia programu lekowego wysiękowej postaci AMD.

### C. Metodologia badań statystycznych.

W badaniu brały udział dwie grupy pacjentów leczonych na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Analiza przeprowadzona w pracy badawczej opierała się na statystyce opisowej w odniesieniu do zmiennych określających badaną grupę. Wartości parametrów ilościowych w obszarze dołka i plamki grupy badanej, u której współistniało VMA porównano z grupą pacjentów u której w badaniu SSOCT, VMA wykluczono.

Uzyskane wyniki zostały zebrane i usystematyzowane z zastosowaniem narzędzi arkusza kalkulacyjnego Excel.

Analiza nr I.	Usystematyzowana na podstawie wyników CFT, AT i BCVA	
Analiza nr II.	Odpowiedź na leczenie kodowano w skali porządkowej:	
	-1	Pogorszenie
	0	Brak zmian
Analiza nr III.	+1	Poprawa
	Odpowiedź na leczenie kodowano w skali porządkowej:	
	+1	Płyn obecny
	0	Brak obecności płynu

Tab. 11. Schemat kodowania w analizie I, II i III. Dokładny opis poszczególnych etapów badań został opisany w rozdziale „Metody badań”.

Badanie ilościowe (statystyczne) przeprowadzono stosując pakiet Statistica 13.1PL (TIBCO Software Inc. (2017). Statistica- data analysis software system). Ze względu na odrzucenie przez test W Shapiro-Wilka hipotezy o normalności rozkładów zmiennych ilościowych oraz charakter pozostałych (wyrażenie w 4 punktowej skali porządkowej) zastosowano testy nieparametryczne.

Korzystano z testu U Manna-Whitneya i U Manna-Whitneya z poprawką na rangi wiązane, testu ANOVA Friedmana z testem post hoc (test Duna), a także z tabel wielodzielczych z testem chi kwadrat i chi kwadrat największej wiarygodności, stosując je odpowiednio.

Dla całego badania statystycznego przyjęto jako graniczny do odrzucenia hipotezy zerowej poziom  $p = 0.05$ .

Wyniki analiz zamieszczone zostały w tabelach rycinach . Na kolor czerwony zaznaczone są wyniki zmienne statystyczne, gdzie  $p < 0,05$ .

## V. WYNIKI

### Charakterystyka badanej populacji

Przeanalizowano 53 oczy pacjentów z rozpozną wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Ze względu na małą ilość materiału do analizy nie zakwalifikowałem pacjentów z proliferacjami siatkówkowo-naczyniówkowymi (typ III, RAP) oraz pacjentów z polipoidalną waskulopatią naczyniówkową (typ IV, PCV).

Z analizy statystycznej wykluczono również 5 pacjentów z współistniejącym VMA, u których w trakcie trwania terapii doszło do odłączenia ciała szklistego.

#### ANALIZA nr 1.

W tabelach numer 5 i 6 przedstawiono statystyki opisowe, w tabeli numer 5 bez podziału na grupy oraz w tabeli numer 6 z podziałem na grupy.

Zmienna	Bez podziału na grupy Statystyki opisowe									
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl	Kwartyl . Rozstęp	Odch.std	Wsp.zmn.
Wiek	53	76,1321	78,0000	56,0000	89,0000	70,0000	83,0000	13,0000 0	7,88142	10,35230
<b>CFT I</b>	53	<b>306,3774</b>	<b>301,0000</b>	176,000 0	463,0000	273,0000	344,000 0	71,0000 0	63,01472	20,56768
AT I	53	<b>279,4660</b>	<b>266,3000</b>	237,300 0	400,0000	256,2000	288,200 0	32,0000 0	35,59402	12,73644
BCVA I	53	0,3858	0,3200	0,1000	0,7000	0,3200	0,5000	0,18000	0,14938	38,71527
<b>CFT II</b>	53	<b>224,8302</b>	<b>225,0000</b>	140,000 0	324,0000	202,0000	246,000 0	44,0000 0	34,21917	15,22001
AT II	53	<b>247,3415</b>	<b>244,4000</b>	201,800 0	298,2000	234,7000	261,100 0	26,4000 0	21,06471	8,51645
BCVA II	53	0,5054	0,5000	0,1000	0,9000	0,3200	0,6250	0,30500	0,21031	41,61506

CFT III	53	256,3396	245,0000	151,000 0	502,0000	212,0000	280,000 0	68,0000 0	67,20203	26,21601
AT III	53	262,1962	256,7000	220,700 0	362,6000	242,5000	275,400 0	32,9000 0	27,82665	10,61291
BCVA III	53	0,5242	0,6250	0,1000	0,8000	0,3200	0,6250	0,30500	0,21491	40,99401
CFT IV	53	255,4906	245,0000	145,000 0	416,0000	212,0000	290,000 0	78,0000 0	57,76598	22,60983
AT IV	53	256,8000	251,9000	219,200 0	349,7000	241,5000	267,400 0	25,9000 0	24,13747	9,39933
BCVA IV	53	0,5808	0,6250	0,1000	0,8000	0,4000	0,8000	0,40000	0,20669	35,58982

Tab. 12. Statystyki opisowe, bez podziału na grupy.

Zmienna	Wyniki zagregowane Statystyki opisowe z podziałem na grupy										
	Grupa	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl. Rozstęp	Odch.s <td< th=""> <th>Wsp.z mn.</th> </td<>	Wsp.z mn.
Wiek	bez VMA	30	78,2667	79,0000	62,0000	89,0000	72,000 0	84,000 0	12,000 00	7,4922 2	9,57268
CFT I	bez VMA	30	304,0667	286,5000	216,000 0	420,0000	269,00 00	335,00 00	66,000 00	55,114 89	18,1259 2
AT I	bez VMA	30	277,3967	271,8500	243,400 0	400,0000	255,00 00	288,20 00	33,200 00	30,954 70	11,1590 0
BCVA I	bez VMA	30	0,3633	0,3200	0,2000	0,7000	0,3200	0,4000	0,0800 0	0,1165 1	32,0671 3
CFT II	bez VMA	30	221,4333	215,5000	165,000 0	295,0000	202,00 00	235,00 00	33,000 00	28,596 70	12,9143 6
AT II	bez VMA	30	247,6067	245,5000	210,000 0	287,2000	237,00 00	253,20 00	16,200 00	16,882 37	6,81822
BCVA II	bez VMA	30	0,5015	0,5000	0,1000	0,8000	0,4000	0,6250	0,2250 0	0,1968 9	39,2602 7
CFT III	bez VMA	30	234,1000	234,5000	185,000 0	311,0000	209,00 00	254,00 00	45,000 00	31,819 91	13,5924 4
AT III	bez VMA	30	251,2367	249,8500	220,700 0	291,6000	240,70 00	260,20 00	19,500 00	17,358 54	6,90924
BCVA III	bez VMA	30	0,5547	0,6250	0,2000	0,8000	0,4000	0,8000	0,4000 0	0,2084 5	37,5819 6
CFT IV	bez VMA	30	231,1000	223,0000	168,000 0	316,0000	205,00 00	247,00 00	42,000 00	35,985 01	15,5711 8
AT IV	bez VMA	30	247,7500	245,9000	221,700 0	283,0000	237,00 00	255,10 00	18,100 00	14,444 56	5,83030
BCVA IV	bez VMA	30	0,6237	0,6250	0,3200	0,8000	0,5000	0,8000	0,3000 0	0,1763 8	28,2805 0
Wiek	VMA	23	73,3478	71,0000	56,0000	86,0000	69,000 0	81,000 0	12,000 0	7,6491 8	10,4286 3
CFT I	VMA	23	309,3913	303,0000	176,000 0	463,0000	273,00 00	371,00 00	98,000 0	73,244 14	23,6736 2
AT I	VMA	23	282,1652	265,8000	237,300 0	379,0000	256,50 00	288,30 00	31,800 0	41,449 29	14,6897 2
BCVA I	VMA	23	0,4152	0,4000	0,1000	0,7000	0,3000	0,6250	0,3250	0,1823 7	43,9209 7
CFT II	VMA	23	229,2609	240,0000	140,000 0	324,0000	196,00 00	255,00 00	59,000 0	40,662 94	17,7365 4



AT II	VMA	23	246,9957	243,0000	201,8000	298,2000	228,9000	264,1000	35,2000	25,93985	10,50215
BCVA II	VMA	23	0,5104	0,5000	0,1000	0,9000	0,3200	0,6250	0,3050	0,23108	45,27199
CFT III	VMA	23	285,3478	277,0000	151,0000	502,0000	212,0000	325,0000	113,0000	88,23605	30,92228
AT III	VMA	23	276,4913	275,4000	228,8000	362,6000	251,9000	305,1000	53,2000	32,48996	11,75081
BCVA III	VMA	23	0,4846	0,6250	0,1000	0,8000	0,3000	0,6250	0,3250	0,22131	45,67245
CFT IV	VMA	23	287,3043	282,0000	145,0000	416,0000	250,0000	320,0000	70,0000	65,65781	22,85305
AT IV	VMA	23	268,6043	265,8000	219,2000	349,7000	247,0000	281,3000	34,3000	29,06375	10,82028
BCVA IV	VMA	23	0,5248	0,6250	0,1000	0,8000	0,3000	0,8000	0,5000	0,23277	44,35593

Tab. 13. Statystyki opisowe z podziałem na grupy.

W części pierwszej (Analiza I/1) dokonano porównania parametrów ilościowych (CFT, AT) w badaniu SSOCT wszystkich badanych oczu (n=53) z uwzględnieniem wieku pacjentów oraz podziału na określone przedziały czasowe w trakcie trwania terapii.

W porównaniu pomiędzy grupami w testach nieparametrycznych, wykorzystano Test U Manna-Whitneya z poprawką na ciągłość względem zmiennej, którą stanowiły tu 4 okresy w trakcie trwania terapii. Za istotne statystyczne przyjęto wyniki, gdzie  $p < 0,5000$  (zaznaczone na czerwono).

Zmienna	Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość). Względem zmiennej: Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$									
	Sum.rang VMA	Sum.rang bez VMA	U	Z	P	Z popraw.	p	N ważn. VMA	N ważn. bez VMA	2*1str. dokł. P
CFT I	634,5000	796,5000	331,5000	0,23330	0,815530	0,23332	0,815511	23	30	0,810185
AT I	616,0000	815,0000	340,0000	-0,08076	0,935635	-0,08076	0,935635	23	30	0,936197
BCVA I	666,5000	764,5000	299,5000	0,80757	0,419337	0,82179	0,411195	23	30	0,417402
CFT II	682,0000	749,0000	284,0000	1,08574	0,277596	1,08585	0,277548	23	30	0,280194
AT II	604,0000	827,0000	328,0000	-0,29611	0,767146	-0,29612	0,767142	23	30	0,769074
BCVA II	628,0000	803,0000	338,0000	0,11665	0,907138	0,11794	0,906117	23	30	0,907945
CFT III	749,0000	682,0000	217,0000	2,28812	0,022131	2,28872	0,022096	23	30	0,021223
AT III	790,0000	641,0000	176,0000	3,02391	0,002495	3,02397	0,002495	23	30	0,002039
BCVA III	552,0000	879,0000	276,0000	-1,22931	0,218958	-1,25796	0,208408	23	30	0,221002
CFT IV	813,0000	618,0000	153,0000	3,43667	0,000589	3,43820	0,000586	23	30	0,000402
AT IV	789,5000	641,5000	176,5000	3,01494	0,002571	3,01506	0,002569	23	30	0,002039
BCVA IV	534,5000	896,5000	258,5000	-1,54336	0,122744	-1,58601	0,112738	23	30	0,121241

Tab.14. Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) .Względem zmiennej.

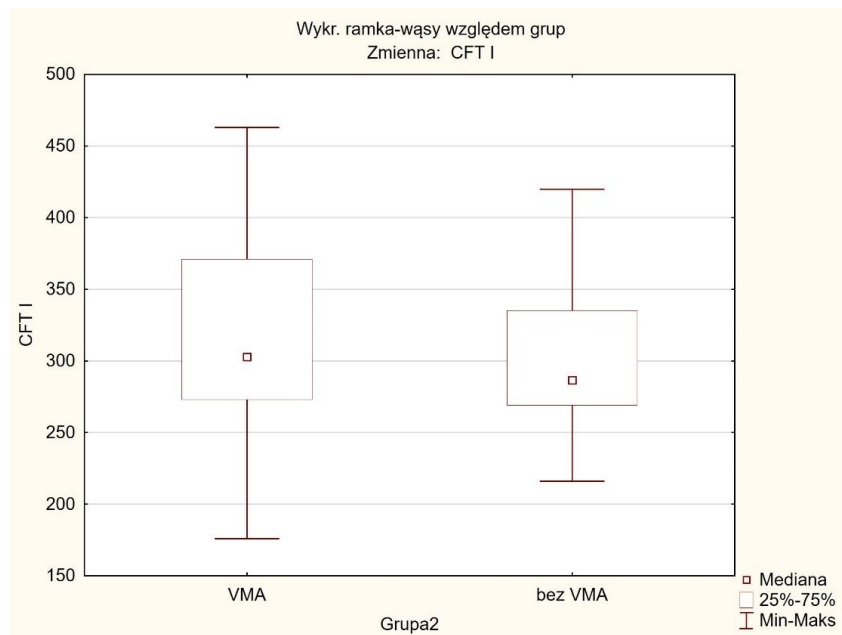


Parametry ilościowe w obu grupach, w I okresie nie różniły się statystycznie. Dla zmiennej CFT I -  $p = 0,815$  natomiast dla AT I -  $p = 0,936$ . Uwarunkowało to utworzenie miarodajnej oceny porównawczej.

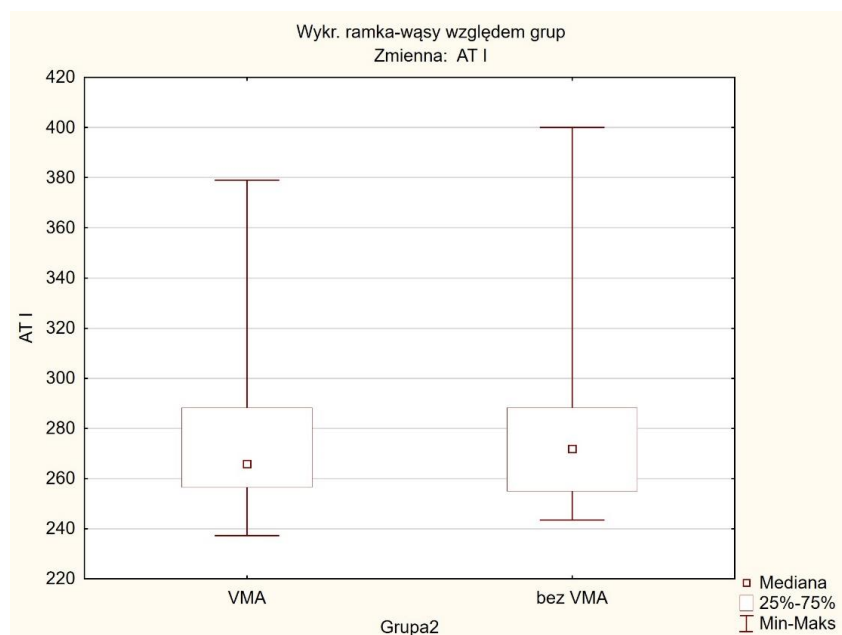
CFT I	VMA	303,0000	309,3913
AT I	VMA	265,8000	282,1652

CFT I	bez VMA	286,5000	304,0667
AT I	bez VMA	271,8500	277,3967

Tab. 15. Mediana, Średnia wartość CFT i AT



Ryc.6. Wykres CFT I z podziałem na grupy.



Ryc. 7. Wykres AT I z podziałem na grupy.

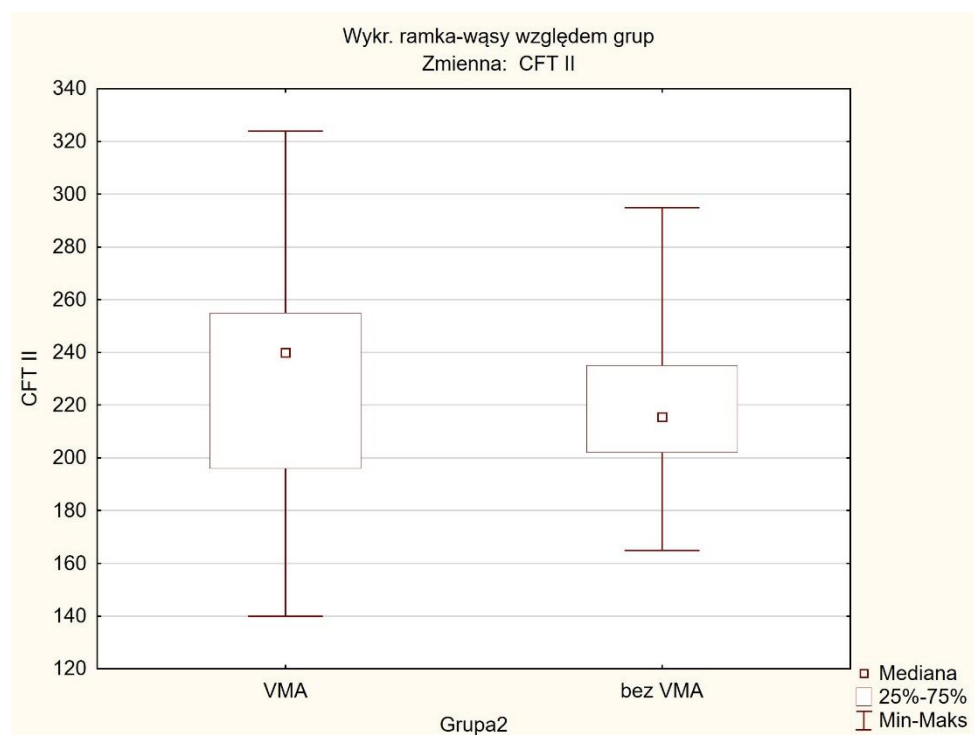
Parametry CFT i AT w okresie II również nie wykazały istotnych różnic statystycznych. Dla zmiennej CFT II -  $p = 0,277$  natomiast dla AT II -  $p = 0,767$ . Uwzględniając spadek CFT i AT w porównaniu do okresu I wskazuje to na dobrą penetrację leków na początku terapii, podawanych w schemacie sztywnym w odstępach co 30 dni w obu grupach.

W okresie II w grupie z VMA średnia wartość CFT uległ redukcji o 80,1304  $\mu\text{m}$ , AT o 35,1685  $\mu\text{m}$ , a w grupie kontrolnej CFT spadła o 82,6334  $\mu\text{m}$ , AT o 29,79  $\mu\text{m}$ .)

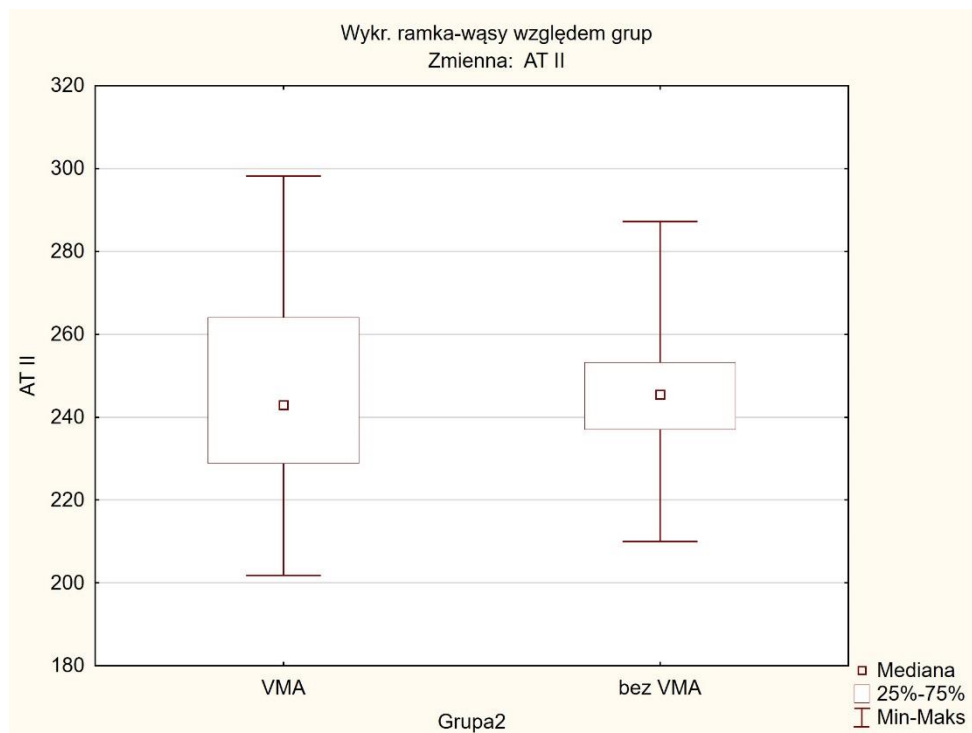
CRT II	VMA	240,0000	229,2609
AT II	VMA	243,0000	246,9957

CRT II	bez VMA	215,5000	221,4333
AT II	bez VMA	245,5000	247,6067

Tab. nr 16. Mediana, średnia wartość CFT i AT



Ryc. 8. Wykres CFT II z podziałem na grupy.



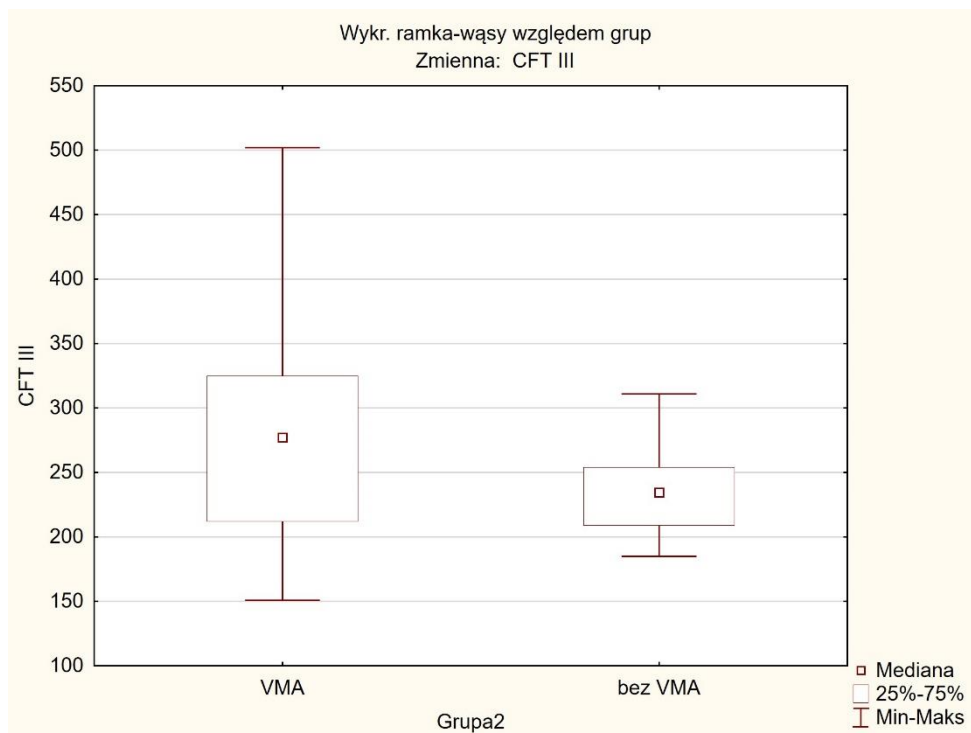
Ryc. 9. Wykres AT II z podziałem na grupy.

Istotne statystycznie różnice w parametrach występują pomiędzy pacjentami z VMA i grupą kontrolną, w okresie III. Dla zmiennej CFT III  $p=0,022$  natomiast dla AT III  $p=0,002$ .

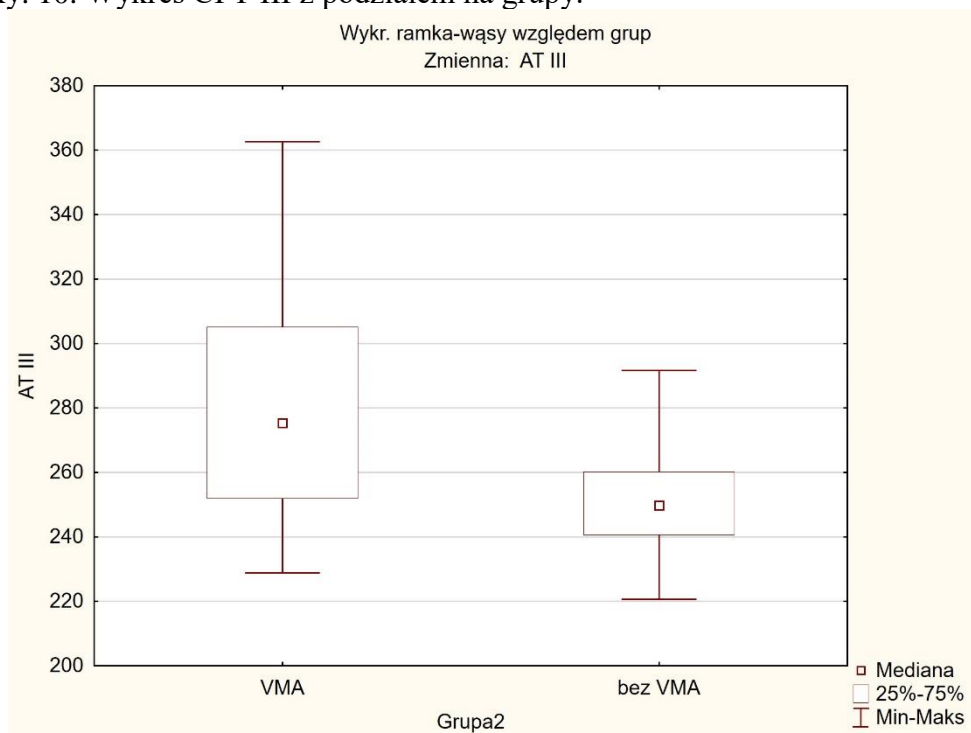
CFT III	VMA	277,0000	285,3478
AT III	VMA	275,4000	276,4913

CFT III	bez VMA	234,5000	234,1000
AT III	bez VMA	249,8500	251,2367

Tab. nr 17. Mediana, Średnia, CFT, AT



Ry. 10. Wykres CFT III z podziałem na grupy.



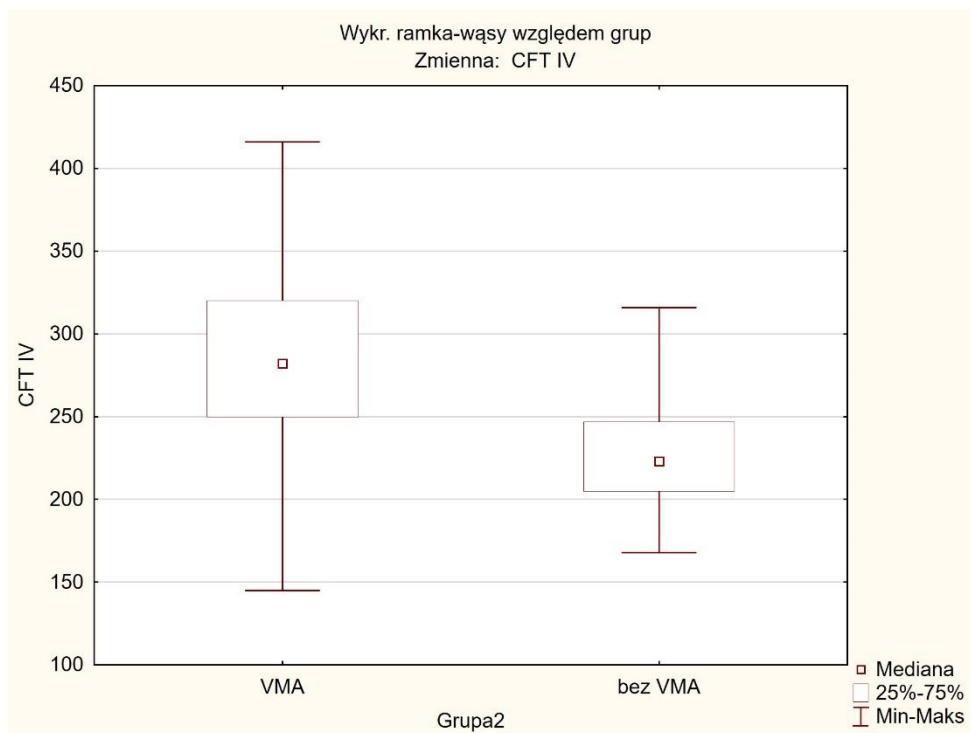
Ryc. 11. Wykres AT III z podziałem na grupy.

Również okres IV wykazuje różnice istotne statystycznie. Dla zmiennej CFT IV  $p = 0,0001$  natomiast dla AT IV  $p = 0,002$ .

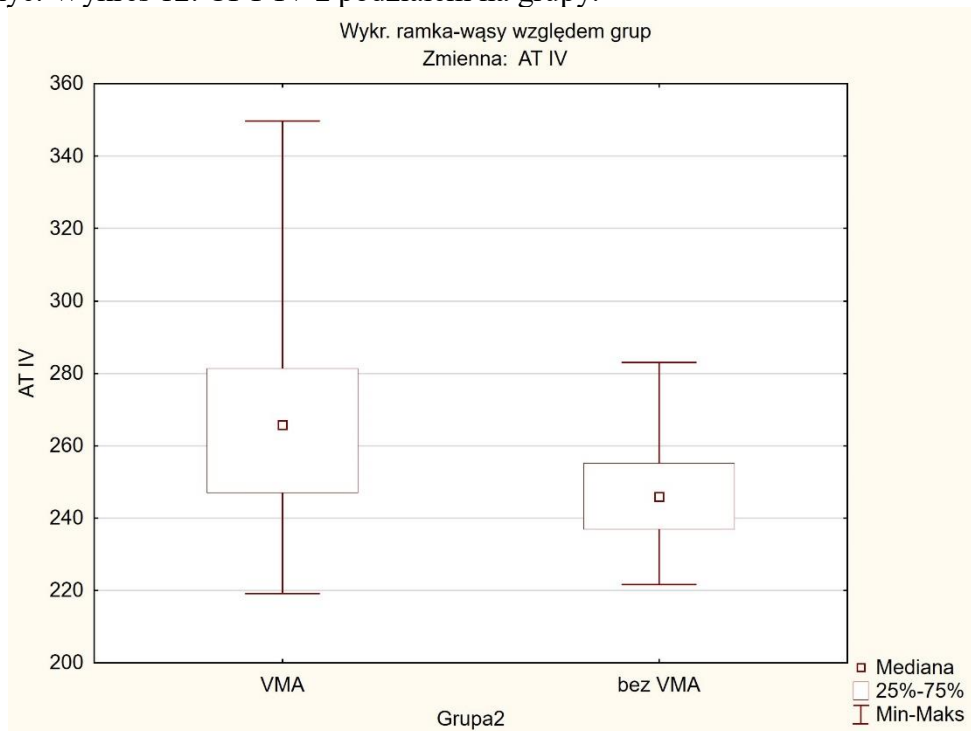
CFT IV	VMA	282,0000	287,3043
AT IV	VMA	265,8000	268,6043

CFT IV	bez VMA	223,0000	231,1000
AT IV	bez VMA	245,9000	247,750

Tab. nr 18. Mediana, Średnia wartość CFT i AT



Ryc. Wykres 12. CFT IV z podziałem na grupy.



Ryc. Wykres 13. Wykres AT IV z podziałem na grupy.

Różnica istotna statystycznie w obu grupach w okresie III i IV, czyli w momencie wydłużenia odstępów pomiędzy iniekcjami do 60 dni może świadczyć o odmiennej efektywności działania leków anti-VEGF na poszczególne grupy pacjentów.

Druga część badania (Analiza I/2 ) dotyczyła zmian poszczególnych parametrów w określonych okresach czasu bez podziału na grupy, następnie z wyodrębnieniem grupy z współistniejącym VMA i bez VMA .

Analizę wewnątrzgrupową dla parametrów zmiennych w czasie w pierwszym etapie przeprowadzono z zastosowaniem testu ANOVA Friedmana. W drugim etapie wykorzystano test post-hock (test Duna), dzięki któremu można było uwidocznić różnicę pomiędzy strategicznym dla badania okresami.

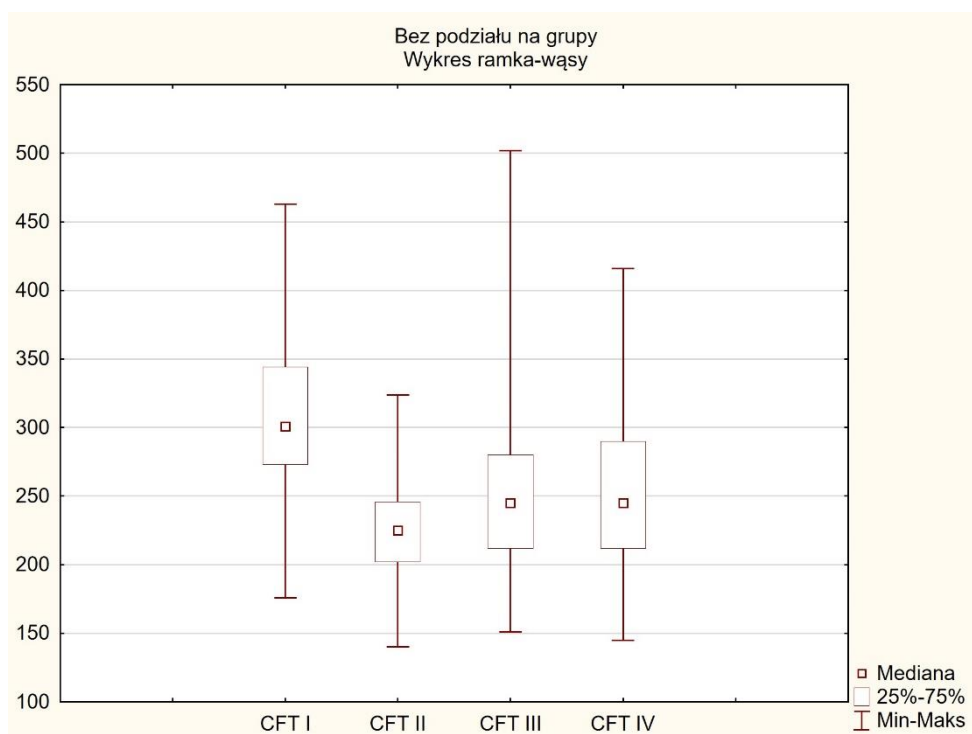
Analiza wykazała, że CFT między poszczególnymi okresami w obu grupach wykazywała różnice istotne statystycznie, wyjątkiem było jedynie porównanie okresu III z IV.

Zmienna	Bez podziału na grupy ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkuszy95) Chi kwad. ANOVA(N = 53, df = 3) = 74,26577 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,46708 r śred. Rang = ,45683			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
CFT I	3,650943	193,5000	306,3774	63,01472
CFT II	1,518868	80,5000	224,8302	34,21917
CFT III	2,377358	126,0000	256,3396	67,20203
CFT IV	2,452830	130,0000	255,4906	57,76598

Tab. 19. Analiza I/II. Bez podziału na grupy, CFT. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla.

	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 0,661635169048299 na poziomie istotności= 0,05			
	CFT I	CFT II	CFT III	CFT IV
CFT I	---	2,13207547	1,27358491	1,19811321
CFT II	2,13207547	---	0,858490566	0,933962264
CFT III	1,27358491	0,858490566	---	0,0754716981
CFT IV	1,19811321	0,933962264	0,0754716981	---

Tab. 20. Analiza I/II. CFT. Absolutne różnice pomiędzy średnimi rang.



Ryc. 14. Wykres CFT I – IV, bez podziału na grupy.

Analiza CFT pacjentów z współistniejącym VMA wykazała istotną różnicę pomiędzy okresem I i II, ale nie wykazała jej pomiędzy okresem I i III oraz I i IV. Zmiany te świadczą o tym, że choć początkowo w okresie intensywnej terapii doszło do poprawy CFT, to efekt ten nie utrzymał się w dalszej części badania.

Różnice istotne statystycznie zaobserwowane pomiędzy okresem II i III oraz II i IV, odnoszą się do momentów wydłużenia odstępów pomiędzy iniekcjami. Rozbieżność jest widoczna w pierwszym okresie wydłużenia (okres II / III) i utrzymuje się przez kolejne miesiące (okres II/ IV). Dodatkowo brak znacznej różnicy pomiędzy okresem III i IV może świadczyć o trwałej zmianie.

Okres	Grupa	Średnia
CFT I	VMA	309,3913
CFT II	VMA	229,2609
CFT III	VMA	285,3478
CFT IV	VMA	287,3043

Tab nr 21. Średnia CFT w grupie pacjentów z VMA

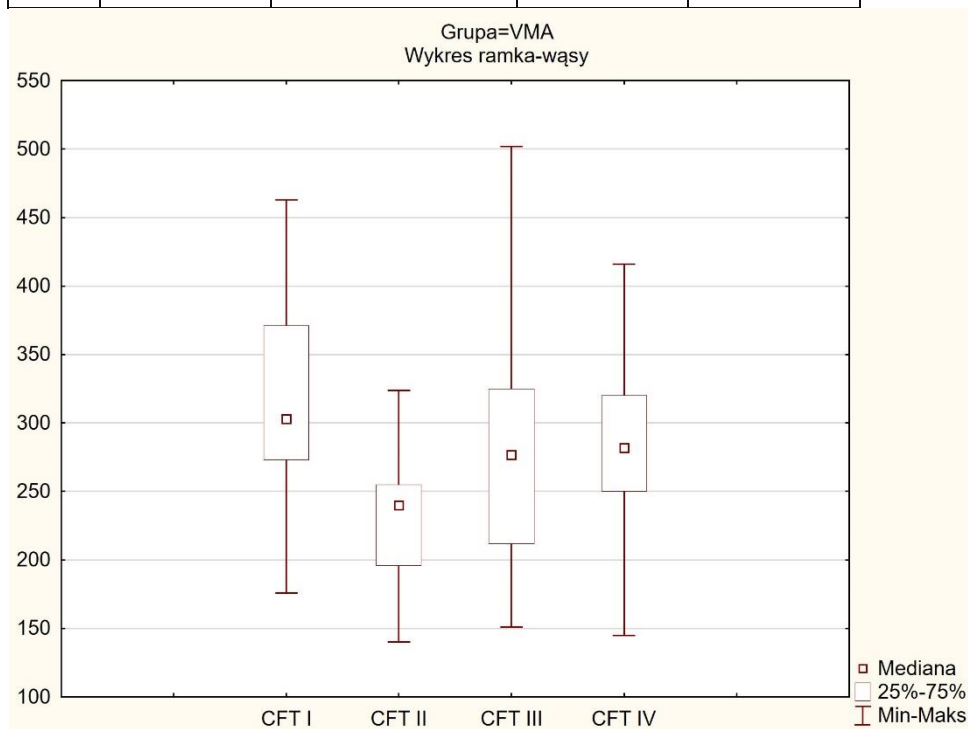
Zmienna	Grupa=VMA ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodnościKendalla (Arkuszy95) Chi kwad. ANOVA(N = 23, df = 3) = 32,81498 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,47558 r śred. rang = ,45174			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std

CFT I	3,260870	75,00000	309,3913	73,24414
CFT II	1,239130	28,50000	229,2609	40,66294
CFT III	2,586957	59,50000	285,3478	88,23605
CFT IV	2,913043	67,00000	287,3043	65,65781

Tab.22. Grupa VMA, CFT. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA.

Tab. nr 23. Grupa VMA, CFT. Absolutne różnice pomiędzy średnimi rang.

Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 1,00436737901859 na poziomie istotności= 0,05				
	CFT I	CFT II	CFT III	CFT IV
CFT I	---	2,02173913	0,673913043	0,347826087
CFT II	2,02173913	---	1,34782609	1,67391304
CFT III	0,673913043	1,34782609	---	0,326086957
CFT IV	0,347826087	1,67391304	0,326086957	---



Ryc. 15. Wartości graficzne CFT I-IV w grupie VMA.

W przypadku pacjentów bez współistniejącego VMA różnica istotna statystycznie występuje nie tylko pomiędzy okresem I i II, jak to miało miejsce u pacjentów z VMA, ale również między okresem I i III oraz I i IV. Świadczy to o stałej zmianie CFT przez okres 12 miesięcy trwania terapii. Brak różnicy istotnej statystycznie pomiędzy okresami II i III II i IV oraz III i IV świadczy o tym, iż nie wykazano znacznej zmiany CFT w momencie wydłużenia odstępów pomiędzy iniekcjami do 60 dni.



Okres	Grupa	Średnia
CFT I	bez VMA	304,0667
CFT II	bez VMA	221,4333
CFT III	bez VMA	234,1000
CFT IV	bez VMA	231,1000

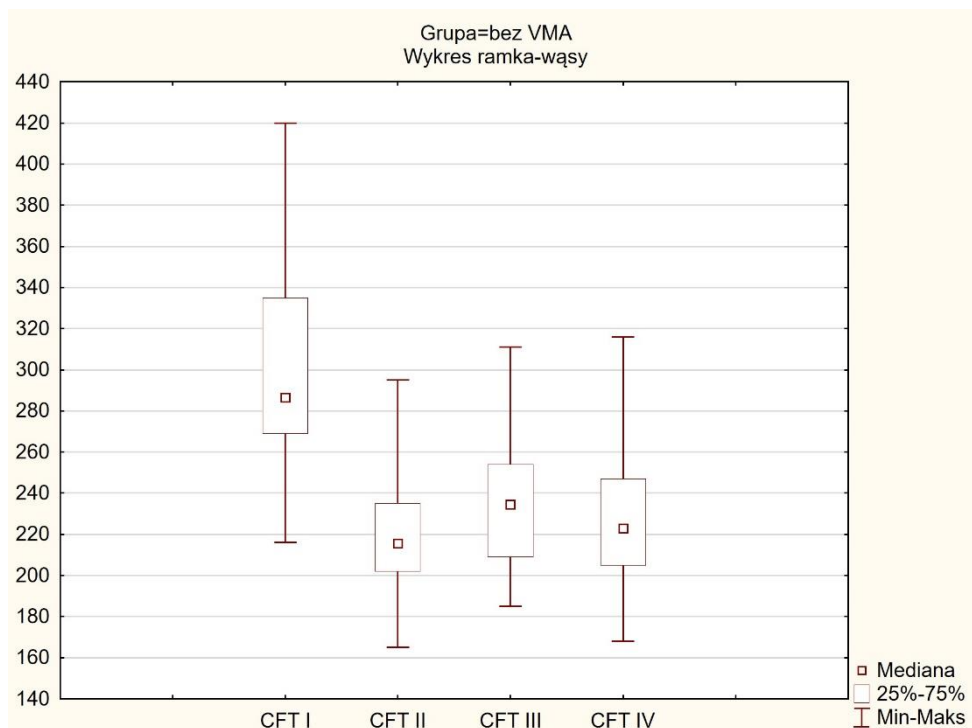
Tab. 24 Średnia CFT w grupie pacjentów bez współistniejącego VMA

Zmienna	Grupa=bez VMA ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodnościKendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA(N = 30, df = 3) = 53,46284 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,59403 r śred. rang = ,58003			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
CFT I	3,950000	118,5000	304,0667	55,11489
CFT II	1,733333	52,0000	221,4333	28,59670
CFT III	2,216667	66,5000	234,1000	31,81991
CFT IV	2,100000	63,0000	231,1000	35,98501

Tab.25. Grupa - bez VMA, CFT. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA

	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 0,879419091158917 na poziomie istotności= 0,05			
	CFT I	CFT II	CFT III	CFT IV
CFT I	---	2,21666667	1,73333333	1,85
CFT II	2,21666667	---	0,48333333	0,36666667
CFT III	1,73333333	0,48333333	---	0,11666667
CFT IV	1,85	0,36666667	0,11666667	---

Tab. 26 . Grupa bez VMA, CFT. Absolutne różnice pomiędzy średnimi rang.



Ryc. 16. Wartości graficzne CFT I–IV w grupie bez VMA.

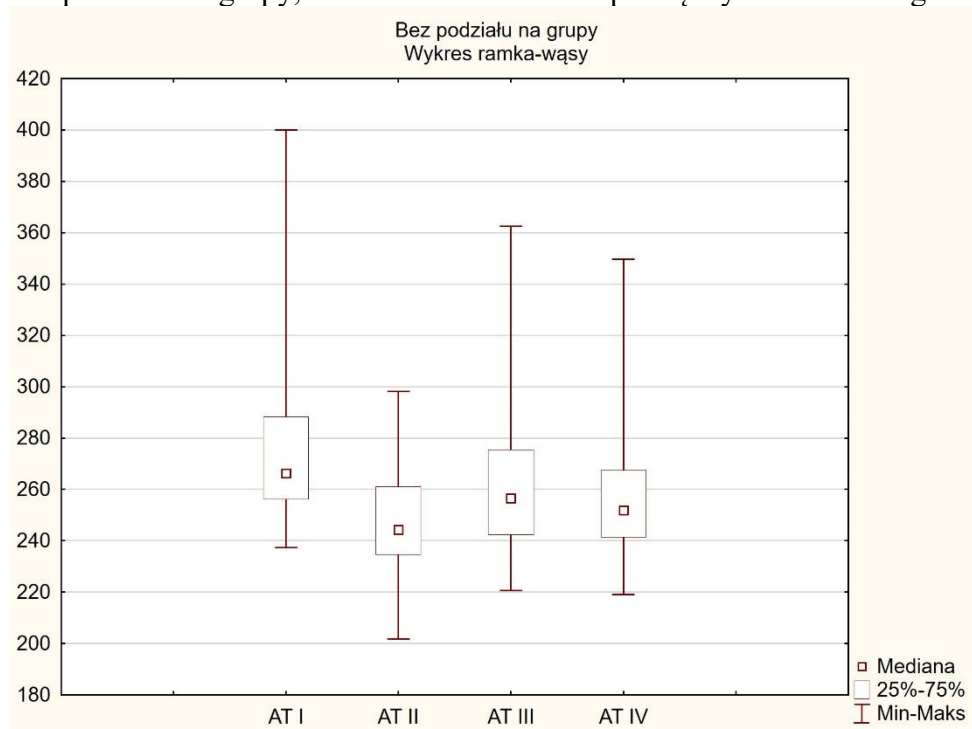
Analiza AT w obu grupach wykazała różnicę istotną statystycznie pomiędzy okresem I i II, I i III, I i IV oraz II i III. Istotnych zmian nie odnotowano pomiędzy okresem II i IV oraz III i IV. Jedynie brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy okresem II i IV, był odmienny z analizą CFT. Zmiany w pozostałych przedziałach czasowych były analogiczne.

Zmienna	Bez podziału na grupy ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA(N = 53, df = 3) = 46,46023 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,29220 r śred. rang = ,27859			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
AT I	3,386792	179,5000	279,4660	35,59402
AT II	1,726415	91,5000	247,3415	21,06471
AT III	2,622642	139,0000	262,1962	27,82665
AT IV	2,264151	120,0000	256,8000	24,13747

Tab. 27. Bez podziału na grupy, AT. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz9) Chi kwad. ANOVA.

Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 0,661635169048299 na poziomie istotności= 0,05				
	AT I	AT II	AT III	AT IV
AT I	---	1,66037736	0,764150943	1,12264151
AT II	1,66037736	---	0,896226415	0,537735849
AT III	0,764150943	0,896226415	---	0,358490566
AT IV	1,12264151	0,537735849	0,358490566	---

Tab. 28. Bez podziału na grupy, AT. Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang.



Ryc. 17. Wartości graficzne AT I –IV bez podziału na grupy.

Analiza AT u pacjentów z współistniejącym VMA podobnie jak w przypadku CFT wykazała istotną różnicę pomiędzy okresem I i II, i nie wykazała jej pomiędzy okresem I i III oraz I i IV. Zmiany te świadczą o tym, że choć początkowo w okresie intensywnej terapii doszło do poprawy AT, to efekt ten nie utrzymał się w dalszej części badania.

Analogicznie do CFT, w AT zaobserwowano różnice istotne statystycznie pomiędzy okresem II i III oraz II i IV, które odnoszą się do momentów wydłużenia odstępów pomiędzy iniekcjami. Zmiana jest widoczna w pierwszym okresie wydłużenia (okres II / III) i utrzymuje się przez kolejne miesiące (okres II/ IV).

Okres	Grupa	Średnia
AT I	VMA	282,1652
AT II	VMA	246,9957
AT III	VMA	276,4913
AT IV	VMA	268,6043

Tab. 29. Średnia AT u pacjentów z współistniejącym VMA.

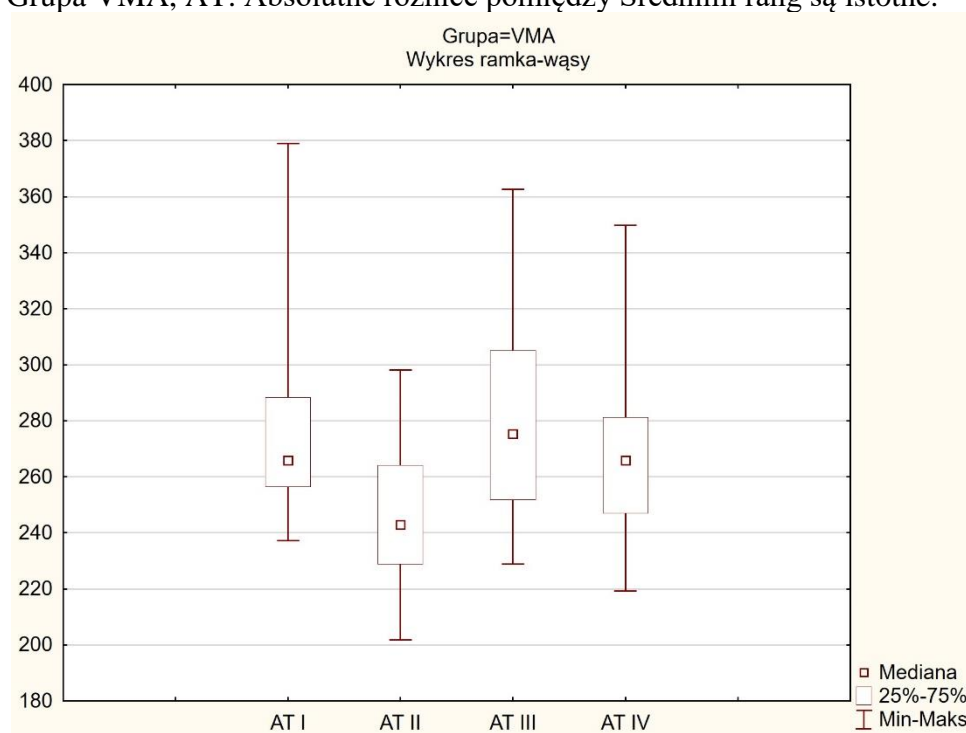
Zmienna	Grupa=VMA ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkuszy95) Chi kwad. ANOVA(N = 23, df = 3) = 24,69432 p = ,00002 Współczynnik zgodności= ,35789 r śred. rang = ,32870			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std

AT I	2,891304	66,50000	282,1652	41,44929
AT II	1,347826	31,00000	246,9957	25,93985
AT III	2,956522	68,00000	276,4913	32,48996
AT IV	2,804348	64,50000	268,6043	29,06375

Tab. 30. Grupa VMA, AT. ANOVA, AT. Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA.

Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 1,00436737901859 na poziomie istotności= 0,05				
	AT 0	AT (wysycenie)	AT mierzona po okresie wydłużenia iniekcji do 60 dni	AT po 12 miesiącach terapii
AT I	---	1,54347826	0,0652173913	0,0869565217
AT II	1,54347826	---	1,60869565	1,45652174
AT III	0,0652173913	1,60869565	---	0,152173913
AT IV	0,0869565217	1,45652174	0,152173913	---

Tab. 31. Grupa VMA, AT. Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne.



Ryc. 18. Wartości graficzne AT I–IV w grupie VMA.

W przypadku AT u pacjentów bez współistniejącego VMA analiza również przebiega analogicznie do CFT. Różnica istotna statystycznie występuje pomiędzy okresem I i II, I i III oraz I i IV. Utwierdza to w przekonaniu o stałej zmianie AT przez okres 12 miesięcy trwania terapii, w stosunku do wartości początkowej. Brak różnicy istotnej statystycznie pomiędzy okresami II i III, II i IV oraz III i IV świadczy o tym, iż nie wykazano znacznej zmiany AT w momencie wydłużenia odstępów pomiędzy iniekcjami do 60 dni.

Okres	Grupa	Średnia
-------	-------	---------

AT I	bez VMA	277,3967
AT II	bez VMA	247,6067
AT III	bez VMA	251,2367
AT IV	bez VMA	247,7500

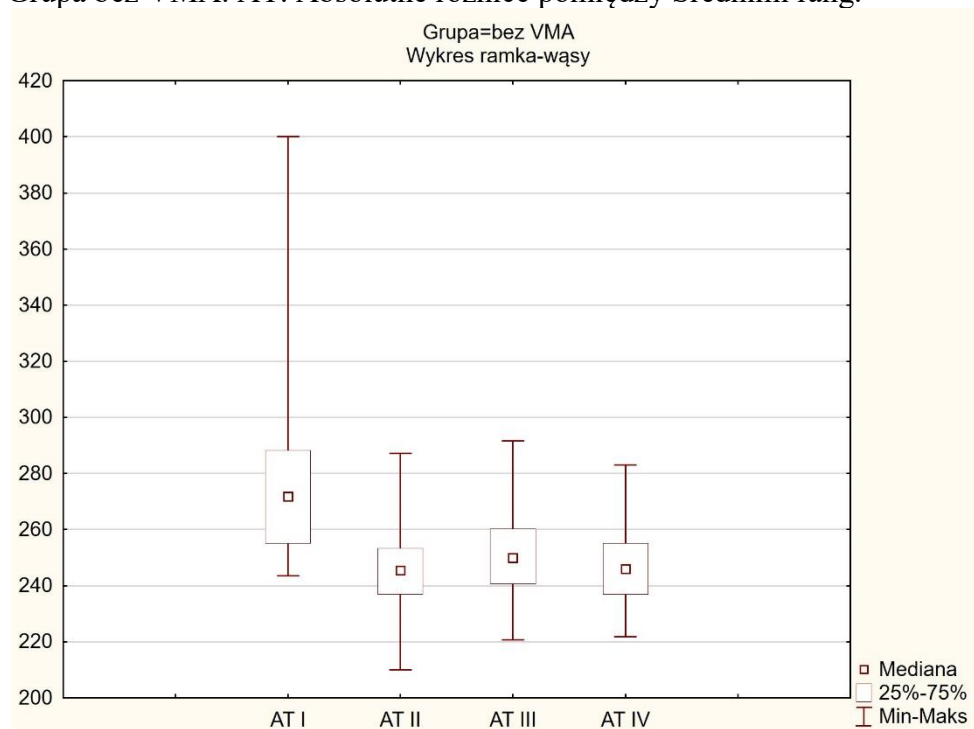
Tab. 32. Średnia AT u pacjentów z współistniejącym VMA

Zmienna	Grupa=bez VMA ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodnościKendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA(N = 30, df = 3) = 41,14716 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,45719 r śred. rang = ,43847			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
AT I	3,766667	113,0000	277,3967	30,95470
AT II	2,016667	60,5000	247,6067	16,88237
AT III	2,366667	71,0000	251,2367	17,35854
AT IV	1,850000	55,5000	247,7500	14,44456

Tab. 33. Grupa bez VMA, AT. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA

	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 0,879419091158917 na poziomie istotności= 0,05			
	AT I	AT II	AT III	AT IV
AT I	---	1,75	1,4	1,91666667
AT II	1,75	---	0,35	0,16666667
AT III	1,4	0,35	---	0,51666667
AT IV	1,91666667	0,16666667	0,51666667	---

Tab. 34. Grupa bez VMA. AT. Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang.



Ryc. 19. Wartości graficzne AT I-IV w grupie bez VMA.

Parametr jakim jest BCVA, choć niezwykle istotny dla pacjenta, aby stał się pomocny w badaniu wymagałby utworzenia niezwykle wyselekcjonowanej grupy. Pacjenci z zanikiem, czy ścięciem siatkówki wykazują niższą ostrość wzroku, pomimo, że efekt morfologiczny plamki po iniekcji ulega poprawie.

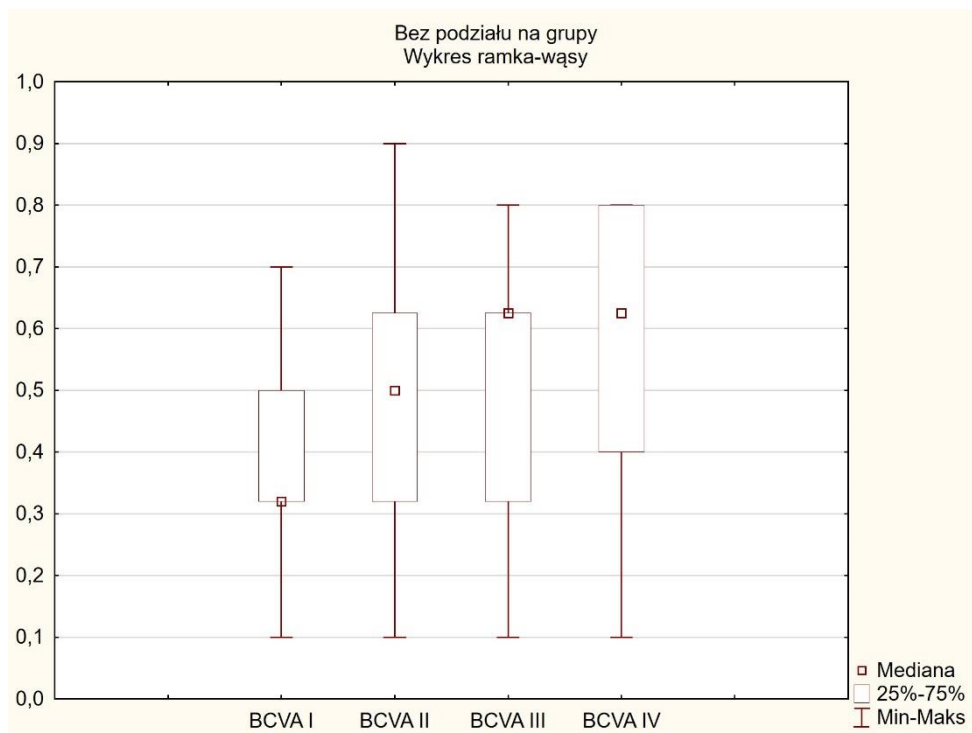
W badaniu BCVA w obu grupach widać znaczne zmiany w każdym okresie terapii w stosunku do wartości wyjściowej. Istotne dla badania był fakt, że zmiana istotna statystycznie była pomiędzy okresem I/ IV

Zmienna	Bez podziału na grupy ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodnościKendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA(N = 53, df = 3) = 38,18372 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,24015 r śred. rang = ,22554			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
BCVA I	1,764151	93,5000	0,385849	0,149382
BCVA II	2,433962	129,0000	0,505377	0,210313
BCVA III	2,669811	141,5000	0,524245	0,214909
BCVA IV	3,132075	166,0000	0,580755	0,206690

Tab.35. Bez podziału na grupy, BCVA. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA.

	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 0,661635169048299 na poziomie istotności= 0,05			
	BCVA I	BCVA II	BCVA III	BCVA 12 IV
BCVA I	---	0,669811321	0,905660377	1,36792453
BCVA II	0,669811321	---	0,235849057	0,698113208
BCVA III	0,905660377	0,235849057	---	0,462264151
BCVA IV	1,36792453	0,698113208	0,462264151	---

Tab. 36. Bez podziału na grupy. BCVA. Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne.



Ryc. 20. Wartości graficzne CFT I–IV w grupie VMA

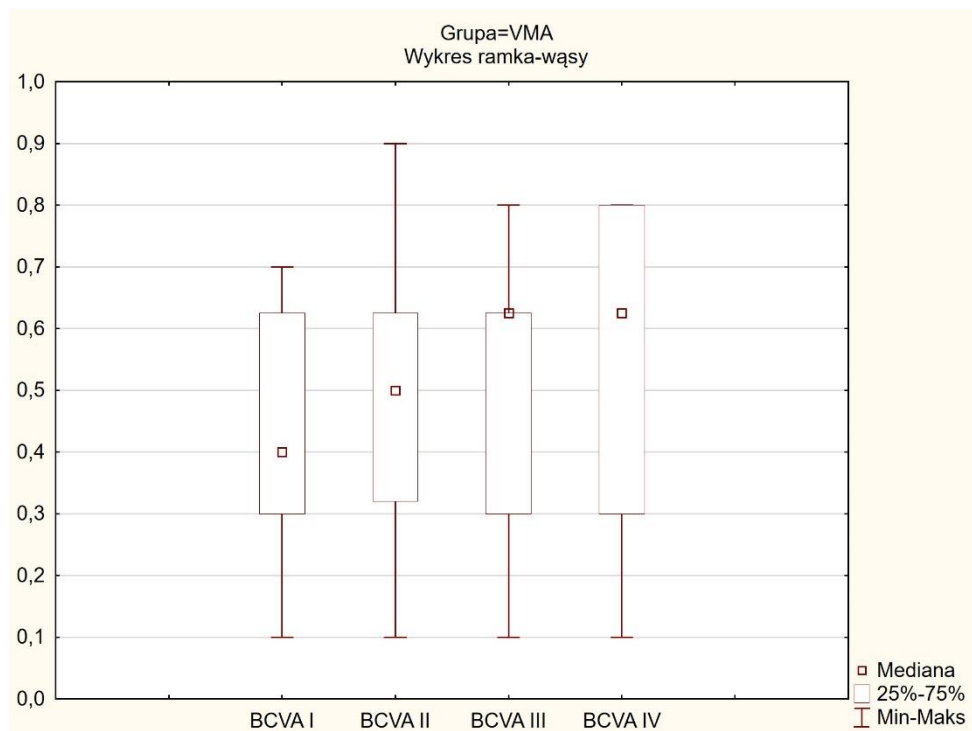
W grupie pacjentów z VMA, nie wykazano różnicy istotnej statystycznej w żadnym okresie trwania terapii. Świadczyć to może o słabym efekcie działania leków anti-VEGF na tą grupę pacjentów lub ogólnie gorszym stanie morfologicznym siatkówki przy kwalifikacji do terapii.

BCVA I	VMA	0,4152
BCVA II	VMA	0,5104
BCVA III	VMA	0,4846
BCVA IV	VMA	0,5248

Tab. 37. Średnia ostrość wzroku u pacjentów z współistniejącym VMA.

Zmienna	Grupa=VMA ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodnościKendalla (Arkus95) Chi kwad. ANOVA(N = 23, df = 3) = 6,771429 p = ,07955 Współczynnik zgodności= ,09814 r śred. rang = ,05714			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
BCVA I	2,021739	46,50000	0,415217	0,182368
BCVA II	2,521739	58,00000	0,510435	0,231084
BCVA III	2,586957	59,50000	0,484565	0,221313
BCVA IV	2,869565	66,00000	0,524783	0,232772

Tab. 38. Grupa VMA, BCVA. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkus95) Chi kwad. ANOVA.



Ryc. 21. Wartości graficzne BVVA I–IV w grupie VMA.

W grupie bez VMA zaobserwowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy okresem I i III oraz I i IV (poprawa o więcej niż 2 rzędy na tablicy Snellena).

Świadczyć to może o poprawie ostrości wzroku na przestrzeni 12 miesięcy.

Również pomiędzy okresem I i II występuje poprawa większa niż 1 rząd.

BCVA I	bez VMA	0,3633
BCVA II	bez VMA	0,5015
BCVA III	bez VMA	0,5547
BCVA IV	bez VMA	0,6237

Tab. 39. Średnia ostrość wzroku u pacjentów bez współistniejącego VMA

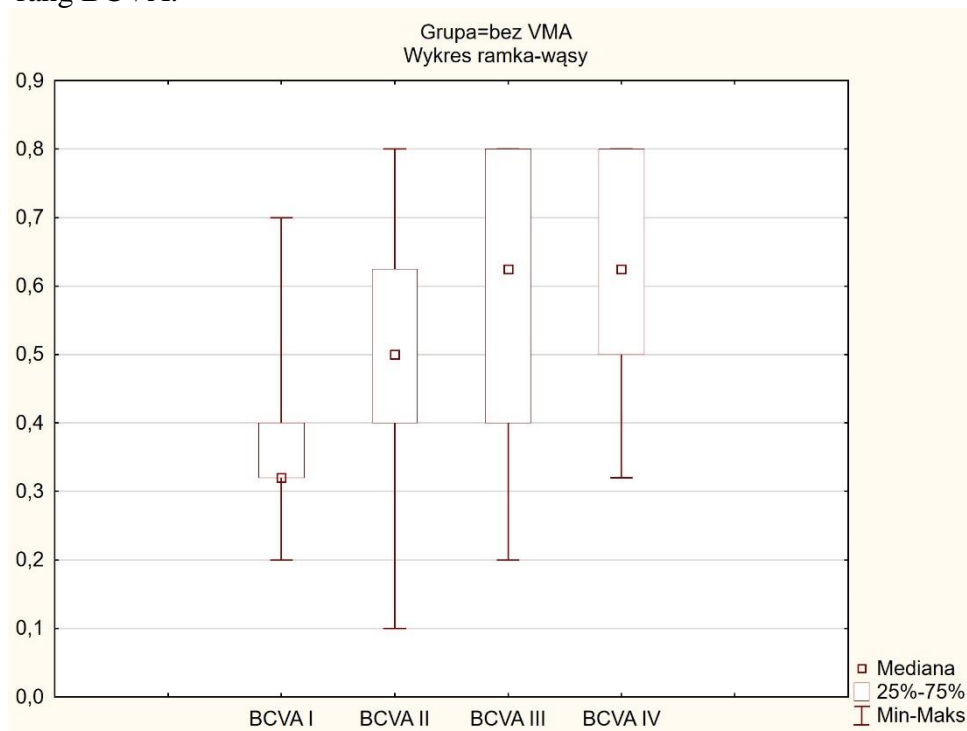
Zmienna	Grupa=bez VMA ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkuszy95) Chi kwad. ANOVA(N = 30, df = 3) = 34,68235 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,38536 r śred. rang = ,36416			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
BCVA I	1,566667	47,0000	0,363333	0,116511
BCVA II	2,366667	71,0000	0,501500	0,196890
BCVA III	2,733333	82,0000	0,554667	0,208455
BCVA IV	3,333333	100,0000	0,623667	0,176376

Tab. 40. Grupa bez VMA, BCVA. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkuszy95) Chi kwad. ANOVA.



	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli $> 0,879419091158917$ na poziomie istotności = 0,05			
	BCVA I	BCVA II	BCVA III	BCVA 12 IV
BCVA I	---	0,8	1,16666667	1,76666667
BCVA II	0,8	---	0,36666667	0,96666667
BCVA III	1,16666667	0,36666667	---	0,6
BCVA IV	1,76666667	0,96666667	0,6	---

Tab. 41. Grupa bez VMA, BCVA. Absolutne różnice pomiędzy średnimi rang BCVA.



Ryc. 22. Wartości graficzne BCVA I-IV w grupie bez VMA.

Analiza nr II miała za zadanie badanie różnic w rozkładzie cech jakościowych i na ich podstawie ocenę efektywności działania leków anti-VEGF w określonych okresach trwania terapii. W analizie rozkładu zmiennych jakościowych posłużono się tabelami wielodzzielczymi (kontyngencji) wraz z testem  $\chi^2$  NW (największej wiarygodności).

W pierwszej części Analizy II ( AII/1), badano efekt terapii, jaki został uzyskany w okresie II (wysycenia) w stosunku do okresu I (kwalifikacji). W tym czasie leki były podawane w schemacie sztywnym co 30 dni. W obu grupach wystąpił wysoki stopień poprawy z niewielką przewagą, istotną statystycznie w grupie bez współistniejącego VMA. W grupie VMA w 2 (8,7%) przypadkach doszło do pogorszenia stanu morfologicznego siatkówki, a u 2 innych pacjentów (8,7 %) nie wykazano zmian . Poprawa wystąpiła w 19 oczach (82,61

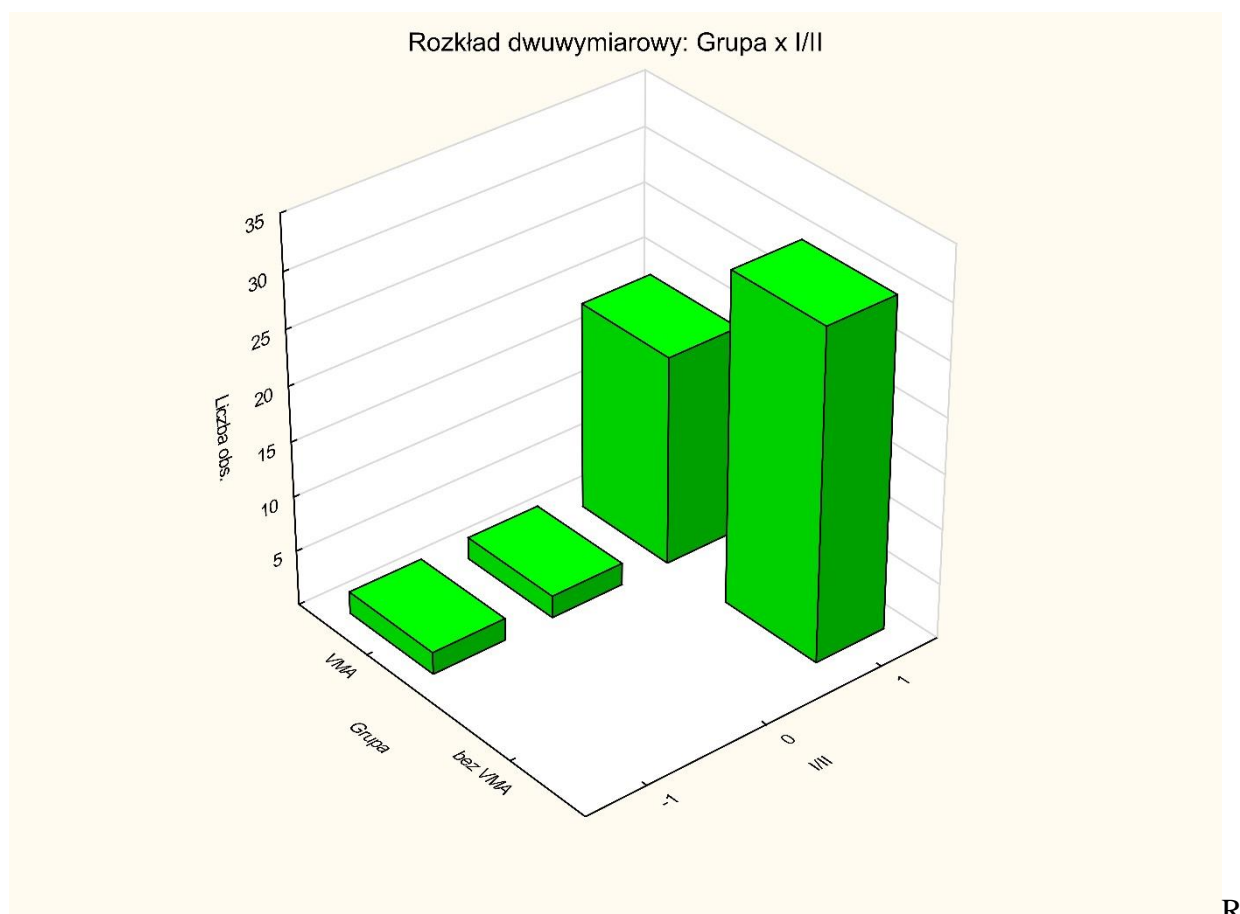
%) pacjentów z VMA oraz w 30 (100 %) przypadkach bez współistniejącego VMA. Dla pierwszego porównania  $p = 0,287$ , a różnica w rozkładzie jest istotna statystycznie.

Grupa	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (Analiza II/1) Liczność oznacz. komórek > 10			Wiersz Razem
	I/II -1	I/II 0	I/II 1	
bez VMA	0	0	30	30
% wiersza	0,00%	0,00%	100,00%	
VMA	2	2	19	23
% wiersza	8,70%	8,70%	82,61%	
Ogół	2	2	49	53

Tab.42 . Analiza II/1. Tabela dwudzielcza. Cechy aktywności CNV.

statystyka	Statystyka: Grupa(2) x I/II(3) (Analiza 2)		
	Chi-kwadr.	df	P
Chi^2 Pearsona	5,643301	df=2	p=,05951
Chi^2 NW	7,108501	df=2	p=,02860

Tab. 43. Analiza II/1. Tabela wyników. Cechy aktywności CNV.



R

Ryc. 23. Rozkład dwuwymiarowy . Porównanie okresu I z II.

Porównanie okresu I z IV, dało szerszy pogląd na efektywność terapii w pierwszych 12 miesiącach jej trwania. (Analiza II/2)

W grupie z VMA w 6 przypadkach (26,09 %) doszło do pogorszenia, w 9 (39,13 %) nie wykazano znacznych zmian, natomiast w 8 (34,78 %) doszło do poprawy w stosunku do stanu siatkówki z dnia kwalifikacji.

W grupie bez współistniejącego VMA, nie zaobserwowano znacznego pogorszenia w trakcie trwania terapii, natomiast w 3 przypadkach (10 %) wystąpił brak efektu leczenia. Poprawę uzyskano w 27 przypadkach (90%).

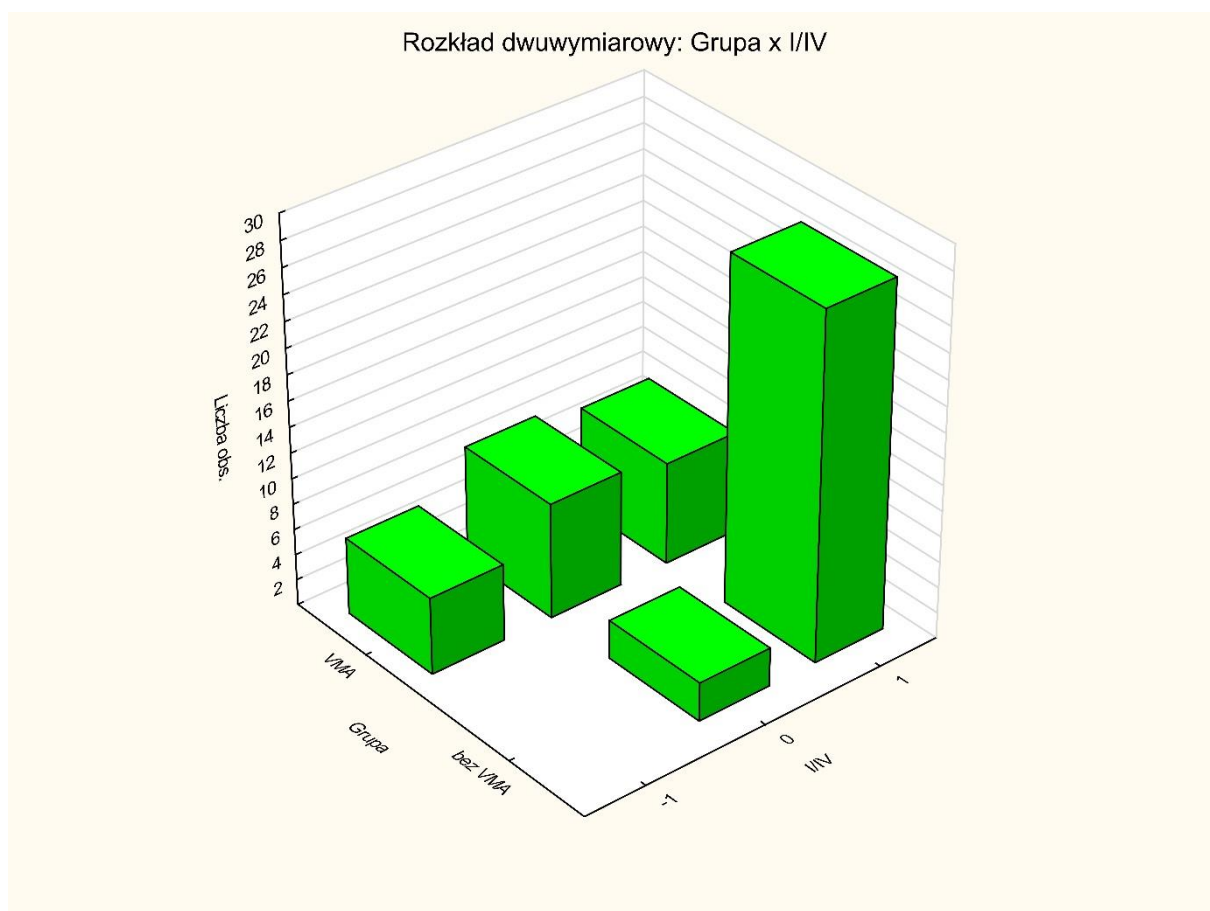
Różnica w rozkładzie jest istotna statystycznie, a wartość  $p = 0,00002$ .

Grupa	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (Analiza II/2) Liczność oznacz. komórek > 10			Wiersz Razem
	I/IV -1	I/IV 0	I/IV 1	
bez VMA	0	3	27	30
% wiersza	0,00%	10,00%	90,00%	
VMA	6	9	8	23
% wiersza	26,09%	39,13%	34,78%	
Ogół	6	12	35	53

Tab. 44. Analiza II/2. Tabela dwudzielcza. Cechy aktywności CNV.

statystyka	Statystyka: Grupa(2) x I/IV(3) (Analiza 2 TABELLE JAKOSCIOWE DOKTORAT)		
	Chi-kwadr.	df	p
Chi <sup>2</sup> Pearsona	18,71624	df=2	p=,00009
Chi <sup>2</sup> NW	21,42221	df=2	p=,00002

Tab.45 . Analiza II/2. Tabela wyników. Cechy aktywności CNV.



Ryc. 24. Rozkład dwuwymiarowy. Porównanie okresu I z IV.

Interesujący i znaczący dla badania okazał się pierwszy okres wydłużenia odstępów pomiędzy iniekcjami do 60 dni (porównanie okresu II z III), (Analiza II/3) . To w tym okresie doszło do największego załamania efektu leczenia.

W grupie pacjentów z VMA w 16 przypadkach (69,57 %) doszło do pogorszenia,

W 6 (26,09 %) nie wykazano zmian, natomiast w 1 ( 4,35%) doszło do poprawy.

U pacjentów bez współistniejącego VMA pogorszenie wystąpiło w 6 oczach (20 %), w 22 (73,33%) nie wykazano zmian, natomiast poprawę zaobserwowano w 2 przypadkach (6,67%) .

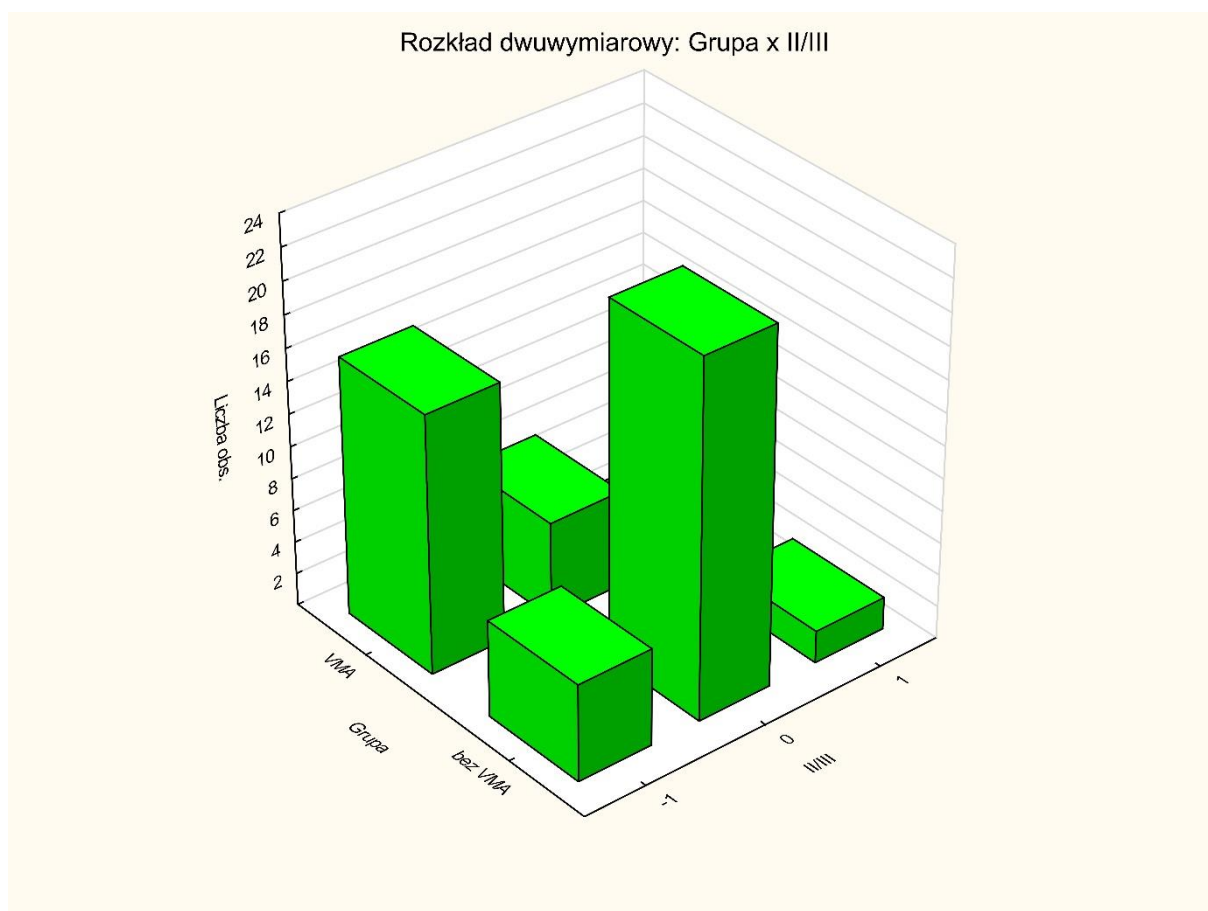
Różnica w rozkładzie jest istotna statystycznie, wartość  $p= 0,000$ .

Grupa	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (Analiza II/3) Liczność oznacz. komórek > 10			
	II/III -1	II/III 0	II/III 1	Wiersz Razem
bez VMA	6	22	2	30
% wiersza	20,00%	73,33%	6,67%	
VMA	16	6	1	23
% wiersza	69,57%	26,09%	4,35%	
Ogół	22	28	3	53

Tab.46. Analiza II/3. Tabela dwudzielcza. Cechy aktywności CNV.

statystyka	Statystyka: Grupa(2) x II/III(3)		
	Chi-kwadr.	df	p
Chi <sup>2</sup> Pearsona	13,32964	df=2	p=,00127
Chi <sup>2</sup> NW	13,84890	df=2	p=,00098

Tab.47. Analiza II/3. Tabela wyników. Cechy aktywności CNV.



Ryc. 25. Rozkład dwuwymiarowy . Porównanie okresu II z III.

Najistotniejsze dla badania wydaje się porównanie okresu II z IV (Analiza II/4). Był to czas od momentu wysycenia, w którym u większości pacjentów doszło do znacznej poprawy ( Poprawa I/II - VMA- 82,61%/bez VMA- 100%).

Był to też okres, w którym schemat podawania leków co 60 dni trwał przez kilka miesięcy.

W grupie pacjentów z VMA w 22 przypadkach (95,65 %) doszło do pogorszenia,

W 1 (4,35 %) nie wykazano zmian, natomiast w żadnym nie doszło do poprawy.

U pacjentów bez współistniejącego VMA pogorszenie wystąpiło w 6 oczach (20 %), w 20 (66,67%) nie wykazano zmian, natomiast poprawę zaobserwowano w 4 przypadkach (13,33 %). Różnica w rozkładzie jest istotna statystycznie, wartość  $p = 0,000$

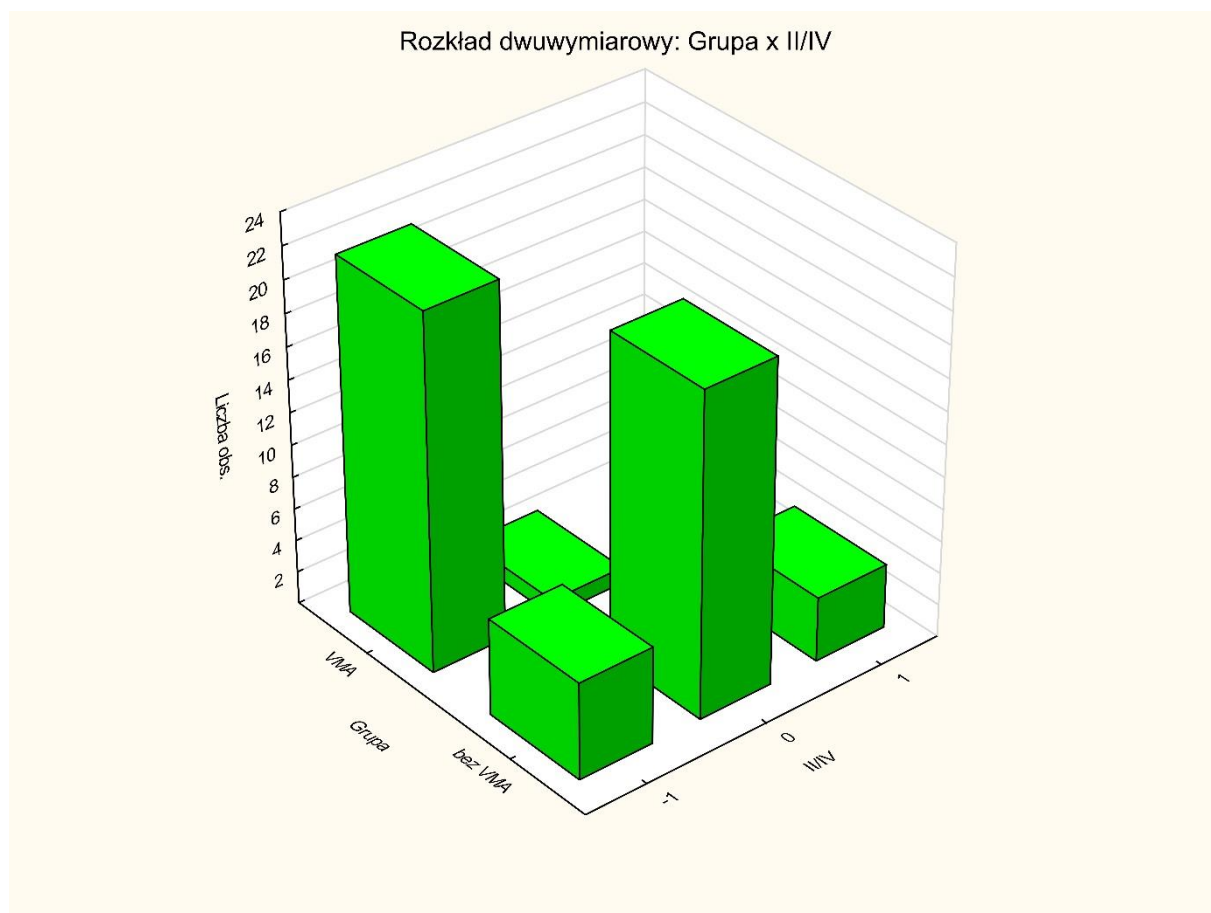
Grupa	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (Analiza I/4) TABELA. Liczność oznacz. komórek > 10			
	II/IV -1	II/IV 0	II/IV 1	Wiersz Razem
bez VMA	6	20	4	30
% wiersza	20,00%	66,67%	13,33%	
VMA	22	1	0	23

% wiersza	95,65%	4,35%	0,00%	
Ogół	28	21	4	53

Tab.48. Analiza II/4. Tabela dwudzielcza. Cechy aktywności CNV.

statystyka	Statystyka: Grupa(2) x II/IV(3) (Analiza 2 TABELE JAKOSCIOWE DOKTORAT)		
	Chi-kwadr.	df	p
Chi <sup>2</sup> Pearsona	29,93092	df=2	p=,00000
Chi <sup>2</sup> NW	35,40924	df=2	p=,00000

Tab.49. Analiza II/1. Tabela wyników. Cechy aktywności CNV.



Ryc. 26. Rozkład dwuwymiarowy. Porównanie okresu II z IV.

Porównanie okresu III z IV (Analiza II/5) . W grupie pacjentów z VMA w 8 przypadkach 34,78 %) doszło do pogorszenia, 11 (47,83 %) nie wykazano zmian, natomiast w 4 ( 17,39%) doszło do poprawy.

U pacjentów bez współistniejącego VMA pogorszenie wystąpiło w 3 oczach (10 %), w 23 (76,67%) nie wykazano zmian, natomiast poprawę zaobserwowano w 4 przypadkach (13,33 %). Wartość p dla testu chi kwadrat największej wiarygodności wskazuje, że różnica w rozkładzie nie jest istotna statystycznie. Największą grupę stanowili tu pacjenci, u których nie wykazano zmian. Porównanie pokazuje, że do największych zmian dochodziło pomiędzy okresem I i II, oraz II i III.

Grupa	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (Analiza 2/V) Liczność oznacz. komórek > 10			
	III/IV -1	III/IV 0	III/IV 1	Wiersz Razem
bez VMA	3	23	4	30
% wiersza	10,00%	76,67%	13,33%	
VMA	8	11	4	23
% wiersza	34,78%	47,83%	17,39%	
Ogół	11	34	8	53

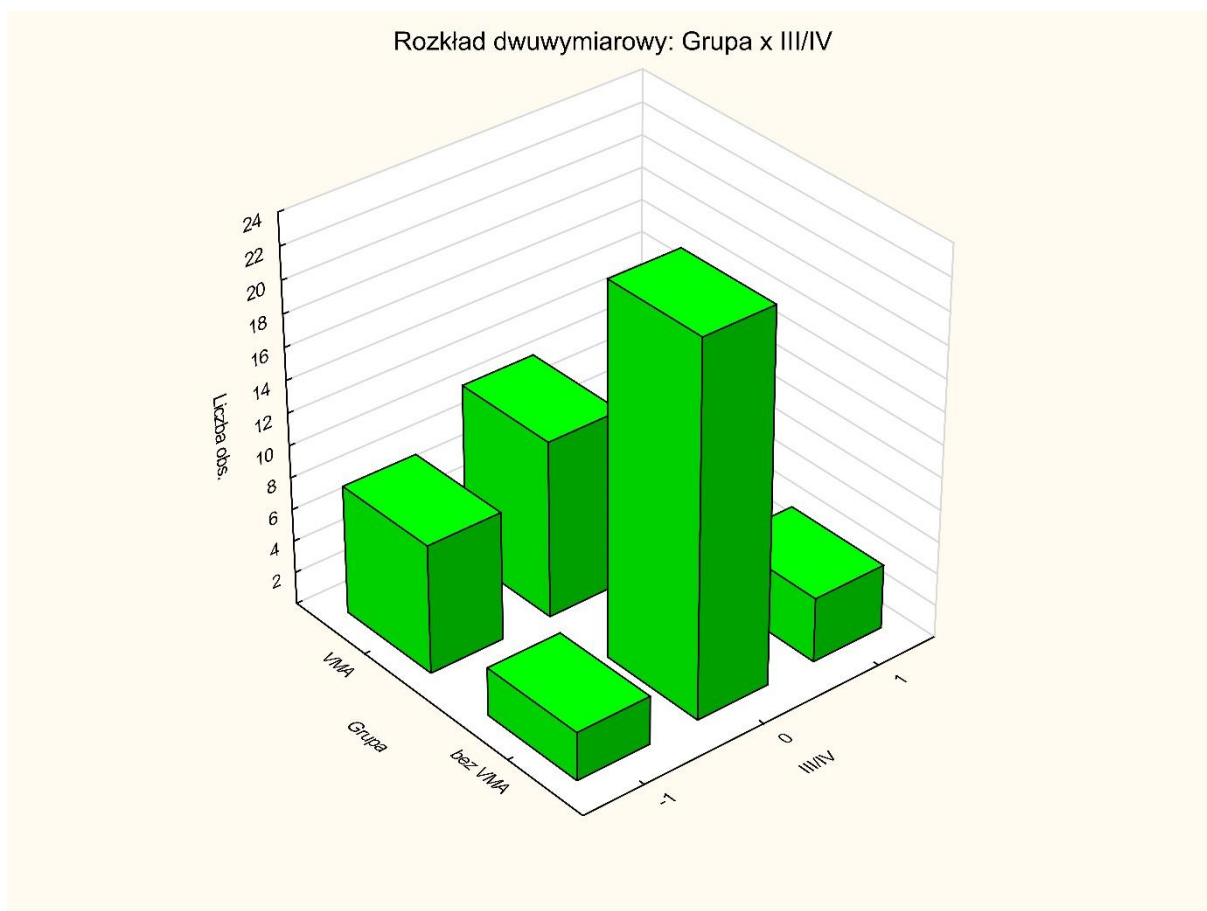
Tab. 50. Analiza II/5. Tabela dwudzielcza. Cechy aktywności CNV.

statystyka	Statystyka: Grupa(2) x III/IV(3) (Analiza 2 TABELLE JAKOSCIOWE DOKTORAT)		
	Chi-kwadr.	df	P
Chi <sup>2</sup> Pearsona	5,682621	df=2	p=,05835
<b>Chi<sup>2</sup> NW</b>	<b>5,758968</b>	<b>df=2</b>	<b>p=,05616</b>

Tab. 51. Analiza II/5. Tabela wyników. Cechy aktywności CNV.



Ryc. 27. Rozkład dwuwymiarowy. Porównanie okresu III z IV.



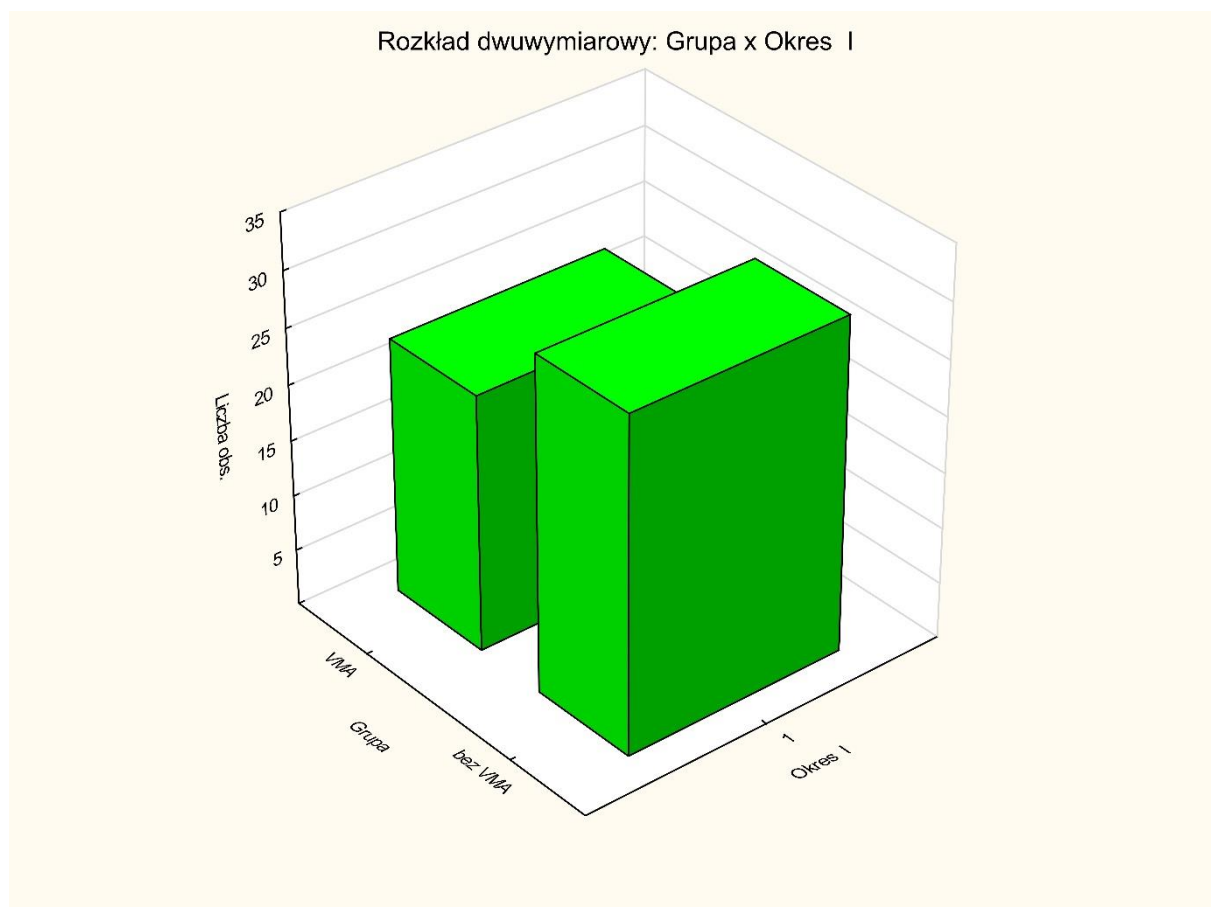
W Analizie nr III dla tabel 2 x 2 ze względu na niskie liczebności obserwowane i oczekiwane zastosowano test  $\chi^2$  z poprawką na ciągłość Yatesa.

Ta część badania miała na celu odpowiedzieć na pytanie, czy w danym okresie występował płyn podsiatkówkowy, śródsiatkówkowy lub płyn pod RPE.

W I okresie różnica w rozkładzie nie była istotna statystycznie, ponieważ płyn zaobserwowano u wszystkich pacjentów. Uwarunkowało to utworzenie miarodajnej oceny porównawczej.

Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (Analiza III/1.) Liczność oznacz. komórek > 10		
Grupa	Okres I 1	Wiersz Razem
bez VMA	30	30
% wiersza	100,00%	
VMA	23	23
% wiersza	100,00%	
Ogół	53	53

Tab.52. Analiza III/1. Obecność pynu, tabela dwudzielcza, okres I.



Ryc. 28. Rozkład dwuwymiarowy. Obecność pynu, okres I.

W okresie II (wysycenia) w grupie z VMA płyn zaobserwowano w 13 przypadkach ( 56,52 %), natomiast w 10 ( 43,48%) nastąpiła jego redukcja.

W grupie bez współistniejącego VMA płyn obecny był w 1 przypadku (3,33%), natomiast w 29 ( 96,67%) nastąpiła jego redukcja.

Różnica w rozkładzie jest istotna statystycznie,  $p = 0,000$

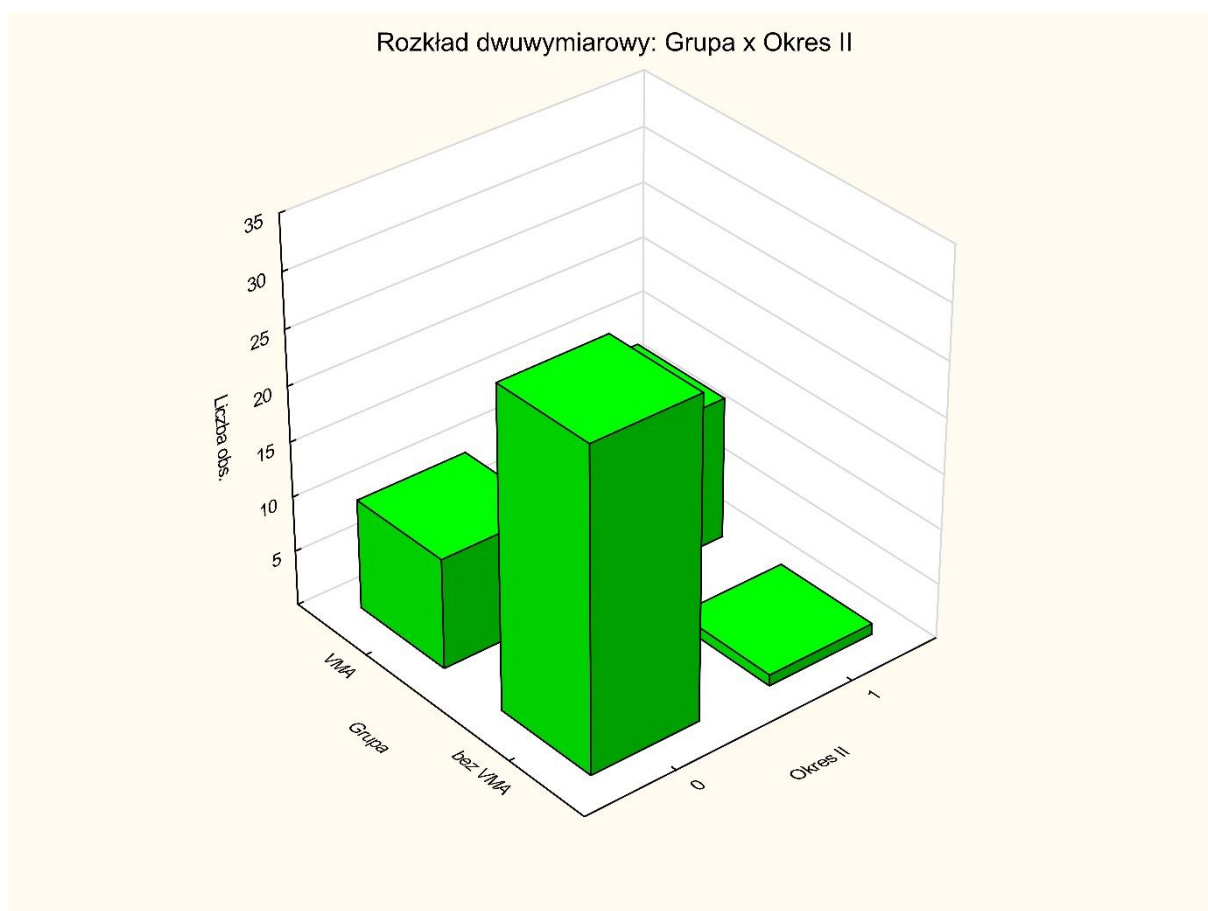
Warto przypomnieć, że w Analizie II/1 poprawa w grupach VMA i bez VMA wynosiła odpowiednio 82,62 % i 100 %. W grupie VMA mimo wysokiego odsetka poprawy, cechy aktywności CNV uległy tylko częściowej redukcji.

Grupa	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (Analiza III/2.) Liczność oznacz. komórek > 10		
	Okres II 0	Okres II 1	Wiersz Razem
bez VMA	29	1	30
% wiersza	96,67%	3,33%	
VMA	10	13	23
% wiersza	43,48%	56,52%	
Ogół	39	14	53

Tab. 53. Analiza III/2. Obecność płynu, tabela dwudzielcza, okres II.

statystyka	Statystyka: Grupa(2) x Okres II(2) (Analiza 3. Obecność płynu tabelę)		
	Chi-kwadr.	df	p
Chi <sup>2</sup> Pearsona	18,94813	df=1	p=,00001
Chi <sup>2</sup> NW	20,93850	df=1	p=,00000
Chi <sup>2</sup> Yatesa	16,31054	df=1	p=,00005
dokł. Fishera, 1-stronny			p=,00001
2-stronny			p=,00001
Chi <sup>2</sup> McNemara (A/D)	5,357143	df=1	p=,02064
(B/C)	5,818182	df=1	p=,01586

Tab. 54. Analiza III/2. Obecność płynu, tabela wyników, okres II.



Ryc. 29. Rozkład dwuwymiarowy. Obecność płynu, okres II .

W okresie IV w grupie z VMA płyn zaobserwowano w 20 przypadkach ( 86,96 %), natomiast w 3 ( 13,08%) nastąpiła jego redukcja.

W grupie bez współistniejącego VMA płyn obecny był w 5 przypadkach ( 16,67%), natomiast w 25 ( 83,33%) nastąpiła jego redukcja.

Różnica w rozkładzie jest istotna statystycznie  $p= 0,000$

Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (Analiza 3. Obecność płynu tabelę) Liczność oznacz. komórek > 10			
Grupa	Okres IV 0	Okres IV 1	Wiersz Razem
bez VMA	25	5	30
% wiersza	83,33%	16,67%	
VMA	3	20	23
% wiersza	13,04%	86,96%	
Ogół	28	25	53

Tab. 55. Analiza III/3. Obecność płynu, tabela dwudzielcza, okres IV.

statystyka	Statystyka: Grupa(2) x Okres IV(2) (Analiza 3. Obecność płynu tablete)		
	Chi-kwadr.	df	p
Chi <sup>2</sup> Pearsona	25,81144	df=1	p=,00000
Chi <sup>2</sup> NW	28,45826	df=1	p=,00000
Chi <sup>2</sup> Yatesa	23,06787	df=1	p=,00000
dokł. Fishera, 1-stronny			p=,00000
2-stronny			p=,00000
Chi <sup>2</sup> McNemara (A/D)	,355556	df=1	p=,55098
(B/C)	,125000	df=1	p=,72367

Tab. 56. Analiza III/3. Obecność płynu tablete wyników, okres IV.

Ciekawym zjawiskiem, był fakt, że podczas 12 miesięcy trwania terapii u chorych z VMA ciało szkliste odłączyło się u 5 pacjentów. Ze względu na niewielką grupę wyłączono ich z badań statystycznych.

Pacjent	Wiek	Odłączenie nastąpiło po iniekcji:	Czy był obecny płyn po 12 miesiącach terapii.	Poprawa morfologii siatkówki po odłączeniu ciała szklistego
1.	68	4	Nie	Tak
2.	72	4	Nie	Tak
3.	69	1	Szcątkowy	Tak
4.	70	5	Nie	Tak
5.	65	5	Nie	Stabilnie

Tab. 57. Pacjenci u których doszło do odłączenia ciała szklistego w trakcie trwania terapii.

Krótką analizą tej grupy wykazała, że odłączenie ciała szklistego wiązało się z poprawą stanu morfologicznego siatkówki, natomiast brak płynu po 12 miesiącach u większości chorych świadczy o dobrej odpowiedzi na terapię.

## VI. Dyskusja i omówienie wyników

W pracy analizowany był wpływ doszkliskowej terapii anti-VEGF u pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz współistniejącym VMA. Badanie opierało się w głównej mierze na obrazie morfologicznym siatkówki. W pracy wykorzystane zostały parametry ilościowe w postaci CFT, AT i BCVA oraz jakościowe oceniające cechy aktywności błony neowaskularnej. Efekt terapii oceniany był przez 12 miesięcy w 4 zasadniczych okresach.

Pomiędzy okresem I – kwalifikacji i II- wysycenia, pacjent otrzymywał leki w schemacie sztywnym co 30 dni. W obu grupach w tym czasie analiza CFT i AT przedstawia zmianę istotną statystycznie. Średnia CFT w grupie z VMA uległ redukcji o 80.1304  $\mu\text{m}$ , natomiast AT o 35,1685  $\mu\text{m}$ . W grupie bez VMA średnia wartość CFT spadła o 82,6334  $\mu\text{m}$ , AT o 29,79  $\mu\text{m}$ .

Korzystna zmiana w parametrach ilościowych została poparta analizą II wskazującą na poprawę w tym okresie u 82,61 % w grupie z VMA i 100 % pacjentów bez współistniejącego VMA. Redukcję płynu w okresie II zaobserwowano w 43 % oczu z VMA i 96,67 % bez VMA.

Porównanie to pokazało, że choć istnieją różnice w leczeniu, to efekt terapii był stosunkowo dobry w obu grupach. Pacjenci z VMA, wymagają z pewnością intensyfikacji leczenia, co zostało opisane chociażby w badaniu CATT czy MONTE BLANK. Nasuwa się więc pytanie, czy kontynuacja leczenia przez kolejne miesiące w schemacie sztywnym co 30 dni, mogłaby doprowadzić do wyrównania efektu morfologicznego w obu badanych grupach.

Pomiędzy okresem II i II, czyli w pierwszym etapie wydłużenia przerw do 60 dni, zaznacza się pewien podział. U pacjentów z VMA odnotowano różnicę istotną statystycznie. W tej grupie wzrost średniej wartości CFT wynosił 56,0869  $\mu\text{m}$ , natomiast AT- 29,4956  $\mu\text{m}$ .

Analiza II tego okresu wykazała pogorszenie u 69,57 % pacjentów z VMA.

U osób bez współistniejącego VMA nie występowała różnica istotna statystycznie w wynikach CFT i AT, a pogorszenie w analizie II wyniosło 20 %. Wyniki te świadczą o tym, że po znacznej poprawie w momencie wysycenia u chorych z VMA doszło do ponownego pogorszenia stanu morfologicznego siatkówki. W grupie bez współistniejącego VMA pogorszenie było ponad trzykrotnie rzadsze, a efekt uzyskany przez iniekcje wykonywane co miesiąc został utrzymany, pomimo wydłużenia przerw pomiędzy iniekcjami.

Podobne wnioski wynikają z obserwacji pomiędzy okresem II i IV. Wynik CFT i AT w grupie z VMA wykazują różnicę istotną statystycznie.

Średnia wartość CFT w tej grupie wzrosła o 58,0434  $\mu\text{m}$ , natomiast AT o 21,6086  $\mu\text{m}$ . Dodatkowo w analizie II pogorszenie wystąpiło u kolejnych pacjentów i ostatecznie wyniosło 95,65 %. W grupie bez współistniejącego VMA nie wykazano różnic istotnych statystycznie w wynikach CFT i AT a pogorszenie nadal wynosiło 20 %. W analizie III w okresie IV (po 12 miesiącach) płyn obecny był u 86,96 % pacjentów z VMA i tylko u 16,67 % pacjentów bez współistniejącego VMA. Bardzo ważne jest również to, że w grupie bez współistniejącego VMA pomiędzy okresem II i IV nie wykazano zmian istotnych statystycznie, a w analizie II nie zaobserwowano zmian w 66,67 %. Wskazuje to, że u tej grupy pacjentów efekt leczenia uzyskany w trakcie wysycenia utrzymywał się przez kolejne miesiące. W grupie z VMA efekt ten utrzymał się tylko w 4,35 %, a w 95,65 % doszło do pogorszenia efektów terapii.

W grupie z VMA pomiędzy okresem I i III oraz I i IV nie było zmian istotnych statystycznie w wynikach CFT i AT. Biorąc pod uwagę, że pomiędzy okresem I i II różnica w CFT i AT była istotna, a w dużej części doszło do poprawy, to efekt ten nie utrzymał się przez kolejne miesiące, czego wynikiem było brak znacznej różnicy w okresie IV w stosunku do dnia kwalifikacji (I). W grupie bez współistniejącego VMA różnica CFT i AT była istotna statystycznie, doszło do poprawy pomiędzy okresem I i II a następnie efekt ten utrzymał się do okresu IV. W końcowym okresie płyn jako główna cecha aktywności błony neowaskularnej był obecny 86,96 % pacjentów z VMA i 16,67 % pacjentów bez współistniejącego VMA.

Analizując ponad 250 pacjentów oddziału okulistycznego Miedziowego Centrum Zdrowia w Lubinie objętych programem lekowym neowaskularnej postaci AMD, trafiłem początkowo na 35 osób, u których współwystępowało VMA. Stanowiło to około 15 % chorych z exAMD zakwalifikowanych do programu w placówce. 8 pacjentów zostało zdyskwalifikowanych z powodu przyjętych kryteriów wykluczenia, natomiast u 5 doszło do odłączenia ciała szklistego w trakcie trwania terapii.

Należy podkreślić, że zmiany morfologiczne siatkówki w grupie z VMA były w bardziej zaawansowanym stadium w porównaniu do grupy kontrolnej. Dowodem na to może być brak znaczącego wzrostu BCVA w okresie wysycenia, pomimo zauważalnej poprawy CFT, AT i redukcji cech aktywności CNV. Fakt ten może przemawiać za teorią, że to ciężki przebieg exAMD i towarzyszący mu stan zapalny przyczynia się do wytworzenia VMA po nieefektywnym PVD. W badaniach trudno byłoby określić, czy pierwsze było VMA czy exAMD. Pomijając ten fakt istotne jest, że w grupie z VMA leczenie jest trudniejsze, a pozytywny

efekt terapii trudny do uzyskania. W wielu badaniach jak na przykład w badaniu EXITE najlepszy efekt terapii uzyskano podczas leczenia pacjentów w schemacie sztywnym co 30 dni. Również wspomniane już badanie CATT wykazało, że pacjenci z VMA mogą uzyskać podobny efekt terapii przy zwiększeniu intensywności leczenia. W badaniu PrONTO przyjęto, że w późniejszych etapach exAMD wymaga zwiększonej czujności. Z tego też powodu w drugim roku badania zaostrożono kryteria i podawano iniekcje przy każdej zmianie grubości siatkówki, pojawieniu się cyst, czy zmianie objętość płynu. Założenie okazało się słuszne, a efekt zadawalający.

Szczególna grupa jaką stanowią pacjenci z współistniejącym VMA wymaga szczególnego podejścia do terapii. W przedstawionej pracy, początkowy, pozytywny efekt leczenia został zahamowany w momencie wydłużenia przerw pomiędzy iniekcjami do 60 dni. Efekt ten był rzadszy w grupie bez współistniejącego VMA. Badanie pokazuje, że pacjenci z VMA wymagali większej dawki leku w krótszym czasie w stosunku do grupy kontrolnej. Schemat sztywny nie zawsze jest zalecany. Może narażać na dodatkowe niepotrzebne iniekcje, obciąża budżet oraz personel medyczny. W tym jednak przypadku rozsądne wydaje się stosowanie go w odstępach 30 dniowych do całkowitego wchłonięcia się płynu. W późniejszym etapie, kiedy schemat zmieni się na PRN należałoby przyjąć zaostrożone kryteria kwalifikacji do iniekcji. W monitorowaniu pacjentów z VMA oprócz cech aktywności błony neowaskularnej, warto zwracać również uwagę na zmiany grubości siatkówki. Każdy z lekarzy praktyków jest w stanie szybko ocenić zmiany w ilości płynu podsiatkówkowego, czy pod RPE. W przypadku płynu śródsiatkówkowego, ocena jest trudniejsza i wymaga nierzadko cofnięcia się do poprzednich badań i porównania parametrów grubości siatkówki.

Uważam, że współwystępowanie VMA u pacjentów z exAMD można uznać jako swoisty marker cech aktywności błony neowaskularnej, który powinien być brany pod uwagę w momencie kwalifikacji pacjenta do terapii. Pozwoli to odpowiednio zaplanować i skutecznie przeprowadzić leczenie, a w późniejszych etapach zmniejszy ryzyko nawrotów i uchroni pacjenta przed znaczną utratą ostrości wzroku.

W zakończeniu chciałbym podkreślić jeszcze raz, że leczenie chorych z Ex AMD i współistniejącym VMA z pewnością jest trudniejsze, bo grupa ta, to często pacjenci u których obserwujemy zaawansowany postęp choroby. Ocena złącza szkliskowo-siatkówkowego powinna być jednym z etapów kwalifikacji i wyboru odpowiedniego schematu leczenia.



Pacjentów z Ex AMD i VMA nie można traktować na równi z pozostałymi chorymi, i wymagają oni zindywidualizowanego podejścia do leczenia, które w przyszłości powinno skutkować satysfakcjonującymi efektami terapii.

## VII. WNIOSKI

Współistniejąca adhezja szklstkowo-plamkowa u pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem wpływa na efektywność terapii anty-VEGF.

1. Skuteczność terapii różni się i jest mniej efektywna u pacjentów z przyleganiem szklstkowo-plamkowym w porównaniu do grupy kontrolnej.
2. Wydłużenie odstępów pomiędzy iniekcjami negatywnie wpływa na poprawę stanu morfologicznego siatkówki u pacjentów z przyleganiem szklstkowo-plamkowym.
3. Analiza cech ilościowych w postaci CFT i AT jest przydatna w monitorowaniu leczenia i staje się uzupełnieniem cech aktywności błony neowaskularnej ocenianych na skanach OCT.
4. Najlepszym schematem leczenia, u pacjentów z współistniejącym przyleganem szklstkowo-plamkowym do czasu wchłonięcia się płynu jest schemat sztywny w regularnych odstępach co 30 dni.

## VIII. Streszczenie pracy

Temat: „Skuteczność terapii anti-VEGF w postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem u pacjentów z przyleganiem szkliskowo-plamkowym”

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest przewlekłą chorobą prowadzącą do trwałych zmian w siatkówce i naczyniówce. Według danych populacji choroba dotyka 30-50 milionów ludzi i jest najczęstszą przyczyną ślepoty w krajach rozwiniętych.

Postać wysiękowa AMD (Ex AMD) charakteryzuje się szybkim, gwałtownym przebiegiem. Wiąże się z powstawaniem nowych patologicznych naczyń, których wzrost pobudzany jest w szczególności przez naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF).

Przyleganie szkliskowo- plamkowe (VMA) definiuje się jako niepełne, nieprawidłowe odłączenie ciała szklistego od tylnej granicy błony wewnętrznej siatkówki.

Według licznych badań VMA jest częstsze w oczach z AMD i może wpływać na gorszą odpowiedź w trakcie leczenia preparatami anti-VEGF. Stres oksydacyjny, gorsze przenikanie cząsteczek leku czy też słabsze utlenowanie siatkówki to tylko niektóre mechanizmy powstające na granicy szkliskowo-siatkówkowej, które mogą przyczynić się do pogorszenia efektów terapii.

### CEL PRACY:

Celem pracy była ocena skuteczności terapii anti-VEGF u osób leczonych na Ex AMD z współistniejącym VMA.

Weryfikacja opierała się na zmianach morfologicznych widocznych w optycznej koherentnej tomografii komputerowej, a w szczególności na:

- Określeniu czy współistniejące VMA u pacjentów z Ex AMD wpływa na skuteczność terapii anti-VEGF w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Ocenie wpływu odstępów pomiędzy iniekcjami na efektywność leczenia u obu grup pacjentów.

- Analizie zmian grubości siatkówki w centrum dołka (CFT) oraz średniej grubości siatkówki w plamce (AT) i ich znaczeniu w monitorowaniu terapii.
- Określeniu najlepszego schematu stosowania leków u pacjentów z Ex AMD i współistniejącym VMA w pierwszych 12 miesiącach terapii.

Praca miała na celu przeprowadzenie szczegółowej analizy zmian morfologicznych siatkówki, które mogą być wykorzystane jako wskaźniki prognostyczne terapii.

## MATERIAŁ I METODY

Badanie obejmowało analizę 53 oczu pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w ramach programu lekowego wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Materiał badawczy dotyczył 23 przypadków z Ex AMD oraz współistniejącym VMA. Grupa porównawcza obejmowała 30 osób leczonych na Ex AMD, u których VMA wykluczono. Zasadnicze rozpoznanie choroby plamki oraz patologii złącza szkliskowo-siatkówkowego opierało się na badaniu SSOCT oraz angiografii fluoresceinowej i Angio-OCT. W pracy wykorzystane zostały parametry ilościowe w postaci CFT, AT i BCVA oraz jakościowe oceniające cechy aktywności błony neowaskularnej pod postacią płynu podsiatkówkowego, śródsiatkówkowego oraz płynu pod RPE. Efekt terapii oceniany był przez 12 miesięcy w 4 zasadniczych okresach. Ważnym punktem badania była ocena zmian anatomii plamki w momencie wydłużenia odstępów pomiędzy iniekcjami do 60 dni.

## WYNIKI

Analiza wykazała, że w początkowym etapie leczenia, kiedy iniekcje podawane były w schemacie sztywnym co 30 dni w obu grupach doszło do zmniejszenia grubości siatkówki oraz regresji cech aktywności błony neowaskularnej. U chorych bez współistniejącego VMA efekt był lepszy, a płyn uległ redukcji prawie u wszystkich osób. Poprawa wystąpiła w 82,61 % u pacjentów z VMA i w 100 % u grupy kontrolnej. W dalszym etapie, kiedy doszło do wydłużenia przerw pomiędzy iniekcjami do 60 dni, zaznaczył się wyraźny podział. Pogorszenie wystąpiło u 69,57 % pacjentów z VMA natomiast w grupie kontrolnej wyniosło 20 %. W ostatnim etapie badania, po 12 miesiącach terapii regres wystąpił u kolejnych pacjentów z VMA, a parametry CFT i AT uległy zwiększeniu nie wykazując już różnicy istotnej

statystyczne w stosunku do badania przed rozpoczęciem terapii. W grupie kontrolnej efekt był zdecydowanie lepszy, a płyn jako główna cecha aktywności błony neowaskularnej obecny był jedynie u 16, 67 % pacjentów.

Leczenie chorych z Ex AMD i współistniejącym VMA z pewnością jest trudniejsze, bo grupa ta to często pacjenci u których obserwujemy zaawansowany postęp choroby. W przedstawionej pracy początkowy, pozytywny efekt terapii został zahamowany w momencie zmiany częstotliwości podawania leków. Badanie pokazuje, że chorzy z VMA wymagają bardziej agresywnego leczenia, w porównaniu do pozostałych pacjentów. Diagnostyka złącza szklstkowo-siatkówkowego oraz indywidualne podejście do tych szczególnych przypadków może zwiększyć efektywność prowadzonej terapii.

## WNIOSKI

Współistniejąca adhezja szklstkowo-plamkowa u pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem wpływa na efektywność terapii anti-VEGF.

5. Skuteczność terapii różni się i jest mniej efektywna u pacjentów z przyleganiem szklstkowo-plamkowym w porównaniu do grupy kontrolnej.
6. Wydłużenie odstępów pomiędzy iniekcjami negatywnie wpływa na poprawę stanu morfologicznego siatkówki u pacjentów z przyleganiem szklstkowo-plamkowym.
7. Analiza cech ilościowych w postaci CFT i AT jest przydatna w monitorowaniu leczenia i staje się uzupełnieniem cech aktywności błony neowaskularnej ocenianych na skanach OCT.
8. Najlepszym schematem leczenia, u pacjentów z współistniejącym przyleganiem szklstkowo-plamkowym do czasu wchłonięcia się płynu jest schemat sztywny w regularnych odstępach co 30 dni.

Topic: "Efficacy of anti-VEGF therapy in the exudative form of age-related macular degeneration in patients with vitreomacular adhesion"

Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic disease leading to permanent changes in the retina and choroid. According to population data, the disease affects 30-50 million people and is the most common cause of blindness in developed countries.

Exudative AMD (Ex AMD) is characterized by rapid course. It is associated with the formation of new pathological vessels whose growth is stimulated in particular by vascular endothelial growth factor (VEGF).

Vitreomacular adhesion (VMA) is defined as incomplete, abnormal detachment of the vitreous (body) from the posterior border of the inner limiting membrane of retina.

According to numerous studies, VMA is more common in patients with AMD and may affect the worse response during anti-VEGF therapy. Oxidative stress, worse penetration of drug molecules or weaker retinal oxygenation are just some of the mechanisms arising at the vitreo-retinal border region that can contribute to the worsening of the effects of therapy.

#### OBJECTIVE OF THE STUDY:

The aim of the study was to assess the effectiveness of anti-VEGF therapy in patients treated for Ex AMD (exudative form of AMD) with concomitant VMA.

The verification was based on morphological changes visible in optical coherence tomography, and in particular on:

- Determining whether co-existing VMA in patients with Ex AMD affects the effectiveness of anti-VEGF therapy compared to the control group.
- Assessing the impact of time intervals between injections on treatment effectiveness in both patient groups.
- Analysis of changes in central foveal thickness (CFT) and mean foveal thickness in the macula (AT- Average Thickness) and their role in monitoring therapy.

- Determining the best treatment regimen for patients with Ex AMD and concomitant VMA in the first 12 months of therapy.

The work aimed at conducting a detailed analysis of morphological changes in the retina, which can be used as prognostic indicators for therapy.

## **MATERIAL AND METHODS**

The study included the analysis of 53 eyes of patients qualified for treatment as part of the drug program of the exudative form of age-related macular degeneration. The research material concerned 23 cases with Ex AMD and concomitant VMA. The comparative group included 30 people treated for Ex AMD and VMA excluded. The main diagnosis of macular disease and vitreo-retinal junction pathology was based on SSOCT (*swept source optical coherence tomography*), fluorescein angiography and angio OCT.

Quantitative parameters- CFT (*central foveal thickness*), AT (*average thickness*) and BCVA (*best corrected visual acuity*) and qualitative parameters assessing the features of neovascular membrane activity in the form of presence of subretinal fluid, intraretinal fluid and RPE (*retinal pigment epithelium*) fluid were used in the work. The effect of the therapy was evaluated for 12 months in 4 main periods. An important point of the study was to assess macular anatomy changes when extending the time interval between injections to 60 days.

## **RESULTS**

The analysis showed that at the initial stage of treatment, when injections were given on a rigid schedule every 30 days, both groups had retinal thickness reduction and regression of activity features in neovascular membrane. In patients without concomitant VMA, the effect was better and the fluid was reduced in almost all people. The improvement occurred in 82.61% in patients with VMA and in 100% in the control group. At a later stage, when the time intervals between injections were extended to 60 days, there was a clear division. Deterioration occurred in 69.57% of patients with VMA while in the control group it was 20%. In the last stage of the study, after 12 months of therapy, regression occurred in subsequent patients with VMA- CFT and AT parameters increased without showing a statistically significant difference

from the study before the start of therapy. In the control group, the effect was definitely better, and fluid, as the main feature of neovascular membrane activity was present only in 16, 67% of patients.

Treatment of patients with Ex AMD and concomitant VMA is certainly more difficult, because in this group of patients we observe advanced disease progression more frequently. In the presented work, the initial positive effect of therapy was inhibited when the frequency of drug administration changed. The study shows that patients with VMA require more aggressive treatment compared to other patients. Diagnostics of the vitreoretinal junction and individual approach to these special cases can increase the effectiveness of therapy.

## **CONCLUSIONS**

Coexistent vitreomacular adhesion in patients with exudative form of age-related macular degeneration affects the effectiveness of anti-VEGF therapy.

1. The effectiveness of the therapy differs and is less effective in patients with vitreomacular adhesion (VMA) compared to the control group.
2. Extending the interval between injections negatively affects improvement of the morphological state of the retina in patients with vitreomacular adhesion.
3. The analysis of quantitative parameters, like CFT and AT is useful in monitoring the treatment and becomes a complement to the features of neovascular membrane activity assessed on OCT scans.
4. The best treatment regimen for patients with concomitant vitreomacular adhesion until fluid is absorbed is a rigid regimen at regular intervals of 30 days.



## IX. Piśmiennictwo:

1. (2000). Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*, 107 12, 2224-32 .
2. Adams, M.K., Chong, E.W., Williamson, E., Aung, K.Z., Makeyeva, G.A., Giles, G.G., English, D.R., Hopper, J.L., Guymer, R.H., Baird, P.N., Robman, L.D., & Simpson, J.A. (2012). 20/20--Alcohol and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *American journal of epidemiology*, 176 4, 289-98 .
3. Aiello, L.P., Avery, R.L., Arrigg, P.G., Keyt, B.A., Jampel, H., Shah, S.T., Pasquale, L.R., Thieme, H.J., Iwamoto, M., & Park, J.E. (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *The New England journal of medicine*, 331 22, 1480-7 .
4. Ashraf, M., Souka, A.A, & Adelman, R.A (2018). Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmologica*, 96, 120–133.
5. Azar, G.G., Wolff, B., Bats, F.D., Halfon, J., Strého, M., Tick, S., Castelnovo, L., Michel, G., Masse, H., Vasseur, V., Sahyoun, M.A., &Mauget-Fayÿsse, M. (2018). Morphological Predictive Features on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Visual Outcomes in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab. *BioMed Research International*, 2018.
6. Barak, Y., Ihnen, M.A., &Schaal, S. (2012). Spectral Domain Optical Coherence Tomography in the Diagnosis and Management of Vitreoretinal Interface Pathologies. *Journal of Ophthalmology*, 2012.
7. Bertelmann, T., Goos, C., Sekundo, W., Schulze, S.D., &Mennel, S. (2016). Is Optical Coherence Tomography a Useful Tool to Objectively Detect Actual Posterior Vitreous Adhesion Status? *Case Reports in OphthalmologicalMedicine*, 2016.
8. Bishop, P.N. (2000). Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Progress in Retinal and Eye Research*, 19, 323-344.
9. Bond-Taylor, M., Jakobsson, G., & Zetterberg, M. (2017). Posterior vitreous detachment – prevalence of and risk factors for retinal tears. *ClinicalOphthalmology (Auckland, N.Z.)*, 11, 1689 - 1695.
10. Campochiaro, P.A. (2004). Ocular neovascularisation and excessive vascular permeability. *Expert opinion on biological therapy*, 4 9, 1395-402 .
11. Cascella, R., Ragazzo, M., Strafella, C., Missiroli, F., Borgiani, P., Angelucci, F., Marsella, L.T., Cusumano, A., Novelli, G., Ricci, F., &Giardina, E. (2014). Age-Related Macular Degeneration: Insights into Inflammatory Genes. *Journal of Ophthalmology*, 2014.

12. Chakravarthy, U., Harding, S.P., Rogers, C.A., Downes, S., Lotery, A.J., Wordsworth, S., & Reeves, B.C. (2012). Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*, *119* 7, 1399-411 .
13. Chakravarthy, U., Williams, M., & AMD Guidelines Group (2013). The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on AMD: Executive Summary. *Eye (London, England)*, *27*(12), 1429–1431.
14. Cheung, C.M., Lai, T.Y., Ruamviboonsuk, P., Chen, S., Chen, Y., Freund, K.B., Gomi, F., Koh, A.H., Lee, W., & Wong, T.Y. (2018). Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Ophthalmology*, *125* 5, 708-724.
15. Chew, E.Y., Clemons, T.E., Sangiovanni, J.P., Danis, R.P., Ferris, F.L., Elman, M.J., Antoszyk, A.N., Ruby, A.J., Orth, D.H., Bressler, S.B., Fish, G.E., Hubbard, B., Klein, M.L., Chandra, S.R., Blodi, B.A., Domalpally, A., Friberg, T.R., Wong, W.T., Rosenfeld, P.J., Agrón, E., Toth, C.A., Bernstein, P.S., & Sperdut, R. (2013). Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*, *309* 19, 2005-15 .
16. Choi, W., Moulton, E.M., Waheed, N.K., Adhi, M., Lee, B., Lu, C.D., Carlo, T.E., Jayaraman, V., Rosenfeld, P.J., Duker, J.S., & Fujimoto, J.G. (2015). Ultrahigh-Speed, Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration with Geographic Atrophy. *Ophthalmology*, *122* 12, 2532-44 .
17. Ciulla, T.A., Ying, G., Maguire, M.G., Martín, D.F., Jaffe, G.J., Grunwald, J.E., Daniel, E., & Toth, C.A. (2015). Influence of the Vitreomacular Interface on Treatment Outcomes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*, *122* 6, 1203-11 .
18. DeAngelis, M.M., Owen, L.A., Morrison, M.A., Morgan, D.J., Li, M., Shakoob, A., Vitale, A.T., Iyengar, S.K., Stambolian, D.E., Kim, I.K., & Farrer, L.A. (2017). Genetics of age-related macular degeneration (AMD). *Human molecular genetics*, *26* R2, R246 .
19. Duker, J. S., Waheed, N. K., Goldman, D.R. (2016). *Optyczna koherentna Tomografia*. Urabn&Partner EDRA.
20. Duker, J.S., Kaiser, P.K., Binder, S., Smet, M.D., Gaudric, A., Reichel, E., Sadda, S.R., Sebag, J., Spaide, R.F., & Stalmans, P. (2013). The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*, *120* 12, 2611-2619 .
21. Figurska, M. (2013). Postępy w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *OkulDypl*, *35*, 16-23.
22. Fritsche, L.G., Igl, W., Bailey, J.N., Grassmann, F., Sengupta, S., Bragg-Gresham, J.L., Burdon, K.P., Hebbaring, S.J., Wen, C.H., Gorski, M., Kim, I.K., Cho, D., Zack, D.J., Souied,

- E.H., Scholl, H.P., Bala, E., Lee, K.E., Hunter, D.J., Sardell, R.J., Mitchell, P., Merriam, J.E., Cipriani, V., Hoffman, J.D., Schick, T., Lechanteur, Y.T., Guymer, R.H., Johnson, M.P., Jiang, Y., Stanton, C.M., Buitendijk, G.H., Zhan, X., Kwong, A., Boleda, A., Brooks, M.J., Gieser, L., Ratnapriya, R., Branham, K.E., Foerster, J.R., Heckenlively, J.R., Othman, M.I., Vote, B.J., Liang, H.H., Souzeau, E., Mcallister, I., Isaacs, T.W., Hall, J., Lake, S., Mackey, D.A., Constable, I.J., Craig, J.E., Kitchner, T.E., Yang, Z., Su, Z., Luo, H., Chen, D., Ouyang, H., Flagg, K., Lin, D., Mao, G., Ferreyra, H.A., Stark, K.J., Strachwitz, C.N., Wolf, A., Brandl, C., Rudolph, G.D., Olden, M., Morrison, M.A., Morgan, D.J., Schu, M., Ahn, J., Silvestri, G., Tsironi, E.E., Park, K.H., Farrer, L.A., Orlin, A., Brucker, A.J., Li, M., Curcio, C.A., Mohand-Saïd, S., Sahel, J., Audo, I., Benchaboune, M., Cree, A.J., Rennie, C.A., Goverdhan, S.V., Grunin, M., Hagbi-Levi, S., Campochiaro, P.A., Katsanis, N., Holz, F.G., Blond, F., Blanché, H., Deleuze, J.F., Igo, R.P., Truitt, B.J., Peachey, N.S., Meuer, S., Myers, C.E., Moore, E.L., Klein, R., Hauser, M.A., Postel, E.A., Courtenay, M.D., Schwartz, S.G., Kovach, J.L., Scott, W.K., Liew, G., Tan, A.G., Gopinath, B., Merriam, J.C., Smith, R.T., Khan, J.C., Shahid, H., Moore, A.T., McGrath, J.A., Laux, R.A., Brantley, M., Agarwal, A., Ersoy, L., Caramoy, A., Langmann, T., Saksens, N.T., Jong, E.K., Hoyng, C.B., Cain, M.S., Richardson, A.J., Martin, T.M., Blangero, J., Weeks, D.E., Dhillon, B., Duijn, C.M., Doheny, K.F., Romm, J.M., Klaver, C.C., Hayward, C., Gorin, M.B., Klein, M.L., Baird, P.N., Hollander, A.I., Fauser, S., Yates, J.R., Allikmets, R., Wang, J.J., Schaumberg, D.A., Klein, B.E., Hagstrom, S.A., Chowers, I., Lotery, A.J., Léveillard, T., Zhang, K., Brilliant, M.H., Hewitt, A.W., Swaroop, A., Chew, E.Y., Pericak-Vance, M.A., DeAngelis, M.M., Stambolian, D.E., Haines, J.L., Iyengar, S.K., Weber, B.H., Abecasis, G.R., & Heid, I.M. (2015). A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nature genetics*, 48, 134 - 143.
23. Gao, M.Q., Liu, L., Liang, X., Yu, Y., Liu, X., & Liu, W. (2017). Influence of vitreomacular interface on anti-vascular endothelial growth factor treatment outcomes in neovascular age-related macular degeneration. *Medicine*, 96.
24. García-Layana, A., Garcia-Arumi, J., Ruiz-Moreno, J.M., Arias-Barquet, L., Cabrera-López, F., & Figueroa, M.S. (2015). A Review of Current Management of Vitreomacular Traction and Macular Hole. *Journal of Ophthalmology*, 2015.
25. Gawęcki, M.(2016). *Angiografiafluoresceinowa i indocyjaninowa praktyczny podręcznik. Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wikeiem*. KMG Dragon s House.
26. Gawęcki, M., Doroszkiewicz, M., & Rydzewski, J. (2010). Age related macular degeneration and presence of posterior vitreous detachment. *Klinikaoczn*, 112 7-9, 210-2 .
27. Gil, P.G., Gil, J.Q., Oliveira, N.R., Láíns, I., Camilo, E.N., Fonseca, C., Raimundo, M., Cachulo, M.D., & Silva, R. (2018). Influence of the Vitreoretinal Interface on the Treatment

- with Anti-VEGF for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*, 240, 29 - 36.
28. Grisanti, S., & Ziemssen, F. (2007). Bevacizumab: Off-label use in ophthalmology. *Indian Journal of Ophthalmology*, 55, 417 - 420.
  29. Hammond, C.J., Webster, A.R., Snieder, H., Bird, A.C., Gilbert, C.E., & Spector, T.D. (2002). Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology*, 109 4, 730-6 .
  30. Hautz, W., Gołębiwska J. (2015). *OCT i Angio-OCT w schorzeniach tylnego odcinka gałki ocznej*. Medipage.
  31. Hollands, H., Johnson, D.E., Brox, A.C., Almeida, D., Simel, D.L., & Sharma, S. (2009). Acute-onset floaters and flashes: is this patient at risk for retinal detachment? *JAMA*, 302 20, 2243-9 .
  32. Ikeda, T., Sawa, H., Koizumi, K., Yasuhara, T., & Yamasaki, T. (2000). Pars plana vitrectomy for regression of choroidal neovascularization with age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 78 4, 460-4 .
  33. Jackson, T. L., Nicod, E., Simpson, A., Angelis, A., Grimaccia, F., & Kanavos, P. (2013). Symptomatic vitreomacular adhesion. *Retina*, 33(8), 1503-1511.
  34. Jarmak, A. (2014). Zwyródnienie plamki związane z wiekiem. Część I: epidemiologia, patogeneza, aspekty genetyczne i profilaktyka. *OphthaTherapy*, 4(1), 221-230.
  35. John, V.J., Flynn, H.W., Smiddy, W.E., Carver, A., Leonard, R., Tabandeh, H., & Boyer, D.S. (2014). Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation. *Retina*, 34 3, 442-6 .
  36. Jonas, J.B., Bourne, R.R., White, R.A., Flaxman, S., Keeffe, J., Leasher, J.L., Naidoo, K., Pesudovs, K., Price, H., Wong, T.Y., Resnikoff, S., & Taylor, H.R. (2014). Visual impairment and blindness due to macular diseases globally: a systematic review and meta-analysis. *American journal of ophthalmology*, 158 4, 808-15 .
  37. Kaczmarek, R. (2012). Nowe Możliwości leczenia wysiękowej postaci AMD. Przełom czy kontynuacja? *Przegląd Okulistyczny*, 1 45, 1-2.
  38. Kakehashi, A., Takezawa, M., & Akiba, J. (2013). Classification of posterior vitreous detachment. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 8, 1 - 10.
  39. Katsi, V., Marketou, M.E., Vrachatis, D.A., Manolis, A., Nihoyannopoulos, P., Tousoulis, D., Vardas, P.E., & Kallikazaros, I.E. (2015). Essential hypertension in the pathogenesis of age-related macular degeneration: a review of the current evidence. *Journal of hypertension*, 33 12, 2382-8 .
  40. Katz, M.J., Jonna, G., & Fingerhut, D.E. (2014). Vitreomacular adhesion and neovascular age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology*, 59 2, 260 .

41. Klein, R., Chou, C., Klein, B.E., Zhang, X., Meuer, S.M., &Saaddine, J.B. (2011). Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Archives of ophthalmology*, 129 1, 75-80.
42. Klein, R., Klein, B.E., Knudtson, M.D., Meuer, S.M., Swift, M.K., &Gangnon, R.E. (2007). Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 114 2, 253-62 .
43. Krebs, I., Brannath, W., Glittenberg, C.G., Zeiler, F., Sebag, J., & Binder, S. (2007). Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *American journal of ophthalmology*, 144 5, 741-746 .
44. Kucharczyk, J., Skorski, B. Ł. (2017). *Atlas diagnostyki i terapii zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem*. Górnicki.
45. Kucharczyk, M., Wilczyński M. (2014). Najczęstsze błędy w diagnostyce trudnych objawów okulistycznych.*Okulistyka Po Dyplomie*, 6.
46. Lai, T., Hsieh, Y., Yang, C., Ho, T., & Yang, C. (2019). Biomarkers of optical coherence tomography in evaluating the treatment outcomes of neovascular age-related macular degeneration: a real-world study. *Scientific Reports*, 9.
47. Lalwani, G.A., Rosenfeld, P.J., Fung, A.E., Dubovy, S.R., Michels, S., Feuer, W.J., Davis, J.L., Flynn, H.W., &Esquiabro, M. (2009). A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *American journal of ophthalmology*, 148 1, 43-58.e1 .
48. Lambert, H.M., Capone, A., Aaberg, T.M., Sternberg, P., Mandell, B.A., & López, P.F. (1992). Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*, 113 3, 257-62 .
49. Lee, S.J., & Koh, H.J. (2011). Effects of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor treatment for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 118 1, 101-10 .
50. Lee, S.J., Lee, C.S., & Koh, H.J. (2009). Posterior vitreomacular adhesion and risk of exudative age-related macular degeneration: paired eye study. *American journal of ophthalmology*, 147 4, 621-626.e1 .
51. Mackiewicz, J., Tomaszewska, J., Jasielska, M., & Bieliński, P. (2014). Odpowiednia kwalifikacja pacjenta–cechy kliniczne zwiększające prawdopodobieństwo sukcesu terapii okryplazminą w aspekcie nowej klasyfikacji przestrzeni witreoretinalnej. *OphthaTherapy*, 3 1, 172-176.
52. Maftouhi, M.Q., &Mauget-Faysse, M. (2006). Anomalous vitreoretinal adhesions in patients with exudative age-related macular degeneration: An OCT study. *European journal of ophthalmology*, 16 1, 134-137 .

53. Martín, D.F., Maguire, M.G., Fine, S.L., Ying, G., Jaffe, G.J., Grunwald, J.E., Toth, C.A., Redford, M., & Ferris, F.L. (2012). Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, *119* 7, 1388-98 .
54. Mayr-Sponer, U., Waldstein, S.M., Kundi, M., Ritter, M., Golbaz, I., Heiling, U., Papp, A., Simader, C., & Schmidt-Erfurth, U.M. (2013). Influence of the vitreomacular interface on outcomes of ranibizumab therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, *120* 12, 2620-2629 .
55. McKibbin, M., Suter, C.A., & Willis, T.A. (2015). The influence of vitreomacular adhesion on outcomes after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, *35* 10, 1951-6 .
56. Mojana, F., Cheng, L., Bartsch, D.G., Silva, G.A., Kozak, I., Nigam, N., & Freeman, W.R. (2008). The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *American journal of ophthalmology*, *146* 2, 218-227 .
57. Novack, R.L., Staurengi, G., Girach, A., Narendran, N., & Tolentino, M.J. (2015). Safety of intravitreal ocriplasmin for focal vitreomacular adhesion in patients with exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, *122* 4, 796-802 .
58. Ohr, M.P., & Kaiser, P.K. (2012). Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, *3*, 153 - 161.
59. Prost, E., Jachowicz, L., Nowak JZ. (2016). *Kliniczna Farmakologia Okulistyczna*. Edra Urban & Partner.
60. Quiram, P.A., Leverenz, V.R., Baker, R.M., Dang, L., Giblin, F.J., & Trese, M.T. (2007). Microplasmin-induced posterior vitreous detachment affects vitreous oxygen levels. *Retina*, *27* 8, 1090-6 .
61. Reichel, E., Jaffe, G.J., Sadda, S.R., Schuman, S.G., Hariri, A.H., Skidmore, K., & Duker, J. (2016). Prevalence of vitreomacular adhesion: an optical coherence tomography analysis in the retina clinic setting. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, *10*, 627 - 633.
62. Rejdak, Anselma, R., Junemanna, G.M. (2017) *Monografia AMD- diagnostyka I leczenie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*. Via Medica.
63. Rejdak, R., Rękas M. (2018). *Współczesne wskazania do terapii anty-VEGF w okulistyce*. Via Medica.
64. Rejdak, R., Szkaradek, M., Taslaq W. (2011). Nowe strategie leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) – VEGF Trap-Eye. *Okulistyka*, *2*, 85-6
65. Ritter, M., Simader, C., Bolz, M., Deák, G.G., Mayr-Sponer, U., Sayegh, R.G., Kundi, M., & Schmidt-Erfurth, U.M. (2014). Intraretinal cysts are the most relevant prognostic biomarker in

- neovascular age-related macular degeneration independent of the therapeutic strategy. *The British journal of ophthalmology*, 98 12, 1629-35 .
66. Roller, A.B., Mahajan, V.B., Boldt, H.C., Abramoff, M.D., Russell, S.R., & Folk, J.C. (2010). Effects of vitrectomy on age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 117 7, 1381-6 .
67. Romanowska-Dixon, B., Jakubowska, B., Karska-Basta, I. (2018). *Swept Source OCT W diagnostyce patologii tylnego bieguna oka i nowotworów wewnątrzgałkowych*. Górnicki.
68. Romanowska-Dixon, B., Morawski, K., Kubicka-Trzaska, A., & Jędrychowska-Jamborska, J. (2015). Okryplazmina w zespole trakcji szklistkowo-plamkowej—doświadczenia własne. *OphthaTherapy*, 12, 65-70.
69. Rudnicka, A.R., Kapetanakis, V.V., Jarrar, Z.A., Wathern, A.K., Wormald, R., Fletcher, A.E., Cook, D.G., & Owen, C.G. (2015). Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of ophthalmology*, 160 1, 85-93.e3 .
70. Rudolf, M., Winkler, B., Aherrahou, Z., Doehring, L.C., Kaczmarek, P., & Schmidt-Erfurth, U. (2002). Increased expression of vascular endothelial growth factor associated with accumulation of lipids in Bruch's membrane of LDL receptor knockout mice. *The British journal of ophthalmology*, 89 12, 1627-30 .
71. Schaal, K.B., Freund, K.B., Litts, K.M., Zhang, Y., Messinger, J., & Curcio, C.A. (2015). OUTER RETINAL TUBULATION IN ADVANCED AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: Optical Coherence Tomographic Findings Correspond to Histology. *Retina*, 35 7, 1339-50 .
72. Schmidt-Erfurth, U., & Waldstein, S.M. (2016). A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 50, 1-24.
73. Schmidt, J.C., Mennel, S., Hoerle, S., & Meyer, C.H. (2006). High incidence of vitreomacular traction in recurrent choroidal neovascularisation after repeated photodynamic therapy. *The British journal of ophthalmology*, 90 11, 1361-2 .
74. Schramm, K., Mueller, M., Koch, F.H., Singh, P.K., Kohnen, T., & Koss, M.J. (2014). Effects of core vitrectomy in the treatment of age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica*, 92 5, 465-72 .
75. Schulze, S.D., Neugebauer, A., & Kroll, P. (2012). Appearance of age-related macular degeneration in vitrectomized and nonvitrectomized eyes: an intraindividual case study. *Acta ophthalmologica*, 90 3, 244-7 .
76. Shahid, H., Khan, J.C., Cipriani, V., Sepp, T., Matharu, B.K., Bunce, C., Harding, S.P., Clayton, D.G., Moore, A.T., & Yates, J.R. (2012). Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *The British journal of ophthalmology*, 96 3, 427-31 .

77. Simpson, A.R., Dowell, N., Jackson, T.L., Tofts, P.S., & Hughes, E.H. (2013). Measuring the effect of pars plana vitrectomy on vitreous oxygenation using magnetic resonance imaging. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54 3, 2028-34 .
78. Sonmez, K., Capone, A., Trese, M.T., & Williams, G.A. (2008). Vitreomacular traction syndrome: impact of anatomical configuration on anatomical and visual outcomes. *Retina*, 28 9, 1207-14 .
79. Stachowska, U., Tesla, P., Jankowska, I., Grabska-Liberek, I. (2017). Choroby złącza szklistkowo-plamkowego związane z trakcjami. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych*, 3,148-150.
80. Stalmans, P., Benz, M.S., Gandorfer, A., Kampik, A., Girach, A., Pakola, S.J., & Haller, J.A. (2012). Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *The New England journal of medicine*, 367 7, 606-15 .
81. Steel, D.H., &Lotery, A.J. (2013). Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye*, 27, S1 - S21.
82. Stefánsson, E., &Loftsson, T. (2006). The Stokes-Einstein equation and the physiological effects of vitreous surgery. *Acta ophthalmologicaScandinavica*, 84 6, 718-9 .
83. Świech-Zubielewicz, A. (2016). Etiologia I patogeneza zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Via Medica*, 3-9.
84. Tsai, A.S., Cheung, N., Gan, A.T., Jaffe, G.J., Sivaprasad, S., Wong, T.Y., & Cheung, C.M. (2017). Retinal angiomatous proliferation. *Survey of ophthalmology*, 62 4, 462-492 .
85. Üney, G.Ö., Ünlü, N., Acar, M.A., Hazirolan, D.O., Altıparmak, U.E., Yalniz-Akkaya, Z., &Örnek, F. (2014). Role of posterior vitreous detachment on outcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *Retina*, 34 1, 32-7 .
86. Velilla, S., García-Medina, J., García-Layana, A., Dolz-Marco, R., Pons-Vázquez, S., Pinazo-Duran, M.D., Gómez-Ulla, F., Arevalo, J.F., Díaz-Llopis, M., & Gallego-Pinazo, R. (2013). Smoking and Age-Related Macular Degeneration: Review and Update. *Journal of Ophthalmology*, 2013.
87. Veloso, C.E., Kanadani, T.C., Pereira, F.B., &Nehemy, M.B. (2015). Vitreomacular Interface after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 122 8, 1569-72 .
88. Weber-Krause, B., &Eckardt, U. (1996). [Incidence of posterior vitreous detachment in eyes with and without age-related macular degeneration. An ultrasonic study]. *Der Ophthalmologe :Zeitschrift der DeutschenOphthalmologischen Gesellschaft*, 93 6, 660-5 .
89. Willoughby, A.S., Ying, G., Toth, C.A., Maguire, M.G., Burns, R.E., Grunwald, J.E., Daniel, E., & Jaffe, G.J. (2015). Subretinal Hyperreflective Material in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*, 122 9, 1846-53.e5 .



90. Wong, T.Y., Chakravarthy, U., Klein, R., Mitchell, P., Zlateva, G.P., Buggage, R., Fahrback, K., Probst, C.A., & Sledge, I. (2008). The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*, *115* 1, 116-26 .
91. Wong, W.L., Su, X., Li, X., Cheung, C.M., Klein, R., Cheng, C., & Wong, T.Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Global health*, *2* 2, e106-16.
92. Wylęgała E., Teper, S., Piłat J. (2016). *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne.
93. Wylęgała, E. (2017). *Zastosowanie optycznej koherentnej tomografii w okulistyce Część II*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne.
94. Yanuzzi, L.A. (2012). *The Retinal Atlas Wyd. 1*. Elsevier Urban & Partner.
95. Ying, G., Kim, B.J., Maguire, M.G., Huang, J., Daniel, E., Jaffe, G.J., Grunwald, J.E., Blinder, K.J., Flaxel, C.J., Rahhal, F.M., Regillo, C.D., & Martín, D.F. (2014). Sustained visual acuity loss in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *JAMA ophthalmology*, *132* 8, 915-21 .
96. Zhang, Q., Tie, L., Wu, S., Lv, P., Huang, H., Wang, W., Wang, H., & Ma, L. (2016). Overweight, Obesity, and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*, *57* 3, 1276-83 .
97. Ziada, J., Hagenau, F., Compera, D., Wolf, A., Scheler, R., Schaumberger, M.M., Priglinger, S., & Schumann, R.G. (2018). Vitrectomy for intermediate age-related macular degeneration associated with tangential vitreomacular traction: a clinicopathologic correlation. *Retina*, *38*, 531–540.

## X. Spis tabel, rycin.

### Tabele:

- Tab. nr 1. Kwalifikacja AMD - AREDS (Age-Related EYE Disease Study).
- Tab. nr 2. Kwalifikacja neowaskularyzacji z uwzględnieniem lokalizacji.
- Tab. nr 3. Kwalifikacja neowaskularyzacji z uwzględnieniem miejsca powstania CNV
- Tab. nr 4 Lokalizacja płynu w przebiegu Ex AMD.
- Tab. nr 5. Kwalifikacja IVTS.
- Tab. nr 6. Etapy zmian zachodzących w ciele szklistym.
- Tab. nr 7. Etapy odłączania się ciała szklanego od siatkówki.
- Tab. nr 8. Podział terapii na okresy.
- Tab. nr 9. Schemat kodowania analizie nr 2.
- Tab. nr 10. Schemat kodowania w analizie nr 3.
- Tab. nr 11. Schemat kodowania w analizie I, II i III.
- Tab. nr 12. Statystyki opisowe.
- Tab. 13. Statystyki opisowe z podziałem na grupy.
- Tab. 14. Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość).Względem zmiennej.
- Tab. 15. Mediana, Średnia wartość CFT i AT.
- Tab. nr 16. Mediana, średnia wartość CFT i AT.
- Tab. nr 17. Mediana, Średnia, CFT, AT.
- Tab. nr 18. Mediana, Średnia wartość CFT i AT.
- Tab. 19. Analiza I/II. Bez podziału na grupy, CFT. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla.
- Tab. 20. Analiza I/II. CFT. Absolutne różnice pomiędzy średnimi rang.
- Tab. 21. Średnia CFT w grupie pacjentów z VMA.

- Tab. 22. Grupa VMA, CFT. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA.
- Tab. nr 23. Grupa VMA, CFT. Absolutne różnice pomiędzy średnimi rang.
- Tab. nr 24 Średnia CFT w grupie pacjentów bez współistniejącego VMA.
- Tab. 25 Grupa - bez VMA, CFT. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności. Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA.
- Tab. 26 . Grupa bez VMA, CFT. Absolutne różnice pomiędzy średnimi rang.
- Tab.27. Bez podziału na grupy, AT. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz9) Chi kwad. ANOVA.
- Tab. 28. Bez podziału na grupy, AT. Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang.
- Tab. 29. Średnia AT u pacjentów z współistniejącym VMA.
- Tab. 30. Grupa VMA, AT. ANOVA, AT. Friedmana i Współczynnik zgodnościKendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA.
- Tab. 31. Grupa VMA, AT. Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne.
- Tab. 32. Średnia AT u pacjentów z współistniejącym VMA
- Tab. 33 Grupa bez VMA, AT. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA
- Tab. 34. Grupa bez VMA. AT. Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang.
- Tab.35. Bez podziału na grupy, BCVA. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA.
- Tab. 36. Bez podziału na grupy. BCVA. Absolutne różnice pomiędzy średnimi rang są istotne.
- Tab. 37. Średnia ostrość wzroku u pacjentów z współistniejącym VMA.
- Tab. 38. Grupa VMA, BCVA. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA.

- Tab. 39. Średnia ostrość wzroku u pacjentów bez współistniejącego VMA
- Tab. 40. Grupa bez VMA, BCVA. ANOVA Friedmana i Współczynnik zgodności Kendalla (Arkusz95) Chi kwad. ANOVA.
- Tab. 41. Grupa bez VMA, BCVA. Absolutne różnice pomiędzy średnimi rang BCVA.
- Tab. 42 . Analiza II/1. Tabela dwudzielcza. Cechy aktywności CNV.
- Tab. 43. Analiza II/1. Tabela wyników. Cechy aktywności CNV.
- Tab. 44. Analiza II/2. Tabela dwudzielcza. Cechy aktywności CNV.
- Tab. 45 . Analiza II/2. Tabela wyników. Cechy aktywności CNV.
- Tab. 46. Analiza II/3. Tabela dwudzielcza. Cechy aktywności CNV.
- Tab. 47. Analiza II/3. Tabela wyników. Cechy aktywności CNV.
- Tab. 48. Analiza II/4. Tabela dwudzielcza. Cechy aktywności CNV.
- Tab. 49. Analiza II/1. Tabela wyników. Cechy aktywności CNV.
- Tab. 50 . Analiza II/5. Tabela dwudzielcza. Cechy aktywności CNV.
- Tab. 51 . Analiza II/5. Tabela wyników. Cechy aktywności CNV
- Tab. 52. Analiza III/1. Obecność płynu, tabela dwudzielcza, okres I.
- Tab. 53. Analiza III/2. Obecność płynu, tabela dwudzielcza, okres II.
- Tab. 54 . Analiza III/2. Obecność płynu, tabela wyników, okres II.
- Tab. 55. Analiza III/3. Obecność płynu, tabela dwudzielcza, okres IV.
- Tab. 56. Analiza III/3. Obecność płynu, tabela wyników, okres IV.
- Tab. 57. Pacjenci u których doszło do odłączenia ciała szklistego w trakcie trwania terapii.

Ryciny:

- Ryc nr 1. Mapa ETDRS (materiał własny).
- Ryc. Nr 2. VMA (materiał własny).
- Ryc. Nr 3 – płyn podsiatkówkowy (materiał własny).
- Ryc nr 4 – płyn śródsatkówkowy (materiał własny).
- Ryc. nr 5 – płyn pod RPE. (materiał własny).
- Ryc.6. Wykres CFT I z podziałem na grupy.
- Ryc. 7. Wykres AT I z podziałem na grupy.
- Ryc. 8. Wykres CFT II z podziałem na grupy.
- Ryc. 9. Wykres AT II z podziałem na grupy.
- Ryc. 10. Wykres CFT III z podziałem na grupy.
- Ryc.11 Wykres AT III z podziałem na grupy.
- Ryc.12 Wykres 12. CFT IV z podziałem na grupy.
- Ryc.13 Wykres . AT IV z podziałem na grupy.
- Ryc. 14. Wykres CFT I - IV bez podziału na grupy..
- Ryc. 15. Wartości graficzne CFT I–IV w grupie VMA.
- Ryc. 16. Wartości graficzne CFT I–IV w grupie bez VMA.
- Ryc. 17. Wartości graficzne AT I–IV bez podziału na grupy.
- Ryc. 18. Wartości graficzne AT I–IV w grupie VMA.
- Ryc. 19. Wartości graficzne AT I–IV w grupie bez VMA
- Ryc. 20. Wartości graficzne CFT I–IV w grupie VMA
- Ryc. 21. Wartości graficzne BVVA I–IV w grupie VMA.
- Ryc. 22. Wartości graficzne BCVA I–IV w grupie bez VMA.
- Ryc. 23. Rozkład dwuwymiarowy . Porównanie okresu I z II.

- Ryc. 24. Rozkład dwuwymiarowy . Porównanie okresu I z IV.
- Ryc. 25. Rozkład dwuwymiarowy . Porównanie okresu II z III.
- Ryc. 26. Rozkład dwuwymiarowy . Porównanie okresu II z IV.
- Ryc. 27. Rozkład dwuwymiarowy . Porównanie okresu III z IV.
- Ryc. 28. Rozkład dwuwymiarowy . Obecność płynu, okres I .
- Ryc. 29. Rozkład dwuwymiarowy . Obecność płynu, okres II .