A VAKSÁG ÉS LÁTÁSROMLÁS ELŐFORDULÁSA ÉS OKAI HAZÁNKBAN, A DIABÉTESZES RETINOPÁTIA TELEMEDICINÁLIS SZŰRÉSE

Doktori értekezés

Dr. Szabó Dorottya

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Prof. Dr. Németh János, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:
Dr. Takács Ágnes Ildikó, Ph.D., egyetemi tanársegéd
Dr. Vámosi Péter, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Vásárhelyi Barna, DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Gombos Katalin, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Kóthy Péter, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2018

BEVEZETÉS

A legfrissebb WHO felmérés adatai alapján, a világon 253 millió látássérült él, közülük 36 millió vak. Az 50 éves és annál idősebb populáció reprezentálja a vakok 82%-át. Magyarország is csatlakozott az 1999-ben WHO és IAPB által indított Vision 2020 programhoz, melynek célja az elkerülhető vaksági okok felszámolása és a vakok számának jelentős csökkentése 2020-ig. Hiányos epidemiológiai adatok birtokában azonban nem érhetők el monitorozható változások. Emiatt fejlesztettek ki egy nemzetközileg is elismert standard metodikát, mellyel átfogó, reprezentatív, populáció alapú szemészeti felmérés végezhető el.

A Rapid Assessment of Avoidable Blindness (RAAB) felmérés viszonylag olcsón kivitelezhető, rövid időt vesz igénybe, mivel csak az 50 év feletti lakosságot vizsgálja, akiknél a látásromlás előfordulása a legmagasabb, így kisebb populációs mintát igényel. Számos országban sikeresen elvégezték a RAAB felmérést, Európában ez idáig csak Moldovában és Oroszország egy régiójában. Úgy gondoltuk, hazánkban is megfelelő módszer lehet a hiányzó epidemiológiai mutatók pótlására.

Párhuzamosan a felméréssel, szükségesnek találtunk kidolgozni egy stratégiát az elkerülhető vaksági okok közül a hazánkban is egyre növekvő prevalenciájú diabéteszes retinopátia (DR) szűrésére, a vakságot eredményező súlyos stádiumok kialakulásának megelőzésére. Ehhez a 2000-es évek elején a fejlett országokban elterjedő non-mydriatikus (NM) funduskamerás telemedicinás rendszert választottuk,

melynek bevezetése és fejlesztése megszüntette a pupillatágítás miatti kényelmetlenségeket, kockázatokat, mindezt jó szűrési eredményekkel.

A cukorbetegek szemfenéki szűréséhez nem szükséges minden esetben átfogó szemészeti vizsgálat pupillatágításban, mert digitális szemfenéki képek készülhetnek betanított személyzet segítségével, szűk pupilla mellett is, és ezek véleményezhetők távoli kiértékelő központban.

Már a világ számos fejlett országában építettek ki sikerrel non-mydriatikus funduskamerákkal működő telemedicinális rendszert. Angliában alakították ki az egyik legeredményesebb hálózatot, az NHS Diabetic Eye Screening Programme (NDESP) a tizenkét évnél idősebb cukorbetegek számára évente ingyenesen biztosítja a szemfenéki fotózást.

Több nemzetközi tanulmány is elemezte a DR szűrés költséghatékonyságát a hasznossággal súlyozott életévekben (QALY, Quality Adjusted Life Years) Bebizonyosodott, hogy a diabéteszes betegek szemészeti szűrésének QALY értéke magasabb, mint a coronaria bypass műtéteké, vagy akár a hemodialízisé. Egyes becslések szerint megfelelő szűrőprogram kiépítésével, az átlagos európai cukorbetegség okozta vaksági prevalenciát véve alapul a cukorbetegek körében a vakság előfordulása az Európában átlagos 3%-ról 1%-ra csökkenne.

CÉLKITŰZÉS

A bevezetésben említett hiányos epidemiológiai adatok, és a járványszerűen terjedő cukorbetegség szövődményeként kialakuló DR egyre növekvő előfordulása miatt célunk volt:

1. A standard RAAB metodika magyarországi viszonyokra való adaptálása. Segítségével meghatározni az egész országra jellemző reprezentatív, a látásromlással és vaksággal kapcsolatos epidemiológiai mutatókat.
2. A látásromlás és vakság okainak vizsgálata: felmérni a látásromláshoz vezető elkerülhető és nem elkerülhető okok gyakoriságát az 50 éves és annál idősebb lakosoknál.
3. Prevenciós telemedicinális modell kifejlesztése és tesztelése hazai környezetben, mellyel jelentősen visszaszorítható lenne az elkerülhető vakság előfordulása.
4. Telemedicinális rendszer kipróbálása szemészeti területen, egy országos hálózat megtervezésének alapjait képezve.

MÓDSZEREK

1. *RAAB+DR felmérés*

Felmérésünkhöz a nemzetközileg elismert RAAB standard protokollt használtuk, mellyel megbízható epidemiológiai adatokhoz juthatunk viszonylag rövid idő alatt. A Központi Statisztikai Hivatal a RAAB szoftver használatával a 2011-es népszámlálási számlálókörzetek adataiból 3675 lakosból álló reprezentatív vizsgálati mintát választott ki országszerte 105 körzetben. Öt vizsgálócsoport végezte a felmérést 2015. április-július között, a SE Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedélyének birtokában (TUKEB 234/2014). Szemész, szemészeti asszisztens, nővér és egy sofőr alkották a csoportokat, akik minden körzetben kiegészültek egy helyi segítővel is. A terepmunka előtt ötnapos tréning zajlott le a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján Dr. Hans Limburg (ICEH konzultáns) vezetésével, a vizsgálócsoportok részvételével, majd a kurzus végén meghatároztuk a vizsgálók közötti véleményeltéréseket is (interobsever variation: IOV) a látóélesség és a szemlencse vizsgálata, és a vaksági okok meghatározásának és a DR stádium-értékelésének tekintetében. A képzés célja volt a legalább 75%-os IOV Kappa érték elérése.

Összesen 3523 résztvevőt vizsgáltunk meg a saját lakókörnyezetükben az előre kiválasztott 105 körzetben. Ún. compact segment sampling módszerrel (a véletlen mintaválasztás egyik speciális esete) választottuk ki a háztartásokat a körzeteken belül. Egyszerűsített,

hordozható Snellen tábla segítségével határoztuk meg a látóélességet az elérhető (saját szemüveges) korrekcióval, illetve stenop lyukkal, amennyiben a látóélesség rosszabb volt, mint 0,5.

Az International Classification of Diseases (ICD-10) WHO által módosított beosztását használtuk a jobban látó szem látóélessége alapján (Presenting visual acuity=PVA, elérhető korrekcióval vizsgált látóélesség a jobban látó szemen) történő kategorizáláskor: PVA ≥ 0,5 esetén normál látóélesség, amennyiben PVA < 0,5 –0,3 enyhe látásromlás (early visual impairment: EVI), VA < 0,3–0,1 esetén közepesen súlyos látásromlás (medium visual impairment: MVI), amennyiben VA < 0,1–0,05 súlyos látásromlás (severe visual impairment: SVI), és VA < 0,05 vakság áll fenn.

Egyenes szemtükörrel, szűk pupilla mellett végeztük az elülső szegment, a szemlencse és a fundus vizsgálatát. Minden páciensnél ujjbegyből vett vérmintából gyorsteszttel vércukorszintet mértünk, és akinél felmerült a cukorbetegség gyanúja, vagy ismert cukorbeteg volt, binokuláris indirekt oftalmoszkóppal pupillatágításban is vizsgáltuk a szemfeneket. A Skót DR Grading standard stádium beosztása alapján határoztuk meg a diabéteszes retinopátia súlyosságát. Minden lakosnál kitöltöttünk egy adatlapot a vizsgálatokkal egy időben, melyeket a nap végén átnéztünk, és a kapott adatokat feltöltöttük a RAAB szoftverbe.

2. *Telemedicinális modell - pilot study*

a. Fundusfotók készítése non-mydriatikus funduskamerával

A SE Szemészeti Klinika és II. sz. Belgyógyászati Klinika együttműködésével végeztünk el egy pilot study-t mellyel hazánkban is bizonyítani szerettük volna a non-mydriatikus funduskamera nem szemészeti intézményben történő alkalmazhatóságát.

Összesen 251 cukorbeteg 502 szeméről készítettünk a Belgyógyászati Klinikán telepített Topcon TRC-NW200 típusú non-mydriatikus funduskamerával szemfeneki felvételeket, melyeket zárt informatikai rendszeren keresztül továbítottunk a Szemészeti Klinikára kiértékelés céljából. Részletes kikérdezés, anamnézislapok kitöltése előzte meg a szemfeneki fotózást. Ötvenkilenc fő 1-es típusú és 192 fő 2-es típusú cukorbeteg személy vett rész a pilot tanulmányban (108 férfi, 143 nő), átlagéletkoruk 57,1±14,9 év (átlag±SD) volt. A vizsgált betegek belgyógyászaton bentfekvő és a diabetológiai rendelésen jelentkező cukorbetegek voltak, akik írásbeli hozzájárulásukat adták a vizsgálatban való részvételhez. A klinika rendelkezett a vizsgálathoz szükséges etikai engedéllyel. (TUKEB 41/2008) Több nemzetközi ajánlásnak megfelelően 3x45'-os felvételeket készítettünk a retina centrális, nazális és szuperotemporális területeiről (NM módszer).

b. Vizsgálatok pupillatágításban

Közülük 28 véletlenszerűen kiválasztott páciens a fotózást követően pupillatágításos szemfeneki vizsgálatban is részesült a Szemészeti Klinikán (O módszer), és az ott található funduskamerával is készültek szemfeneki felvételek, pupillatágítás után (M módszer). Mindegyik módszer eredményeit két, egymástól független szemész szakorvos értékelte ki (A és B értékelő). Vizsgálták a cukorbetegség okozta elváltozásokat, a diabéteszes retinopátia jelenlétét. A szemészeti vizsgálat eredménye szintén internet segítségével jutott vissza a kezelőorvoshoz, illetve eltérés esetén a beteg is kapott értesítést postai úton. A retinopátia fokának, a kezelést igénylő állapotoknak, a következő kontroll időpontjának, valamint egyéb kiegészítő vizsgálatok szükségességének meghatározása a nemzetközi (Preferred Practice Pattern of American Academy of Ophthalmology) és hazai szakmai ajánlásoknak megfelelően történt. Ezeket a fundusfotók alapján a retinopátia foka, a makulopátia jelenléte, valamint a diabetes mellitus fennállási ideje határozta meg. A fundusfotók alapján a nem ép szemfeneki képet mutató és az egyéb okok (mint pl. katarakta, myopia) okozta értékelhetetlen felvételű betegeket hagyományos, pupillatágításban végzett szemészeti vizsgálatra rendeltük vissza.

3. *Hazai telemediciális DR szűrés*

A rendszer indulásakor országszerte tizenkét optikai szaküzletben telepítettek és üzemelték be a Topcon TRC-NW300 típusú non-mydriatikus funduskamerát, amellyel a

betanított személyzet pupillatágítás nélkül készíti a szemfeneki fotókat. A hazai telemedicinális DR szűrőprogram a Semmelweis Egyetemen a Magyar Diabetes Társasággal és az Első Magyar Optikus Zrt-vel összefogásban indulhatott el. Az optikákban készített szemfeneki felvételek zárt informatikai rendszeren keresztül jutnak el a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján található Reading Centerbe, ahol a fotók kiértékelése két szinten zajlik az UK NSC (National Screening Committee) Retinopathy Grading Standard-nak megfelelően. A kiértékelés nem helyhez kötött, mivel retina kijelzős tabletek segítségével az a világ bármely pontján elvégezhető megfelelő internetes hálózatra való kapcsolódás után. Ezután a vizsgálat eredménye szintén a zárt rendszeren keresztül jut vissza az optikai szaküzletekbe. A fotókat a rendszer tíz éven keresztül megőrzi, így minden kiértékelés alkalmával a szemész nyomon követheti az esetleges változásokat, a szemfeneki folyamatok progresszióját.

Eddig összesen 1830 cukorbetegről készült 2100 vizsgálat, átlag életkoruk 53,6± 14,4 év (átlag±SD), a cukorbetegség átlagos fennállási ideje 10,3±8,5 (átlag±SD) év.

4. *Statisztikai elemzések*

A RAAB felmérésnél a speciális RAAB 6 szoftver végezte el az automatikus statisztikai elemzéseket.
A pilot study során a statisztikai elemzéseinket a Statsoft Statistica és SPSS programmal végeztük. Az adatok elemzéséhez felhasználtuk mind parametrikus mind nem

parametrikus elemzéseket a normalitások megállapításához szükséges Shapiro-Wilk tesztek alapján. Használtunk Student féle T-tesztet, khi-négyzet próbát, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis tesztet, és korrelációs elemzéseket.
Kappa statisztikával vizsgáltuk a módszerek-, és a kiértékelők közötti egyezéseket.

EREDMÉNYEK

1.RAAB felmérés

A vizsgálni tervezett 3675 lakos közül 3523 főt vizsgáltunk meg sikeresen (95,9%), 71 lakos nem volt elérhető (1,9%), 80 (2,2%) elutasította a vizsgálatot és egy főt a fizikai állapota alkalmatlanná tett a vizsgálatban való részvételre. Összehasonlítva a 2011-es népszámlálási adatokkal, a vizsgálati mintánkban az 50-59 éves korcsoport kissé alulreprezentált volt, míg a 70-79 éves korcsoport minimálisan felülreprezentált volt.

A vizsgálati mintában a kétoldali vakság prevalenciája 0,9% volt (0,9% a férfiaknál, és 1,0% a nőknél). A súlyos látásromlás (SVI) előfordulása 0,5%, a közepesen súlyosé 5,6% és az enyhe látásromlásé 7,5% volt. Nemek közötti különbséget csak a közepesen súlyos látásromlás kategóriánál láttunk, mely nőkben szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint férfiakban (6,5% vs. 4,0%).

A vakság és látásromlás előfordulása a kor növekedésével exponenciálisan emelkedett, az 50-59 éves korcsoportban volt a legalacsonyabb, 2,3% (2,0% MVI, 0,1% SVI and 0,2% vak), mely a 60-69 éves korcsoportban 3,1%-ra (2,3% MVI, 0,0% SVI és 0,8% vak), majd a 70-79 éves korcsoportban 8%-ra emelkedett (7,2% MVI, 0,2% SVI és 0,6% vak). A 80+ korcsoportban volt a legmagasabb a vakság és a látásromlás prevalenciája, 17,2% (10,6% MVI, 3,2% SVI és 3,4% vak).

Az 50 éves és annál idősebb korú populációban a vakság leggyakoribb oka az időskori makuladegeneráció és az egyéb hátsó szegmens betegségek voltak 27,3%-kal, melyeket a szürkehályog (21,2%), a glaukóma (12,1%) és a DR (6,1%) követett. Vagyis a hátsó szegmens betegségei voltak felelősek a kétoldali vakság 72,7%-áért. Mind az enyhe-, közepes, és súlyos látásromlásnak a szürkehályog volt a vezető oka (EVI: 35,3%, MVI: 49,7% SVI: 42,6%). A nem-korrigált, vagy rosszul korrigált fénytörési hiba volt felelős MVI esetek 23,9%-áért, illetve az EVI 40,7%-áért.

A kétoldali vakság és látásromlás 45,5%-a elkerülhető lenne, ezen belül 21,2% kezelhető és 24,2% megfelelő prevencióval megelőzhető. A szürkehályog-sebészeti „lefedettség”(Cataract Surgical Coverage, CSC) 90,7%.

2. Telemedicinális modell - Pilot study

Kiértékelve a 251 cukorbeteg 502 szeméről készített fundusfotót, az esetek 74,5%-a volt ép, 15,5%-nál találtunk DR-t (13,55% enyhe/közepesen súlyos non-proliferatív), 0,59% súlyos non-proliferatív DR, 1,39% proliferatív DR. Az értékelhetetlen felvételek aránya 10,1%-os volt.

Harminchét pácienst utaltunk a Szemészeti Klinikára DR vagy értékelhetetlen képek miatt. A DR-val beutalt esetek többségénél nem volt eltérés a diagnózisokban, csupán 3 szem esetében állapítottak meg 1 stádiummal enyhébb DR-t. Nyolc szem esetében (1,59%) volt szükség lézerkezelésre, öt esetben vitrektomiára (0,99%).

Összehasonlítva a három módszerrel végzett vizsgálatok eredményeit (NM-, M-, és O módszer), az NM és M módszer közötti egyezés maximális volt A és B kiértékelő esetében is (kappa érték=1,00). A pupillatágítás nélkül készült értékelhető szemfeneki felvételek eredményeit összehasonlítva, az értékelők közötti egyezés is maximális volt (kappa=1,00). A hagyományos szemfeneki vizsgálatot alapul véve (O módszer), nem volt félrediagnosztizált eset sem az NM, sem az M módszerrel.

3. Hazai telemediciális DR szűrés

Az optikai szaküzletekben elhelyezett NM funduskamerákkal eddig 2100 vizsgálatot végeztünk 1830 cukorbeteg páciensnél. A szemfeneki felvételek 91,1%-a lett értékelhető, míg 8,9%-a értékelhetetlen.
Ép fundust a vizsgált cukorbetegek 67,6%-ánál találtunk, enyhe non-proliferatív stádiumot 28,3%-nál, közepesen súlyos és súlyos retinopátiát 3,3%-nál, míg proliferatív stádiumot 0,8%-nál állapítottunk meg. Makulopátiát a diabéteszes betegek 5,5%-ának szemfeneki felvételein találtunk.

KÖVETKEZTETÉSEK

Hazánkban elsőként végeztünk el látásromlással kapcsolatos, átfogó populáció alapú szemészeti felmérést.

Sikeresen adaptáltuk a hazai viszonyokra a RAAB metodikát, ezzel bizonyítottuk, hogy a világ fejlett ipari országaiban is elvégezhető ez a felmérés a megfelelő előkészületek után.

Eredményeink alapján Magyarországon a korral és nemmel korrigált vaksági prevalencia a WHO becsléseihez képest alacsonyabb, viszont a fejlett országokra vonatkozó vaksági ill. súlyos és kp súlyos látásromlási előfordulásoknál magasabb.

A vakság és látásromlás vezető okai az AMD és egyéb hátsó szegmens betegségek, illetve a DR is az egyik leggyakoribb okok között szerepelt. Ezen eredmények megfelelnek a világszerte a fejlett országokban jellemző trendekkel, miszerint már nem a szürkehályog, hanem a hátsó szegmens betegségek felelősek leginkább a vakság kialakulásáért. A szemészeti ellátás jövőbeni tervezéséhez, fejlesztéséhez ezt mindenképp szükséges figyelembe venni.

A megelőzhető vaksági okok előfordulása megközelíti az 50%-ot, ami sürgetővé teszi a szekunder prevenciós lehetőségek fejlesztését hazánkban.

A magas CSC jelzi, hogy a magyarországi szürkehályog műtéti ellátás megfelelő, az operációt igénylő esetek jelentős része időben felismerésre és ellátásra kerül. Ennek ellenére a szürkehályog-műtétek

számának további növelése szükséges, mivel a látásromlást (SVI, MVI, EVI) vezető okaként továbbra is a katarakta szerepelt az első helyen mindhárom kategóriában.

Mind a RAAB felmérés, mind a pilot study során vizsgált cukorbetegeknél talált retinopátia előfordulás is igazolja a magyarországi telemedicinális rendszer kiépítésének szükségességét.

Szemészeti területen a mi vizsgálatunk számít hazánkban az első pilot telemedicinális rendszernek. Klinikai környezetben való kipróbálás után a NM funduskamerával működő hálózatot ideálisnak találjuk a hazai cukorbeteg populáció telemedicinás DR szűréshez. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a telemedicinális DR modell alkalmas kiindulópontja egy egész országot lefedő hazai DR szűrőhálózatnak, melynek kiépítése a cukorbetegek számának folyamatos növekedése és a demográfiai változások miatt elengedhetetlen.

Egy nagy lefedettségű halózat működtetésével elérhető lenne az összes hazánkban élő cukorbeteg szemészeti kontrollja, szükséges kezeléssel együtt hatékony prevenciót biztosítana, és jelentős tehermentesítést jelentene a szemész társadalom számára.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. Disszertációhoz felhasznált közlemények jegyzéke

Szabó, D., Sándor, GL., Tóth, G., Pék, A., Lukács, R., Szalai, I., Tóth, GZs., Papp, A., Nagy, ZZs., Limburg, H., Németh, J.. Visual impairment and blindness in Hungary. Acta Ophthalmol. 2018 Mar;96(2):168-173. doi: 10.1111/aos.13542. Epub 2017 Aug 21.

IF: 3,324

Szabó, D., Fiedler, O., Somogyi, A., Somfai, GM., Bíró, Zs., Ölvedy, V., Hargitai, Zs., Németh, J. Telemedical diabetic retinopathy screening in Hungary: a pilot programme. J Telemed Telecare, 2015. 21(3.) p. 167-73.

IF: 1,377

2. Disszertációhoz nem felhasznált közlemények jegyzéke

Németh, J., Szabó, D., Tóth, G., Sándor, G. L., Lukács, R., Pék, A., Szalai, I., Papp, A., Resnikoff, S., Limburg, H. Feasibility of the rapid assessment of avoidable blindness with diabetic retinopathy module (RAAB+DR) in industrialised countries: challenges and lessons learned in Hungary. Ophthalmic Epidemiology, 2018: p. 1-7.

IF: 1,297

Tóth, G., Szabó, D., Sándor, G. L., Szalai, I., Lukács, R., Pék, A, Tóth, GZs., Papp, A., Nagy, ZZs., Limburg, H., Németh, J. Diabetes and diabetic retinopathy in people aged 50 years and older in Hungary. Br J Ophthalmol, 2017. **101**(7): p. 965-969.

IF: 3,384

Tóth, G., Szabó, D., Sándor, G. L., Szalai, I., Lukács, R., Pék, A, Tóth, GZs., Papp, A., Nagy, ZZs., Limburg, H., Németh, J.. Cukorbetegség és retinopátia diabetica regionális egyenlőtlenségei Magyarországon az 50 éves és idősebb korú lakosság körében. Orvosi Hetilap 2017. **158**(10): p. 362-367.

IF: 0,322

Fiedler, O., Hargitai, Zs., Bíró, Zs., Ölvedy, V., Szabó, D., Pregun, I., Pusztai, P., Somogyi, A., Németh, J. Diabeteses retinopathia Telemedicinális szűrése. Pilot Study. Magyar Belorvosi Archívum 2010.; 63. 81-86.