

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Fotodünaamiline teraapia verteporfiiniga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1484
Kuupäev	21.04.2022

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotleja on näidustustena välja toonud järgmised diagnoosid: ealine maakula degeneratsioon, tsentraalne seroosne korioretinopaatia, polüpooidne koroidea vaskulopaatia, koroidea hemangioom ja kapillaarne hemangioom.

RHK-10 järgi on näidustustena ära toodud järgmised diagnoosid:

H31.8 (soonkesta muud täpsustatud haigusseisundid) kuulub jaotise H31 alla (soonkesta muud haigusseisundid): põhimõtteliselt sobib, sest fotodünaamilist ravi (PDT) kasutatakse silma soonkesta e. koroidea patoloogiate puhul; siia alla võiks kuuluda polüpooidse koroidea vaskulopaatia (PCV) diagnoos, sest sellel puudub RHK-s eraldi kood

H33.2 (seroosne võrkkesta irre) kuulub jaotise H33 alla (võrkkestairded ja –rebendid): ei sobi hindaja hinnangul näidustuste hulka, sest seroosne võrkkesta irre võib küll tekkida teatud soonkesta patoloogiate tüsistusena (näiteks koroidea hemangioom), kuid ei ole primaarne patoloogia, mida fotodünaamilise teraapiaga ravitakse

H35.3 (makula e tähni ja tagapooluse degeneratsioon) kuulub jaotise H35 alla (võrkkesta muud haigusseisundid). See on maakuli patoloogiate korral sagedamini kasutatavaid diagnoose, mille alla kuulub ka neovaskulaarne AMD. Taotluse hindaja ei pea tüüpilist neovaskulaarset AMD-d PDT ravi näidustuseks. Fotodünaamilist ravi kasutati neovaskulaarse AMD korral juba enne anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) ravi tulekut, kuid ei ole enam kasutusel selle esmaravina. Tänapäeval on neovaskulaarse AMD esmaraviks intravitreaalne e. silma klaaskehasse süstitav anti-VEGF ravi.

H35.7 (võrkkestakihtide eraldumine e separatsioon, tsentraalne seroosne korioretinopaatia, võrkkesta pigmentepiteeli irre) kuulub jaotise H35 alla (võrkkesta muud haigusseisundid): sobib PDT näidustuseks hästi, sest näitab ära konkreetse silmahaiguse, mille tõttu ravi tehakse

H35.8 (võrkkesta muud täpsustatud haigusseisundid) kuulub jaotise H35 alla (võrkkesta muud haigusseisundid): väga lai diagnoos, seetõttu näidustuseks hästi ei sobi

D31.2 (silma võrkkest e. reetina) kuulub jaotise D31 alla (silma ja silmamanuste healoomuline kasvaja): sobib PDT näidustuseks, siia alla kuulub reetina kapillaarne hemangioom; fotodünaamilist teraapiat on kasutatud edukalt nägemisnärvi diski juures olevate reetina kapillaarsete hemangioomide ravis

D31.3 (silma (päris)soonkest e. koroidea) kuulub jaotise D31 alla (silma ja silmamanuste healoomuline kasvaja): sobib PDT näidustuseks, siia alla kuulub koroidea hemangioomi diagnoos

Hindaja hinnangul on peamised fotodünaamilise teraapia näidustused: tsentraalne seroosne korioretinopaatia (H35.7), polüpooidne koroidea vaskulopaatia (võiks märkida koodiga H31.8), reetina kapillaarne hemangioom (D31.2) ja koroidea hemangioom (D31.3).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Lisaks taotleja poolt esitatud haiguste kirjeldusele teen omapoolse kokkuvõtte silmahaigustest, mis on fotodünaamilise teraapia näidustustena olulised.

Tsentraalse seroosse korioretinopaatia (CSC) põhjuseks on laienenud koroidea veresooneid, mis hakkavad lekkima ning vedelik tungib läbi pigmentepiteeli subretinaalsesse ruumi. Tihti koguneb vedelik silmapõhja keskossa e. maakulisse. Haigust käivitavad mehhanismid on teadmata. Riskifaktoriteks võivad olla kortikosteroidide kasutamine, kõrge vererõhk, silma ebanormaalselt paks soonkest e. koroidea, vahetustega töö, depressioon ja ärevus.

Uute juhtude arv aastas on 9.9 juhtu 100 000 mehe kohta ja 1.7 juhtu 100 000 naise kohta, mehed haigestuvad kuni kuus korda sagedamini kui naised. (8) Eestis teeb see 62 uut juhtu aastas meeste kohta ja 12 juhtu naiste kohta ehk kokku 74 uut juhtu aastas.

Tsentraalse seroosse korioretinopaatia puhul peab kindlasti välja tooma, et haigus jaotatakse ägedaks ja krooniliseks. Väga paljudel juhtudel paraneb haigus iseenesest ehk vedelik silmapõhjast kaob ära spontaanselt. Krooniliseks loetakse haigust siis, kui silmapõhja vedelik on püsinud kauem kui 4-6 kuud. Kui vedelik on subretinaalses ruumis pikka aega, tekib reetina fotoretseptorite ja pigmentepiteeli kahjustus ning nägemisteravuse halvenemine. Kuni 13%-l kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia patsientidest halveneb nägemine 10 aastaga nägemisteravuseni 0.1 või alla selle. Lisaks reetina fotoretseptorite ja pigmentepiteeli kahjustusele halveneb nägemine ka tsüstoidse maakuli degeneratsiooni ja sekundaarselt tekkinud koroidea neovaskularisatsiooni tõttu. Kuigi sümptomid on sageli ainult ühes silmas, siis kuni 42%-l kroonilise haigusega patsientidest on muutused ka teises silmas.

Fotodünaamiline ravi verteporfiiniga on näidustatud just kroonilise CSC-ga patsientidel. Antud ravimeetodi kompenseerimine haigekassa poolt on oluline, sest sagedamini haigestuvad tööeas inimesed vanuses 20-60 eluaastat. Fotodünaamiline teraapia verteporfiiniga põhjustab lekkivate koroidea veresoonte tromboseerumise ja oklusiooni ning koroidea veresoonekonna remodelleerumise, samas ei kahjustata võrkkesta ja võrkkesta veresoone. Mitmete randomiseeritud uuringutega on näidatud, et fotodünaamiline teraapia on kroonilise tsentraalse korioretinopaatia kõige efektiivsem ravimeetod (nt. PLACE ja SPECTRA uuringud).

Kui Eestis on 74 uut tsentraalse seroosse korioretinopaatia juhtu aastas ja 4-6 kuu pärast ei ole haigus lahenenud 15%-l, siis on uute kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia juhtude arv aastas umbes 11 patsienti, kes vajaksid PDT ravi. (9)

Polüpooidne koroidea vaskulopaatia (PCV) on neovaskulaarse AMD alavorm, kus lisaks koroidea neovaskularisatsioonile esinevad veresoonte aneurüsmaatilised e. polüpooidsed laiendid. Haigusele on iseloomulik suurema(te)st aneurüsmi(de)st pärit rohke leke, aneurüsmi rebenemisel tekkiv massiivne silmapõhja hemorraagia ning resistentsus anti-VEGF ravile. Sagedamini esineb

haigus ühes silmas. Enamik haigeid on samas vanuserühmas kui tüüpilise neovaskulaarse AMD-ga patsiendid (>60 a.), kuid väikesel osal patsientidest võib polüpooidne koroidea vaskulopaatia esineda ka 40-ndates või 50-ndates eluaastates. Polüpooidse koroidea vaskulopaatia diagnoosimise kuldstandardiks on ICG-angiograafia ehk silmapõhja veresoonte angiograafia indotsüaniinroheline värvainega, mis toob koroideast pärit veresoonte aneurüsmaatilised laiendid paremini esile. ICG-angiograafia on invasiivne (paigaldatakse veenikanüül, mille kaudu süstitakse värvainet), suhteliselt kallis ja aeganõudev protseduur, seetõttu ei tehta seda kõigile neovaskulaarse AMD-ga patsientidele. Sõltuvalt kasutatud diagnostikast on PCV esinemissageduseks valgel rassil saadud 10-30% neovaskulaarsest AMD-st. (16)

Hilisstaadiumi AMD, mille alla kuuluvad neovaskulaarne AMD ja maakuli geograafiline atroofia, uute juhtude arv aastas on 1.4 juhtu 1000 inimese kohta (>50-aastaste seas). (18) >50-aastaseid inimesi on Eestis 527 583 inimest. (21) Seega uusi hilisstaadiumi AMD juhte on aastas umbes 739. Neovaskulaarse AMD esinemissagedus on 1.4 korda suurem kui geograafilise atroofia esinemissagedus. (18) Seega on uusi neovaskulaarse AMD juhte aastas 431. Kui PCV diagnoositakse 10%-l neovaskulaarse AMD-ga patsientidest, siis on uusi PCV juhte aastas 43. PCV ravi sõltub haiguse kliinilisest pildist. Raviks kasutatakse anti-VEGF monoterapiat või anti-VEGF+PDT kombinatsioonravi. Kombinatsioonraviga on sünergistlik raviefekt: PDT-ravi põhjustab polüpoidsete veresoonte laiendite tromboseerumise ja anti-VEGF ravil on antiproliferatiivne ja veresoonte läbilaskvust vähendav toime.

Kõik PCV diagnoosiga patsiendid ei vaja PDT ravi. Kui arvestada, et PDT-ravi vajab kolmandik PCV patsientidest, on aastas PDT-ravi vajavaid PCV haigeid umbes 14.

EVEREST II uuringust tuli välja, et 66% PCV patsientidest vajas 24 kuu jooksul 1-2 PDT-raviseansi, kusjuures 44.6% vajas ainult ühte PDT-raviseansi.

Piirdunud koroidea hemangioom on tüüpiliselt unilateraalne, solitaarne tuumor silmapõhja tagumisel poolusel, millega ei kaasne teisi silmapoolseid ega süsteemseid patoloogiaid. Esinemissageduseks on 1 koroidea hemangioom 15 koroidea melanoomi kohta. Koroidea melanoomi uute juhtude arv aastas on 5.2 ühe miljoni elaniku kohta. Eestis on seega umbes 7 uut koroidea melanoomi juhtu aastas. Kui 15 koroidea melanoomi kohta on 1 koroidea hemangioom, siis on Eestis piirdunud koroidea hemangioome 0.5 uut juhtu aastas. Koroidea hemangioomi esmaravi on tänapäeval fotodünaamiline teraapia.

Difuusne koroidea hemangioom on halvasti piirdunud healoomuline vaskulaarne tuumor, mis haarab suure ala silmapõhja tagumisest poolusest ning on tüüpiliselt seotud naha, silma või kesknärvisüsteemi patoloogiaga. Võib esineda Sturge-Weberi sündroomi korral. Kuni 31%-l Sturge-Weberi sündroomiga patsientidest võib esineda difuusne koroidea hemangioom. Sturge-Weberi uute juhtude arv aastas on saadud 0.19 juhtu 100 000 elaniku kohta. Eestis võiks seega olla uusi Sturge-Weberi sündroomi juhte aastas 2.5. Kui difuusne koroidea hemangioom esineb 31%-l, siis on uute difuusse koroidea hemangioomi juhtude arv aastas 0.8. Difuusset koroidea hemangioomi on raske ravida ning fotodünaamiline teraapia on selle üheks ravimeetodiks.

Solitaarse reetina kapillaarse hemangioomi esinemissageduseks on saadud 9 ja von Hippel-Lindau haiguse esinemissageduseks 19 juhtu miljoni elaniku kohta. Von Hippel-Lindau haiguse korral esineb reetina hemangioome umbes 60%-l haigetel. Paljud solitaarsed reetina kapillaarsed hemangioomid jäävad tõenäoliselt diagnoosimata, sest on asümptomaatilised.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotleja poolt on välja toodud uuringud:

1. Esimest uuringut ei õnnestunud kasutatud kirjanduse loetelust leida
2. Collaborative Retrospective Macula Society Study of Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy; avaldatud 2014. aastal

Teine välja toodud uuring on retrospektiivne ilma võrdlusgrupita rahvusvaheline interneti küsimustikul põhinev uuring; 265 silma; haiguse kestus vahemikus 1 nädal kuni 8 aastat (keskmine 24 kuud, mediaan 12 kuud); mittestandardiseeritud PDT ravi; paljudel haigetel haiguse kestus ja ravi parameetrid teadmata. Patsiendid jaotati algse nägemisteravuse järgi kolme gruppi: ≥ 0.6 ; $0.5-0.25$ ja ≤ 0.2 .

Tulemused:

- 3-6 nädalat pärast PDT-ravi oli nägemisteravus paranenud kaks rida 11%-l, 32%-l ja 52%-l silmadest vastavalt gruppides nägemisteravusega ≥ 0.6 , $0.5-0.25$ ja ≤ 0.2

- Viimasel visiidil oli nägemisteravus paranenud kaks rida 26%-l, 55%-l ja 59%-l silmadest vastavalt gruppides nägemisteravusega ≥ 0.6 , 0.5-0.25 ja ≤ 0.2
- 18-l patsiendil halvenes nägemine ≥ 3 rida pärast PDT ravi
- Silmad, millel oli algselt subretinaalne vedelik (220 silma e. 83%), oli subretinaalne vedelik kadunud esimesel ravijärgsel kontrollil 75%-l ja viimasel kontrollil 81%-l
- Pigmentepiteeli irdumine oli algselt olemas 73-l silmal (28%). Esimesel ravijärgsel visiidil oli pigmentepiteeli irdumine kadunud 55%-l ja viimasel visiidil 65%-l silmadest
- Fokaalsed lekked silmapõhja angiograafial olid 180-l silmal (68%). Esimesel ravijärgsel visiidil tehti angiograafia 80-le silmale ja 78%-l enam lekkeid ei esinenud. Viimasel ravijärgsel visiidil tehti angiograafia 62-le silmale ja lekkeid ei esinenud neist 81%-l. Sarnased tulemused olid ka difuussete lekete korral.
- ≥ 40 nädalat (umbes 10 kuud) pärast PDT ravi kontrolliti 81 silma, kellel enne ravi oli subretinaalne vedelik ja 80%-l neist subretinaalne vedelik puudus

Antud uuringus on PDT-ravi järgselt saadud head tulemused erinevate kliiniliste näitajate osas, kuid uuringu puuduseks on asjaolu, et raporteerida võidi rohkem nendest patsientidest, kellel oligi parem ravitulemus.

3. Polypoidal choroidal vasculopathy treatment options: A metaanalysis; avaldatud 2018. aastal

Järgnevalt on taotleja poolt ära toodud võrdlevate uuringute metaanalüüs, kus võrreldakse anti-VEGF+PDT kombinatsioonravi anti-VEGF ja PDT monoterapiaga. Esmased tulemusnäitajad on nägemisteravuse ja reetina tsentraalse paksuse muutus. Teiseseks tulemusnäitajaks on patsientide hulk, kellel polüpoidsed veresoonte laiendid kadusid.

Kokku 22 uuringut, nendest 3 randomiseeritud uuringut ja 19 retrospektiivset uuringut. Kokku 1178 patsienti. Patsientide keskmine vanus oli 53-75.8 eluaastat. Uuringute kestus oli vahemikus 1-36 kuud.

Tulemused:

PDT monoterapia versus anti-VEGF monoterapia:

- Nägemisteravuse muutuses ei olnud kahe grupi vahel erinevusi 3., 6., 12. ega 24. kuul
- Reetina paksus vähenes rohkem anti-VEGF raviga 3. kuul ($P=0.04$), kuid erinevust ei olnud 6. kuul ($P=0.6$)
- PDT monoterapia oli oluliselt efektiivsem polüüpide kadumisel 3. ja 6. kuul (vastavalt $P < 0.00001$ ja $P = 0.0001$)

Kombinatsioonravi (PDT+anti-VEGF) versus PDT monoterapia:

- Kombinatsioonravi parandas oluliselt rohkem nägemisteravust 3., 6., 12. ja 24 kuul kui PDT monoterapia (vastavalt $P = 0.03$; $P = 0.005$; $P=0.02$; and $P < 0.0001$)
- Kombinatsioonraviga vähenes reetina paksus rohkem kui PDT monoterapiaga (3. kuul $P=0.02$; 6. kuul $P=0.05$)
- Polüüpide kadumisel ei olnud kahe grupi vahel erinevust

Kombinatsioonravi (PDT+anti-VEGF) versus anti-VEGF monoterapia:

- Nägemisteravuse muutuses kokkuvõttes ei olnud olulist erinevust (kombinatsioonravi parandas nägemist rohkem 6. ja 24. kuul, kuid mitte 3. ja 12. kuul)
- Reetina paksuse muutuses ei olnud olulist erinevust
- Kombinatsioonravi oli oluliselt efektiivsem polüüpide regressioonil 3. ja ≥ 6 . kuul ($P < 0.00001$ ja $P < 0.0001$)

PDT ravi tüsistused:

- Silmapõhja hemorraagiat esines tunduvalt vähem kombinatsioonraviga võrreldes PDT monoterapiaga ($P=0.02$)
- Silmapõhja hemorraagia esinemissagedus oli sarnane kombinatsioonravi või anti-VEGF monoterapiat saavate patsientide vahel ($P=0.85$)

Uuringu järeldused:

- Anti-VEGF ravi vähendab efektiivsemalt reetina paksust, PDT-ravi on efektiivsem polüüpide regressioonil
- PDT+anti-VEGF kombinatsioonravi on efektiivseim ravi reetina paksuse vähendamisel, polüüpide regressioonil ja nägemisteravuse parandamisel
- PDT+anti-VEGF kombinatsioonravi korral tekib ravi tüsistusena harvem silmapõhja hemorraagiat kui PDT monoteeraapia korral

Tundub usaldusväärne võrdlevate uuringute metaanalüüs. Retrospektiivsete uuringute valimisel oli tugev kvaliteedi kontroll. Toob hästi välja kombinatsioonravi eelised võrreldes PDT või anti-VEGF monoteeraapiaga.

Hindaja lisab omalt poolt kaks kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia ravi prospektiivset randomiseeritud uuringut. Tsentraalse seroosse korioretinopaatia raviks on lisaks PDT-ravile kasutatud silmapõhja fokaalset laserravi konventsionaalse laseriga, silmapõhja laserravi mikropulss laseriga ning süsteemset ravi mineralokortikoidi retseptori antagonistidega (spironolaktoon või eplerenoon). Esimeses uuringus võrreldakse fotodünaamilist ravi mikropulss laserraviga ja teises uuringus fotodünaamilist ravi eplerenoon-raviga. Uuringud näitavad, et PDT-ravi on oluliselt efektiivsem subretinaalse vedeliku vähendamisel kui mikropulss laserravi või eplerenoon-ravi kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia ravis.

Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial

Avaldatud 2018; prospektiivne, multitsentriline, randomiseeritud uuring (9)

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloolest, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatiaga patsiendid; 160 patsienti (80 PDT-ravi grupis ja 80 mikropulss-ravi grupis); PDT-ravi grupis oli 60 meest ja 20 naist vanuses 48.9±8.9; mikropulss-ravi grupis oli 69 meest ja 11 naist vanuses 48.6±8.3; nägemissümptomid olid kestnud PDT-ravi grupis keskmiselt 6 kuud (3.76-11 kuud) ja mikropulss-ravi grupis samuti keskmiselt 6 kuud (4-9.75 kuud)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Fotodünaamiline teraapia; esimene ravijärgne visiit oli 6-8 nädala pärast; kui subretinaalne vedelik püsis, siis PDT-ravi korral
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Silmapõhja mikropulss laserravi; esimene ravijärgne visiit oli 6-8 nädala pärast; kui subretinaalne vedelik püsis, siis mikropulss-ravi korral
Uuringu pikkus	Viimane visiit oli 7-8 kuud pärast esmaravi
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Uuringu esmane tulemusnäitaja oli subretinaalse vedeliku puudumine
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Esimesel ravijärgsel visiidil oli 51.2%-l PDT-ravi patsientidest ja 13.8%-l mikropulss-ravi patsientidest subretinaalne vedelik kadunud (P<0.001)

	Viimasel visiidil oli subretinaalne vedelik kadunud 67.2%-l PDT-ravi patsientidest ja 28.8%-l mikropulss-ravi patsientidest (P<0.001)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teised tulemusnäitajad olid funktsionaalsed näitajad (nägemisteravuse muutus, reetina sensitiivsuse muutus mikroperimeetrial ja nägemisega seotud elukvaliteedi küsimustiku skoori muutus)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Viimasel visiidil oli PDT-ravi saanud patsientidel nägemisteravus paranenud 6.78 ±8.54 tähte ja mikropulss-ravi saanud patsientidel 4.48 ±7.29 tähte (P=0.099) Reetina sensitiivsus mikroperimeetrial oli viimasel visiidil rohkem tõusnud PDT-ravi saanud patsientidel (+3.24±3.08 dB versus +1.38±4.45 dB; P=0.008) Nägemisega seotud elukvaliteedi küsimustiku tulemuse vahel ei olnud viimasel visiidil statistiliselt olulist erinevust

Half-dose photodynamic therapy versus eplerenone in chronic central serous chorioretinopathy (SPECTRA): a randomized controlled trial

Avaldatud 2021. aastal; prospektiivne, multitsentriline, randomiseeritud uuring (10)

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatiaga patsiendid 107 patsienti (53 PDT-ravi grupis ja 54 eplerenoon-ravi grupis) PDT-ravi grupis 51 meest ja 2 naist, keskmine vanus 44.5±10.0 aastat; eplerenoon-ravi grupis 49 meest ja 5 naist, keskmine vanus 47.5±9.6 aastat Nägemishäirete kestus PDT-ravi grupis 7.0±5.7 kuud, eplerenoon-ravi grupis 8.2±6.5 kuud
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Fotodünaamiline teraapia
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Süsteemne ravi mineralokortikoidi retseptori antagonisti eplerenooniga
Uuringu pikkus	3 kuud
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Subretinaalse vedeliku puudumine

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	3 kuud pärast ravi alustamist oli subretinaalne vedelik kadunud 78%-l PDT-ravi patsientidest ja 17%-l eplerenoon-ravi patsientidest (P<0.001)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Nägemisteravus, reetina sensitiivsus mikroperimeetrial, nägemisega seotud elukvaliteedi küsimustiku skoor
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Nägemisteravus oli 83.7±10.8 tähte PDT-ravi grupis ja 82.8±9.0 tähte eplerenoon-ravi grupis (P=0.555) Reetina sensitiivsus mikroperimeetrial oli 25.4±3.4 dB PDT-ravi grupis ja 23.9±4.0 dB eplerenoon-ravi grupis (P=0.041) Nägemisega seotud elukvaliteedi küsimustiku skoor oli 87.2±8.5 PDT-ravi grupis ja 83.8±12.1 eplerenoon-ravi grupis (P=0.049) Kolmel patsiendil PDT-ravi grupist (6%) ja 18-l patsiendil eplerenoon-ravi grupist (33%) esines kõrvaltoimeid

Polüpoidse koroidea vaskulopaatia ravi osas lisab hindaja omalt poolt kliinilise uuringu EVEREST II.

EVEREST I uuring oli randomiseeritud kliiniline uuring, kus osales 61 PCV patsienti. Uuringust selgus, et kombinatsioonravi (anti-VEGF+PDT) oli oluliselt efektiivsem polüüpide regressioonil kui anti-VEGF monoterapia 6 kuu jooksul. Nägemisteravus paranes nii kombinatsioonravi kui anti-VEGF monoterapia grupis, kuid nägemisteravuse paranemise suurust kahe grupi vahel ei võrreldud ning uuring kestis ainult 6 kuud. Seetõttu korraldati 24-kuuline EVEREST II kliiniline uuring, kus võrreldi anti-VEGF+PDT kombinatsioonravi anti-VEGF monoterapiaga suurel hulgal Aasia patsientidel, kellel esines sümptomaatiline maakuli PCV. EVEREST II kliinilise uuringu 24-kuu tulemused kinnitasid, et kombinatsioonravi parandab rohkem nägemist ja on efektiivsem koroidea veresoonte polüpoidsete laiendite täielikul regressioonil võrreldes anti-VEGF monoterapiaga ning see saavutati väiksema anti-VEGF süstide arvuga.

Comparison of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy; The EVEREST II Randomized Clinical Trial

Avaldatud 2020. aastal; 4. faasi, topeltpime, multitsentriline, randomiseeritud kliiniline uuring (19)

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Polüpoidse koroidea vaskulopaatiaga patsiendid Kokku 322 patsienti 168 kombinatsioonravi patsienti, neist 64.9% mehed ja 154 monoterapia patsienti, neist 75.3% mehed Kombinatsioonravi patsientide keskmine vanus oli 68.0 aastat (±8.5) ja monoterapia patsientidel 68.2 aastat (±9.0)
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Kombinatsioonravi (fotodünaamiline teraapia + anti-VEGF ravi) Kõik patsiendid said kolmel järjestikusel kuul anti-VEGF silmasisese süsti, edaspidi süstiti <i>pro re nata</i> (vastavalt vajadusele) režiimi järgi protokollis ettenähtud kordusravi kriteeriumitele; kombinatsioonravi patsientidele tehti 1. päeval PDT ravi ja monoterapia patsiendid said nn <i>sham</i> PDT ravi, millele järgnes <i>pro re nata</i> PDT-ravi vastavalt aktiivsete polüpooidsete laiendite olemasolule ICG-angiograafial
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Monoterapia e. anti-VEGF ravi
Uuringu pikkus	24 kuud
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Nägemisteravuse paranemine ja veresoonte polüpooidsete laiendite regressioon
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Kombinatsioonravi grupis oli nägemisteravus keskmiselt paranenud 9.6 tähte ja monoterapia grupis 5.5 tähte; kahe grupi vaheline erinevus oli 4.1 tähte (95% CI, 1.0-7.2 tähte); uuring näitas, et kombinatsioonravi ei olnud nägemisteravuse paranemisel monoterapiast halvem ($P < 0.001$), vaid parem ($P = 0.005$) Kombinatsioonravi patsientidest 51.4%-l ja monoterapia patsientidest 39.1%-l paranes nägemine vähemalt 10 tähte ning kombinatsioonravi patsientidest 30.8%-l ja monoterapia patsientidest 24.2%-l paranes nägemine vähemalt 15 tähte Koroidea veresoonte polüpooidsed laiendid kadusid täielikult 56.6%-l kombinatsioonravi patsientidest ja 26.7%-l monoterapia patsientidest ($P < 0.001$) 71.4%-l kombinatsioonravi patsientidest kadusid polüpooidsed veresoonte laiendid 3. kuuks
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Reetina keskosa paksuse muutus, reetina hemorraagia esinemine, lekke puudumine angiograafial, anti-VEGF süstide arv, PDT-ravi kordade arv
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Reetina keskosa paksus vähenes rohkem kombinatsioonravi patsientidel kui monoterapia patsientidel (-152.9 μm versus -109.3 μm) Kombinatsioonravi patsientidest 57.5%-l ja monoterapia patsientidest 32%-l puudus 24. kuul leke silmapõhja fluorestseinangiograafial Silmapõhja hemorraagiat oli 11%-l patsientidest kombinatsioonravi grupis ja 13.4%-l monoterapia patsientidest; >4 diski suurune submakulaarne hemorraagia oli 0.7%-l kombinatsioonravi patsientidest ja 0.8%-l monoterapia patsientidest Keskmine anti-VEGF süstide arv 24 kuu jooksul oli 8.1 kombinatsioonravi grupis ja 12.5 monoterapia grupis;

	<p>kombinatsioonravi grupis vajas 4.2% ja monoterapia grupis 19.5% patsientidest 20-24 süsti; kombinatsioonravi grupis vajas 30.4% patsientidest ainult 3-4 süsti (siia hulka jäävad 3 süsti, mis tehti kõigile patsientidele), monoterapia grupis oli selliseid patsiente 13%</p> <p>Kombinatsioonravi grupi keskmine PDT-ravi kordade arv oli 2.2; kusjuures 44.6% patsientidest vajas PDT-ravi ainult üks kord 24 kuu jooksul ja 21.4% vajasisid 2 PDT-raviseanssi</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotleja on ära toonud suure hulga erinevaid tüsistusi.

PDT-ravi tüsistused võivad olla seotud verteporfiini manustamisega või PDT-laserravi tagajärjel tekkivad lokaalsed silmaga seotud tüsistused. Kõige tõsisemaks harva esinevaks tüsistuseks on verteporfiini manustamise tagajärjel tekkida võiv süsteemne allergiline reaktsioon, milleks peab teenuse osutaja valmis olema. Teised sagedamini esinevad kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioon, fotosensitiivsus ja seljavalu. Naha ja silmade fotosensitiivsuse tõttu peavad patsiendid pärast ravi vähemalt 2 päeva (soovitavalt kuni 5 päeva) vältima otsest päikesevalgust ja vajadusel kandma päikeseprille, laia servaga mütsi ja nahka katvaid riideid. Päikesevalguse toimel võivad tekkida päikese põletusele sarnased nahamuutused.

Kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia ravis kasutatakse fotodünaamilise teraapia korral ainult pool verteporfiini kogusest, et vähendada kõrvaltoimete teket. PLACE uuringus olid PDT-raviga seotud kõrvaltoimeteks kahel patsiendil kornea erosioon, ühel patsiendil allergiline reaktsioon verteporfiinile ja ühel patsiendil allergiline reaktsioon silmapõhja angiograafias kasutatud värvainele. SPECTRA uuringus ei olnud ühtegi PDT-raviga seotud tüsistust. Kirjanduse andmetel võivad silmapoolsete tüsistustena tekkida reetina pigmentepiteeli rebend, koroidea isheemia, reetina pigmentepiteeli atroofia ja koroidea neovaskularisatsioon. Koroidea neovaskularisatsioon võib tekkida 1%-l PDT-ravi saanud tsentraalse seroosse korioretinopaatia patsientidest ning see allub hästi anti-VEGF ravile.

EVEREST II uuringus ei olnud ühtegi olulist nägemise halvenemist peale PDT-ravi. Kõige tõsisemaks silmapoolseks tüsistuseks oli klaaskeha hemorraagia, mida esines PDT+anti-VEGF kombinatsioonravi grupis ühel patsiendil ja anti-VEGF monoterapia grupis kolmel patsiendil. PDT-ravi harvaesinevate komplikatsioonidena PCV ravis on kirjanduses ära toodud ka subretinaalne hemorraagia ja reetina pigmentepiteeli rebend. Pikemas perspektiivis võib nägemise prognoos olla halb koroidea isheemia ja reetina pigmentepiteeli atroofia tõttu.

Kirjanduse andmetel võib harvaesinevaks nägemist halvendavaks PDT tüsistuseks olla ka äge eksudatiivne makulopaatia, mida esineb 1.4 - 4.5%-l patsientidest. Raviks kasutatakse jälgimist, anti-VEGF ravi, lokaalset või süsteemset kortikosteroidravi ning prognoos on üldiselt soodne.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Fotodünaamilise ravi kohta on olemas tõenduspõhised andmed mitmete avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiivsete ravimeetoditena on taotleja ära toonud anti-VEGF ravi, fokaalse konventsionaalse laserravi ja mikropulss laserravi.

Fotodünaamilist teraapiat kasutatakse polüpoidse koroidea vaskulopaatia ravis, kui vastus anti-VEGF monoterapiale ei ole olnud piisav. Pärast PDT-ravi jätkatakse vajadusel anti-VEGF

silmasiseste süstidega ning uuringud on näidanud, et kombinatsioonravi vähendab edaspidiste anti-VEGF süstide arvu.

Konventsionaalset fokaalset silmapõhja laserravi on võimalik kasutada tsentraalse seroosse korioretinopaatia puhul, kui silmapõhja fluorestseiinangiograafial tuleb välja konkreetne lekkekoht ning selle asukoht on laserdamiseks sobiv.

Mikropulss laserravi on suhteliselt uus ravimeetod, mida kasutatakse ka tsentraalse seroosse korioretinopaatia ravis. Mikropulss laser ei jäta silmapõhjale nähtavaid jälgi e. arme. PLACE uuring näitas, et PDT-ravi oli oluliselt efektiivsem kui mikropulss laserravi, viimasel visiidil oli subretinaalne vedelik kadunud 67.2%-l PDT-ravi patsientidest ja 28.8%-l mikropulss-ravi patsientidest ($P < 0.001$).

Mujal maailmas kasutatakse kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia korral ka süsteemset ravi mineralokortikoidi retseptori antagonisti eplerenooniga. Samas näitas SPECTRA uuring, et PDT-ravi oli eplerenoon-ravist oluliselt efektiivsem. 3 kuud pärast ravi alustamist oli subretinaalne vedelik kadunud 78%-l PDT-ravi patsientidest ja 17%-l eplerenoon-ravi patsientidest ($P < 0.001$).

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotleja on välja toonud järgmise ravijuhise neovaskulaarse AMD kohta:

Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)

Antud ravijuhises soovitatakse fotodünaamilist ravi teatud neovaskulaarsete AMD alavormide korral, kuigi polüpooidset koroidea vaskulopaatiat eraldi välja ei ole toodud. Ravijuhis on avaldatud 2014. aastal, hiljem on ilmunud mitmeid randomiseeritud kliinilisi uuringuid fotodünaamilise ravi kohta polüpooidse koroidea vaskulopaatia ravis.

Krooniline tsentraalne seroosne korioretinopaatia on olnud keeruline haigus ravida ja kasutatud on erinevaid ravimeetodeid. Ametlikud ravijuhised puuduvad. Hiljutised uuringud on näidanud, et fotodünaamiline teraapia on kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia kõige efektiivsem ravimeetod.

Koroidea ja reetina hemangioomide kohta ravijuhised puuduvad. Piirdunud koroidea hemangioomi esmaravi on tänapäeval fotodünaamiline teraapia.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotleja poolt välja toodud teenuse tegevuste kirjeldus on asjakohane ja õige.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis on teenust siia maani osutatud ainult ühes raviasutuses. Hindajal teenuse osutamise kogemus puudub.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Kirjanduses avaldatud andmete põhjal oleks kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia uute juhtude arv Eestis 11 patsienti aastas, uusi polüpooidse koroidea vaskulopaatiaga patsiente 14 ning uusi koroidea ja reetina hemangiome aastas kokku 1-2 patsienti, kes vajaksid fotodünaamilist teraapiat. Kokku teeks see aastas 27 patsienti, kes vajaksid PDT ravi. Tõenäoliselt jääb osa uutest

juhtudest diagnoosimata ja ravimata. 27 patsienti aastas on arv, mille sisse mahuksid tõenäoliselt nii esmaravi kui vajadusel ka kordusravi saajad. Patsientide arv aastate jooksul oluliselt muutuda ei tohiks, kuigi teenuse kättesaadavuse paranedes võib näiteks polüpoitse koroidea vaskulopaatia diagnoosimine suureneda, mille on välja toonud ka taotluse esitaja.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotleja poolt välja toodud teenused on õiged ja asjakohased: 3004 x 1 Eriarsti korduv vastuvõtt, 7267x 1 Silmade refraktsiooni uurimine autorefraktomeetri abil, 7263 x 1 Silmapõhja uuring Volke luubiga, 7268 x 1 Silmapõhja optiline koherentne tomograafia ja 7260 x 1 Silmapõhja fotografeerimine

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Alternatiivsete teenuste korral lisanduvad samad teenused, mis on punktis 12.1 välja toodud.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Võib asendada osaliselt silmapõhja laserravi (7807 või 7808), nagu on välja toonud ka taotleja. Võib vähendada anti-VEGF süstide arvu PCV-ga patsientidel.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Uusi ravijuhte ei lisandu, nagu on välja toonud ka taotleja.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Fotodünaamilise ravi teostamisel peab olema eelnevalt tehtud silmapõhja fluorestseini- ja indotsüaniinangiograafia (mõlemad koodiga 7261). Ühele patsiendile aastas 1-2 korda.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Alternatiivse raviviisiga kaasnevad vajalikud tervishoiuteenused on üldjoontes samad. Fluorestseini- ja indotsüaniinangiograafia on olulised uuringud tsentraalse seroosse korioretinopaatia, polüpoitse koroidea vaskulopaatia ning reetina ja koroidea hemangioomide diagnoosimisel.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle

Vähemalt kaks päeva pärast fotodünaamilist teraapiat ei tohi viibida otsese päikesevalguse käes, millest tuleb patsienti informeerida. Kuni 5 päeva on soovitatav silmi ja nahka päikesekiirguse eest kaitsta. Mõjutab patsiente, kes teevad tööd välitingimustes.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Teenust kasutatakse ainult juhul, kui odavamad alternatiivsed ravimeetodid ei ole andnud soovitud tulemust. Patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenuse väär- või liigkasutamine ei ole tõenäoline.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole teada.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ei ole põhjendatud.

17. Kokkuvõte

Taotleja on fotodünaamilise teraapia näidustustena välja toonud järgmised diagnoosid: ealine maakula degeneratsioon, tsentraalne seroosne korioretinopaatia, polüpoitrine koroidea vaskulopaatia, koroidea hemangiroom ja kapillaarne hemangiroom.

Hindaja hinnangul on peamised fotodünaamilise teraapia näidustused: tsentraalne seroosne korioretinopaatia (H35.7), polüpoitrine koroidea vaskulopaatia (võiks märkida koodiga H31.8 e. soonkesta muud täpsustatud haigusseisundid), reetina kapillaarne hemangiroom (D31.2) ja koroidea hemangiroom (D31.3).

Taotluse hindaja ei pea tüüpilist neovaskulaarset AMD-d PDT ravi näidustuseks. Fotodünaamilist ravi kasutati neovaskulaarse AMD korral juba enne anti-VEGF ravi tulekut, kuid ei ole enam kasutusel selle esmaravina. Tänapäeval on neovaskulaarse AMD esmaraviks intravitrealne e. silma klaaskehasse süstitav anti-VEGF ravi.

PLACE ja SPECTRA uuringud näitasid, et fotodünaamiline ravi on oluliselt efektiivsem subretinaalse vedeliku vähendamisel kui mikropulss laserravi või eplerenoon-ravi kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia ravis. EVEREST II kliinilise uuringu 24-kuu tulemused näitasid, et kombinatsioonravi (anti-VEGF+PDT) parandab rohkem nägemist ja on efektiivsem koroidea veresoonte polüpoitsete laiendite täielikul regressioonil võrreldes anti-VEGF monoterapiiaga ning see saavutati väiksema anti-VEGF süstide arvuga.

Kui Eestis on 74 uut tsentraalse seroosse korioretinopaatia juhtu aastas ja 4-6 kuu pärast ei ole haigus lahenenud 15%-l, siis on uute kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia juhtude arv aastas 11 patsienti, kes vajaksid PDT ravi. Kõik polüpoitse koroidea vaskulopaatia diagnoosiga patsiendid ei vaja PDT ravi. Kui arvestada, et PDT-ravi vajab kolmandik PCV patsientidest, on Eestis ühel aastal PDT-ravi vajavaid PCV haigeid 14.

EVEREST II uuringust tuli välja, et 66% PCV patsientidest vajas 24 kuu jooksul 1-2 PDT-raviseanssi, kusjuures 44.6% vajas ainult ühte PDT-raviseanssi. Uusi koroidea ja reetina hemangiome on aastas 1-2 patsienti, kes vajaksid fotodünaamilist teraapiat. Kokku teeks see aastas 27 patsienti, kes vajaksid PDT ravi. Tõenäoliselt jääb osa uutest juhtudest diagnoosimata ja ravimata. 27 patsienti aastas on arv, mille sisse mahuksid tõenäoliselt nii esmaravi kui vajadusel ka kordusravi saajad. Patsientide arv aastate jooksul oluliselt muutuda ei tohiks, kuigi teenuse kättesaadavuse paranedes võib näiteks polüpoitse koroidea vaskulopaatia diagnoosimine suurened.

Fotodünaamilise raviga seotud sagedamini esinevad kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid, infusiooniga seotud seljavalu ja fotosensitiivsus. Naha ja silmade fotosensitiivsuse tõttu peavad patsiendid pärast ravi vähemalt 2 päeva vältima otsesest päikesevalgust.

Fotodünaamiline teraapia silmapõhja haiguste ravis vajab personali spetsiaalset väljaõpet ja piisavat kogemust teenuse kvaliteetseks osutamiseks.

18. Kasutatud kirjandus

- 1) Josh O. Wallsh et al. Anti-VEGF-Resistant Retinal Diseases: A Review of the Latest Treatment Options, *Cells* 2021, 10, 1049
<https://doi.org/10.3390/cells10051049>
- 2) Stephanie M Kaiser et al. Current and Future Anti-VEGF Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, *J Exp Pharmacol.* 2021; 13: 905–912
<https://dx.doi.org/10.2147%2FJEP.S259298>
- 3) Lawrence P L Iu et al. The Contemporary Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Pachychoroid Diseases, *J Ophthalmol* 2021 Oct 23;2021:6590230
<https://doi.org/10.1155/2021/6590230>
- 4) P Mahesh Shanmugam et al. Vascular tumors of the choroid and retina, *Indian J Ophthalmol* 2015 Feb;63(2):133-40
<https://doi.org/10.4103/0301-4738.154387>
- 5) Jørgen Krohn et al. Circumscribed choroidal haemangioma: clinical and topographical features, *Br J Ophthalmol* 2019 Oct;103(10):1448-1452
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313388>
- 6) V P Papastefanou et al. Photodynamic therapy for retinal capillary hemangioma, *Eye (Lond).* 2013 Mar; 27(3): 438–442
<https://dx.doi.org/10.1038%2Feye.2012.259>
- 7) Heba T Rihani et al. Incidence of Sturge Weber Syndrome and Associated Ocular Involvement in Olmsted County, Minnesota, United States, *Ophthalmic Genet* 2020 Apr;41(2):108-124
<https://doi.org/10.1080/13816810.2020.1731834>
- 8) Thomas J van Rijssen et al. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline, *Prog Retin Eye Res* 2019 Nov;73:100770
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.07.003>
- 9) Elon H C van Dijk et al. Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial, *Ophthalmology* 2018 Oct;125(10):1547-1555
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.021>
- 10) Thomas J. van Rijssen et al. Half-dose photodynamic therapy versus eplerenone in chronic central serous chorioretinopathy (SPECTRA): a randomized controlled trial, *Am J Ophthalmol* 2022 Jan;233:101-110
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.06.020>
- 11) Mary E Aronow et al. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973–2013), *Ocul Oncol Pathol.* 2018 Apr;4(3):145-151
<https://doi.org/10.1159/000480640>
- 12) Voraporn Chaikitmongkol et al. Latest Developments in Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment, *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* May-Jun 2020;9(3):260-268
<https://doi.org/10.1097/01.apo.0000656992.00746.48>
- 13) Thomas D Lorentzen et al. Prevalence of Polypoidal Choroidal Vasculopathy in White Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis, *Retina* 2018 Dec;38(12):2363-2371
<https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001872>
- 14) Lee-Jen Chen et al. Management of polypoidal choroidal vasculopathy: Experts consensus in Taiwan, *J Formos Med Assoc* 2020 Feb;119(2):569-576
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.04.012>

- 15) Gregg T Kokame et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Resistance in Exudative Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy, *Ophthalmol Retina* 2019 Sep;3(9):744-752
<https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.04.018>
- 16) Gregg T Kokame et al. Clinical Characteristics of Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment Response in Caucasians, *Ophthalmologica* 2020;243(3):178-186
<https://doi.org/10.1159/000503834>
- 17) Eleftherios I Agorogiannis et al. Clinical outcomes in Caucasian patients with polypoidal choroidal vasculopathy, *Eye (Lond)* 2018 Nov;32(11):1731-1739
<https://doi.org/10.1038/s41433-018-0168-2>
- 18) Jeany Q Li et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis, *Br J Ophthalmol* 2020 Aug;104(8):1077-1084
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>
- 19) Tock H Lim et al. Comparison of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: The EVEREST II Randomized Clinical Trial, *JAMA Ophthalmol* 2020 Sep 1;138(9):935-942
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.2443>
- 20) Ute E K Schnurrbusch et al. Complications after photodynamic therapy, *Arch Ophthalmol* 2005 Oct;123(10):1347-50
<https://doi.org/10.1001/archophth.123.10.1347>
- 21) <https://www.stat.ee/>