

WYTYCZNE STOWARZYSZENIA CHIRURGÓW OKULISTÓW POLSKICH

DOTYCZĄCE INIEKCJI DOSZKLISTKOWYCH W LECZENIU WYSIĘKOWEJ POSTACI AMD

Opracowane przez zespół ekspercki w składzie:

prof. dr hab. n. med. Jakub Kałużny

prof. dr hab. n. med. Robert Rejdak

prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała

dr hab. n. med. Małgorzata Figurska

dr hab. n. med. Anna Matysik – Woźniak

dr hab. n. med. Sławomir Teper

I. WSTĘP

Iniekcje doszklistkowe są obecnie jedną z najczęściej wykonywanych procedur zabiegowych w okulistyce. Leki anti-VEGF stały się podstawową formą leczenia wielu jednostek chorobowych takich jak np. neowaskularyzacja plamkowa (macular neovascularisation- MNV) w przebiegu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związane- go z wiekiem AMD (ang. age related macular degeneration AMD), wysokiej krótkowzroczności, cukrzycowego obrzęku plamki, zakrzepów żylnych siatkówki itd. Iniekcje dały tym samym możliwość terapii schorzeń, które wcześniej prowadziły do utraty widzenia. Cały czas trwają prace nad nowymi lekami anti-VEGF oraz jak najbardziej efektywnym leczeniem dostępnymi już preparatami. Nasza wiedza stale poszerza się dzięki badaniom klinicznym i obserwacjom z codziennej praktyki, powodując modyfikacje w zakresie diagnostyki i leczenia.

II. CEL

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wytycznych dotyczące iniekcji doszklistkowych w leczeniu wysiękowej postaci AMD, opartych na obowiązującej wiedzy medycznej.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem to choroba przewlekła, nieuleczalna i o postępującym charakterze. Podstawowym czynnikiem ryzyka jest wiek. Istotne są także czynniki genetyczne i styl życia. Wyróżnia się dwie postaci AMD: suchą stanowiącą ok. 90% wszystkich przypadków (brak skutecznego leczenia) oraz wysiękową na którą choruje 10% osób z AMD. Postać wysiękowa odpowiada za 90% przypadków ślepoty spowodowanych przez AMD. Charakteryzuje się ona obecnością neowaskularyzacji będącej źródłem płynu pod- lub śródsiatkówkowego, co w istotny sposób zaburza funkcję i morfologię siatkówki. Wyodrębniono trzy podstawowe typy neowaskularyzacji plamkowej (ang. macular neovascularisation MNV): typ 1 (błona neowaskularna jest pochodzenia naczyńkowego i leży poniżej nabłonka barwnikowego; dawniej określana na podstawie angiografii fluoresceinowej jako tzw „ukryta” występuje najczęściej u rasy kaukaskiej), typ 2 (błona neowaskularna leży powyżej nabłonka barwnikowego; dawniej określana jako tzw. „klasyczna”), typ 3 (naczyniakowate proliferacje siatkóvkowe – ang. retinal angiomatous proliferations RAP, które pochodzą z siatkówki a nie naczyńkowi). Do typu 1 zaliczana jest także polipoidalna waskulopatia naczyńkowiowa (polipoidal choroidal vasculopathy PCV).

Nieleczona postać wysiękowa AMD prowadzi prawie zawsze do nieodwracalnej ślepoty. Leczeniem z wyboru wysiękowej postaci AMD są iniekcje leków anti-VEGF. Obecnie w Polsce dostępne są cztery preparaty leków anti-VEGF. Trzy zarejestrowane do wskazań okulistycznych to: ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea), bro-lucizumab (Beovu) oraz stosowany off label bevacizumab (Avastin). Dawkowanie preparatów anti-VEGF oparte jest na zapisach Charakterystyki Produktu Leczniczego. Program Lekowy do leczenia wysiękowej postaci AMD jest przeznaczony do leczenia grupy pacjentów spełniających określone kryteria zawarte w opisie programu. Pozostali chorzy mogą wymagać leczenia iniekcjami poza Programem.

W niektórych, rzadkich przypadkach stosuje się terapię fotodynamiczną (PDT) z użyciem verteporfiny (Visudyne) lub leczenie laserem.

Należy pamiętać, że każdy rodzaj leczenia wysiękowej postaci AMD jest terapią objawową a nie przyczynową i można spodziewać się pogorszenia widzenia w dłuższej perspektywie, nawet pomimo prawidłowo prowadzonej terapii. Odpowiadają za to głównie procesy bliznowacenia oraz postępujące uszkodzenia nabłonka barwnikowego i fotoreceptorów. Bardzo istotne jest wytłumaczenie istoty choroby i zasad (czasem wieloletniej) terapii pacjentom, co polepsza współpracę i przyczynia się do większej skuteczności leczenia. Kryterium sukcesu leczenia jest jak najdłuższe utrzymanie możliwie jak najlepszej ostrości wzroku, co jest ściśle powiązane z zachowaniem optymalnych parametrów anatomicznych siatkówki. Istnieje bowiem wyraźna zależność między stanem morfologicznym siatkówki a jej funkcją. Stąd podczas leczenia należy dążyć do uzyskania jak najbardziej zbliżonego do prawidłowego obrazu siatkówki, widocznego w skanach B optycznej koherentnej tomografii (OCT). Oczywiście takie postępowanie nie jest łatwe ponieważ mamy do czynienia z heterogenną grupą pacjentów. Przykładowo wymienić można: różny stopień zaawansowania choroby, typ neowaskularyzacji, indywidualną odpowiedź na leczenie (która może się także zmienić w trakcie leczenia-zjawisko tachyfilaksji) czy też inne czynniki np. wiek, palenie tytoniu itd.

Bardzo istotne jest wczesne wykrycie choroby i jak najszybsze rozpoczęcie leczenia, najlepiej w ciągu 7-10 dni od rozpoznania. Ważne by leczenie zapewnić jak największej liczbie pacjentów, którzy wymagają iniekcji anti-VEGF. Należy podkreślić potrzebę edukacji społeczeństwa w zakresie badań profilaktycznych w okulistyce, ponieważ wciąż zbyt wiele osób trafia na leczenie w bardzo zaawansowanych stadiach choroby. Konieczne będą w przyszłości badania przesiewowe w kierunku chorób plamki i wykorzystanie w nich telemedycyny oraz sztucznej inteligencji. Takie postępowanie pozwoli ograniczyć liczbę przypadków nieodwracalnej ślepoty u wielu chorych oraz ograniczy koszty pośrednie leczenia AMD ponoszone przez społeczeństwo, które są znacznie wyższe od kosztów bezpośrednich. Chorzy, którzy w znacznym stopniu utracili wzrok powinni być poddawani rehabilitacji.

III. KRYTERIA WŁĄCZENIA PACJENTA DO LECZENIA

1. Rozpoznanie aktywnej wysiękowej postaci AMD (wszystkie typy neowaskularyzacji)
2. BCVA w granicach 0,05-1,0 pod warunkiem, że obniżenie ostrości wzroku wynika z aktywnej MNV powstałej w przebiegu wysiękowego AMD.
* w niektórych przypadkach można rozważyć terapię przy niższych ostrościach wzroku, zwłaszcza w przypadku jednoocznosci
3. Lokalizacja neowaskularyzacji:
 - poddołkowa,
 - okołodołkowa – w przypadku, kiedy zmiana jest aktywna i zagraża zajęciem dołka oraz obniżeniem ostrości wzroku
 - pozadołkowa – w wybranych przypadkach.
4. Krwotok podsiatkówkowy o ile morfologia siatkówki nie wskazuje na jej trwałe i nieodwracalne uszkodzenie

5. Wiek powyżej 45 życia.
6. W przypadku konieczności leczenia obu oczu istnieje możliwość iniekcji do obu oczu na jednej wizycie (ale każde oko leczone „osobno” tj. 2 odrębne zestawy). Jeśli lekarz prowadzący nie zdecyduje się na takie rozwiązanie, to preferowane jest leczenie oka lepiej rokującego w pierwszej kolejności.
7. Stan po operacjach wewnątrzgałkowych

Operacje wewnątrzgałkowe nie powinny przerywać leczenia neowaskularnej postaci AMD. Właściwy czas podania leku do ciała szklistego powinien być indywidualnie dostosowany do stanu klinicznego i przeprowadzanej operacji wewnątrzgałkowej. Właściwy odstęp w przypadku powikłań pooperacyjnych takich jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, pozwala z dużym prawdopodobieństwem określić, który zabieg odpowiada za powikłanie. Ma to znaczenie zarówno kliniczne, jak i prawne.

Przyjmuje się 7 dniowy okres gojenia po fakoemulsyfikacji zaćmy po, którym można podać iniekcję doszklstkową. Iniekcje doszklstkowe leków antyVEGF można podawać w oczach po uprzednio wykonanej witrektomii także w oczach wypełnionych olejem silikonowym.
8. Iniekcje muszą być przeprowadzane przez wykwalifikowanego lekarza okulistę lub lekarza rezydenta po uzyskaniu pisemnej zgody kierownika specjalizacji. *Zaleca się intensywną edukację lekarzy rezydentów w tym zakresie.*

IV. KRYTERIA WYŁĄCZENIA PACJENTA Z LECZENIA

A. Bezwzględne

1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
2. Czynne zmiany zapalne w obrębie gałki ocznej i przydatków oka.
3. Zaawansowane zmiany anatomiczne obejmujące centrum plamki uniemożliwiające uzyskanie poprawy widzenia np. dominujące bliznowacenie lub zanik geograficzny obejmujące centrum plamki.
4. Odwarstwienie siatkówki
5. Ciąża i karmienie piersią
6. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia, a chcąc zajść w ciążę, odczekać przynajmniej 3 miesiące od ostatniej dawki

B. Względne

1. Udar mózgu przebyty w ostatnich 6 miesiącach.
2. Zawał mięśnia sercowego przebyty w ostatnich 6 miesiącach.
3. Inne incydenty zatorowo-zakrzepowe przebyte w ostatnich 6 miesiącach.

V. PRZEBIEG LECZENIA

Preparaty anti-VEGF dostępne w Polsce i ich charakterystyka

Ranibizumab (LUCENTIS)

Leczenie u dorosłych rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. U pacjentów z wysiękową postacią AMD początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejnych, comiesięcznych iniekcji.

Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych (schemat „pro re nata”).

U pacjentów leczonych według schematu „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami”), po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. Odstępy między dawkami należy jednorazowo wydłużać o nie więcej niż dwa tygodnie u pacjentów z wysiękowym AMD. Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy pomiędzy dawkami należy odpowiednio skracać.

Aflibercept (EYLEA)

Leczenie produktem Eylea rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach. Następnie odstęp pomiędzy dawkami wydłuża się do ośmiu tygodni.

Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony według zasady dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2- lub 4-tygodnie, na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych.

W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami do nie mniej niż dwóch miesięcy w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia.

Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć. Nie przeprowadzono badań dotyczących odstępów czasu między wstrzyknięciami większych niż cztery miesiące

Brolucizumab (BEOVU)

Zalecana dawka to 6 mg brolucizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 3 dawek.

Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące). U pacjentów z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). Lekarz może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami na podstawie aktywności choroby.

Bevacizumab (Avastin)

Leczenie nie jest zarejestrowane przez producenta, ale stanowi powszechnie przyjętą praktykę na całym świecie. Z tego względu nie ma jednego typowego schematu leczenia.

Rutynowo podaje się dawkę nasycającą co miesiąc przez trzy kolejne miesiące. Dalsze leczenie może mieć charakter pro re nata lub treat-and-extend ze zwykle co najmniej miesięcznymi odstępami pomiędzy kolejnymi dawkami.

Stosowana dawka to 1,25 mg/0,05 ml.

Podczas leczenia schematami opartymi na zindywidualizowanej terapii: pro re nata (PRN) oraz treat and extend (T&E) kluczowa jest właściwa ocena aktywności choroby. Podstawowe znaczenie w monitorowaniu leczenia mają : optyczna koherentna tomografia (OCT), stereoskopowe badanie dna oka oraz badanie ostrości wzroku. Pomocniczo wykorzystuje się badanie angiografii optycznej koherentnej tomografii (angioOCT) oraz angiografię fluoresceinową i indocyjaninową.

Należy zwrócić uwagę, że zmiany morfologiczne siatkówki widoczne w OCT wyprzedzają zazwyczaj pogorszenie widzenia.

O aktywności choroby świadczą :

- płyn śródsiatkowy i podsiatkówkowy
- powiększanie się odłączenia nabłonka barwnikowego (PED)
- oraz krwotoczki śródsiatkówkowe.

Zmiany grubości siatkówki powinny być zawsze oceniane w powiązaniu z morfologią. Dodatkowym kryterium aktywności choroby jest obecność przecieku w angiografii fluoresceinowej.

Zasadniczo dąży się do zupełnej eliminacji płynów śród i podsiatkówkowego, które uważane są za główny marker aktywności procesu chorobowego oraz odpowiedzi na leczenie. Nie jest kwestią zupełnie wyjaśnioną czy można pozostawić pewną niewielką, stabilną ilość płynu podsiatkówkowego, której nie towarzyszy obecność innych cech aktywności. W niektórych badaniach klinicznych oczy w których utrzymywał się płyn podsiatkówkowy wykazywały mniejszą tendencję do atrofii siatkówki nawet podczas długotrwałej terapii. Spekuluje się, że płyn ten może mieć pewną „ochronną” rolę lub też jest objawem MNV typu 1, która ma lepsze rokowanie niż pozostałe typy neowaskularyzacji. Stąd zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, zwłaszcza przy decyzjach o wydłużaniu odstępów pomiędzy kolejnymi badaniami i iniekcjami. Ponadto należy pamiętać, że nie wszystkie przestrzenie płynowe świadczą o aktywności np. cysty zwyrodnieniowe oraz cewki (tubulacje) zewnętrznej siatkówki. Tego typu zmiany nie reagują na leczenie i nie są wskazaniem do iniekcji. Sama obecność błony neowaskularnej wykryta przy pomocy angioOCT lub jej powiększanie się bez zmian w skanach B OCT nie jest wskazaniem do iniekcji anti-VEGF. Wyjątkiem jest schemat treat and extend, w którym iniekcje podaje się nawet po uzyskaniu „suchej” siatkówki

Ważne jest wykonywanie odpowiedniej ilości iniekcji doszkliskowych oraz wizyt kontrolnych, ponieważ dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (z różnych krajów np. badanie AURA) wskazują na zbyt małą ich ilość w ciągu roku, co przekłada się na gorsze wyniki leczenia w porównaniu do rejestracyjnych badań klinicznych. Leczenie powinno być intensywne zwłaszcza w pierwszym roku terapii, stąd zaleca się podanie trzech comiesięcznych iniekcji na początku leczenia. Z badań klinicznych wynika, że średnio w ciągu pierwszego roku leczenia chorzy powinni otrzymać 6-7 iniekcji choć oczywiście istnieją różnice indywidualne. Natomiast w drugim i kolejnych latach należy średnio podać nie mniej niż 3-4 iniekcje.

W przypadku braku spodziewanej reakcji na leczenie anti-VEGF po kilku pierwszych iniekcjach należy uwzględ-

nić następujące sytuacje kliniczne: późną odpowiedź (grupa tzw. late responders), przewagę zmian bliznowatych (także cewek, cyst zwyrodnieniowych) oraz błędną diagnozę. Po 5–6 iniekcjach tego samego leku i braku odpowiedniej reakcji na terapię można rozważyć zmianę leku na inny preparat z grupy anty-VEGF tzw. switch, choć poprawa anatomiczna w tych przypadkach najczęściej nie wiąże się ze zwiększoną ostrością wzroku. Podczas leczenia jednego oka nie można zapominać o kontrolach drugiego oka, ponieważ wystąpienie MNV w jednym oku zwiększa ryzyko wystąpienia neowaskularyzacji w oku towarzyszącym.

VI. WARUNKI PODAWANIA INIEKCJI

Iniekcje wykonuje się w warunkach pełnej aseptyki, Podczas wykonywania iniekcji doszkliskowych obowiązują: chirurgiczne mycie rąk, jednorazowe sterylne rękawiczki, fartuch oraz maska chirurgiczna. Zabieg przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym. Najczęściej stosowanym środkiem jest roztwór proksymetakainy (Alcaine) w kroplach, który należy aplikować do worka spojówkowego kilkakrotnie, rozpoczynając około 15 min przed zabiegiem. Do odkażenia pola operacyjnego najczęściej stosuje się roztwór powidonu jodowanego (na skórę roztwór 10-procentowego, do worka spojówkowego roztworu 5-procentowego; w obu przypadkach preparat należy pozostawić na 60 s na odkażanej powierzchni).

Do wykonania zabiegu należy przygotować: opakowanie leku, sterylną igłę 30G o długości do 12–13 mm, sterylne narzędzia: rozwórkę, nożyczki, pęsetkę, cyrkiel, patyczek z watą bawełnianą, sterylne obłożenie umożliwiające zabezpieczenie brzegów powiek folią (obecnie dostępne są gotowe zestawy zawierające także przezroczystą osłonkę na oko, którą przykleja się po zabiegu). Nie ma potrzeby rutynowego stosowania mikroskopu. Zaleca się ograniczenie rozmów do minimum ze względu na możliwość wydostawania się bakterii z jamy ustnej.

Iglę należy wprowadzić prostopadle przez twardówkę w odległości od 3,75 do 4 mm od rąbka w przypadku oczu fakijnych i 3,5 mm w przypadku oczu psuedofakijnych i afakijnych – unikając południka poziomego (tzn. godziny 3.00 i 9.00 ze względu na możliwość uszkodzenia naczyń rzęskowych) oraz miejsc, gdzie były wykonywane poprzednie iniekcje. Należy omijać blizny, ścieńczenia twardówki czy okolice operacji przetokowych. Iglą powinna być prowadzona w kierunku geometrycznego środka gałki ocznej. Bezpośrednio po wstrzyknięciu leku do ciała szklistego należy monitorować chorego i sprawdzić, czy nie doszło do zamknięcia tętnicy środkowej siatkówki w wyniku wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego. W przypadku utraty poczucia światła bezpośrednio po iniekcji należy wykonać paracentezę komory przedniej. Oko po iniekcji można pozostawić bez opatrunku lub zabezpieczyć osłonką na czas transportu. Zalecany jest pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego około 30 minut po iniekcji szczególnie u pacjentów z jaskrą oraz w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych lub pogorszenia widzenia. Nie zaleca się rutynowego podawania antybiotyków oraz leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe przed i po iniekcji.

Zazwyczaj zaleca się kolejną kontrolę okulistyczną (zwykle połączoną z monitorowaniem efektów leczenia w OCT) po miesiącu ale lekarz może zalecić wcześniejszą wizytę w uzasadnionych przypadkach. Pacjenta należy poinformować, że w przypadku pogorszenia widzenia, pojawieniu się mętów, światłowstrętu, silnego bólu, dużego zaczerwienienia powinien się on niezwłocznie zgłosić na badanie okulistyczne.

VII. POSTĘPOWANIE PRZY PODEJRZENIU ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

Zapalenie wnętrza gałki ocznej wymaga intensywnego leczenia obejmującego podawanie antybiotyków do komory ciała szklistego i/lub witrektomię w zależności od stanu klinicznego