



Dziedziczne dystrofie siatkówki spowodowane mutacją genu *RPE65* – obraz kliniczny, obciążenie ekonomiczne i społeczne

Katarzyna Jaśkowiak¹, Marcin Stopa², Maciej Krawczyński³, Maciej Niewada^{1,4}, Dominik Golicki^{1,4}

¹HealthQuest Spółka Komandytowa Sp. z o.o.

²Klinika Chorób Oczu, Katedra Chorób Oczu i Optometrii, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Dziedziczne dystrofie siatkówki są zróżnicowaną grupą chorób uwarunkowanych genetycznie. W pracy omówiono rolę mutacji genu białka nabłonka barwnikowego siatkówki *RPE65* w patogenezie i przebiegu dystrofii. Przedstawiono dostępne dane epidemiologiczne ze szczególnym uwzględnieniem jednostek klinicznych, w zakresie których najczęściej identyfikowana jest mutacja *RPE65*, tj. zwyrodnienia barwnikowego siatkówki i wrodzonej ślepoty Lebera. Jak wykazano w wielu badaniach, brak aktywnego białka *RPE* w nabłonku barwnikowym prowadzi do niemal całkowitej utraty wzroku już w dzieciństwie lub wczesnej młodości.

W artykule przedstawiono obciążenia ekonomiczne wynikające z zaburzeń widzenia lub utraty wzroku, które są wynikiem postępującej dysfunkcji wzroku, w tym: obciążenia po stronie systemu opieki zdrowotnej, płatnika publicznego oraz stanowiące utratę produktywności (koszty pośrednie). Jednocześnie podjęto próbę oszacowania tych ostatnich z perspektywy polskiej. Omówiono koszty niewymierne, rozumiane jako utrata jakości życia, spowodowane postępującą dysfunkcją narządu wzroku zarówno z perspektywy chorego, jak i jego opiekunów.

SŁOWA KLUCZOWE: wrodzone dystrofie siatkówki, *RPE65*, koszty choroby, koszty bezpośrednie, koszty pośrednie, jakość życia

WSTĘP

Dziedziczne dystrofie siatkówki (*inherited retinal dystrophies* – IRD) stanowią zróżnicowaną, zarówno pod względem etiologicznym, jak i klinicznym, grupę chorób o podłożu genetycznym. Dystrofie mogą dotyczyć centralnej (dystrofie plamki) lub obwodowej części siatkówki, jednak w zaawansowanej postaci choroba obejmuje cały jej obszar. Ponadto, można je podzielić na grupy w zależności od typu fotoreceptora, którego dotyczy zaburzenie (pręcikowe, czopkowe lub czopkowo-pręcikowe), objawów choroby lub stopnia atrofii siatkówki. Niektóre postaci IRD współwystępują z innymi zaburzeniami, takimi jak głuchota w zespole Ushera czy też otyłość, zaburzenia poznawcze, polidaktylia, hipogonadyzm i choroba nerek w zespole Bardeta-Biedla [1, 2].

Obraz kliniczny charakteryzuje się postępującym ograniczeniem zakresu pola widzenia i/lub pogorszeniem ostrości wzroku. W zależności od typu dystrofii i mutacji, będącej jej przyczyną, przebieg choroby może być różnorodny, od ła-

godnych postaci, pozwalających zachować użyteczną ostrość wzroku do 50.–60. roku życia, do ciężkich, prowadzących do utraty wzroku we wczesnym dzieciństwie [3]. Do końca czerwca 2020 roku zidentyfikowano ponad 270 genów, których mutacje są przyczynami różnych postaci dystrofii. Geny te kodują białka odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie fotoreceptorów, nabłonka barwnikowego i innych komórek siatkówki [1, 4].

Mutacja genu *RPE65* w patogenezie dystrofii siatkówki

Jednym z dobrze poznanych genów, którego mutacja prowadzi do dystrofii siatkówki jest gen kodujący białko *RPE65* (*retinal pigment epithelium 65 kDa protein*), występujące w nabłonku barwnikowym siatkówki (*retinal pigment epithelium* – *RPE*). Enzym *RPE65* (izomerohydrolaza) odpowiedzialny jest za przekształcenie formy *całkowicie-trans* retinalu do formy *cis* w cyklu wzrokowym. Odgrywa więc kluczową rolę w regeneracji pigmentu wzrokowego i jego powrocie do

AUTOR DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Dominik Golicki, adiunkt, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1B, 02-097 Warszawa; e-mail: dominik.golicki@wum.edu.pl

komórek fotoreceptorowych [5]. Mutacja genu *RPE65* powoduje niedobór aktywnego enzymu, co prowadzi do gromadzenia się w nabłonku barwnikowym produktów przemiany cyklu wzrokowego i upośledzenia zdolności komórek receptorowych do odpowiedzi na światło. Ostatecznie dochodzi do obumierania komórek RPE, a w konsekwencji fotoreceptorów [6, 7]. U chorych stwierdza się różne rodzaje mutacji genu *RPE65* oraz duży stopień zróżnicowania zaburzeń widzenia pomiędzy osobami posiadającymi taki sam rodzaj mutacji. Widzenie centralne w dzieciństwie jest zaburzone na różnym poziomie i może pozostać stabilne przez pierwsze trzy dekady życia. Postępujący charakter choroby jednak nieuchronnie prowadzi do ślepoty [8].

Naturalny przebieg dystrofii siatkówki z mutacją *RPE65*

Zróżnicowanie objawów klinicznych IRD i ich nasilenia obserwowane u chorych z mutacją *RPE65* jest przyczyną stawiania różnorodnych diagnoz [8]. Jeżeli pierwsze objawy choroby związane są ze zwyrodnieniem pręcików i występują między 5. a 30. rokiem życia, wówczas klinicznie najczęściej diagnozowane jest zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (*retinitis pigmentosa* – RP). Pierwszym objawem u chorych jest upośledzone widzenie zmierzchowe, do którego czasem

dołącza ograniczenie widzenia obwodowego. W późniejszych etapach choroby zwyrodnieniu ulegają również czopki, odpowiedzialne za ostrość wzroku i widzenie barwne. Choroba stopniowo postępuje do ciężkich zaburzeń widzenia lub całkowitej ślepoty z powodu utraty widzenia centralnego [7, 9]. W innym typie choroby, o wczesnym początku i szybszej progresji, diagnozowana jest najczęściej wrodzona ślepota Lebera (*Leber's congenital amaurosis* – LCA). Wówczas dystrofia dotyczy zarówno pręcików, jak i czopków, a jej objawy występują zaraz po urodzeniu. Dzieci dotknięte chorobą cierpią na poważne zaburzenia widzenia lub ślepotę, która może się rozwinąć już przed 6. miesiącem życia [8, 10].

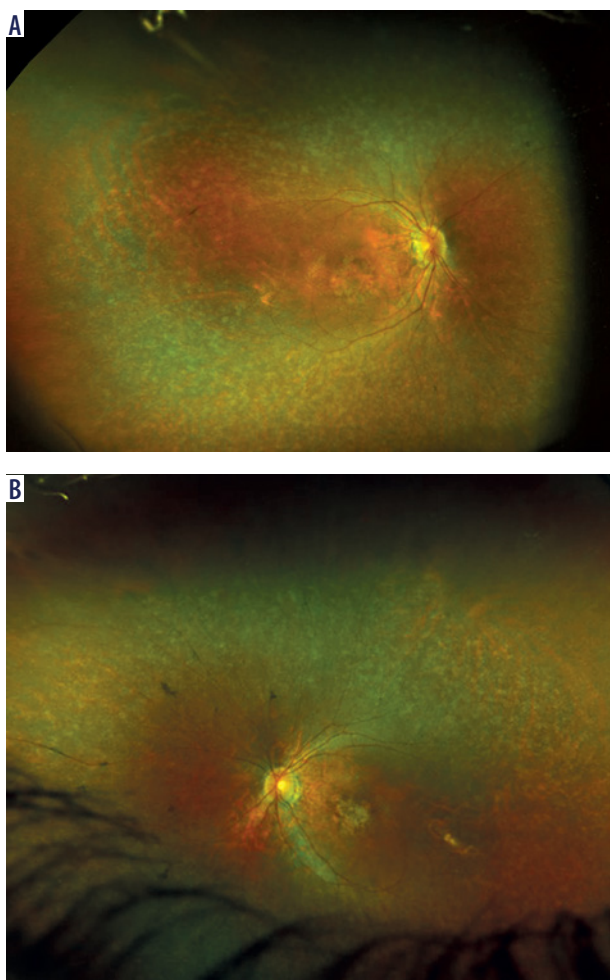
Bez względu na diagnozę kliniczną, bialleliczna mutacja genu *RPE65* powoduje utratę percepcji światła w miarę postępu choroby. Wraz z wiekiem chorego pogorszeniu ulega ostrość wzroku i dochodzi do ograniczenia pola widzenia, a także do strukturalnych zmian dotyczących soczewki, plamki siatkówki, tarczy nerwu wzrokowego i naczyń siatkówki. Od 14.–15. roku życia stwierdzane jest ciężkie zaburzenie widzenia według kryteriów Międzynarodowej Rady Okulistryki (*International Council of Ophthalmology*). Ponad połowa chorych przed ukończeniem 18. roku życia spełnia prawne kryteria ślepoty według kryteriów amerykańskich [8, 11].

Opis przypadku pacjenta z wrodzoną ślepotą Lebera i bialleliczną mutacją genu *RPE65*

Chłopiec lat 10, z potwierdzoną genetycznie bialleliczną, homozygotyczną mutacją *RPE65* (*RPE65* c.1451G>T) ze znaczącym pogorszeniem ostrości wzroku, zaburzeniami widzenia zmierzchowego, zawężeniem pola widzenia oraz oczopląsem od 5. miesiąca życia. Ostrość wzroku w oku prawym wynosiła ruchy ręki przed okiem, w oku lewym 1/50. Ciśnienie wewnątrzgałkowe obustronnie prawidłowe. W badaniu w lampie szczelinowej odcinek przedni prawidłowy, ciało szkliste prawidłowe, dno oka z licznymi drobnoplamistymi zmianami zanikowymi, atrofią siatkówki w plamce, atenuacją naczyń i bladą tarczą nerwu wzrokowego (rycina 1). W skanach poziomych siatkówki, wykonanych za pomocą optycznej koherentnej tomografii domeny spektralnej (*spectral-domain optical coherence tomography*), obecne znaczące zaniki fotoreceptorów i ścięczenie warstw zewnętrznych siatkówki oraz nasilenie penetracji sygnału do naczyńki wynikające z ubytków warstwy RPE (rycina 2). Ze względu na defekt produkcji białka *RPE65*, naturalny przebieg choroby będzie prowadził do dalszego postępowania objawów i pogorszenia parametrów widzenia.

EPIDEMIOLOGIA

Dane dotyczące epidemiologii IRD, spowodowanej przez mutację *RPE65*, jako jednej jednostki chorobowej, są ograniczone i najczęściej odnoszą się do różnych rozpoznań klinicznych. Jak wykazali Chung i wsp., chorzy z bialleliczną mutacją genu *RPE65* na pierwszej wizycie klinicznej diagnozowani są w kierunku LCA (ok. 50% przypadków) lub RP (8%). Zarówno LCA, jak i RP należą do chorób rzadkich [12].



Rycina 1. Obraz dna oka w lampie szczelinowej u 10-letniego pacjenta z bialleliczną mutacją genu *RPE65*

Rycina 2. Skany poziome siatkówki, wykonane za pomocą SD-OCT, u 10-letniego pacjenta z bialleliczną mutacją genu *RPE65*Tabela I. Częstość diagnozowania mutacji genu *RPE65* wśród chorych z wrodzoną ślepotą Lebera i zwyrodnieniem barwnikowym w badaniach przeprowadzonych w Europie

Państwo	Wrodzona ślepota Lebera		Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki	
	Odsetek przypadków z mutacją genu <i>RPE65</i>	Źródło	Odsetek przypadków z mutacją genu <i>RPE65</i>	Źródło
Niemcy	1,8%	Eisenberger 2013 [21]	0,0%	Eisenberger 2013 [21]
Hiszpania	2,4%	Vallespin 2007 [22]	–	
Wielka Brytania	3,4%	Henderson 2007 [23]	0,8%	Wang 2014 [13]
Holandia	6,7–22,2%	Haer-Wigman 2017 [18], Booi 2005 [27]	1,6%	Haer-Wigman 2017 [18]
Włochy	8,4%	Simonelli 2007 [24]	–	
Belgia	8,8%	Coppieters 2010 [25]	–	
Francja	16,0%	Bocquet 2013 [17]	1,1%	Bocquet 2013 [17]
Dania	17,4%	Astuti 2016 [26]	–	–
Średnia	9,7%		0,9%	

Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki należy do najczęściej występujących IRD [13]. Badania przeprowadzone w Europie wskazują, że rozpowszechnienie RP w poszczególnych krajach wynosi od ok. 1/8,3 tys. w Hiszpanii [14] do 1/3,9 tys. w Danii [15]. Rozpowszechnienie RP jest najwyższe wśród osób w wieku powyżej 65. roku życia [16]. Częstość występowania mutacji *RPE65* w europejskiej populacji chorych z RP raportowano na od ok. 1% we Francji [17] do 1,6% w Holandii [18] (tabela I).

Wrodzona ślepota Lebera jest rzadką chorobą genetyczną, której rozpowszechnienie oszacowano na od 1/81 tys. mieszkańców w Stanach Zjednoczonych [19] do 1/42 tys. w Danii [20]. Odsetek chorych z LCA, u których występuje mutacja genu *RPE65* jest bardzo zróżnicowany w zależności od regionu, w którym przeprowadzono badanie i wynosi w krajach europejskich od 2% w Niemczech do 22% w Holandii [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27] (tabela I). Dane dotyczące liczby nowo diagnozowanych przypadków LCA są bardzo ograniczone. Szacuje się, że średnia zapadalność wynosi ok. 1/75 tys. na rok [28].

Szczegółowe dane dotyczące epidemiologii IRD, w tym tych spowodowanych mutacją genu *RPE65*, w Polsce nie są dostępne. Według opracowania Seroczyńskiej i wsp. [29] wśród osób do 24. roku życia, będących członkami Polskiego Związku Niewidomych, zwyrodnienie siatkówki było przyczyną ślepoty i znacznego pogorszenia widzenia u 7,45% urodzonych w latach 1999–2004 [29]. W badaniu przekrojowym

przeprowadzonym w populacji w wieku powyżej 35 lat (średni wiek badanych 60 lat), choroby siatkówki odnotowano u 9% badanych, z czego RP u 1% [30].

Według danych epidemiologicznych dotyczących krajów europejskich, średnie rozpowszechnienie RP i LCA w populacji wynosi odpowiednio: ok. 0,02% i 0,002%. Można przypuszczać, że w Polsce liczba chorych z RP i LCA aktualnie wynosi odpowiednio: ok. 7700 i 770. Zakładając średnią częstość występowania mutacji *RPE65* wśród chorych z RP i LCA za danymi europejskimi (tabela I), można założyć, że w Polsce może być łącznie ok. 140 chorych z tą mutacją.

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Postępowanie terapeutyczne w IRD skupia się na leczeniu objawowym, monitorowaniu stanu chorego, edukacji i rehabilitacji. W celu spowolnienia postępu zwyrodnienia siatkówki, chorym zaleca się ochronę przed światłem i stosowanie przyćmianych szkieł okularowych oraz filtrów żółtopomarańczowych, które dodatkowo poprawiają widzenie kontrastowe. Do poprawy ostrości wzroku stosowane są indywidualnie dobrane pomoce optyczne dla słabo widzących: szkła powiększające i lupy. W zaawansowanych przypadkach – elektroniczne urządzenia silnie powiększające obraz. W przypadku dziedzicznych schorzeń siatkówki jedyną dostępną metodą profilaktyczną jest poradnictwo genetyczne oraz edukacja osób chorych [3, 31].

Rzeczywisty rozwój technik biologii molekularnej przyczynił się do zidentyfikowania mutacji odpowiedzialnych za rozwój choroby, które stanowią potencjalne cele terapeutyczne w tej grupie chorych. Pod koniec 2018 roku Europejska Agencja Leków dopuściła do obrotu pierwszą terapię genową, wskazaną dla pacjentów z IRD spowodowaną bialleliczną mutacją genu *RPE65*. Celem leczenia jest zatrzymanie postępu choroby przez dostarczenie do komórek nabłonka barwnikowego siatkówki prawidłowej wersji genu *RPE65* za pomocą wektora wirusowego wrotygeny neparwowek. Efektem leczenia jest przywrócenie prawidłowego cyklu wzrokowego i zahamowanie postępu choroby [32, 33]. Poza terapię genową dla pacjentów z bialleliczną mutacją genu *RPE65* nie jest dostępna żadna zarejestrowana terapia umożliwiająca zahamowanie postępu dystrofii siatkówki.

OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Zgodnie z typologią farmakoeconomiczną koszty, które można wycenić w jednostkach monetarnych, dzieli się na bezpośrednie koszty medyczne i niemedyczne oraz koszty pośrednie rozumiane jako zasoby utracone w związku z chorobą i jej konsekwencjami [34]. Ekonomiczne konsekwencje zaburzeń widzenia, w tym utraty wzroku wynikają z bezpośrednich kosztów medycznych związanych z diagnozą i leczeniem lub zapobieganiem potencjalnym przyszłym następstwom zdrowotnym, takim jak pogorszenie widzenia, utrata wzroku. Do kosztów bezpośrednich niemedycznych zaliczane są wydatki związane z dostosowaniem domu do potrzeb osób z dysfunkcją narządu wzroku, koszty transportu oraz profesjonalnej opieki. Koszty pośrednie (utrata produktywności) wynikają z absencji chorobowej w pracy, zmniejszenia wymiaru świadczonej pracy lub jej utraty, zarówno przez osoby tracące wzrok, jak i przez ich opiekunów [35].

Zaburzenia widzenia u chorych z mutacją genu *RPE65* następują już w pierwszej dekadzie życia, a chorzy stanowią niejednorodną populację o różnym stopniu pogorszenia widzenia od umiarkowanego do całkowitej utraty wzroku [8]. Dane dotyczące obciążenia ekonomicznego wynikającego z IRD spowodowanej mutacją genu *RPE65* są bardzo ograniczone. W pracy przedstawiono dane dotyczące obciążenia ekonomicznego wynikającego z szerszej perspektywy, tj. IRD bez względu na przyczynę genetyczną lub utraty wzroku niezależnie od etiologii.

Koszty bezpośrednie medyczne

Bezpośrednie koszty medyczne stanowią rzeczywiste wydatki związane z diagnozowaniem, leczeniem i rehabilitacją danego stanu zdrowia, które ponoszone są przez system opieki zdrowotnej [34]. Według danych amerykańskich, w populacji pacjentów z RP koszty wizyt ambulatoryjnych stanowią ok. 70% całkowitych rocznych bezpośrednich kosztów medycznych [36]. Wizyty ambulatoryjne chorych z RP związane są nie tylko z diagnostyką, wyborem i dostosowaniem wyrobów medycznych wspomagających widzenie oraz rehabilitację wzroku, ale też z chorobami współwystępującymi, takimi jak zaburzenia słuchu, czy zaburzenia układu nerwo-

wego, w tym depresja. Pozostałymi nośnikami bezpośrednich kosztów medycznych są hospitalizacje (17% bezpośrednich kosztów medycznych) i koszty leków (12%) [36].

Zaburzenia widzenia wiążą się z kosztami będącymi pochodną niepełnosprawności chorego, tj. rehabilitacji wzroku, leczenia depresji oraz obrażeń spowodowanych urazami lub upadkami [37]. Według wyników badania amerykańskiego [38], postępująca utrata wzroku wiąże się z 1,5 razy większym ryzykiem depresji oraz urazów i jednocześnie 2,5, 3 razy wyższą częstością korzystania z opieki doraźnej i przyjęć do szpitala względem populacji bez zaburzeń wzroku. Bezpośrednie koszty medyczne niezwiązane z leczeniem okulistycznym mogą stanowić ok. 36% nadwyżki kosztów w populacji chorych obciążonych różnym poziomem zaburzenia widzenia (od umiarkowanego do ślepoty) w porównaniu z populacją bez takich zaburzeń [38]. Spośród bezpośrednich kosztów medycznych należy wymienić również koszty wyrobów medycznych wspierających narząd wzroku, takich jak lupy, monookular, filtry terapeutyczne czy też laski dla niewidomych. Osoby słabo widzące coraz częściej korzystają z aplikacji powiększających obraz, instalowanych na smartfonie. Częstość stosowania wyrobów medycznych wspierających wzrok jest najwyższa u chorych z umiarkowanym zaburzeniem widzenia (ok. 46%), a najniższa wśród osób niewidomych (24%) [39].

Dane dotyczące wykorzystania zasobów i tym samym kosztów medycznych związanych z IRD w Polsce są bardzo ograniczone i są skumulowane do ogólnych grup chorób siatkówki. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia, w 2016 roku w populacji pacjentów z zaburzeniami widzenia z powodu schorzeń siatkówki i ciała szklistego z wyłączeniem zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, dominowała ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Liczba wizyt w poradniach okulistycznych wyniosła ok. 800 tys. i była blisko 30-krotnie większa niż liczba hospitalizacji z tych samych przyczyn [40].

W zakresie wyrobów medycznych wspierających wzrok, aktualnie ze środków publicznych finansowane są okulary do blizy i do dali, lupa, monookular, okulary lupowe oraz okulary lornetkowe. Koszt refundacji tych wyrobów w 2019 roku wyniósł ok. 23,5 mln zł [41].

Koszty bezpośrednie niemedyczne

Według definicji, bezpośrednie koszty niemedyczne stanowią rzeczywiste koszty ponoszone przez sektor ochrony zdrowia, które wspomagają proces świadczenia usług medycznych, ale nie są związane z diagnozowaniem, leczeniem lub rehabilitacją [34, 42]. W przypadku osób słabo widzących bezpośrednimi kosztami niemedycznymi są wydatki ponoszone na urządzenia i pomoce ułatwiające komunikację i przemieszczanie się, modyfikację domu, profesjonalną opiekę domową i transport chorego [43, 44]. Do tej grupy kosztów zaliczane są również świadczenia społeczne, takie jak renty, zasiłki chorobowe, świadczenia rehabilitacyjne [34].

Domowa opieka formalna, jeżeli jest pokrywana przez sektor ochrony zdrowia w danym państwie, zwykle stanowi

największy składnik kosztów niemedycznych generowanych w populacji osób z zaburzeniami widzenia [43, 45]. We Francji średnie roczne koszty opieki formalnej stanowiły 78–93% rocznych kosztów niemedycznych, odpowiednio w populacji osób niewidomych oraz z zaburzeniami widzenia. Jednocześnie wydatki na urządzenia wspomagające przemieszczanie się i komunikację oraz specjalistyczne oprogramowanie komputerowe wyniosły 20% kosztów niemedycznych w populacji osób z zaburzeniem widzenia i 5% w przypadku osób niewidomych [43].

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie zużycia zasobów i bezpośrednich kosztów niemedycznych związanych z IRD, w tym spowodowanej mutacją genu *RPE65*, w Polsce. Jedynymi dostępnymi danymi dotyczącymi niemedycznych kosztów bezpośrednich są wydatki na świadczenia socjalne, ponoszone w związku z chorobami oczu. Wskazanie perspektywy finansów publicznych jest rozszerzeniem perspektywy płatnika publicznego o koszty ponoszone przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) czy Państwowy Fundusz Rehabilitacyjny Osób Niepełnosprawnych [34]. Ogółem, na świadczenia socjalne związane z chorobami oczu (ICD-10: H00-H59) ZUS w 2018 roku wydał łącznie 693,7 mln zł [46]. Ponad 60% wydatków ZUS w 2018 roku dotyczyło rent z tytułu niezdolności do pracy, a 18% – kosztów absencji chorobowej.

Koszty pośrednie

Zaburzenia widzenia oraz utrata wzroku wiążą się z utratą produktywności, wynikającej z krótkoterminowej nieobecności chorego w pracy (absenteizm) lub długoterminowego zaprzestania świadczenia pracy w wyniku przejścia na rentę. Do kosztów pośrednich należy również utrata produktywności po stronie opiekunów nieformalnych osób słabo widzących. Koszty pośrednie wskazują na straty produkcji, które odzwierciedlają ekonomiczne obciążenie, ponoszone przez całe społeczeństwo [34].

Chakravarthy i wsp. [47] za pomocą trzech różnych metod oszacowali utratę produktywności wynikającą ze ślepoty oraz umiarkowanego do ciężkiego zaburzenia widzenia w 28 państwach Unii Europejskiej, w tym w Polsce. W zależności od przyjętej metody oszacowania, całkowite koszty utraty produktywności w Europie z powodu ślepoty wyniosły ok. 7,8–17,3 mld EUR, odpowiednio przy przyjęciu najbardziej i najmniej konserwatywnych założeń. Jednocześnie koszty pośrednie wynikające ze ślepoty w Polsce oszacowano na 240–510 mln EUR rocznie. Koszty utraty produktywności w populacji osób z umiarkowanym i ciężkimi zaburzeniami widzenia były nieco wyższe i wyniosły ok. 18,0–39,2 mld EUR dla 28 krajów europejskich łącznie, przy czym w Polsce – 0,74–1,55 mld EUR. Średni koszt pośredni na jedną osobą niewidzącą lub z zaburzeniami widzenia na rok w Europie można oszacować na 20,2–56,5 tys. EUR [47].

Dane dotyczące kosztów utraconej produktywności w Polsce, wynikającej z IRD spowodowanej mutacją genu *RPE65*, są ograniczone. Dostępne dane ZUS odnoszące się do absencji chorobowej są skumulowane i pozwalają na oszacowanie

ogólnych kosztów pośrednich, związanych z nieobecnością w pracy (absenteizmem) z powodu zaburzeń widzenia. Według danych ZUS inne zaburzenia siatkówki (ICD-10 H35), upośledzenie widzenia (H53) oraz ślepota i upośledzenie wzroku (H54) były przyczyną 34,8 tys. dni absencji chorobowej dorosłych i 6 tys. dni absencji z powodu opieki nad dzieckiem [48, 49]. Absencja chorobowa dorosłych i opiekunów przełożyła się na koszty pośrednie rządu odpowiednio: 52,5 mln zł i 2,5 mln zł [34, 42, 50]. Dominującym w strukturze kosztów pośrednich był koszt wynikający z choroby własnej z powodu innych zaburzeń siatkówki (77%), a w przypadku opiekunów dzieci – z powodu upośledzenia widzenia (81%).

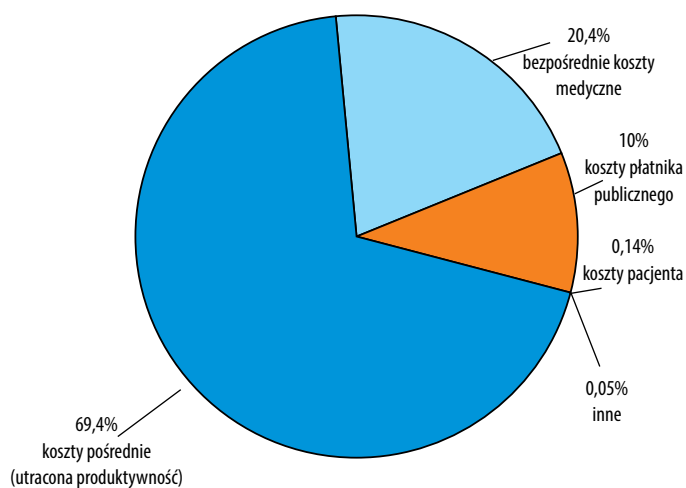
Według danych ZUS w 2019 roku wydano łącznie 1900 orzeczeń o niezdolności do pracy z powodu analizowanych rozpoznaw, z czego 15% dotyczyło rent pierwszorazowych. Znamienita część orzeczeń o czasowej niezdolności do pracy została wydana na okres powyżej 12 miesięcy – 76% dla orzeczeń pierwszorazowych i 93% dla ponownych [51]. Zaburzenia widzenia i ślepota są więc przyczyną przede wszystkim długoterminowej lub trwałej niezdolności do pracy. Osoba, która przeszła na rentę, generuje koszty pośrednie do końca okresu produkcyjnego lub do czasu znalezienia na jej miejsce nowego pracownika [34].

Koszty opieki nieformalnej

Osoby niewidome oraz z zaburzeniami widzenia, bez względu na etiologię choroby, w różnym zakresie wymagają opieki i wsparcia innych osób. Najczęściej opiekunami takich chorych są osoby z najbliższego otoczenia chorego [52, 53]. Świadczenie opieki osobom chorym/niepełnosprawnym jest kosztem z perspektywy opiekuna ze względu na poświęcenie swojego czasu, który mógłby być przeznaczony na pracę zawodową. Tym samym po stronie opiekuna generowane są koszty pośrednie, rozumiane jako utrata produktywności [34, 42]. Według badania portugalskiego ok. 40% osób z zaburzeniami widzenia korzysta z opieki nieformalnej, przy czym częściej opieki wymagają osoby z gorszą ostrością wzroku. Średnia liczba godzin przeznaczonych na opiekę nieformalną w roku wynosi 470 godzin, co przekłada się na średni roczny koszt 3,1 tys. EUR na niewidomego [54]. W Irlandii średni koszt opieki nieformalnej nad osobą niewidomą oszacowano na ok. 11,7 tys. EUR rocznie i był on 2,6 razy wyższy w porównaniu z utratą produktywności jednej osoby niewidomej w ciągu roku [55].

Koszty całkowite

Jedynym odnalezionym oszacowaniem obciążenia ekonomicznego spowodowanego przez utratę wzroku, wynikającą z mutacji *RPE65* przeprowadzili Viriato i wsp. na podstawie danych z Wielkiej Brytanii [37]. Całkowity, dożywotni koszt utraty wzroku z powodu mutacji *RPE65* na jednego chorego oszacowano na 1,6 i 1,8 mln funtów brytyjskich, przy założeniu wystąpienia utraty wzroku odpowiednio w wieku 3 lub 18 lat. Autorzy analizy podkreślają, że rzeczywisty koszt może być większy, ponieważ niemożliwe było oszacowanie wszystkich kategorii kosztów medycznych i niemedycznych.



Rycina 3. Struktura dożywotnych kosztów dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej mutacją *RPE65*, w przeliczeniu na jednego pacjenta, który stracił wzrok w wieku 18 lat [37]

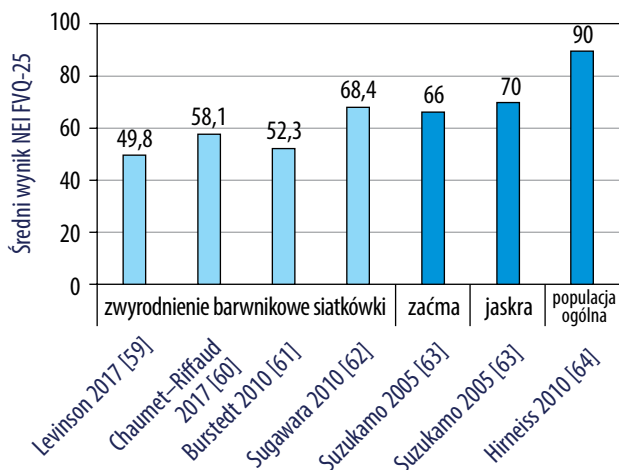
Koszty ponoszone na edukację, zasiłki i inne rodzaje wsparcia z finansów publicznych stanowią łącznie ok. 50% całkowitych kosztów ponoszonych w ciągu roku na osobę niewidomą w wieku < 18 lat. W przypadku utraty wzroku w wieku 18 lat ok. 70% kosztów ponoszonych przez całe życie chorego stanowią koszty pośrednie, wynikające z utraconej produktywności chorego i jego opiekunów, a 20% – bezpośrednie koszty medyczne (rycina 3) [37].

Wysoki udział kosztów pośrednich w kosztach ogólnych jest konsekwencją znaczącego ograniczenia w podjęciu pracy przez osoby z mutacją *RPE65* oraz konieczności sprawowania opieki nad chorym.

WPŁYW NA JAKOŚĆ ŻYCIA (KOSZTY NIEWYMIERNE)

Dane dotyczące jakości życia u chorych z IRD spowodowaną mutacją *RPE65* są ograniczone. Z tego względu przedstawiono dane dotyczące chorych z dziedzicznym zwyrodnieniem siatkówki, bez względu na rodzaj mutacji, oraz osób niewidomych, które straciły wzrok z jakiegokolwiek przyczyny. Uzasadnieniem takiego podejścia jest fakt, że większość osób z mutacją *RPE65* traci wzrok we wczesnej młodości.

Jednym z narzędzi służących do pomiaru jakości życia u chorych z zaburzeniami widzenia jest kwestionariusz *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25). Składa się on z 25 pytań odnoszących się do oceny ogólnego stanu zdrowia, oceny widzenia, funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego, trudności w pełnieniu dotychczasowej funkcji oraz samodzielności [56, 57]. Wynik kwestionariusza NEI VFQ-25 mieści się w zakresie 0–100 punktów (najwyższa jakość życia) [58]. U chorych z RP średni wyniki kwestionariusza NEI VFQ-25 jest na poziomie 50–68 punktów [59, 60, 61, 62] – podobnie jak u chorych z zaćmą (66 punktów) lub jaskrą (68,9) [63, 64] (rycina 4). Istotnie statystycznie pogorszenie jakości życia mierzonej



Rycina 4. Średni wynik kwestionariusza NEI VFQ-25 w populacji z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki, zaćmą, jaskrą i w populacji ogólnej

kwestionariuszem NEI VFQ-25 u pacjentów z RP koreluje z resztkowym polem widzenia < 20° i ostrością widzenia logMAR < 0,3 [65].

Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki znacząco wpływa na wykonywanie codziennych aktywności, w których istotne jest widzenie peryferyjne, takich jak jazda samochodem w nocy, przemieszczanie się przy słabym oświetleniu, rozpoznawanie twarzy z większych odległości, czy dostrzeganie obiektów spoza centralnego pola widzenia [66]. Najtrudniejsze zadania dla osób z IRD związane są z poruszaniem się w słabym lub zbyt jasnym świetle, zarówno w budynkach, jak w przestrzeni otwartej, oraz omijaniem przeszkód znajdujących się poza centralnym polem widzenia [67].

Zaburzenia widzenia mają duży wpływ na stan psychiczny chorego. Badania wskazują, że pogorszenie funkcji narządu wzroku jest przyczyną występowania stanów depresyjnych i lęku. W badaniu francuskim w populacji osób z RP lęk występował u 37% badanych, a depresja u 16%, w porównaniu z, odpowiednio: 9% i 2% w populacji bez zaburzeń widzenia [60]. Odsetek chorych z RP doświadczających depresji może być wyższy i sięgać nawet do 26% [68, 69].

Osoby z dysfunkcją wzroku, w tym z IRD, doświadczają ograniczeń w wykonywaniu czynności życia codziennego (*activities of daily living*). Niewidomi od 3 do 11 razy częściej wymagają wsparcia innych osób w czynnościach, takich jak zakupy, spożywanie pokarmów, przemieszczanie się, w porównaniu z osobami normalnie widzącymi [70]. W badaniu amerykańskim średni czas opieki przez członków rodziny nad osobą niewidomą wynosił ok. 4,3 godzin dziennie. Ponad 2,5 godziny dziennie ścisłego nadzoru nad osobą niewidomą 3-krotnie zwiększało prawdopodobieństwo wystąpienia depresji u osoby sprawującej opiekę [71].

Polskie dane dotyczące jakości życia pacjentów z IRD są nieliczne. W badaniu przeprowadzonym na terenie Dolnego Śląska oceniano ogólną jakość życia osób z zaburzeniami narządu wzroku [72] z zastosowaniem metod jakościowych,

wywiadów grupowych oraz kwestionariuszy. W badaniu wzięły udział osoby ze zróżnicowanym stopniem zaburzenia widzenia: od osób z wadami podlegającymi korekcji do osób zupełnie niewidzących. Spośród badanych 40% osób martwiło się o stan swojego wzroku z powodu postępującego procesu chorobowego, braku akceptacji stanu zdrowia, dużej uciążliwości i braku perspektyw na poprawę widzenia [72].

PODSUMOWANIE

Dziedziczne zwyrodnienie siatkówki spowodowane przez mutację genu *RPE65* jest ciężką, postępującą chorobą prowadzącą do niemal całkowitej ślepoty już w wieku przedszkolnym lub w 2., 3. dekadzie życia. Na podstawie przedstawionych danych można z dużym prawdopodobieństwem przypuszczać, że wczesne wystąpienie objawów choroby i szybka progresja prowadząca do utraty wzroku będą miały negatywny wpływ na dobrostan i funkcjonowanie osób z mutacją *RPE65* w obszarze społecznym i zawodowym przez całe dalsze życie.

Polskie dane dotyczące obciążenia ekonomicznego wynikającego z IRD spowodowanej mutacją genu *RPE65* są ograniczone. Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia i ZUS można wnioskować, że pacjenci z IRD generują bezpośrednie koszty medyczne oraz niemedyczne, w tym wydatki z perspektywy społecznej na świadczenia socjalne. Podobnie jak w innych państwach, krótkotrwała absencja oraz przedwczesne opuszczenie rynku pracy przez chorego

prowadzi do zmniejszenia produktywności i podaży pracy. Ostatecznie ma to przełożenie na zmniejszenie wielkości wytworzonego produktu krajowego brutto oraz tempa jego wzrostu. Zgodnie z oszacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia w Polsce w 2016 roku utrata wzroku z przyczyn innych niż jaskra, zaćma, wady refrakcji oraz zwyrodnienie plamki związane z wiekiem odpowiadała łącznie za 37,1 tys. utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (*Disability-Adjusted Life Years – DALY*) [73].

Jak wskazują wyniki licznych analiz, duża część kosztów wynika z niezdolności do pracy oraz niesamodzielności osób słabo widzących. W przypadku IRD spowodowanej mutacją *RPE65*, utrata produktywności chorych i ich opiekunów jest główną składową kosztów całkowitych. Kluczowe jest więc wdrożenie strategii wspomagających osoby niedowidzące oraz niewidome w utrzymaniu się na rynku pracy. Jednoznacznie wiąże się to z zapewnieniem dostępu do technologii mogących zmniejszyć liczbę przypadków ślepoty i zaburzeń widzenia, co przełoży się na zmniejszenie obciążenia systemu opieki zdrowotnej, społecznej oraz poprawę jakości życia chorych.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Przygotowanie artykułu zostało częściowo sfinansowane w ramach zlecenia Novartis Poland sp. z o.o. dla firmy Health-Quest Sp. K. Sp. z o.o. (PL2009154057).

Piśmiennictwo

- Duncan JL, Pierce EA, Laster AM i wsp. Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. *Transl Vis Sci Technol* 2018; 7: 6.
- Nash BM, Wright DC, Grigg JR, Bennetts B, Jamieson RV. Retinal dystrophies, genomic applications in diagnosis and prospects for therapy. *Transl Pediatr* 2015; 4: 139-163.
- Krasodomska K, Lubiński W. Postępowanie w zwyrodnieniu barwnikowym siatkówki – przegląd piśmiennictwa. *Pomeranian J Life Sci* 2017; 63: 10-14.
- RetNet. Summaries of genes and loci causing retinal disease. <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#B-diseases> [dostęp: 21.07.2020].
- Cai X, Conley SM, Naash MI. RPE65: role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet* 2009; 30: 57-62.
- Katz ML, Redmond TM. Effect of Rpe65 knockout on accumulation of lipofuscin fluorophores in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 3023-3030.
- Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV i wsp. Identifying photoreceptors in blind eyes caused by RPE65 mutations: Prerequisite for human gene therapy success. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6177-6182.
- Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B i wsp. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol* 2019; 199: 58-70.
- Thompson DA, McHenry CL, Li Y i wsp. Retinal dystrophy due to paternal isodisomy for chromosome 1 or chromosome 2, with homoallelism for mutations in RPE65 or MERTK, respectively. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 224-229.
- Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions [published correction appears in *Br J Ophthalmol* 2019 Jun; 103: 862]. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 1147-1154.
- Russell S, Bennett J, Wellman JA i wsp. Efficacy and safety of voretigene neparovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet* 2017 Aug 26; 390: 848]. *Lancet* 2017; 390: 849-860.
- OrphanNet. Retinitis Pigmentosa. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN [dostęp: 22.07.2020].
- Wang F, Wang H, Tuan HF i wsp. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet* 2014; 133: 331-345.
- Nájera C, Millán JM, Beneyto M, Prieto F. Epidemiology of retinitis pigmentosa in the Valencian community (Spain). *Genet Epidemiol* 1995; 12: 37-46.
- Haim M. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2002; 233: 1-34.
- Peterlin B, Canki-Klain N, Morela V i wsp. Prevalence of retinitis pigmentosa in Slovenia. *Clin Genet* 1992; 42:122-123.
- Bocquet B, Marzouka NA, Hebrard M i wsp. Homozygosity mapping in autosomal recessive retinitis pigmentosa families detects novel mutations. *Mol Vis* 2013; 19: 2487-2500.

18. Haer-Wigman L, van Zelst-Stams WA, Pfundt R i wsp. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment. *Eur J Hum Genet* 2017; 25: 591-599.
19. Stone EM. Leber congenital amaurosis - a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 791-811.
20. Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol* 2014; 21: 217-223.
21. Eisenberger T, Neuhaus C, Khan AO i wsp. Increasing the yield in targeted next-generation sequencing by implicating CNV analysis, non-coding exons and the overall variant load: the example of retinal dystrophies [published correction appears in *PLoS One* 2014; 9:e108840]. *PLoS One* 2013; 8: e78496.
22. Vallespin E, Cantalapiedra D, Riveiro-Alvarez R i wsp. Mutation screening of 299 Spanish families with retinal dystrophies by Leber congenital amaurosis genotyping microarray. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5653-5661.
23. Henderson RH, Waseem N, Searle R i wsp. An assessment of the apex microarray technology in genotyping patients with Leber congenital amaurosis and early-onset severe retinal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5684-5689.
24. Simonelli F, Ziviello C, Testa F i wsp. Clinical and molecular genetics of Leber's congenital amaurosis: a multicenter study of Italian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4284-4290.
25. Coppieers F, Casteels I, Meire F i wsp. Genetic screening of LCA in Belgium: predominance of CEP290 and identification of potential modifier alleles in AHI1 of CEP290-related phenotypes. *Hum Mutat* 2010; 31: E1709-E1766.
26. Astuti GD, Bertelsen M, Preising MN i wsp. Comprehensive genotyping reveals RPE65 as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 1071-1079.
27. Booi J, Florijn RJ, ten Brink JB i wsp. Identification of mutations in the AIPL1, CRB1, GUCY2D, RPE65, and RPGRIP1 genes in patients with juvenile retinitis pigmentosa. *J Med Genet* 2005; 42: e67.
28. Zernant J, Külm M, Dharmaraj S i wsp. Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3052-3059.
29. Seroczyńska M, Grałek M, Kanigowska K. Analiza zmian przyczyn ślepoty i znacznego pogorszenia widzenia u dzieci i młodzieży urodzonych w latach 1974-2004. *Med Wieku Rozwoj* 2007; 11: 193-216.
30. Nowak MS, Smigielski J, Jurowski P. The prevalence and pattern of retinal diseases in a sample population of older adults in the city of Lodz, Poland. *Klinika Oczna* 2017; 3: 145-148.
31. Stępień MW, Goś R. Obecny stan wiedzy i perspektywy w leczeniu dziedzicznych schorzeń siatkówki. *Okulistyka* 2003. Wydanie 1. http://www.okulistyka.com.pl/_okulistyka/index.php?strona=artykul&wydanie=1&artykul=45 [dostęp: 23.0.2020].
32. European Medicines Agency. Luxturna, voretigene neparovec. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna#overview-section> [dostęp: 23.07.2020].
33. Summary of Product Characteristics. Luxturna. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 23.07.2020].
34. Władysław M (red.) Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. *Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje*. HTA Consulting, Warszawa 2014.
35. Köberlein J, Beifus K, Schaffert C, Finger RP. The economic burden of visual impairment and blindness: a systematic review. *BMJ Open* 2013; 3: e003471.
36. Frick KD, Roebuck MC, Feldstein JI i wsp. Health services utilization and cost of retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 629-634.
37. Viriato D, Glen F, Bennett N i wsp. PSS6 What is the lifetime cost of blindness in people with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy in the UK? *Value in Health* 2019; 22: S886-S887.
38. Javitt JC, Zhou Z, Willke RJ. Association between vision loss and higher medical care costs in Medicare beneficiaries costs are greater for those with progressive vision loss. *Ophthalmology* 2007; 114: 238-245.
39. Chuvarayan Y, Finger RP, Köberlein-Neu J. Economic burden of blindness and visual impairment in Germany from a societal perspective: a cost-of-illness study. *Eur J Health Econ* 2020; 21: 115-127.
40. Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Mapy dla 30 grup chorób. <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-dla-30-grup-chorob/> [dostęp: 02.07.2020].
41. Uchwała Rady NFZ. Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html> [dostęp: 20.07.2020].
42. Ernst & Young. *Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia*. Warszawa, 2013.
43. Lafuma A, Brezin A, Fagnani F i wsp. Nonmedical economic consequences attributable to visual impairment: a nation-wide approach in France. *Eur J Health Econ* 2006; 7: 158-164.
44. Pezzullo L, Streatfeild J, Simkiss P, Shickle D. The economic impact of sight loss and blindness in the UK adult population. *BMC Health Serv Res* 2018; 18: 63.
45. Cruess AF, Gordon KD, Bellan L i wsp. The cost of vision loss in Canada. 2. Results. *Can J Ophthalmol* 2011; 46: 315-318.
46. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Opracowania tematyczne. Wydatki na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z niezdolnością do pracy. <https://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka/opracowania-tematyczne/wydatki-na-swiadczenia-z-ubezpieczen-spoecznych-zwiazane-z-niezdolnoscia-do-pracy> [dostęp: 02.07.2020].
47. Chakravarthy U, Biundo E, Saka RO i wsp. The Economic Impact of Blindness in Europe. *Ophthalmic Epidemiol* 2017; 24: 239-247.
48. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS wg jednostek chorobowych w 2019 roku. <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> [dostęp: 07.07.2020].
49. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Liczba dni absencji chorobowej w 2017 r. z tytułu opieki nad dzieckiem osób ubezpieczonych w ZUS według wybranych jednostek chorobowych dziecka. Dane uzyskane w dniu 10.01.2019 z Wydziału Badań Statystycznych Departamentu Statystyki i Prognoz Aktuarialnych ZUS.
50. Główny Urząd Statystyczny. Roczne Wskaźniki Makroekonomiczne. <https://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> [dostęp: 02.07.2019].
51. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Orzecznictwo lekarskie. <https://psz.zus.pl/kategorie/orzecznictwo-lekarskie> [dostęp: 07.07.2020].

52. Baji P, Golicki D, Prevolnik-Rupel V i wsp. The burden of informal caregiving in Hungary, Poland and Slovenia: results from national representative surveys. *Eur J Health Econ* 2019; 20: 5-16.
53. Baji P, Farkas M, Golicki D i wsp. Development of Population Tariffs for the CarerQol Instrument for Hungary, Poland and Slovenia: A Discrete Choice Experiment Study to Measure the Burden of Informal Caregiving. *Pharmacoeconomics* 2020; 38: 633-643.
54. Marques AP, Macedo AF, Hernandez-Moreno L i wsp. The use of informal care by people with vision impairment. *PLoS One* 2018; 13: e0198631.
55. Green D, Ducorroy G, McElnea E i wsp. The Cost of Blindness in the Republic of Ireland 2010-2020. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 4691276.
56. Mangione CM, Berry S, Spritzer K i wsp. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 227-233.
57. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR i wsp. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1050-1058.
58. Broła W, Opara J, Fudala M i wsp. Polska adaptacja i analiza walidacyjna Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (Visual Function Questionnaire VFQ-25) u chorych ze stwardnieniem rozsianym. *Wiadomości Lekarskie* 2010, 63: 161-170.
59. Levinson JD, Joseph E, Ward LA i wsp. Physical Activity and Quality of Life in Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol* 2017; 2017: 6950642.
60. Chaumet-Riffaud AE, Chaumet-Riffaud P, Cariou A i wsp. Impact of Retinitis Pigmentosa on Quality of Life, Mental Health, and Employment Among Young Adults. *Am J Ophthalmol* 2017; 177: 169-174.
61. Burstedt MS, Mönestam E. Self-reported quality of life in patients with retinitis pigmentosa and maculopathy of Bothnia type. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 147-154.
62. Sugawara T, Hagiwara A, Hiramatsu A i wsp. Relationship between peripheral visual field loss and vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)* 2010; 24: 535-539.
63. Suzukamo Y, Oshika T, Yuzawa M i wsp. Psychometric properties of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Japanese version. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 65.
64. Hirneiss C, Schmid-Tannwald C, Kernt M i wsp. The NEI VFQ-25 vision-related quality of life and prevalence of eye disease in a working population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 85-92.
65. Azoulay L, Chaumet-Riffaud P, Jaron S i wsp. Threshold levels of visual field and acuity loss related to significant decreases in the quality of life and emotional states of patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Res* 2015; 54: 78-84.
66. Szlyk JP, Fishman GA, Alexander KR i wsp. Relationship between difficulty in performing daily activities and clinical measures of visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 53-59.
67. Latham K, Baranian M, Timmis MA i wsp. Relative Difficulties of Daily Living Tasks with Retinitis Pigmentosa. *Optom Vis Sci* 2017; 94: 317-328.
68. Sainohira M, Yamashita T, Terasaki H i wsp. Quantitative analyses of factors related to anxiety and depression in patients with retinitis pigmentosa. *PLoS One* 2018; 13:e0195983.
69. Hahm BJ, Shin YW, Shim EJ i wsp. Depression and the vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:650-654.
70. Brézin AP, Lafuma A, Fagnani F i wsp. Prevalence and burden of self-reported blindness and low vision for individuals living in institutions: a nationwide survey. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 27.
71. Braich PS, Jackson M, Knohl SJ i wsp. Burden and Depression in Caregivers of Blind Patients in New York State. *Ophthalmic Epidemiol* 2016; 23: 162-170.
72. Rosińczuk J, Szalotka K, Fugowska E, Sikora R. Pomiar jakości życia osób z dysfunkcją narządu wzroku. Niepełnosprawność - zagadnienia, problemy, rozwiązania 2015; 3: 120-142
73. Wysocki MJ, Sakowska I, Car J. Miary obciążeń zdrowotno-społecznych - nowe mierniki sytuacji zdrowotnej ludności. *Przeegl epidemiol* 2005; 59: 125-134.