



Názov:

**Liečba vlhkej formy vekom podmienenej degenerácie
makuly anti-VEGF liekmi
prostredníctvom režimu Treat and Extend**

Autori:

MUDr. Mária Molnárová, PhD.

MUDr. Gabriela Pavlovičová

MUDr. Jana Štefaničková, PhD.

MUDr. Zuzana Šustykevičová

Špecializačný odbor:

Oftalmológia

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Liečba vlhkej formy vekom podmienenej degenerácie makuly anti - VEGF liekmi prostredníctvom režimu Treat and Extend

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0241	15. jún 2022	schválený	1. júl 2022

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Mária Molnárová, PhD.; MUDr. Gabriela Pavlovičová; MUDr. Jana Štefaničková, PhD.; MUDr. Zuzana Šustkykevičová

Oponenti:

doc. MUDr. Vladimír Krásnik, PhD.; doc. MUDr. Petr Kolář, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Helena Glasová, PhD.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., PhD.; MUDr. Darina Haščíková, MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim. prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Pavol Macho, PhD., MHA; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; PharmDr. Ellen Wiesner, MSc.

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Ing. Barbora Kováčová; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhDr. Dominik Procházka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

A OCT	angiografia pomocou optickej koherentnej tomografie, OCT angiografia
FAG	fluoresceínová angiografia
CZO	centrálna zraková ostrosť
IO	indikačné obmedzenia
IRF	intraretinálna tekutina
NKCZO	najlepšie korigovaná centrálna zraková ostrosť
OCT	optická koherentná tomografia
SRF	subretinálna tekutina
TAE	treat and extend
VEGF	vaskulárny endotelový rastový faktor
VOT	vnútroočný tlak
VPDM	vekom podmienená degenerácia makuly

Kompetencie

Lekár so špecializáciou v odbore oftalmológia

Úvod

Liečivá s obsahom antivaskulárneho endotelového rastového faktora (anti - VEGF) sú hlavným prvkom liečby neovaskulárnej (vlhkej) formy vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM), ochorenia, ktoré je v rozvinutej časti sveta jednou z hlavných príčin praktickej slepoty.^{1,2} Na podávanie liečiv anti - VEGF bolo skúmaných niekoľko liečebných režimov, vrátane fixného dávkovania, podávania typu pro re nata (PRN) a tiež liečebné režimy Treat and extend (TAE, podávanie a postupné predlžovanie intervalov medzi jednotlivými podaniami). Neexistuje jasná dohoda o tom, ktorý režim dávkovania optimalizuje vizuálne a anatomické výsledky, ak započítame faktory ako náklady na liečbu a záťaž na pacienta. Na základe nedávnych prieskumov vykonaných v rokoch 2014 a 2017 Americkou spoločnosťou retinálnych špecialistov (ASRS) používa väčšina oftalmológov na podávanie liečiv anti - VEGF pri liečbe VPDM režim TAE³.

Dôvody pre vypracovanie odporúčaní

Režim TAE je užitočná dávkovacia stratégia na liečbu VPDM vzhľadom na variabilnú podstatu ochorenia a individuálnu reakciu pacientov na supresiu VEGF. Existujú isté nezrovnalosti medzi výsledkami zrakových výsledkov pozorovaných v randomizovaných kontrolovaných skúšaních a výsledkami z klinickej praxe. Dávkovací interval v režime TAE môže byť individuálne upravovaný podľa funkčného stavu pacienta a jeho anatomických daností v závislosti na progresii ochorenia. Pre poskytovateľov môže byť TAE preferovaným režimom dávkovania na liečbu VPDM v porovnaní s inými režimami dávkovania, ako sú PRN a fixný režim.

Hlavným vecným prínosom režimu TAE je individualizovaná terapia, ktorá bráni nadmernej aj nedostatočnej liečbe pacientov. Ako je dokázané v štúdií ALTAIR⁶, predĺženie intervalu o 4 týždne môže byť pre významnú skupinu pacientov postačujúce. Toto zároveň znamená menšiu záťaž

pacientov a nákladovú efektívnosť. Na rozdiel od režimov dávkovania raz mesačne je hlavným prínosom režimu TAE možnosť identifikácie pacientov, ktorí si nevyžadujú fixnú liečbu. Navyše, na rozdiel od režimov PRN, môže režim TAE minimalizovať výskyt progresie ochorenia so súčasnou maximalizáciou dlhodobých zrakových výsledkov⁴.

ALTAIR⁶ a ďalšie predošlé štúdie skúmajúce dávkovanie podľa režimu TAE zhodne vykázali pri použití liečiv anti-VEGF zisk písmen, ako aj celkové zníženie záťaže liečby a frekvencie návštev. V bežnej klinickej praxi dávkovanie použitím režimu TAE s predĺžením intervalu o 2 až 4 týždne môžu byť postačujúce na monitorovanie a liečbu progresie VPDM u pacienta so súčasným minimalizovaním frekvencie liečby a nákladovosti.

Definícia

Vekom podmienená degenerácia makuly je chronické degeneratívne ochorenie centrálnej sietnice, ktoré sa vyskytuje vo vyššom veku (po 50. roku veku). Poznáme dve základné formy: **neovaskulárnu (vlhkú) a suchú**. Vlhká forma sa dá liečiť pomocou intravitreálnych injekcií anti-VEGF liekov. Na liečbu suchej formy zatiaľ nemáme registrovaný liek. Neliečené vedú k irreverzibilnej strate zraku a tým k vzniku praktickej slepoty.

Diagnostika

Odporúčané vyšetrovacie postupy pri diagnostike VPDM:

- Stanovenie najlepšie korigovanej centrálnej zrakovkej ostrosti na ETDRS optotype (NK CZO).
- Meranie vnútroočného tlaku (VOT).
- Vyšetrenie predného segmentu štrbinovou lampou.
- Vyšetrenie predného a zadného segmentu v mydriáze.
- Optická koherentná tomografia a/ alebo fluoresceínová angiografia a /alebo OCT angiografia.
- Farebná fotografia fundu.

Liečba Treat and Extend

Ciele liečby

Cieľom liečby je dosiahnutie a dlhodobé udržanie maximálnej odpovede na liečbu.

Liečba sa začína po sebe nasledujúcimi injekciami v štvortýždňových intervaloch (nasycovacia fáza liečby) v zmysle súhrnu charakteristických vlastností konkrétneho anti - VEGF lieku do dosiahnutia maximálnej odpovede na liečbu. Následne je možné pokračovať v liečbe v režime Treat & Extend.

Treat & Extend režim znamená, že sa aplikuje na každej plánovanej návšteve, ak nie sú kontraindikácie intravitreálneho podania anti - VEGF liečby. Ďalší injekčný interval sa potom adekvátne upraví, buď sa predĺži, skráti, alebo sa ponechá nezmenený.

Požiadavky na monitorovanie

Na každej návšteve je potrebné vykonať vyšetrenia:

- stanovenie najlepšie korigovanej centrálnej zrakovkej ostrosti na ETDRS optotype,

- odmeranie VOT,
- vyšetrenie predného segmentu štrbinovou lampou,
- stereoskopické vyšetrenie zadného segmentu,
- OCT a/alebo OCT angiografia.

Definícia maximálnej odpovede na liečbu:

- resorbcia intraretinálnej (IRF) a/alebo subretinálnej tekutiny (SRF),
- absencia novej hemorágie,
- na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách sa IRF a/alebo SRF už nezmenšuje,
- zraková ostrosť sa už nemení (± 5 písmen ETDRS) počas dvoch po sebe idúcich návštevách.

Kritériá pre predĺženie injekčných intervalov:

- dosiahnutá maximálna odpoveď na liečbu,
- v tom prípade je možné predlžovať injekčný interval o 2 až 4 týždne, na max. 12-16 týždňov (v závislosti od SPC konkrétneho lieku).

Kritériá pre skrátenie injekčných intervalov:

- akákoľvek nová hemorácia,
- recidíva, alebo nárast tekutiny (IRF a/alebo SRF), hlavne ak je spojený so zhoršením NKCZO ,
- nárast ablácie RPE spojený so zhoršením NKCZO.

V individuálnych prípadoch je možné ponechať stabilný (nezmenený) injekčný interval, pri dlhodobej stabilizácii (tri po sebe nasledujúce aplikačné kontroly) je možné uvažovať o predĺžení intervalov.

Kritériá umožňujúce prerušenie liečby

Ak je maximálna odpoveď na liečbu dosiahnutá a udržaná na troch po sebe nasledujúcich aplikačných návštevách v 12 až 16 týždňových intervaloch (podľa SPC konkrétneho anti - VEGF lieku), liečba sa môže prerušiť. Následne sa pacient monitoruje v 4 až 12 týždňových intervaloch podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára.

Pri reaktivácii ochorenia sa liečba obnovuje po sebe idúcimi injekciami v štvortýždňových intervaloch do dosiahnutia maximálnej odpovede na liečbu. Následne sa postupuje podľa vyššie uvedených bodov.

Ukončenie liečby

Liečba sa ukončí pri poklese NKCZO pod 20/200, alebo pod 20/320 (ak ide o monokulus).

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Diagnostika a intravitreálna liečba vlhkej formy VPDM liekmi anti - VEGF sa vykonáva na špecializovaných pracoviskách spĺňajúcich personálne a materiálne technické vybavenie:

- najmenej 2 lekári so špecializáciou v odbore oftalmológia,
- dve sestry vyškolené na vyšetovanie na ETDRS optotypoch.

Pracovisko musí mať operačnú sálu. Z technického vybavenia na diagnostiku VPDM a monitoring efektívnosti intravitreálnej anti - VEGF liečby musí pracovisko disponovať:

- ETDRS optotyp,
- tomometer,
- štrbinová lampa na vyšetrenie predného i zadného segmentu oka,
- funduskamera na farebnú fotografiu fundu
- fluoresceínovú angiografiu, OCT a/alebo OCT angiografia (AOCT).

Ak pracovisko nevykonáva vitreoretinálnu chirurgiu, musí mať uzavretú dohodu s pracoviskom vykonávajúcim vitreoretinálnu chirurgiu na prípadné riešenie možných komplikácií intravitreálnej liečby.

Ďalšie odporúčania

Vzhľadom na to, že ochorenie môže postihnúť jedno alebo aj obidve oči, je potrebné realizovať vyšetrenia NKCZO, OCT, FAG a OCT angiografiu v intervaloch podľa rozhodnutia lekára. Realizované vyšetrenia sú hradené z prostriedkov verejného zdravotného poistenia pre každé oko zvlášť. Nakoľko randomizované i kohortové klinické štúdie dokázali, že včasná diagnostika vlhkej formy VPDM a skorá intravitreálna anti - VEGF liečba prinášajú pacientovi lepšiu prognózu zlepšenia CZO s menším počtom injekcií, a tým zdravotným poisťovniam úsporu finančných prostriedkov, odporúčame rozšíriť indikačné obmedzenia o pracoviská, ktoré spĺňajú personálne a materiálne-technické podmienky uvedené v IO.

Doplňkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Pacient (prípadne jeho zákonný zástupca) podpisuje v súlade so zákonom č. 576/ 2004 Z.z., § 6 informovaný súhlas. Týmto pacient vyjadrí svoj súhlas s aktuálne aj v budúcnosti realizovanými diagnostickými aj liečebnými postupmi.

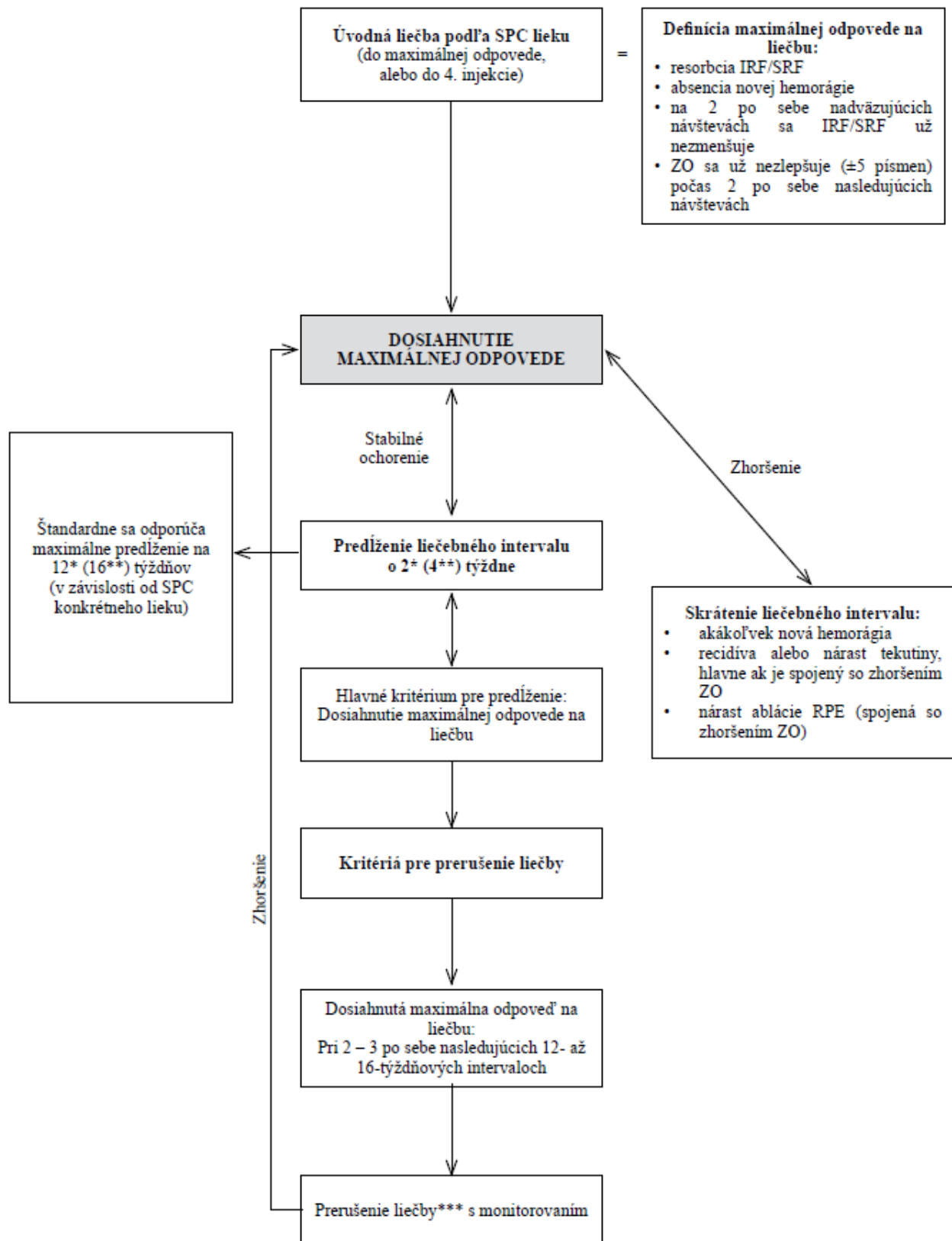
Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Navrhujeme audit a revíziu štandardného postupu každé 3 roky, resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente tohto ochorenia, tak skoro, ako je možné zavedenie tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Transparentnosť štandardu

Tieto diagnostické a terapeutické štandardy vznikli ako konsenzus diskusie popredných slovenských retinálnych špecialistov na základe publikovaných výsledkov randomizovaných klinických štúdií, aktualizovaných SCP liekov a európskych guidelines a ktorí vylúčili konflikt záujmov.

4.9 Liečebný algoritmus Treat and Extend



* max počty týždňov – ramabizumab

** max počty týždňov – aflibercept

*** kritériá pre prerušenie liečby sa netýkajú monokulov

Farmakoekonomika

Liečba je finančne náročná, nateraz je regulovaná kategorizáciou liekov (IO) a to v neprospech pacienta zastropovaním počtu injekcií, čo je v rozpore s SPC liekov.

Režim TAE umožňuje individualizovanú liečbu, ktorá zabraňuje podliečeniu a nadliečeniu pacientov. Ako je uvedené v štúdiu ALTAIR predĺženie intervalu o 4 týždne môže byť postačujúce. To umožňuje menšiu záťaž pre pacientov, ako aj lepšiu nákladovú efektívnosť. Na rozdiel od fixného podávania v mesačných intervaloch je hlavným prínosom protokolu TAE to, že identifikuje pacientov, ktorí nepotrebujú časté monitorovanie a aplikáciu injekcií. Okrem toho, na rozdiel od režimov PRN, TAE môže minimalizovať riziko liečebného neúspechu a rekurenciu sietnicovej tekutiny pri súbežnej maximalizácii dlhodobých zrakových výsledkov⁴.

K obdobnému záveru dospeli aj autori inej publikácie, ktorí uvádzajú, že ak sa podáva liek v režime TAE, môže to predstavovať praktický, účinný a pre pacienta prijateľný spôsob dávkovania, ktorý môže byť prínosný pre verejné zdroje z pohľadu nákladovosti liečby VPDM.⁵

Literatúra

1. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, *et al.* Causes and prevalence of visual impairment among adults in the united states. Arch Ophthalmol 2004;122:477-85.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419-31.
3. Pollack JS. Preferences and trends survey. Am Soc Retinal Spec 2014. Dostupné na: <http://www.asrs.org/>.
4. Wai KM, Singh RP. Treat and Extend Dosing Regimen with Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents for Neovascular Age-related Macular Degeneration. Am J Ophthalmic Clin Trails 2018, 1(1) 1-6.
5. Yang, Y., Downey, L., Mehta, H. *et al.* Ophthalmol Ther (2017) 6: 175.
7. Ohji, M., Takahashi, K., Okada, A.A. *et al.* Adv Ther (2020). <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01236-x>

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. 7. 2022.

Vladimír Lengvarský
minister zdravotníctva