

Liečba diabetického edému makuly blokátormi cievneho endotelového rastového faktora

Petr Kolář, Blandína Lipková, Jana Štefaničková

Oftalmológovia majú k dispozícii celú širokú škálu rôznych terapeutických možností: intravitreálnu aplikáciu blokátorov vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora alebo kortikosteroidov, laserovú fotoaguláciu a chirurgickú liečbu s použitím pars plana vitrectómie. V súčasnosti najúčinnejšou liečbou, ktorá prináša zlepšenie najlepšie korigovanej ostrosci zraku pri diabetickom edéme makuly, je intravitreálna aplikácia anti-VEGF látok. Ďalším efektom tejto liečby je regresia stupňa diabetickej retinopatie. Treat and extend je čoraz častejšie používaný liečebný režim v manažmente viacerých ochorení sietnice. Spočíva v individualizácii liečebného intervalu u každého liečeného pacienta. Znižuje počet návštěv pacienta v centre, kde liečba prebieha. Zároveň znižuje záťaž zdravotníckeho personálu a samotného pacienta.

Kľúčové slová: diabetický edém makuly, diabetická retinopatia, blokátory endoteliálneho rastového faktora, treat and extend

Treatment of diabetic macular oedema with blockers of vascular endothelial growth factor

Ophthalmologists have a range of different therapeutic options available: intravitreal application of vascular endothelial growth factor blockers or corticosteroids, laser photoocoagulation and surgical treatment using pars plana vitrectomy. Currently, the most effective treatment that yields improvement in best-corrected visual acuity in diabetic macular edema, is intravitreal application of anti-VEGF agents. Another effect of this treatment is regression of the degree of diabetic retinopathy. Treat and extend is an increasingly used treatment regimen in the management of several retinal diseases. It consists in individualizing the treatment interval for each treated patient. It reduces the number of patient visits to the centre where the treatment takes place. It also reduces the burden on the medical staff and the patient.

Keywords: diabetic macular edema, diabetic retinopathy, endothelial growth factor blockers, treat and extend

Oftalmo. Prax 2022; 1 (2): 9-12

Úvod

Prevalencia diabetického edému makuly (DEM), ktorý je očnou komplikáciou diabetes mellitus (DM), na celom svete kontinuálne narastá a stáva sa jednou z hlavných príčin straty zraku u populácie v produktívnom veku (do 65 rokov). Oftalmológovia majú k dispozícii celú širokú škálu rôznych terapeutických možností: intravitreálnu aplikáciu blokátorov vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (anti-VEGF) alebo kortikosteroidov, laserovú fotoaguláciu a chirurgickú liečbu s použitím pars plana vitrectómie (PPV). S týmito rozličnými prístupmi sa začala nová éra liečby DEM⁽¹⁾. V súčasnosti je najúčinnejšou liečbou, ktorá prináša zlepšenie najlepšie korigovanej ostrosci zraku (NKZO) pri DEM bez destrukcie sietnice, intravitreálna aplikácia anti-VEGF látok. Ďalším efektom tejto liečby je regresia stupňa diabetickej retinopatie (DR). Podľa odporúčaní pre manažment DEM od odbornej spoločnosti EURETINA sú anti-VEGF prepráty prvou voľbou liečby u pacientov s DEM s postihnutím centra fovey⁽¹⁾.

Liečba laserom sa považuje v súčasnosti, keď je dostupná liečba intravitreálne aplikovanými anti-VEGF liečivami a steroidmi, za prekonanú. Ekonomicke aspekty v zmysle vyšej nákladovosti liečby intravitreálne aplikovanými anti-VEGF liečivami a steroidmi oproti menšiemu počtu liečebných intervencii a monitorovacích návštěv pri liečbe laserom neprevažujú nevýhody laserovej liečby DEM⁽¹⁾.

Treat and extend (TAE) je čoraz častejšie používaný liečebný režim v manažmente viacerých ochorení sietnice. Tak je to aj pri DEM, kde postupne pribúdajú medicínske dôkazy z klinických štúdií, vyhodnocujúcich použitie režimu TAE v liečbe DEM.

Štúdia RETAIN, multicentrická kontrolovaná štúdia fázy IIIB, vyhodnocovala účinnosť a bezpečnosť 0,5 mg ranibizumabu v dvoch TAE liečebných algoritmov v porovnaní s pro-re-nata (PRN) režimom počas dvoch rokov. V oboch režimoch TAE sa pacienti liečili s postupne predĺžovaným intervalom medzi injekciami potom, ako sa mesačnými injekciami dosiahla stabilizácia NKZO. Štúdia RETAIN potvrdila, že tento režim je noninferiorný voči PRN, pokiaľ ide o priemerné zlepšenie NKZO po 2 rokoch (+8,3/+6,5 vs +8,1 písma (TAE versus PRN)), s priemerným počtom 12,4/12,8 versus 10,7 injekcie, ale so značnou redukciami návštěv pacientov (9/8,9 návštěvy TAE versus 16,6 návštěvy PRN)⁽²⁾.

Štúdia VIOLET, multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy IIIB, bola pokračovaním štúdie AQUA⁽³⁾. Hodnotila, či intravitreálne podávaný aflibercept od druhého roka v liečebných režimoch TAE, alebo PRN prinesie porovnatelné výsledky ako aflibercept vo fixnom liečebnom režime každých 8 týždňov. V prvom roku bol aflibercept dávkovaný všetkým pacientom v súlade s európskym SPC afliberceptu⁽³⁾. V štúdiu VIOLET bolo spomedzi všetkých troch skúšaných režimov v ramene TAE potrebných najmenej injekcií a návštěv⁽⁴⁾. Na konci druhého roka boli zra-

kové výsledky zo štúdie AQUA (+10 písmen) zachované s minimálnymi rozdielmi medzi fixným dávkovacím režimom (+10,1 písmena), režimom TAE (+9,9 písmena) a režimom PRN (+11,8 písmena). Boli však pozorované rozdiely v priemernom počte aplikáčnych návštev: Fixný režim 6,8 aplikácie, režim TAE 5,6 aplikácie, režim PRN 6,3 aplikácie. Takisto boli pozorované výrazné rozdiely v celkovom počte návštev, kde sa potvrdila výhoda režimu TAE (8 návštev) oproti PRN (14,4 návštevy) a fixnému režimu (9,3 návštevy)⁽⁴⁾.

Redukcia počtu návštev pacienta v centre, kde liečba prebieha, je najdôležitejším prínosom a zároveň výhodou, ktorú liečebný režim TAE prináša.

Dôvody na vypracovanie odporúčaní

Režim TAE už je v súčasnosti jednoznačne etablovaným liečebným režimom pri liečbe ochorení sietnice anti-VEGF liečbou. Jeho hlavnou výhodou je možnosť prispôsobenia frekvenčie liečby individuálnym potrebám pacienta. Zároveň umožňuje postupné predĺžovanie injekčných intervalov, čo je výhodné pre pacienta aj ošetrujúceho lekára. Nezanedbateľnou výhodou je tiež zníženie nákladovosti liečby. V súčasnosti sú celosvetovo k dispozícii viaceré odporúčania pre manažment DEM^(1,5), ale slovenské odporúčania pre liečbu DEM v režime TAE dosiaľ chýbali.

Diagnostika diabetického edému makuly

- stanovenie NKZO na ETDRS optotype
- meranie vnútroočného tlaku
- vyšetrenie predného očného segmentu štrbinovou lampou
- biomikroskopia sietnice v mydriáze
- optická koherenčná tomografia (OCT)
- farebná fotografia sietnice
- fluoresceínová angiografia sietnice
- OCT angiografia

Liečba diabetického edému makuly intravitreálnymi anti-VEGF v režime TAE

Ciele liečby

Cieľom liečby je dosiahnutie a dlhodobé udržanie maximálnej odpovede na liečbu a s tým súvisiace dosiahnutie čo najlepšej NKZO.

Začiatok liečby sa líši podľa typu použitého preparátu.

V prípade lieku Lucentis (ranibizumab) sa liečba začína minimálne tromi po sebe nasledujúcimi injekciami v mesačných intervaloch (nasycovacia fáza liečby) v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC) do dosiahnutia maximálnej odpovede na liečbu. Následne možno pokračovať v liečbe v režime TAE.

V prípade lieku Eylea (aflibercept) sa liečba začína piatimi po sebe nasledujúcimi aplikáciami v mesačných intervaloch v zmysle súhrnu charakteristických vlastností anti-VEGF lieku, po ktorých nasledujú počas prvého roku liečby aplikácie každé dva mesiace. Po roku ďalšia liečba prebieha v režime TAE.

TAE režim znamená aplikáciu na každej plánovanej návšteve, ak u pacienta nie je anti-VEGF liečba kontraindikovaná. Ďalší injekčný interval sa potom adekvátnie upraví (predĺži, skráti) alebo ponechá nezmenený v závislosti od funkčného a anatomického nálezu.

Požiadavky na monitorovanie

Pri každom vyšetrení pacienta liečeného anti-VEGF liečbou je vhodné vykonať nasledujúce vyšetrenia:

- stanovenie NKZO na ETDRS optotype,
- meranie vnútroočného tlaku
- vyšetrenie predného segmentu oka štrbinovou lampou
- biomikroskopia sietnice v mydriáze
- optická koherenčná tomografia

Definícia maximálnej odpovede na liečbu

Po úvodnej nasycovacej fáze sa za **maximálnu odpoved' na liečbu** považuje:

- stav makuly bez tekutiny/edému alebo
- stabilizácia tekutiny/edému v makule počas troch po sebe idúcich návštev
- NKZO sa už nezlepšuje počas troch po sebe idúcich návštev

Kritériá pre predĺženie injekčných intervalov

Injekčné intervaly možno **predĺžiť**, ak sú splnené nasledujúce podmienky:

Funkčná stabilita:

- NKZO v intervale -4 až +4 písmená ETDRS v porovnaní s posledným vyšetrením a/alebo

Anatomická stabilita:

- Stav makuly bez tekutiny/edému
- Stabilizácia tekutiny/edému počas 2-3 po sebe idúcich návštev
- Injekčné intervaly sa predĺžujú o 2 – 4 týždne, respektívne podľa SPC konkrétneho lieku a údajov postupných podľa EBM.

Kritériá pre skrátenie injekčných intervalov

Skrátenie injekčných intervalov v prípade, ak z dôvodu DEM nastane:

- zhoršenie NKZO o ≥ 5 písmen ETDRS a/alebo
- nárast CRT o ≥ 50 µm

Injekčné intervaly sa skracujú o 2 – 4 týždne, respektívne podľa SPC konkrétneho lieku a údajov dostupných podľa EBM.

Prerušenie/pozastavenie liečby

Liečba sa preruší/pozastaví, ak je dosiahnutá maximálna odpoveď na liečbu pri troch po sebe nasledujúcich maximálne 16-týždňových liečebných intervaloch.

Po úvodnej nasycovacej fáze sa za maximálnu odpoved' na liečbu považuje:

- stav bez tekutiny/edému alebo
- stabilizácia tekutiny/edému počas troch po sebe idúcich návštev
- NKZO sa už nezlepšuje počas 3 po sebe idúcich návštev

Monitorovanie pacienta po prerušení/ pozastavení liečby

Pri stabilizácii možno intervaly monitorovania postupne predĺžovať (na 4 – 24 týždňov). Interval monitorovacích návštev sa prispôsobuje individuálnemu stavu pacienta.

Po poslednej aplikácii možno monitorovanie uskutočňovať buď v aplikačnom centre, alebo u spádového oftalmológa.