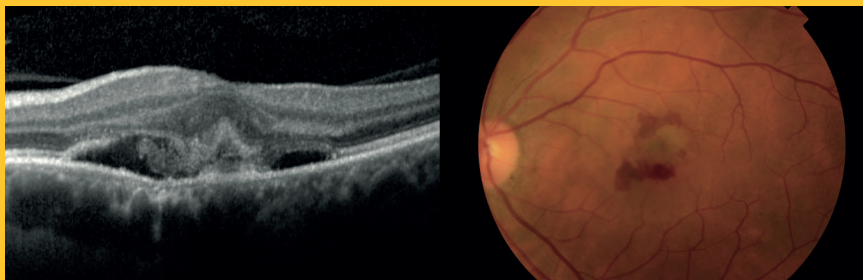


Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos (AGDD) gydymo metodika*



* Parengė Lietuvos akių gydytojų draugijos tinklainės ligų specialistai prof. V. J. Balčiūnienė, doc. A. Cimbalas, doc. D. Buteikienė, gyd. J. Kazlauskaitė, gyd. A. Varoniukaitė.

2024 m.

AGDD – amžinės geltonosios dėmės degeneracija
KEAF inhibitoriai – kraujagyslių endotelio augimo faktorių inhibitoriai
FA – fluorescentinė angiografija
GNV – gyslainės neovaskuliarizacija
nAGDD – neovaskulinės amžinės geltonosios dėmės degeneracijos
OKT – optinė koherentinė angiografija
OKT-A – optinės koherentinės tomografija angiografija
RA – regos aštrumas
RND – regos nervo diskas
TPE – tinklainės pigmentinis epitelis

Įvadas

Amžinės geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) – tinklainės geltonosios dėmės susirgimas, dažniausiai kliniškai pasireiškiantis asmenims vyresniems nei 50 metų. AGDD yra trečia aklumo priežastis pasaulyje ir pirma išsivysčiusiose šalyse. Ankstyvose AGDD stadijose po tinklainės pigmentiniu epiteliumi (TPE) ir Brucho membrana pradeda kauptis lipidų sankaupos, atsiranda drūzos, o TPE ląstelių morfologiniai pokyčiai pasireiškia kaip hiper- ar hipopigmentacija geltonojoje dėmėje. Kai kuriems žmonėms liga vystosi lėtai, bet kartais ji gali progresuoti ir labai greitai. Vėlyvoji AGDD gali būti dviejų formų – neovaskulinė (eksudacinė, šlapia) ir atrofinė (sausą), abi jos sukelia žymų regėjimo pablogėjimą. Neovaskulinė amžinė geltonosios dėmės degeneracija (nAGDD) pasireiškia naujadarių kraujagyslių augimu iš gyslainės per Brucho membraną po pigmentiniu epiteliumi ar neurosensorine tinklaine.

AGDD klasifikacija

1 lentelė. AGDD klasifikacija

AGDD stadija	Tinklainėje nustatomi požymiai
Pradinė AGDD	<ul style="list-style-type: none">• Pavienės vidutinio dydžio drūzos• Pigmentiniai pakitimai
Vidutinė AGDD	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 1 didelė ir/ar daugybinės vidutinės drūzos• Geografinė atrofija nesiekianti fovea
Vėlyvoji AGDD <ul style="list-style-type: none">• Geografinė atrofija• Neovaskulinė AGDD	<ul style="list-style-type: none">• Geografinė atrofija apimanti fovea• GNV• TPE plyšimas• Disciforminis randas

AGDD stebėjimo ir gydymo rekomendacijos

2 lentelė. AGDD stebėjimo ir gydymo algoritmas

AGDD stadija	Rekomenduojamas gydymas	Stebėjimo rekomendacijos
<ul style="list-style-type: none">• Nėra klinikinių AGDD požymių• Ankstyvoji AGDD (AREDS kategorija 2)• Pažengusi abiejų akių AGDD (geografinė atrofija arba disciforminis randas)	Gydymas netaikomas	Kai nėra simptomų, stebėjimas kas 6–24 mėnesius, o atsiradus GNV požymiams neatidėliotina oftalmologo konsultacija (OKT ir/ar FA, OKT-A)
<ul style="list-style-type: none">• Vidutinė AGDD (AREDS kategorija 3)• Toli pažengusi vienos akies AGDD (AREDS kategorija 4)	AREDS rekomenduojami antioksidantai ir maisto papildai	Kai nėra simptomų, stebėjimas kas 6–12 mėnesių, o atsiradus GNV požymiams neatidėliotina oftalmologo konsultacija (OKT ir/ar FA, OKT-A)

Neovaskulinė AGDD atitinkanti vaisto skyrimo sąlygas	KEAF inhibitoriai: Afliberceptum	Gydymas pradedamas 3 įvadinėmis injekcijomis kas 1 mėn., po to – kas 2 mėn. Vėliau gydytojas nustato būklės stebėjimo ir injekcijų skyrimo intervalus, atsižvelgdamas į ligos aktyvumą, skirdamas gydymą pagal poreikio („pro renata“) arba intervalų tarp injekcijų ilginimo („treat-and-extend“) schemas.
	Ranibizumabum	Kasmėnesinės injekcijos 3 ar daugiau mėnesių iš eilės. Vėliau gydytojas nustato būklės stebėjimo ir injekcijų skyrimo intervalus, atsižvelgdamas į ligos aktyvumą, skirdamas gydymą pagal poreikio („pro renata“) arba intervalų tarp injekcijų ilginimo („treat-and-extend“) schemas.
	Brolucizumabum	Gydymas pradedamas 3 įvadinėmis injekcijomis kas 1 mėn. Ligos aktyvumą rekomenduojama vertinti praėjus 16 savaičių nuo gydymo pradžios. Pasirinkus kitą būdą, pirmosios 2 dozės gali būti leidžiamos kas 6 savaites. Ligos aktyvumą rekomenduojama vertinti praėjus 12 savaičių nuo gydymo pradžios. 12-ąją savaitę galima suleisti trečiąją dozę, atsižvelgiant į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regėjimo aštrumą ir (arba) anatominius rodmenis.
	Faricimabum	Gydymas pradedamas 4 įvadinėmis dozėmis, kas mėnesį. Vėliau, po 20 ir (arba) 24 savaičių nuo gydymo pradžios, rekomenduojama įvertinti ligos aktyvumą, remiantis paciento anatominiiais ir (arba) regos rodmenimis, kad būtų galima individualizuoti gydymą. Pacientams, kuriems nenustatoma aktyvi liga, reikėtų apsvarstyti faricimabo skyrimą kas 16 savaičių (kas 4 mėnesius). Jeigu pacientui nustatoma aktyvi liga, reikėtų apsvarstyti gydymo skyrimą kas 8 savaites (kas 2 mėnesius) arba kas 12 savaičių (kas 3 mėnesius)
Neovaskulinė AGDD neatitinkanti vaisto skyrimo sąlygų	Bevacizumabum*	Gydymas tęsiamas kol yra aktyvumo požymiai.

* Nėra registruotų indikacijų akių ligoms gydyti, gydymas pagrįstas individualiu susitarimu tarp gydytojo ir paciento, tačiau rekomenduojama atsižvelgti į klinikinius tyrimus, kuriuose tirtas vaisto, leidžiamo į stiklakūnį efektyvumas.

Neovaskulinės AGDD gydymo KEAF inhibitoriais pradžios, gydymo tęsimo ir gydymo keitimo, bei nutraukimo kriterijai

1. Neovaskulinės AGDD gydymas pradedamas, jei nustatomas bent vienas iš šių kriterijų:

- gyslainės neovaskuliarizacijos (toliau – GNV) atsiradimas, jei anksčiau ji nebuvo įtarta ar nustatyta;
- naujų kraujosruvų ir (ar) skysčio tinklainėje (intraretininio, subretininio ar po TPE) nustatymas;
- nesenas regos pablogėjimas (jis turi būti dokumentuotas), kai yra GNV (regėjimo aštrumas po korekcijos – ne mažesnis kaip 0,1);
- GNV padidėjimas, palyginti su jos dydžiu, nustatytu per ankstesnijį apsilankymą pas gydytoją specialistą;
- nėra struktūrinio fibrozino pažeidimo geltonosios dėmės centre (fovea);
- GNV pažeidimo plotas ne didesnis kaip 12 regos nervo disko (toliau – RND) diametru;
- GNV sudaro ne mažiau kaip pusę dėl degeneracijos pakenkto tinklainės ploto.

2. Neovaskulinės AGDD gydymas KEAF inhibitorių injekcijomis į stiklakūnį netaikomas, jei yra (bent vienas iš jų):

- nustatomas negrįžtamas struktūrinis pakenkimas centrinės tinklainės srityje;
- pažeidimo ploto skersmeniui viršijant 12 RND diametru;
- regos aštrumui (toliau – RA) esant mažiau nei 0,04;
- įtariamas jautrumas vaistiniam preparatui.

3. Neovaskulinės AGDD gydymo tęsimo kriterijai

Po įsotinimo dozių gydymas KEAF inhibitorių injekcijomis į stiklakūnį turi būti tęsiamas, gydant pagal poreikį arba taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo režimus (aprašytus preparatų charakteristikos santraukoje), jei:

- nustatomas ar išlaikomas funkcinis ir (ar) morfologinis ligos atsakas į pakartotinį gydymą;
- nėra kontraindikacijų tęsti gydymą.

jei nustatomi ligos aktyvumo požymiai:

- intraretininio, subretininio ar sub-TPE skysčio ir/ar kraujosruvų nustatymas kliniškai ir/ar OKT būdu;
- didėjančio pažeidimo nustatymas morfologiškai FA ar OKT-A būdu;
- regos pablogėjimas.

4. Laikinas neovaskulinės AGDD gydymo nutraukimas:

- gydymas laikinai nutraukiamas pasiekus 12 savaičių (ranibizumabas) intervalą arba 16 savaičių (afliberceptas) intervalą tarp injekcijų ir jeigu nefiksuojami ligos aktyvumo požymiai;
- OKT nestebima intraretininio, liekamojo subretininio (> 200 mikronų) ar dinamiško skysčio po TPE;
- neatsiranda kraujosruvų makuloje;
- nėra RA pablogėjimo;
- gydymas nutraukiamas mažiausiai 3 mėn. jei pacientas patyrė miokardo infarktą arba insultą.

Buvo nustatytas vienas ar daugiau nepageidaujamų reiškinių, susijusių su injekcijos į stiklakūnį procedūra:

- endoftalmitas;
- tinklainės atšokimas;
- sunkus nekontroliuojamas uveitas;
- besitęsianti periokulinė infekcija;
- kitos akių komplikacijos, susijusios su vaistu ar injekcijos procedūra.

5. Visiškas neovaskulinės AGDD gydymo nutraukimas esant bent vienam iš kriterijų:

- išsivysčius negrįžtamiems morfologiniams pakitimams centrinės tinklainės srityje – fibrozei, atrofijai, išreikštam cistiniam paburkimui;
- pažeidimo ploto skersmeniui viršijant 12 RND diametru ar RA mažiau 0,04 (aklumas su regėjimo likučiu pasiekus geriausio gydymo rezultatą);
- per tris mėnesius kas mėnesį atliekant injekcijas į stiklakūnį didėja pažeidimo plotas;
- progresuoja GNV aktyvumo požymiai – naujos kraujosruvos ar eksudatai;
- nustatytas ar įtariamas jautrumas vaistui.

6. Neovaskulinės AGDD gydymo KEAF inhibitoriais pasirinkimo ir keitimo kriterijai, jei yra (bent vienas iš jų):

Gydantis gydytojas sprendžia, kuris vaistas (afliberceptas, ranibizumabas, brolocizumabas ar faricimabas) labiausiai tinka konkrečiam pacientui tiek pradedant, tiek tęsiant gydymą.

Jei reikia – KEAF inhibitoriai gali būti keičiami vienas kitu, kai:

1. Taikant optimalų gydymą pirmuoju KEAF inhibitoriumi negaunamas klinikinis atsakas, tuomet gydymą rekomenduojama keisti pagal šiuos kriterijus:
 - 1.1. Nesant atsako po 3 įvadinių injekcijų (4-ą mėnesį);
 - 1.2. Regėjimo aštrumo (RA) pablogėjimas ≥ 5 raidės;
 - 1.3. OKT makulos edemos padidėjimas centre > 100 mikronų arba pažeidimo ploto padidėjimas fluorescencinėje angiografijoje;
2. Nesant galimybių pailginti gydymo intervalus > 8 savaičių (įrodyta, kad pacientams su ilgesniais gydymo intervalais antrais metais buvo didesnė tikimybė išvengti nuolatinio gydymo vėlesniais metais);
3. Gydymas pirmu pasirinktuoju vaistu negali būti tęsiamas, pvz. dėl alergijos;
4. Vaisto keitimas dar potencialiai gali pagerinti regėjimo aštrumą.

KEAF inhibitoriai afliberceptas, ranibizumabas, brolocizumabas ar faricimabas gali būti taikomi tiek pradiniam, tiek tęstiniam neovaskulinės AGDD gydymui. Nedidelei daliai pacientų, siekiant optimizuoti gydymą, gali tekti naudoti vaistus pakaitomis.

7. Kitos aplinkybės, lemiančios neovaskulinės AGDD gydymo būdo pasirinkimą

Abipusė neovaskulinė GNV:

galima gydyti abi akis tuo pat metu afliberceptu, ranibizumabu, brolucizumabu ar faricimabu naudojant skirtingus vaisto flakonus ir instrumentus atskirai kiekvienai akiai. Šiuo atveju abi akys turėtų būti gydomos tuo pačiu vaistu, kad atsiradus nepageidaujamiems reiškiniams būtų galima žinoti jo priežastį.

Dominuojantis hemoraginis pakenkimas:

foveos kraujosruva ar kraujosruva, užimanti daugiau nei 50 proc. viso GNV ploto, nėra kontraindikacija gydyti afliberceptu ar ranibizumabu.

Intraokulinė chirurgija:

jei ligoniui yra nustatyta neovaskulinė AGDD ir katarakta, pirmiau gydoma AGDD, o vėliau atliekama kataraktos operacija, jei tai netrukdo AGDD stebėjimui ir diagnostikai. Jei GNVM nustatoma po intraokulinės operacijos, gydymas KEAF inhibitoriais turi būti pradėtas nedelsiant, tačiau reikia atkreipti dėmesį į intraokulinį pjūvį.

Šaltiniai

1. The Royal College of Ophthalmologists. Intravitreal Injection Therapy. 2018. <https://curriculum.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2018/02/Intravitreal-Injection-Therapy-August-2018-2.pdf>.
2. Han X, Chen Y, Gordon I, Safi S, Lingham G, Evans J, Keel S, He M. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmic Epidemiol.* 2023 Jun;30(3):213-220. doi: 10.1080/09286586.2022.2059812. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35417274.
3. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. Christina J. Flaxel, MD, Ron A. Adelman, MD, MPH, MBA, FACS, Steven T. Bailey, MD, Jennifer I. Lim, MD Published: September 25, 2019 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.024>
4. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, Gonzalez S, Feuer WJ, Lin RC, Lalwani GA, Nguyen JK, Kumar G. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006 May-Jun;26(5):495-511. doi: 10.1097/01.iae.0000225766.75009.3a. PMID: 16770255.
5. CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011 May 19;364(20):1897-908. doi: 10.1056/NEJMoa1102673. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21526923; PMCID: PMC3157322.
6. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, Pecheur FL, McAllister IL. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2019 Apr 1;137(4):372-379. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.6776. PMID: 30676617; PMCID: PMC6459213.
7. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012 Dec;119(12):2537-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: *Ophthalmology.* 2013 Jan;120(1):209-10. PMID: 23084240.
8. Teo KYC, Nguyen V, O'Toole L, Daien V, Sanchez-Monroy J, Ricci F, Ponsioen TL, Morros HB, Cheung CMG, Arnold JJ, Barthelmes D, Gillies MC. Longer treatment intervals are associated with reduced treatment persistence in neovascular age related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2023 Feb;37(3):467-473. doi: 10.1038/s41433-022-01957-z. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35140329; PMCID: PMC9905488.
9. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying GS. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2020 Jan;127(1):P1-P65. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.024. Epub 2019 Sep 25. Erratum in: *Ophthalmology.* 2020 Sep;127(9):1279. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.048. PMID: 31757502.