



Názov:

**Liečba diabetického edému makuly (DEM)
anti-VEGF liečbou v režime Treat and Extend**

Autori:

**prof. MUDr. Petr Kolář, PhD.
MUDr. Blandína Lipková, PhD.
doc. MUDr. Jana Štefaničková, PhD.**

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 diabetického edému makuly (DEM) anti - VEGF liečbou v režime Treat and Extend

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0240	15. jún 2022	schválený	1. júl 2022

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

prof.. MUDr. Petr Kolář, PhD.; MUDr. Blandína Lipková, PhD.; doc. MUDr. Jana Štefaničková, PhD.

Oponenti:

Prof. PhDr. MUDr. Alena Furdová, PhD., MPH, MSc., FEBO; MUDr. Lívia Javorská, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: 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 pacientske 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

Anti - VEGF	blokátor endoteliálneho rastového faktoru
CRT	central retinal thickness (centrálne hrúbka sietnice)
DEM	diabetický edém makuly
DM	diabetes mellitus
DR	diabetická retinopatia
EBM	evidence-based medicine (medicína založená na dôkazoch)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
NKZO	najlepšie korigovaná zraková ostrosť
OCT	optická koherenčná angiografia
PRN	pro re nata (podľa potreby)
T & E	treat & extend
VEGF	vaskulárny endoteliálny rastový faktor

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 fotokoaguláciu a chirurgickú liečbu s použitím pars plana vitrektómie (PPV). S týmito rozličnými prístupmi sa začala nová éra liečby DEM (1). V súčasnosti je najúčinnjšou liečbou, ktorá prináša zlepšenie najlepšie korigovanej ostroty zraku (NKZO) pri DEM bez deštrukcie 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 preparáty prvou voľbou liečby u pacientov s DEM s postihnutím centra fovey (1). Liečba laserom sa považuje v súčasnej dobe, kedy je dostupná liečba intravitreálne aplikovanými anti-VEGF liečivami a steroidmi, za prekonanú. Ekonomické aspekty v zmysle vyššej nákladovosti liečby intravitreálne aplikovanými anti - VEGF liečivami a steroidmi oproti menšiemu počtu liečebných intervencií a monitorovacích návštev u liečby laserom neprevažujú nevýhody laserovej liečby DEM (1).

Treat & Extend (T & E) je stále častejšie používaný liečebný režim v manažmente viacerých ochorení sietnice. Tak je tomu aj pri DEM, kde postupne pribúdajú medicínske dôkazy z klinických štúdií, vyhodnocujúcich použitie režimu T & E v liečbe DEM.

Štúdia RETAIN, multicentrická kontrolovaná štúdia fázy IIIB, vyhodnocovala účinnosť a bezpečnosť 0,5 mg ranibizumabu v dvoch T & E liečebných algoritmoch v porovnaní s pro-re-nata (PRN) režimom, počas dvoch rokov. V oboch režimoch T & E sa pacienti liečili s postupne predlžovaným intervalom medzi injekciami potom, ako sa mesačnými injekciami dosiahla stabilizácia NKZO. Štúdia RETAIN potvrdila, že tento režim je non-inferiórny voči PRN, pokiaľ ide o priemerné zlepšenie NKZO po 2 rokoch (+8,3/+6,5 vs. +8,1 písmen (T & E verzus

PRN)), s priemerným počtom 12,4/12,8 verus 10,7 injekcií, ale so značnou redukcíu návštev pacientov (9,0/8,9 návštev T & E verus 16,6 návštev PRN) (2).

Štúdia VIOLET, multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy IIIB, bola pokračovaním štúdie AQUA (3). Hodnotila, či intravitrealne podávaný aflibercept od druhého roka v liečebných režimoch T & E, alebo PRN prinesie porovnateľné 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 T & E potrebných najmenej injekcií a návštev (4). Na konci druhého roka boli zrkové výsledky zo štúdie AQUA (+10,0 písmen) zachované s minimálnymi rozdielmi medzi fixným dávkovacím režimom (+10,1 písmena), režimom T & E (+9,9 písmena) a režimom PRN (+11,8 písmena). Boli však pozorované rozdiely v priemernom počte aplikáčnych návštev: Fixný režim 6,8 aplikácií, režim T & E 5,6 aplikácií, režim PRN 6,3 aplikácií. Taktiež boli pozorované výrazné rozdiely v celkovom počte návštev, kde sa potvrdila výhoda režimu T & E (8 návštev) oproti PRN (14,4 návštev) a fixnému režimu (9,3 návštev) (4).

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

Dôvody pre vypracovanie odporúčaní

Režim T & E už je v súčasnosti jednoznačne etablovaným liečebným režimom pri liečbe ochorení sietnice anti - VEGF liečbou. Jeho hlavnou výhodou je možnosť prispôsobenia frekvencie liečby individuálnym potrebám pacienta. Zároveň umožňuje postupné predlžovanie 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 T & E doposiaľ 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 T & E

K uskutočneniu liečby je potrebný informovaný súhlas pacienta v súlade s § 6 zákona č. 576/2004 Z.z., kvôli ochrane zdravotníckeho pracovníka a pacienta.

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 ranibizumab sa liečba začína minimálne tromi po sebe nasledujúcimi injekciami v mesačných intervaloch (nasyčovacia fáza liečby) v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC) do dosiahnutia maximálnej odpovede na liečbu. Následne je možné pokračovať v liečbe v režime T & E.

V prípade lieku 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 T & E.

T & E režim znamená aplikáciu na každej plánovanej návšteve, ak u pacienta nie je anti - VEGF liečba kontraindikovaná. Ďalší injekčný interval sa potom adekvátne upraví (predĺži, skrúti), alebo ponechá nezmenený v závislosti na funkčnom a anatomickom náleze.

Požiadavky na monitorovanie

Po 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 odpoveď 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 je možné **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 predlžujú o 2 - 4 týždne, respektíve podľa SPC konkrétneho lieku a údajov postupných podľa EBM.

Kritériá pre skrátenie injekčných intervalov

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

- zhoršenia NKZO o ≥ 5 písmen ETDRS a/alebo
- nárastu CRT o $\geq 50 \mu\text{m}$

Injekčné intervaly sa skracujú o 2-4 týždne, respektíve 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 odpoveď 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 návštevách

Monitorovanie pacienta po prerušení/ pozastavení liečby

Pri stabilizácii je možné intervaly monitorovania postupne predlžovať (na 4-24 týždňov). Interval monitorovacích návštev sa prispôbuje individuálnemu stavu pacienta.

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

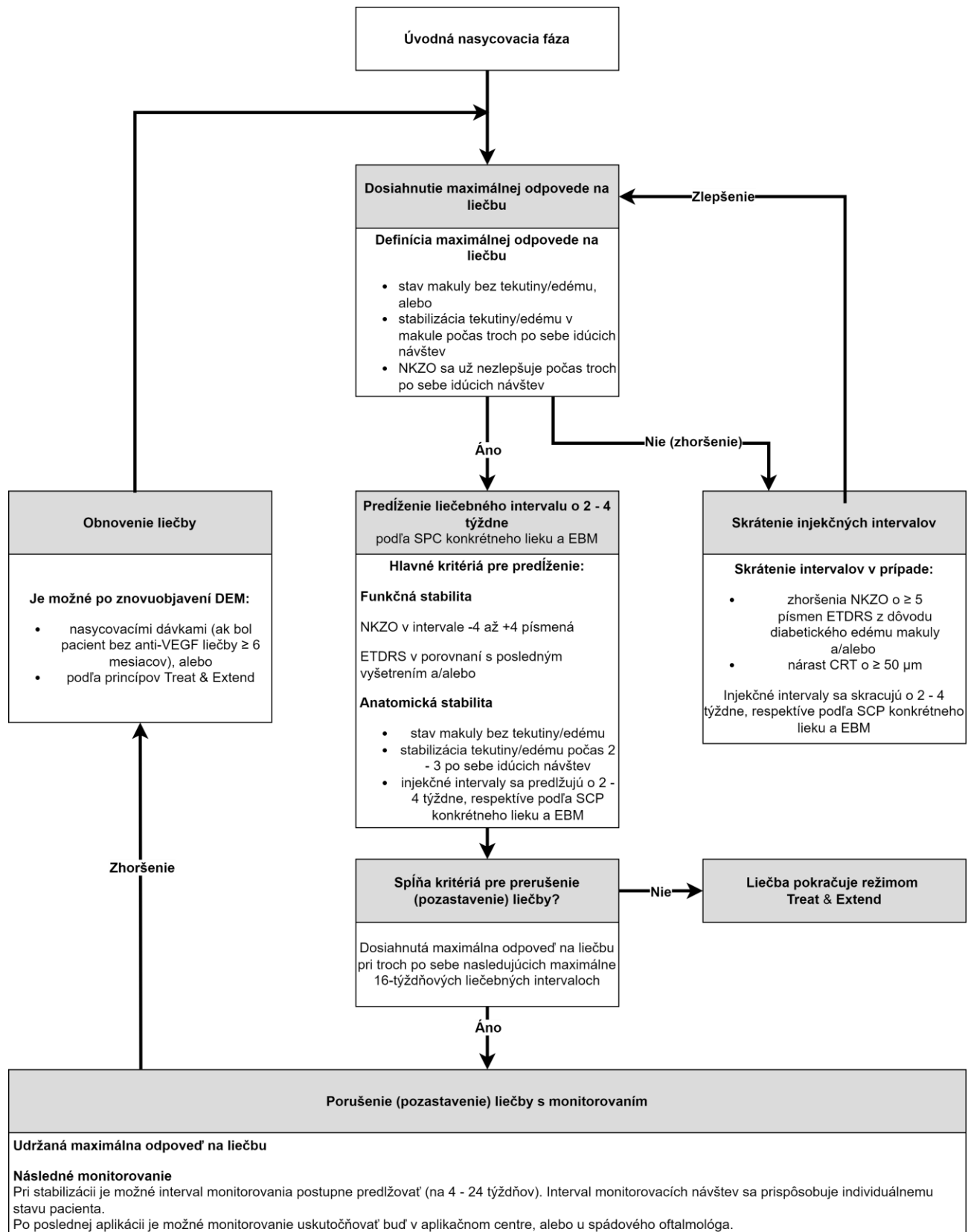
Znovuobnovenie liečby

Obnovenie liečby je možné po znovuobjavení DEM:

- nasycovacími dávkami (ak bol pacient bez anti - VEGF liečby ≥ 6 mesiacov), alebo
- podľa princípov T & E.

Rozhodnutie o ďalšej liečbe závisí od klinického stavu a rozhodnutia ošetrojúceho lekára, a zároveň od súčasných znalostí a princípov medicíny dôkazu (EBM).

Liečebný algoritmus intravitreálnej anti - VEGF liečby DEM v režime T & E



Farmakoeconomika

Liečebné režimy T & E a PRN intravitreálne aplikovanými anti - VEGF liekmi znižujú liečebnú záťaž pacientov a zlepšujú nákladovú efektívnosť liečby diabetického edému makuly (6).

Režim T & E navyše znižuje počet návštev liečeného pacienta v centre, kde liečba prebieha. Táto výhoda chýba liečebnému režimu PRN, ktorý vyžaduje návštevu každý mesiac. Režim T & E sa považuje za proaktívny prístup k liečbe, ktorý minimalizuje rekurenciu ochorenia (7).

Napriek limitovanému počtu publikácií o nákladovej efektívnosti režimu T & E v liečbe diabetického edému makuly, doposiaľ publikované práce naznačujú, že by tento liečebný režim mohol prinášať okrem medicínskeho aj ekonomický prínos (6,7,8).

Literatúra

1. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) 2017; 237(4): 185-222. doi: 10.1159/000458539. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28423385.
2. Prunte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. Br J Ophthalmol 2016; 100: 787-795.
3. Garweg JG, Štefanickova J, Hoyng C, et al. AQUA Vision-Related Quality of Life in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Intravitreal Aflibercept: The AQUA Study. Ophthalmol Retina 2019; 3(7): 567-575. doi: 10.1016/j.oret.2019.03.012. Epub 2019 Mar 21. PMID: 31080168.
4. Garweg JG, Štefanickova J, Hoyng C, et al. Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year: VIOLET, a Prospective Randomized Trial. Adv Ther 2022; <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02119-z>
5. Cheung GC, Yoon YH, Chen LJ, et al. Diabetic macular oedema: evidence-based treatment recommendations for Asian countries. Clin Exp Ophthalmol 2018; 46(1): 75-86. doi: 10.1111/ceo.12999. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28558152.
6. Curry BA, Sanfilippo PG, Chan S, et al. Diabetic macular oedema: evidence-based treatment recommendations for Asian countries. Clin Exp Ophthalmol. 2018 Jan;46(1):75-86. doi: 10.1111/ceo.12999. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28558152. Mar; 9(1): 87-101.
7. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: a literature review and consensus recommendations. Retina 2015; 35(8): 1489-506. doi: 10.1097/IAE.0000000000000627. PMID: 26076215.
8. Liu J, Jiang Y, Ni W, et al. Pharmacoeconomic evaluation of anti-VEGF drugs and laser photocoagulation for the treatment of DME in China. Chinese Pharmaceutical Journal 2020; 55(5): 402-407.

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